

**UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**EFEITOS DA CETAMINA RACÊMICA OU CETAMINA S(+) EM  
CADELAS PRÉ-MEDICADAS COM ACEPROMAZINA E MORFINA E  
SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA SOB ANESTESIA COM  
ISOFLURANO**

**THAIS FERES BRESSAN**

**VILA VELHA**  
**MARÇO / 2013**

**UNIVERSIDADE VILA VELHA – ES**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**EFEITOS DA CETAMINA RACÊMICA OU CETAMINA S(+) EM  
CADELAS PRÉ-MEDICADAS COM ACEPROMAZINA E MORFINA E  
SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA SOB ANESTESIA COM  
ISOFLURANO**

Dissertação apresentada a Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção grau de Mestre em Ciência Animal.

**THAIS FERES BRESSAN**

**VILA VELHA**  
**MARÇO / 2013**

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central /UVV-ES

B843e Bressan, Thais Feres.  
Efeitos da cetamina racêmica ou cetamina S(+) em cadelas pré-medicadas com acepromazina e morfina e submetidas à ovariectomia sob anestesia com isoflurano. – 2013.  
78 f. : il.

Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.  
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Vila Velha, 2013.  
Inclui bibliografias.

1. Anestesia Veterinária 2. Cão 3. Anestésicos 4. Medicamentos Veterinários I. Monteiro, Eduardo Raposo. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.7089796

**THAIS FERES BRESSAN**

**EFEITOS DA CETAMINA RACÊMICA OU CETAMINA S(+) EM  
CADELAS PRÉ-MEDICADAS COM ACEPROMAZINA E MORFINA E  
SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA SOB ANESTESIA COM  
ISOFLURANO**

Dissertação apresentada a Universidade de Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, para a obtenção grau de Mestre em Ciência Animal.

Aprovada em 14 de março de 2013.

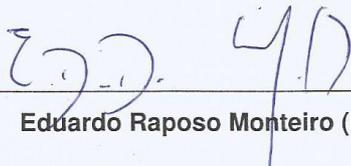
Banca Examinadora:



**Daniela Campagnol (UVV)**



**Suzane Lilian Beier (UFMG)**



**Eduardo Raposo Monteiro (UVV) (Orientador)**

## DEDICATÓRIA

*Ao Vovô Antônio, a Vovó Thereza e a Vovó Ivete pelo exemplo de vida e perseverança visando sempre o crescimento. Obrigado por tornarem os meus sonhos possíveis e mais divertidos!*

*Aos meus pais Marcelo e Rita, aos meus irmãos Marcelinho e Flávia e a minha cadela Capitu, pelo amor, carinho e apoio incondicional. Vocês são únicos!*

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro por mais uma vez me aceitar como orientada e desempenhar este papel com tamanha destreza e dedicação, participando de maneira ativa na minha formação e tornando-se o melhor exemplo de profissional médico veterinário. Obrigado pelos conselhos, pelos conhecimentos transmitidos, pelos puxões de orelha, pelos roteiros para ajudar a escrever a dissertação e por sua amizade. Tenho orgulho de seguir seus passos!

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo Programa de Suporte à Pós-Graduação de Instituições de Ensino Particular (PROSUP) que forneceu a bolsa de estudo durante o período do mestrado, sem a qual não seria possível a realização do mestrado;

À minha fiel escudeira e grande amiga Karina Coelho Izidoro por todas as vezes que rimos e choramos juntas, por todas as vezes que nos desesperamos juntas e por toda ajuda e companheirismo durante todo o mestrado. Você foi imprescindível nessa minha conquista!

À melhor cirurgiã de ovariectomia do mundo, Prof. Dr. Betânia Souza Monteiro por todas as cirurgias feitas com o maior bom humor e a maior gentileza. Obrigado por tornar o centro cirúrgico um lugar mais divertido e descontraído. Obrigado por sua amizade, por seus conselhos e por confiar em mim sempre!

À minha coorientadora Prof. Dr. Daniela Campagnol pela amizade, pelos puxões de orelha, pelas dicas e por todo o conhecimento anestésico transmitido;

Ao prof. M.sc. Leandro Abreu da Fonseca e ao técnico do laboratório clínico Fábio por colaborarem nas realizações dos procedimentos laboratoriais e ao estagiário do laboratório clínico Vinicius Vaneli Fardin, pela ajuda nas dosagens de glicemia;

À Instituição de Ensino Superior Universidade Vila Velha e aos coordenadores do curso de Medicina Veterinária por permitirem a utilização das instalações do hospital veterinário para realização da fase experimental do projeto;

À prof. Dr. Tatiana Champion por ceder, gentilmente, o TEB para realização do eletrocardiograma das cadelas, e por todo apoio e incentivo;

À prof. Dr. Lukiya Silva Campos Favarato por ajudar no processo para dosagem do cortisol sérico;

Ao estatístico Guilherme Vasconcellos Brandão por conseguir desvendar a curva sigmoide tão esperada;

À Deizoca não apenas pela amizade verdadeira que fizemos durante esse anos de convivência, mas também por agendar de maneira tão eficiente as cadelas utilizadas no projeto, assim como a Sabrina, obrigado por saber de cor-e-salteado os horários da minha agenda;

Ao Robinho por todas as bandejas de “cirurgia de projeto OH” que foram montadas e a Terezinha por todas as roupinhas pós-cirúrgicas feitas para cadelas dos projetos;

Aos estagiários da cirurgia e da anestesiologia que sempre estiveram de prontidão, e com muita boa vontade para ajudar, em especial ao Thiago Rabello, Clarissa Rangel Simões, Flavia Bitti, Jader Caíque Aschauer, Liz Saraiva e Juliana Barros.

Aos residentes do hospital veterinário do ano de 2011 e 2012 pela ajuda para realização do projeto, amizade e companheirismo durante o período do mestrado;

A todos os professores que fizeram parte da minha formação de médica veterinária e que acreditaram no meu potencial;

Aos meus amigos veterinários Karine Quadros Araújo e Franco Fiorin Araújo, Sabrina Veiga Costa e Marcio Figueiredo Gonçalves, Perla Akiyama, Leonardo Lyra Lyrio e Evandro Neto, Natália Signorelli Maciel, Renata Conti, Fernanda Lemos, Úrsula Guberman, Júlia da Penha Picolli e João Paulo Souza, pelas dicas, conselhos e apoio durante toda minha formação acadêmica;

Às meninas da limpeza do hospital do veterinário em especial a Sandroca e a Lurdinha, por estarem sempre prontas para arrumar toda a bagunça deixada;

Aos proprietários das as cadelas por permitirem, gentilmente, a participação das mesmas no projeto de pesquisa. E especialmente a todas as cadelas por tonarem a realização do projeto possível e por serem tão amáveis durante o experimento;

Às minhas amigas-irmãs Adri, Ju, Laris, Lívia, Lu e Paulinha por estarem ao meu lado em todos os momentos e ouvirem minhas lamentações sempre me colando para frente;

E em especial a Deus por ter colocado cada uma dessas pessoas em minha vida, tornando o mestrado mais agradável, divertido e fácil!

## RESUMO

BRESSAN, Thais Feres, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, março de 2013.

**Efeitos da cetamina racêmica ou cetamina S(+)** em cadelas pré-medizadas com acepromazina e morfina e submetidas à ovariectomia sob anestesia com isoflurano. Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

O efeito da administração de cetamina racêmica e de cetamina S(+) sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano ( $CAM_{ISO}$ ) foi avaliado em 23 cadelas híidas submetidas à ovariectomia (OH). Os animais receberam acepromazina (0,02 mg/kg, IM) e morfina (0,5 mg/kg IM) como medicação pré-anestésica e propofol ( $4,3 \pm 0,9$  mg/kg) como indutor da anestesia. A manutenção foi realizada com isoflurano em oxigênio, administrado com um vaporizador calibrado. Os animais foram distribuídos aleatoriamente entre os grupos CR (n = 10) que recebeu cetamina racêmica (3 mg/kg, IM) e o grupo CS (n = 13) que recebeu cetamina S(+) (3 mg/kg, IM), quinze minutos antes do estímulo nociceptivo. A  $CAM_{ISO}$  foi determinada de acordo com o método “up-and-down” proposto por Dixon (1965), que utiliza a incisão cirúrgica da pele como estímulo nociceptivo. O valor da  $CAM_{ISO}$  do CR foi de  $0,50 \pm 0,08\%$  e do CS,  $0,33 \pm 0,10\%$  ( $P = 0,0017$ ). Numa segunda etapa, foram avaliadas as respostas neuroendócrinas ao estímulo cirúrgico e a dor pós-operatória em 16 cadelas híidas (CR n = 8; CS n = 8) submetidas à OH empregando a mesma técnica anestésica dos grupos CR e CS. Nos grupos CR e CS a concentração expirada de isoflurano ( $ET_{ISO}$ ) foi mantida em 1,6% e 1,2% respectivamente. O tratamento experimental (CR ou CS) foi administrado quinze minutos antes do início da OH. A frequência cardíaca (FC) e as pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) foram mensuradas em 8 momentos durante a OH e a dor pós-operatória foi avaliada utilizando a escala de Glasgow modificada (variação de 0 a 10 pontos) durante seis horas após a extubação e em caso de pontuação acima de 3,5 foi realizado o resgate com morfina (0,3 mg/kg, IM). A concentração de glicose plasmática e de cortisol sérico foram mensurados antes do início, durante e duas horas após a cirurgia. Nos dois grupos observou-se aumento significativo em relação ao Basal de todas as variáveis cardiovasculares ao

longo do tempo. Nos grupos CR e CS, os aumentos máximos das variáveis cardiovasculares em relação ao Basal foram respectivamente 30% e 44% na FC, 92% e 119% na PAS, 160% e 162% na PAM e 192% e 212% na PAD. O escore de dor aumentou em relação ao Basal decorridas 1 e 2 horas no grupo CR e uma hora após a extubação no grupo CS e o resgate analgésico foi administrado em um animal deste grupo. Não houve diferença significativa entre os grupos nos valores de glicemia e cortisol. A glicemia foi significativamente maior do que o Basal nos dois grupos durante a OH e 2 horas após. O cortisol foi significativamente maior do que o Basal durante a OH nos dois grupos e 2 horas após no grupo CR. A administração intramuscular da cetamina racêmica ou cetamina S(+), quinze minutos antes do estímulo nociceptivo reduz a  $CAM_{ISO}$  em cães, sendo o valor da  $CAM_{ISO}$  com cetamina S(+) menor do que como cetamina racêmica. A administração de cetamina racêmica e de cetamina S(+) não é capaz de abolir o aumento da resposta cardiovascular, da glicemia e do cortisol frente ao estímulo nociceptivo da OH, mas é eficiente no controle da dor pós-operatória durante seis horas em cadelas submetidas à OH.

**Palavras-chave:** anestesia balanceada, anestésico dissociativo, analgesia, nocicepção, cães.

## ABSTRACT

BRESSAN, Thais Feres, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, march 2013.

**Effects of racemic ketamine or S(+)-ketamine in dogs premedicated with acepromazine and morphine that underwent ovariohysterectomy under isoflurane anesthesia.** Leader: Eduardo Raposo Monteiro.

The effect of intramuscular administration of racemic ketamine and S(+)-ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane ( $MAC_{ISO}$ ) was evaluated in 23 healthy bitches undergoing ovariohysterectomy (OH). The animals received acepromazine (0.02 mg/kg, IM) and morphine (0.5 mg/kg, IM) as premedication and propofol ( $4.3 \pm 0.9$  mg/kg) to induce anesthesia. Maintenance of anesthesia was carried out with isoflurane in oxygen administered by a precision vaporizer. Animals were randomly allocated into two groups: RK (n=10), racemic ketamine (3 mg/kg, IM), and SK (n=13) S(+)-ketamine (3 mg/kg, IM). The experimental treatment was administered fifteen minutes before the nociceptive stimulus. The  $MAC_{ISO}$  was determined according to the Dixon's up-and-down method, which uses the skin incision as the nociceptive stimulus. The  $MAC_{ISO}$  in the RK and SK groups were  $0.50 \pm 0.08\%$  and  $0.33 \pm 0.10\%$ , respectively ( $P = 0.0017$ ). In a second set of experiments, the neuroendocrine responses to surgical stimulation and postoperative pain were assessed in 16 healthy female dogs undergoing OH which were randomly allocated to groups RK and SK (n=8 per group). The end-tidal isoflurane concentration was maintained at 1.6% and 1.2% in groups RK and SK, respectively. The experimental treatment was given fifteen minutes before the beginning of the OH. Heart rate (HR) and invasive systolic, mean and diastolic blood pressures (SAP, MAP and DAP) were measured before (baseline - BL) and at eight time points during surgery whereas postoperative pain was assessed using the modified Glasgow scale (range 0-10 points) for six hours after extubation. Rescue analgesia (morphine, 0.3 mg/kg) was administered when pain score was  $>3.5$ . Plasma glucose and serum cortisol levels were measured before the start, during surgery and two hours after extubation. In both groups, there was a significant increase from BL in all cardiovascular variables over time. The maximum increases in RK and SK groups, in relation to BL, were respectively 30% and 44% for HR, 92% and 119% for SAP, 160% and 162% for MAP and 192% and 212% for DAP. Pain scores increased from BL within 1 and 2 hours after extubation in RK and at 1 hour in SK. Rescue analgesia

was administered to one dog in SK. There was no significant difference between the groups in blood glucose and cortisol. Blood glucose was significantly higher than BL in both groups during OH and at 2 hours. Cortisol was significantly higher than BL during the OH in two groups and at 2 hours in the RK group. Intramuscular administration of RK or SK fifteen minutes before the nociceptive stimulus in dogs reduces the  $MAC_{ISO}$ , and the MAC value is lower after SK than RK. The administration of RK and SK is not able to abolish the increase in cardiovascular variables, blood glucose and cortisol levels in response to nociceptive stimulation during OH, but is effective in controlling postoperative pain for six hours in dogs that underwent OH.

**Keywords:** balanced anesthesia, dissociative anesthetic, analgesia, nociception, dogs.

## SUMÁRIO

### RESUMO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	3
<i>Anestesia inalatória</i> .....	3
<i>Concentração alveolar mínima</i> .....	4
<i>Metodologia para determinação da CAM</i> .....	4
<i>Fatores que interferem na CAM dos halogenados</i> .....	6
<i>Determinação da CAM utilizando outras formas de resposta</i> .....	7
<i>Anestésicos Dissociativos</i> .....	7
<i>Cetamina</i> .....	8
<i>Farmacocinética da cetamina</i> .....	8
<i>Mecanismo de ação da cetamina</i> .....	9
<i>Farmacodinâmica</i> .....	11
<i>Anestesia balanceada utilizando a cetamina - Efeito da cetamina sobre a CAM</i> ..	11
<i>Efeito da cetamina sobre a glicemia e o cortisol</i> .....	13
<b>CAPITULO 1</b> .....	15
<b>OBJETIVOS</b> .....	16
<b>HIPÓTESE</b> .....	17
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	18
<i>Animais</i> .....	18
<i>Preparo e Instrumentação</i> .....	18
<i>Grupos experimentais</i> .....	19
<i>Determinação da CAM<sub>ISO</sub></i> .....	20
<i>Registro das variáveis mensuradas</i> .....	21
<i>Análise estatística</i> .....	21
<b>RESULTADOS</b> .....	23
<b>DISCUSSÃO</b> .....	27
<b>CONCLUSÃO</b> .....	32
<b>CAPITULO 2</b> .....	33
<b>OBJETIVOS</b> .....	34
<i>Gerais</i> .....	34
<i>Específicos</i> .....	34
<b>HIPÓTESES</b> .....	35
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	36
<i>Animais</i> .....	36
<i>Grupos experimentais</i> .....	36
<i>Preparo e instrumentação</i> .....	36

<i>Registro das variáveis durante o procedimento anestésico/cirúrgico</i> .....	37
<i>Tempos registrados e recuperação da anestesia</i> .....	38
<i>Coleta e processamento das amostras para dosagem de cortisol e glicemia plasmática</i> .....	38
<i>Avaliação da dor pós-operatória</i> .....	39
<i>Análise estatística</i> .....	41
<b>RESULTADOS</b> .....	42
<b>CONCLUSÕES</b> .....	59
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	60

## INTRODUÇÃO

A cirurgia de ovariectomia (OH) apresenta-se como uma alternativa para o controle populacional de cães e gatos e por isso tem se tornado uma prática rotineira na medicina veterinária. Além do controle populacional, a OH é uma ferramenta terapêutica utilizada para redução da ocorrência e tratamento de tumores da glândula mamária e de infecção uterina (Lopes et al., 2004).

De acordo com estudo anterior a dor pós-operatória causada pela OH é considerada moderada, em escala que varia de dor leve até dor intensa (Carpenter et al., 2004). Boscan et al. (2011) relataram que a CAM do sevoflurano determinada por meio da tração ovariana não diferiu significativamente daquela determinada com o pinçamento de cauda, o que sugere que este estímulo visceral pode ser comparado com um estímulo nociceptivo supramáximo, que é um estímulo cujo o incremento na sua intensidade não acarreta em maior estimulação nociceptiva (Eger et al., 1965).

A anestesia inalatória é uma prática rotineira na medicina veterinária, porque apresenta características favoráveis como rápida recuperação anestésica, a eliminação pulmonar, baixa biotransformação hepática, fornecimento constante de oxigênio (O<sub>2</sub>) e rápido ajuste do plano anestésico. Porém, o uso dos anestésicos inalatórios gera depressão cardiovascular e respiratória, principalmente quando utilizados em altas concentrações (Steffey e Howland, 1977). Outra característica desfavorável dessa classe é a ausência de propriedade analgésica (Steffey e Mama, 2007). Por essa razão, diversos estudos tem sido realizados com uso de associações de anestésicos inalatórios a fármacos com propriedade analgésica como os opioides (Simões et al., 2011; Coelho, 2013), anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) (Shih et al., 2008), anestésicos dissociativos (Slingsby e Waterman-pearson, 2000) e anestésicos locais (Carpenter et al., 2004).

A associação dos anestésicos inalatórios aos anestésicos e analgésicos, técnica conhecida como anestesia balanceada, apresenta vantagens porque reduz a concentração do halogenado utilizado e conseqüentemente seus efeitos adversos (Muir et al., 2003), proporciona analgesia transoperatória e pós-operatória (Slingsby e Waterman-pearson, 2000), reduz a resposta neuroendócrina ao estímulo nociceptivo (Fox et al., 1994).

Segundo estudos recentes, realizados no mesmo laboratório que o presente estudo, a administração da morfina na dose de 1mg/kg (IM) não se mostrou eficaz em abolir a resposta neuroendócrina em cadelas submetidas à OH (Coelho, 2013). Resultado esse que também foi observado por Simões et al (2011) que relataram a ausência de eficácia da associação da morfina (0,5 mg/kg, IM) com o acepromazina (0,02 mg/kg, IM) em cadelas submetidas à OH sob anestesia com isoflurano.

A cetamina é um anestésico dissociativo com propriedade analgésica mesmo quando utilizado em dosagens baixas (Royblat et al., 1993). Slingsby e Waterman-pearson (2000) relataram que o uso preemptivo de 2,5 mg/kg pela via intramuscular (IM) em cadelas submetidas a OH foi eficiente para o controle da dor pós-operatória. Mastrocinque e Fantoni (2003) também observaram que a associação de baixa dose de morfina IM (0,2 mg/kg) com cetamina IV (5 mg/kg) não foi suficiente para abolir o aumento do cortisol, glicemia e a dor pós-operatória em cadelas submetidas à OH. Não foram encontrados estudos na literatura consultada sobre a associação da morfina em dose intermediária (0,5 mg/kg) com a cetamina em dose subanestésica.

Para comparar os efeitos cardiovasculares de fármacos que possuem propriedades analgésicas e anestésicas associados aos anestésicos inalatórios é necessário que a anestesia ocorra em concentrações equipotentes para evitar diferentes profundidades anestésicas. Portanto, o conhecimento do percentual de redução da CAM causada pelo fármaco injetável se faz necessário para que todos os pacientes sejam anestesiados na mesma condição clínica. Embora a administração de cetamina sob a forma de infusão intravenosa contínua ter demonstrado reduzir a CAM dos halogenados de maneira dose-dependente (Pypendop et al., 2007), não foram encontrados na literatura consultada sobre os efeitos da administração intramuscular desse dissociativo sobre a CAM do isoflurano.

## REVISÃO DE LITERATURA

### *Anestesia inalatória*

A anestesia inalatória é obtida por meio da absorção do princípio ativo pelos pulmões, que conduzem o fármaco à circulação sanguínea e posteriormente ao sistema nervoso central, produzindo o estado de anestesia geral (Steffey e Mama, 2007).

Os anestésicos inalatórios, quando utilizados com cautela e segurança, apresentam vantagens, sobre os demais fármacos anestésicos gerais, como mínima biotransformação pelo fígado e eliminação basicamente pulmonar; fornecimento constante de O<sub>2</sub> e conseqüentemente melhor controle da função respiratória; rápido e fácil ajuste da profundidade anestésica; menor tempo para a recuperação anestésica, quando comparado com os anestésicos injetáveis; e menor ocorrência do acúmulo do anestésico nos tecidos (Steffey e Mama, 2007).

Apesar de apresentarem características favoráveis, os anestésicos inalatórios halogenados quando utilizados indiscriminadamente causam depressão dos sistemas cardiovascular e respiratório, podendo levar a conseqüências graves e até mesmo ao óbito (Steffey e Mama, 2007).

Atualmente existem aproximadamente 20 anestésicos inalatórios, sendo que o mais utilizado na medicina veterinária é o anestésico halogenado conhecido como isoflurano. A preferência deste anestésico inalatório sobre os demais se dá por suas propriedades clínicas mais seguras, mesmo para animais de alto risco (Steffey e Mama, 2007; Oliva e Fantoni, 2010).

O isoflurano apresenta potência anestésica relativamente alta e a recuperação anestésica e a indução são rápidas, devido ao baixo coeficiente de solubilidade sangue:gás. Outra vantagem é que apenas 0,2% do fármaco é biotransformado no fígado e eliminado pelo sistema renal, o que lhe confere também baixo potencial nefrotóxico, e a depressão cardiovascular causada pelo isoflurano é menos significativa do que a causada pelo halotano. Por fim, o isoflurano não promove sensibilização do miocárdio à ação das catecolaminas (Steffey e Mama, 2007).

Os efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular e respiratório causados pelo isoflurano são dose-dependente, assim quanto menor a concentração expirada do halogenado menos intenso são os efeitos adversos observados. Uma maneira de reduzir a ocorrência dos efeitos adversos é a utilização da técnica de anestesia balanceada, que associa aos halogenados fármacos injetáveis que promovam analgesia e/ou sedação, tais como opioides, anestésicos locais e anestésicos dissociativos (Steffey e Mama, 2007). A associação de fármacos injetáveis e anestésico inalatório resulta em sinergismo, promovendo a redução da CAM dos anestésicos halogenados e diminuindo os seus efeitos adversos (Ilkiw et al., 1999).

### *Concentração alveolar mínima*

A CAM é definida como a menor concentração do anestésico inalatório presente no alvéolo, capaz de prevenir a resposta motora grosseira a um estímulo nociceptivo supramáximo na metade da população estudada (Sttefey e Mama, 2007). Este conceito foi introduzido em 1963, por Merkel e Eger, quando pretendiam comparar a potência dos anestésicos inalatórios. A partir de então, a dose do anestésico inalatório começou a ser representada por múltiplos da CAM; por exemplo, 1,0 CAM é a concentração do halogenado que proporciona plano superficial de anestesia, 1,5 CAM resulta em plano moderado e 2,0 CAM, plano profundo (Quasha et al., 1980; Sttefey e Mama, 2007).

A CAM é o valor que permite a comparação da potência dos diferentes anestésicos inalatórios, e assim, quanto maior a CAM menor é a potência do anestésico inalatório. O conhecimento da CAM permite também comparar a potência de anestésicos/analgésicos injetáveis, pois quanto maior a redução da CAM, causada pela administração do anestésico injetável, maior a sua potência (Eger et al., 1965).

### *Metodologia para determinação da CAM*

A determinação da CAM pela maneira clássica requer que três requisitos sejam respeitados: estímulo nociceptivo padronizado; resposta motora bem definida e a utilização de concentração expirada do halogenado em equilíbrio entre o ar alveolar, o sangue arterial e o sistema nervoso central (Quasha et al. 1980; Sonner, 2002).

A CAM normalmente é determinada utilizando-se o estímulo nociceptivo supramáximo. O estímulo supramáximo é caracterizado como aquele cujo aumento em sua intensidade, não resulta em incremento na estimulação nociceptiva. Em cães, os estímulos considerados supramáximos são o pinçamento da cauda ou do interdígito, ou a estimulação elétrica da mucosa gengival ou dos membros utilizando voltagem de 30 a 50V (Valverde et al., 2003). Durante a realização do estímulo nociceptivo, é observada a resposta motora do animal, que é considerada positiva quando há movimentação grosseira da cabeça e/ou dos membros. Por outro lado, não são consideradas respostas positivas o aumento do valor das variáveis cardiovasculares e da frequência respiratória, tosse, deglutição ou mastigação (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980).

Após um período de equilíbrio de pelo menos 15 minutos com a concentração expirada do halogenado pré-determinada, procede-se à realização do estímulo nociceptivo. Em caso de resposta inicial positiva, a concentração expirada é aumentada em 0,1-0,2%, sendo mantida por pelo menos 15 minutos para atingir novo equilíbrio, após o qual a estimulação nociceptiva é repetida (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980; Muir et al., 2003). O aumento da concentração expirada do halogenado ocorre até que uma resposta negativa seja obtida, a partir do qual a concentração é reduzida em 0,1% para confirmar a resposta positiva. Caso a resposta inicial seja negativa frente ao estímulo nociceptivo, o experimento é conduzido da maneira reversa até que ocorra uma resposta positiva. A CAM de um indivíduo é calculada pela média aritmética da menor concentração expirada que previniu a resposta positiva e a maior concentração expirada que permitiu a resposta positiva (Valverde et al., 2003). Já a CAM da população é calculada pela média aritmética dos valores de CAM de todos os indivíduos de uma amostra da população (Quasha et al., 1980).

Outra maneira de determinar a CAM de um anestésico inalatório baseada na resposta motora é por meio do modelo “up-and-down” proposto por Dixon (1965). Neste modelo de estudo é necessário um maior número de animais do que no modelo clássico. Essa metodologia permite utilizar animais provenientes da rotina clínica, que nesse caso receberão o estímulo nociceptivo apenas uma vez, o qual consistirá na incisão de pele e uma única concentração anestésica será testada em cada animal. De acordo com o método de Dixon, a CAM é calculada como a  $DE_{50}$  de uma curva de dose x resposta quantal obtida das respostas de todos os animais ao estímulo nociceptivo com as respectivas concentrações anestésicas testadas. Uma

modificação no cálculo da CAM pelo método de Dixon foi proposta em estudos mais recentes (Paul e Fisher, 2001; Sonner, 2002; Aguado et al., 2011). De acordo com esses estudos, o valor da CAM da população é calculado pela média aritmética de quatro ou mais pares de indivíduos, sendo cada par composto por um animal com resposta positiva e outro com resposta negativa, consecutivamente. Apesar da modificação no método de cálculo da CAM não utilizar os dados de toda a população estudada, Valverde et al. (2003) relataram que o valor determinado da CAM pelos dois métodos não apresentou diferença significativa.

#### *Fatores que interferem na CAM dos halogenados*

Vários são os fatores capazes de interferir na CAM e estes podem estar relacionados ao indivíduo estudado ou a metodologia do protocolo experimental empregado (Quasha et al., 1980). São fatores que reduzem a CAM a gestação (Steffey e Mama, 2007), hipotermia (Liu et al., 2001), hipovolemia/hipotensão (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980), hipoxemia grave (Quasha et al., 1980), o uso de fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC) ou de fármacos que promovam analgesia (Quasha et al., 1980; Muir et al., 2003; Monteiro et al., 2010; Aguado et al., 2011) e a idade, animais idosos apresentam redução do metabolismo (Steffey e Mama, 2007). O ritmo circadiano pode interferir entre 10 a 14% no valor da CAM se o experimento for conduzido à noite quando o metabolismo está desacelerado ou durante o dia quando se observa a maior taxa metabólica (Quasha et al., 1980). Existe ainda variação individual de aproximadamente 10%, que é encontrada em diferentes animais da mesma espécie, possivelmente relacionada a alterações comportamentais e genéticas. (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980).

Outro importante fator que irá interferir no valor da CAM é tipo de estímulo nociceptivo utilizado. Comumente o estímulo utilizado é o supramáximo (Quasha et al., 1980; Valverde et al., 2003), porém também foi relatado o emprego do estímulo submáximo (Aguado et al., 2011). A diferença entre a intensidade do estímulo na determinação da CAM é que o estímulo supramáximo é o maior estímulo que pode ser realizado e incrementos na sua intensidade não causam aumento no valor da CAM (Eger et al., 1965). Por outro lado, quando se utiliza o estímulo submáximo, ao haver incrementos na sua intensidade, o valor da CAM irá aumentar (Valverde et al., 2003). Outro ponto importante é que o estímulo supramáximo varia de espécie para espécie. Por exemplo, a incisão de pele é um estímulo considerado supramáximo

em humanos (Quasha et al., 1980) e submáximo em cães (Eger et al., 1965; Valverde et al., 2003) e em coelhos (Valverde et al., 2003); o pinçamento de interdígito é supramáximo para cães (Valverde et al., 2003) e submáximo para suínos (Eger et al., 1988). Para cães, são considerados estímulos nociceptivos supramáximos o pinçamento de cauda, o pinçamento do interdígito e o estímulo elétrico com voltagem de 30 a 50V (Valverde et al., 2003).

Recentemente um estudo para determinar a CAM do sevoflurano concluiu que a tração ovariana em cadelas submetidas a OH resulta em valores de CAM similares à CAM determinada com o estímulo nociceptivo supramáximo de pinçamento de cauda, e concluíram que a tração ovariana é um método adequado e repetitivo para determinar a CAM (Boscan et al., 2011).

Em decorrência dos diversos fatores que podem interferir no valor da CAM, deve-se considerar que é possível encontrar na literatura variações para o valor da CAM de um mesmo anestésico inalatório (Fantoni et al., 2011).

#### *Determinação da CAM utilizando outras formas de resposta*

A CAM também pode ser determinada baseada em outras formas de resposta além da motora. A  $CAM_{BAR}$  é a menor concentração alveolar do halogenado capaz de bloquear a resposta autonômica frente ao estímulo nociceptivo em 50% da população (Roizen et al., 1981). Na comparação da  $CAM_{BAR}$  com a CAM baseada na resposta motora, o valor da  $CAM_{BAR}$  foi 50 a 60% maior do que a CAM utilizando o halotano e o enflurano em pacientes humanos (Roizen et al., 1981) e o sevoflurano em cães (Yamashita et al., 2011).

#### *Anestésicos Dissociativos*

Os anestésicos dissociativos são fármacos pertencentes ao grupo das ciclohexaminas, característicos por produzirem uma anestesia que interrompe a transmissão nervosa para algumas regiões do SNC levando ao estado de catalepsia após a sua administração (Lin, 2007).

A catalepsia é caracterizada pela manutenção dos reflexos protetores, os olhos permanecem abertos podendo ocorrer nistagmo e o indivíduo apresenta hipertonia muscular de diferente grau com movimentos involuntários. Uma vantagem na utilização dos anestésicos dissociativos é a analgesia somática pelo antagonismo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Lin, 2007).

Atualmente, existem três anestésicos dissociativos: a fenciclidina, que deu origem aos outros dois fármacos da classe e atualmente caiu em desuso, por apresentar um período de recuperação longo, a cetamina e a tiletamina, que são mais utilizados na medicina veterinária (Lin, 2007).

### *Cetamina*

A cetamina surgiu em 1963 a fim de produzir menos efeitos colaterais do que a fenciclidina. O fármaco é caracterizado por produzir curto período de recuperação, com menos efeitos psicomiméticos e uma janela terapêutica mais ampla do que o seu antecessor (Valadão, 2010).

A cetamina é uma aricicloexilamina, do gênero da fenciclidina e quimicamente ela é conhecida como 2-(O-clorofenil)-2-(metil-amino)-ciclo-hexana. A fórmula comercial mais encontrada da cetamina é a cetamina racêmica que apresenta os dois isômeros, S(+) e R(-), de maneira balanceada. Os isômeros apresentam fórmula estrutural e química semelhantes diferindo apenas o arranjo no carbono quiral (Calvey, 1995; Lin, 2007).

Outra fórmula comercializada é a cetamina S(+), que apresenta apenas o isômero S(+), o qual é 3 vezes mais potente como anestésico, e 2 a 4 vezes mais potente como analgésico e induz a menor ocorrência de efeitos colaterais em cães. O isômero S(+) apresenta maior afinidade pelo receptor NMDA e eliminação mais rápida o que promove recuperação mais rápida e com menos excitação (Lin, 2007; Duque et al., 2008).

### *Farmacocinética da cetamina*

A cetamina é um composto hidrossolúvel, com pH de aproximadamente 3,5, que é responsável pela irritação e dor local quando administrada IM. Comercialmente, a cetamina pode ser encontrada nas apresentações de 50 e 100 mg/mL, em cloreto de sódio adicionado o cloreto de benzetônio como conservante (Lin, 2007; Fantoni et al., 2011).

A dose anestésica para cães varia de 5 mg/kg a 10 mg/kg pela via IV ou IM (Lin, 2007). O fármaco é altamente solúvel em lipídeos e desta maneira possui rápida absorção e distribuição após a administração IM e IV. A cetamina atravessa rapidamente as barreiras orgânicas e apresenta elevada biodisponibilidade plasmática, independe da via de administração (Lin, 2007). A administração IV

resulta em um período de latência de 30 a 60 segundos em seres humanos. Quando é administrado pela via IM, a meia-vida de absorção é de 2 a 17 minutos, atingindo o pico plasmático com aproximadamente 10 minutos em crianças (Clements et al., 1982; Koinig et al., 2000).

A biotransformação do fármaco é hepática, e o principal metabólito é a norcetamina que apresenta 1/5 a 1/3 da potência anestésica da cetamina (Lin, 2007; Fantoni et al., 2011). A duração da anestesia com cetamina pode variar de 30 a 40 minutos, dependendo do tipo de medicação utilizada concomitantemente, principalmente se os fármacos competirem pela metabolização hepática (Lin, 2007). Em cães 5% da cetamina é recuperada intacta na urina (Fantoni et al., 2011).

### *Mecanismo de ação da cetamina*

O mecanismo de ação anestésico da cetamina é complexo e não está totalmente esclarecido. Sabe-se que a cetamina causa antagonismo dos aminoácidos excitatórios na fenda pós-sináptica o que impede a progressão do impulso nervoso, causando depressão do núcleo central do tálamo, do eixo neurocorticotalâmico e das células nociceptivas da porção medial da formação reticular (Lin, 2007).

O uso da cetamina não bloqueia os estímulos aferentes a nível medular ou do tronco cerebral, porém os estímulos não são percebidos ao atingirem o córtex cerebral uma vez que ocorre depressão da transferência de informações no SNC (Lin, 2007). A anestesia realizada pela cetamina e pelos demais anestésicos dissociativos é caracterizada por produzir efeito completamente diferente dos demais fármacos hipnóticos. Eles produzem o estado anestésico conhecido como estado de catalepsia (Lin, 2007).

Os anestésicos dissociativos deprimem o SNC devido a sua ação bloqueadora dos receptores muscarínicos e do transporte e recaptação neuronal da serotonina, dopamina e norepinefrina, e sua ação potencializadora do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA) (Fantoni et al., 2011). O estado de catalepsia gerado pelos anestésicos dissociativos se caracteriza por depressão do SNC e amnésia sem que o animal seja capaz de responder a estímulos externos, porém há ausência de relaxamento muscular principalmente quando utilizados isoladamente (Lin, 2007).

Outra importante característica da cetamina é o potencial analgésico principalmente do sistema muscular esquelético devido principalmente o antagonismo dos receptores NMDA, causada pela inibição do neurotransmissor excitatório glutamato na fenda sináptica (Anis et al., 1983; Himmelseher e Durieux, 2005; Lizagarra et al., 2006). Foi relatado que o efeito sobre os receptores NMDA e o consequente efeito analgésico ocorrem mesmo em doses subanestésicas (Lizagarra et al., 2006; Petrenko et al., 2006). Estudos com seres humanos relataram que o uso de dose baixa de cetamina, *bolus* de 0,5 mg/kg (IV), antes do início da toracotomia, seguido de infusão contínua de 400 µg/kg/h, associado a ropivacaína intrapleural, resultou em menores escores de dor relatados pelos pacientes, e em menor dose necessária de morfina pós-operatória para o controle da dor quando comparado aos outros dois grupos experimentais, o grupo que recebeu parexocib (40mg) antes do estímulo e 12 horas após e o grupo controle (Argiriadou et al., 2011). Roytblat et al. (1993) relataram que o uso preemptivo de 0,15 mg/kg (IV) de cetamina, em seres humanos submetidos a colocistectomia, resultou em menor escore de dor avaliado pelo próprio paciente até 4 horas após o fim da cirurgia e resultou em menor necessidade de morfina para o controle da dor pós-operatória comparado ao grupo controle que não recebeu a administração de cetamina. Outro fator que pode colaborar com o efeito analgésico da cetamina é a sua ação agonista de receptores opioides, principalmente o receptor sigma (Lin, 2007).

Em cães, o resultado foi semelhante ao encontrado nos seres humanos. Slingsby e Waterman-pearson (2000) relataram que o uso de uma dose subanestésica de cetamina (2,5 mg/kg, IM) foi eficaz no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OH. Os autores também relataram que a utilização da cetamina de maneira preemptiva foi eficaz no controle da dor por um período mais prolongado do que o uso da cetamina (2,5 mg/kg, IM) imediatamente após o fim da cirurgia.

Em um trabalho recente, foi observado que a atividade temporal de cães conscientes que receberam estímulo elétrico é reduzida após a administração de *bolus* de 0,5 mg/kg (IV) seguido de infusão contínua de 10 µg/kg/min de cetamina racêmica, sendo sugerido que a cetamina apresenta potencial antinociceptivo. Porém, os autores concluíram que, como o período da redução da atividade temporal foi curto, devido à baixa concentração plasmática obtida, a cetamina não

deve ser utilizada como único agente analgésico para o controle da dor (Bergadano et al., 2009).

Foi relatado que o uso da cetamina, juntamente com outros fármacos ou técnicas analgésicas, pode ser benéfico (Huang et al., 2004). Huang et al. (2004), observaram que a utilização de cetamina na dose de 3 mg/kg ou 10 mg/kg (IM) em associação a eletro-acupuntura em ratos, apresentou melhor eficácia antinociceptiva e potencial antialodinea em relação ao uso isolado da eletroacupuntura.

### *Farmacodinâmica*

A cetamina apresenta ação simpatomimética, devido à inibição da captação de catecolaminas, o que implica em algumas alterações como o aumento da frequência cardíaca (FC), do débito cardíaco (DC) e aumento da pressão arterial (PA) (Lin, 2007). Por esta razão, a cetamina é um fármaco útil para pacientes com risco de hipotensão durante a anestesia (Fantoni et al., 2011). Por outro lado, não é indicada em paciente com doenças cardíacas como insuficiência cardíaca hipertrófica e taquiarritmias, pois ela aumenta o trabalho e o consumo de O<sub>2</sub> do miocárdio (Fantoni et al., 2011).

Pode ser observada depressão dose-dependente da função respiratória, apresentando um padrão denominado respiração apnêustica (Lin, 2007).

Normalmente a recuperação anestésica é agitada podendo ocorrer hipertonicidade muscular, aumento da temperatura, sialorreia e regurgitação (Lin, 2007). Solano et al. (2006) relataram que, em todos os cães do experimento com concentração plasmática acima de 5 µg/mL de cetamina, foram observados sialorreia, aumento da temperatura corporal, regurgitação, midríase e movimentos espontâneos. Efeitos colaterais semelhantes aos anteriores foram observados por Boscan et al. (2005) quando a concentração plasmática foi acima de 5 µg/mL em cães. Liu et al. (2006), demonstraram que em doses equipotentes de cetamina racêmica e cetamina S(+), a cetamina S(+) apresentou uma recuperação com menos efeitos colaterais do que a recuperação da cetamina racêmica em ratos.

### *Anestesia balanceada utilizando a cetamina - Efeito da cetamina sobre a CAM*

Os benefícios de utilizar a cetamina em baixa dose combinada com anestésicos inalatórios foram relatados na literatura. A prática da anestesia balanceada promove sinergismo que permite a redução da dose e

consequentemente a redução dos efeitos adversos dos fármacos (Wilson et al., 2008).

Em diversos estudos, a cetamina foi utilizada em infusão contínua demonstrando reduzir a CAM dos anestésicos inalatórios (Muir et al., 2003; Boscan et al., 2005; Solano et al., 2006; Pypendop et al., 2007). A cetamina é capaz de reduzir a CAM do isoflurano, em cães, de maneira dose-dependente, ou seja, quanto maior a concentração plasmática da cetamina maior a redução da CAM do isoflurano (Solano et al., 2006). Pypendop et al. (2007), relataram que para cães a redução na CAM do isoflurano forma uma curva sigmoide clássica, em que a redução máxima encontrada foi de 92% e a partir deste ponto é formado um platô sem aumento da redução. Neste mesmo estudo, os autores observaram que a redução de 50% no valor da CAM<sub>ISO</sub> ocorre quando a concentração plasmática é 3 µg/mL. Apesar do efeito dose dependente da cetamina sobre a CAM do isoflurano, os resultados de estudos anteriores sugerem que a concentração plasmática da cetamina varia de animal para animal com a mesma dose administrada do anestésico dissociativo e, por esta razão, a porcentagem de redução da CAM por uma mesma dose ou concentração plasmática pode variar entre os cães (Boscan et al., 2005; Solano et al., 2006).

A redução da CAM apresenta diferentes comportamentos dependendo do halogenado utilizado. A porcentagem da redução da CAM do sevoflurano é mais pronunciada do que a porcentagem da redução da CAM do isoflurano (Solano et al., 2006; Wilson et al., 2008). As concentrações plasmáticas de 1 µg/mL e 2,2 µg/mL de cetamina reduziram a CAM do sevoflurano em 40 e 44%, respectivamente (Wilson et al., 2008). Concentrações plasmáticas semelhantes, de 1 µg/mL e 1,6 µg/mL, reduziram a CAM do isoflurano em 24 e 32%, respectivamente (Solano et al., 2006). Wilson et al. (2008) observaram que, no intervalo de doses administrado para cães, a redução da CAM do sevoflurano não se comportou de maneira dose-dependente. A administração de *bolus* de 3 mg/kg (IV) seguido de infusão de 50 µg/kg/min resultou em redução de 42% no valor da CAM, enquanto o dobro da taxa de infusão (100 µg/kg/min) reduziu a CAM do sevoflurano em 47%, apenas 5% a mais do que a redução proporcionada por metade da dose de cetamina.

A redução da CAM<sub>BAR</sub> do sevoflurano pela cetamina apresenta comportamento semelhante ao da CAM motora aparentemente não havendo comportamento dose-dependente linear. Love et al. (2011), ao testarem 12,5, 25 e

50 µg/kg/min, observaram que a maior redução (22%) ocorreu com a taxa de infusão de 12,5 µg/kg/min.

O uso da cetamina em infusão alvo controlada para a obtenção da concentração plasmática de 2 µg/mL, associada ao isoflurano, resultou em melhor ventilação, oxigenação, menor depressão das variáveis cardiovasculares (FC, DC, transporte de O<sub>2</sub>), melhor manutenção da temperatura corporal e da produção urinária quando comparado com o uso isolado do isoflurano (Boscan et al., 2005). A associação do isoflurano com a infusão contínua de cetamina, na dose de 10 µg/kg/min IV em cães, resultou em um acréscimo de 36% no valor da PAM quando comparado ao uso isolado de isoflurano (Muir et al., 2003).

#### *Efeito da cetamina sobre a glicemia e o cortisol*

Durante uma situação de estresse, como procedimentos cirúrgicos em cães, é observado além da estimulação do sistema nervoso autônomo simpático, o aumento do cortisol sérico e da glicose plasmática. Essas alterações também são observadas após a administração de cetamina (Tagawa et al., 1989; Moon, 1997; Ambrisko et al., 2005).

Em estudos com administração de cetamina em seres-humanos (0,5 mg/kg/h, IV) (Hergovich et al., 2001) e equinos (2,2 mg/kg, IV) (Amin et al., 2011) saudáveis e sem a realização de estímulo nociceptivo, foi observado o aumento do cortisol sérico.

Quando a administração da cetamina é realizada concomitantemente à realização de estímulo nociceptivo, foi relatado que esse anestésico dissociativo não foi eficiente para reduzir os o aumento do cortisol sérico e da glicemia plasmática, causados pelo estímulo nociceptivo. Akhlagh et al. (2010) observaram que, em seres humanos que receberam o tratamento com infusão de cetamina na taxa de 1,25 µg/kg/min houve um aumento de 147% e 121% dos valores de cortisol sérico e glicose plasmática, respectivamente, quatro horas após o fim do procedimento cirúrgico em relação ao basal. Por outro lado neste mesmo momento, os seres humanos que receberam solução salina em infusão contínua (controle) também apresentaram aumentos de 263% e 96% em relação ao basal dos valores de cortisol sérico e glicose plasmática, respectivamente. Esses resultados mostraram que não houve diferença significativa nos valores de cortisol e glicose plasmática entre o grupo tratado com cetamina e o grupo controle, o que sugere que a cetamina não foi

eficiente em reduzir estes marcadores frente ao procedimento cirúrgico. Contraditoriamente, Du et al. (2011) observaram que, em seres humanos submetidos a um procedimento cirúrgico, a administração de cetamina (0,25 mg/kg, IV) foi eficiente na redução da concentração plasmática de glicose e cortisol sérico durante o procedimento e uma hora após o fim do procedimento. Essas discrepâncias podem estar relacionadas à dose de cetamina e a natureza do procedimento cirúrgico que foram, em um estudo foi realizado a cirurgia de revascularização coronariana (Akhlagh et al., 2010) e no outro foi realizada a laparoscopia eletiva (Du et al., 2011).

Em cadelas submetidas a OH foi observado que a combinação de morfina (0,2 mg/kg IM) administrada na medicação pré-anestésica (MPA) e cetamina (5 mg/kg IV) administrada durante a indução anestésica não foi eficiente na controle do aumento da concentração de cortisol sérico e glicemia (Mastrocinque e Fantoni, 2003).

## **CAPITULO 1**

**DETERMINAÇÃO DA CAM<sub>ISO</sub> COM EMPREGO DA INCISÃO CIRÚRGICA DA PELE EM CADELAS PRÉ-MEDICADAS COM ACEPROMAZINA E MORFINA E TRATADAS COM CETAMINA RACÊMICA OU CETAMINA S(+)**

## OBJETIVOS

Comparar o valor da CAM determinado com o uso da incisão de pele em cadelas submetidas à anestesia com acepromazina, morfina e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica ou cetamina S(+).

## HIPÓTESE

A hipótese deste estudo foi que a administração de cetamina S(+) resulta em valores da  $CAM_{50}$  menores do que a administração da cetamina racêmica, quando administradas na mesma dose em cadelas pré-medicadas com acepromazina e morfina.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Animais*

O presente estudo foi aceito pela Comissão de Ética, Bioética e Bem Estar Animal (CEUA) da Universidade Vila Velha (parecer 210/2011). Foram utilizadas 23 cadelas hígdas, provenientes da rotina do Hospital Veterinário, agendadas para a realização de OH, após consentimento por escrito do proprietário. Os animais foram recebidos pela manhã no hospital veterinário, e liberados no final da tarde, após total recuperação anestésica.

Foram considerados hígdos os animais cujo exame físico e resultados de exames laboratoriais (hemograma completo, ureia, creatinina, ALT e FA) se apresentaram dentro dos valores de normalidades para espécie.

### *Preparo e Instrumentação*

Foi respeitado o jejum alimentar de 12 horas sem restrição hídrica antes do procedimento cirúrgico. As cirurgias de OH foram realizadas sempre pelo mesmo cirurgião para que não houvesse mudança na técnica cirúrgica. A tricotomia necessária ao campo cirúrgico e acesso venoso foi realizada antes da MPA, a qual constou de morfina<sup>1</sup> (0,5 mg/kg) e acepromazina<sup>2</sup> (0,02 mg/kg), na mesma seringa, pela via IM. Decorridos 10 minutos da MPA, foi realizada a cateterização da veia cefálica, com cateter adequado ao animal (20G ou 22G) e instituída fluidoterapia com solução de Ringer com lactato na velocidade de 10 mL/kg/h. Foi administrada dose única de cefazolina<sup>3</sup> (30 mg/kg, IV), para antibioticoterapia profilática, previamente à indução anestésica, a qual foi realizada 15 minutos após a MPA com propofol<sup>4</sup>, administrado pela via IV, na velocidade de 1 mg/kg, a cada 20 segundos até que fosse observado rotação do globo ocular, perda de reflexo interdigital, perda de reflexo palpebral e perda do tônus da mandíbula, permitindo a intubação orotraqueal utilizando uma sonda com cuff adequada ao tamanho do paciente.

---

<sup>1</sup> Dimorf 10 mg/mL, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP

<sup>2</sup> Acepran 0,2%, Vetrnil Ind. e Com. de Produtos Veterinários Ltda, Louveira, SP

<sup>3</sup> Fazolon 1g, Ariston Industrias Químicas e Farmacêutica Ltda, São Paulo, SP

<sup>4</sup> Propovan 1%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre um colchão térmico elétrico<sup>5</sup> para manutenção da temperatura corpórea em limites estreitos (média  $\pm$  DP: 37,6  $\pm$  0,4 °C). A sonda endotraqueal foi conectada a um circuito circular valvular e a manutenção anestésica foi realizada com isoflurano<sup>6</sup> diluído em O<sub>2</sub> 100% (1,5 a 2,0 L/min) administrado por meio de um vaporizador calibrado<sup>7</sup>. Os animais foram mantidos em ventilação controlada com pressão inspiratória de 10 a 15 cmH<sub>2</sub>O e frequência respiratória (*fr*) ajustada para manter a concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>) entre 30 e 35 mmHg. A ETCO<sub>2</sub> e a concentração expirada de isoflurano (ET<sub>ISO</sub>) foram monitoradas através de um analisador de gases infravermelho<sup>8</sup> que recolhia amostras através de um intermediário conectado à extremidade distal da sonda endotraqueal.

Nos primeiros dez minutos de anestesia, a ET<sub>ISO</sub> foi mantida em 1,8% para permitir a instrumentação dos animais. A temperatura foi aferida por meio de um termômetro posicionado no esôfago torácico. As pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) foram mensuradas por meio de um monitor oscilométrico, com auxílio de um manguito de pressão posicionado proximal ao carpo, cuja largura correspondia a 40 a 50% da circunferência do membro. A frequência (FC) e o ritmo cardíaco foram monitorados com auxílio de um eletrocardiograma em derivação DII. Todas essas variáveis foram mensuradas por um monitor multiparamétrico<sup>8</sup>

### *Grupos experimentais*

As cadelas foram divididas aleatoriamente em dois grupos experimentais. No grupo cetamina racêmica (CR) foram utilizadas 10 cadelas, que receberam a administração de 3 mg/kg de cetamina racêmica<sup>9</sup> no músculo semimembranoso do membro pélvico contralateral à aplicação da MPA. O grupo cetamina S(+) (CS) foi composto por 13 cadelas, que receberam a administração de 3 mg/kg de cetamina S(+)<sup>10</sup> pela mesma via do grupo CR. Nos dois grupos, o tratamento foi administrado quinze minutos antes da realização do estímulo nociceptivo.

---

<sup>5</sup> Colchão térmico, Ortovet Ortopedia Veterinária Comercial Ltda, São Paulo, SP

<sup>6</sup> Isoforine, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP

<sup>7</sup> Vaporizador Calibrado Isoflurano, Oxigel, São Paulo, SP

<sup>8</sup> LifeWindow 6000 Vet, Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, Florida, EUA

<sup>9</sup> Clortamina 50 mg/mL, Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda, Rio de Janeiro, RJ

<sup>10</sup> Ketamin – S(+) 50 mg/mL, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP

### *Determinação da CAM<sub>ISO</sub>*

A CAM<sub>ISO</sub> foi determinada pelo método "up-and-down" de Dixon em um estudo clínico, que se baseia na resposta positiva ou negativa ao estímulo nociceptivo de todos os animais testados para determinar a CAM de um anestésico inalatório (Dixon, 1965). Cada animal utilizado para determinar a CAM neste delineamento experimental recebeu o estímulo nociceptivo apenas uma vez, e de acordo com a resposta apresentada, a ET<sub>ISO</sub> foi aumentada ou reduzida para o animal seguinte (Aguado et al., 2011). O estímulo nociceptivo utilizado foi a colocação dos campos operatórios e sua fixação à pele com quatro pinças Backhaus, seguidos pela incisão da pele e tecido subcutâneo (Aguado et al., 2011).

A resposta motora ao estímulo nociceptivo foi avaliada sempre pelo mesmo observador e considerada positiva quando o animal apresentava movimentos grosseiros de pedalagem dos membros e elevação da cabeça ou do tronco. Movimentos de deglutição e mastigação, aumento nas *fr* e/ou FC e aumento na PA não foram considerados respostas positivas (Quasha et al., 1980).

A ET<sub>ISO</sub> testada no primeiro animal de cada um dos grupos experimentais foi padronizada em 0,7%, baseado em um estudo anterior no qual os autores relataram um valor da CAM<sub>ISO</sub> de 0,81% em cadelas submetidas ao mesmo estímulo nociceptivo e à mesma técnica anestésica deste estudo, com exceção da administração da cetamina (Simões et al., 2011). A concentração anestésica alvo foi mantida constante durante quinze minutos antes da realização do estímulo nociceptivo, para atingir o equilíbrio entre a concentração expirada de isoflurano alveolar e no SNC (Eger et al., 1965). Em caso de resposta motora positiva, a ET<sub>ISO</sub> era aumentada em 0,1% para o animal seguinte e em caso de resposta motora negativa, a ET<sub>ISO</sub> era reduzida em 0,1% para o animal seguinte. A observação de mudanças consecutivas na resposta motora em dois animais (resposta positiva seguida de negativa ou vice-versa) foi definida como um par. Para determinar a CAM<sub>ISO</sub> de cada grupo experimental, foi padronizada a formação de 4 pares sem que houvesse repetição de um mesmo animal nos pares.

Após a avaliação da resposta nociceptiva, os animais receberam a administração de meloxicam<sup>11</sup> (0,2 mg/kg, IV) e a ET<sub>ISO</sub> foi aumentada para manter o plano moderado de anestesia, permitindo a realização do procedimento cirúrgico. Em casos de resposta caracterizada por movimentos muito grosseiros pelo animal, após a estimulação nociceptiva, era administrado propofol (1 mg/kg, IV). Ao final do

---

<sup>11</sup> Maxicam 0,2%, Ourofino Saúde Animal Ltda, Cravinhos, SP

procedimento cirúrgico, o fornecimento de isoflurano foi interrompido para permitir a recuperação da anestesia.

#### *Registro das variáveis mensuradas*

Os dados referentes às variáveis cardiovasculares, respiratórias, temperatura corporal e plano anestésico foram aferidos imediatamente antes da realização do estímulo nociceptivo.

Para todos os animais, foram registrados os tempos decorridos da administração da MPA até a indução anestésica, da indução anestésica até a realização do estímulo nociceptivo e da administração do tratamento experimental até a realização do estímulo nociceptivo.

#### *Análise estatística*

Os dados de todas as variáveis registradas foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para verificar se apresentavam distribuição normal.

Os valores da  $CAM_{ISO}$  em cada grupo experimental foram calculados utilizando duas metodologias distintas. De acordo com o primeiro método, a  $CAM_{ISO}$  foi calculada baseada na média aritmética dos valores da  $ET_{ISO}$  obtidos de quatro pares de animais em cada um dos grupos (Valverde et al., 2003; Aguado et al., 2011). Os valores da  $CAM_{ISO}$  determinados nos grupos CR e CS, segundo esse método, foram comparados por meio do teste t não pareado.

A  $CAM_{ISO}$  também foi calculada baseada na resposta quantal (Sonner, 2002; Valverde et al., 2003), que utiliza os valores da  $ET_{ISO}$  de todos os animais testados utilizando a fórmula abaixo:

$$P(X) = 1 / [1 + (DE_{50} / x)^n]$$

na qual  $P(x)$  é a probabilidade de não movimento, "x" é a  $ET_{ISO}$  testada, "n" é a inclinação da reta e  $DE_{50}$  é o valor da  $CAM_{ISO}$  (Sonner, 2002).

Para comparações entre os grupos nos valores de FC, PAS, PAM e PAD, os dados obtidos dos 4 pares de animais utilizados para determinar a  $CAM_{ISO}$  foram comparados por testes t não pareados. Já para as comparações entre os grupos nos valores da idade, peso, temperatura corporal,  $ETCO_2$  e os tempos mensurados (MPA-indução, indução-estímulo e tratamento-estímulo), os dados obtidos de todos os animais em cada grupo foram comparados por meio de testes t não pareados.

Todos os testes foram realizados ao nível de significância de 5%, ou seja, as diferenças foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Para a obtenção de quatro pares de animais necessários à determinação da  $CAM_{ISO}$ , foram utilizadas 10 cadelas no grupo CR e 13 cadelas no grupo CS. As raças, idade e peso dos animais estão demonstrados na tabela 1. Não houve diferença significativa entre os grupos na idade e peso dos animais.

**Tabela 1** – Raças, idades e pesos de 23 cadelas utilizadas para a determinação da concentração alveolar mínima do isoflurano ( $CAM_{ISO}$ ). As cadelas foram anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina e propofol (dose necessária à intubação orotraqueal), associados à administração intramuscular 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 10) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 13), quinze minutos antes do estímulo nociceptivo. Os dados de idade e peso são apresentados como médias  $\pm$  DP.

<b>Variáveis</b>	<b>CR</b>	<b>CS</b>	
<b>Raças</b>	<b>Sem raça definida</b>	6	9
	<b>Cocker spaniel</b>	1	1
	<b>Poodle</b>	2	0
	<b>Labrador retriever</b>	1	1
	<b>Boxer</b>	0	1
	<b>Pit Bull</b>	0	1
<b>Idade (anos)</b>	1,6 $\pm$ 1,6	2,1 $\pm$ 1,5	
<b>Peso (kg)</b>	14,3 $\pm$ 8,0	16,7 $\pm$ 7,3	

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos tempos mensurados, porém a dose propofol necessária para induzir as cadelas foi significativamente maior no grupo CR (tabela 2).

O valor médio ( $\pm$ DP) de cada uma das variáveis cardiovasculares, apenas dos animais que formaram os pares, esta demonstrado na tabela 3 e não houve diferença significativa da FC, PAS, PAM e PAD entre os grupos CR e CS.

Os valores da  $CAM_{ISO}$  determinados nos grupos CR e CS, empregando as duas metodologias, são representados na tabela 4. A  $CAM_{ISO}$  do grupo CS foi significativamente menor do que no grupo CR ( $P = 0,0017$ ), sendo o valor no CS 36% menor do que no CR (figura 1 e 2).

**Tabela 2** – Valores médios ( $\pm$ DP) dos tempos mensurados e da dose de propofol em 23 cadelas utilizadas para a determinação da concentração alveolar mínima do isoflurano ( $CAM_{ISO}$ ). As cadelas foram anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina e propofol (dose necessária à intubação orotraqueal), associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 10) ou cetamina S(+) (grupo CS, n = 13), quinze minutos antes do estímulo nociceptivo.

Variáveis	CR	CS
MPA – indução (min)	17 $\pm$ 2	16 $\pm$ 1
Indução – estímulo (min)	35 $\pm$ 7	37 $\pm$ 5
Tratamento – estímulo (min)	18 $\pm$ 4	21 $\pm$ 4
Dose de propofol (mg/kg)	4,9 $\pm$ 0,8*	4,0 $\pm$ 0,7

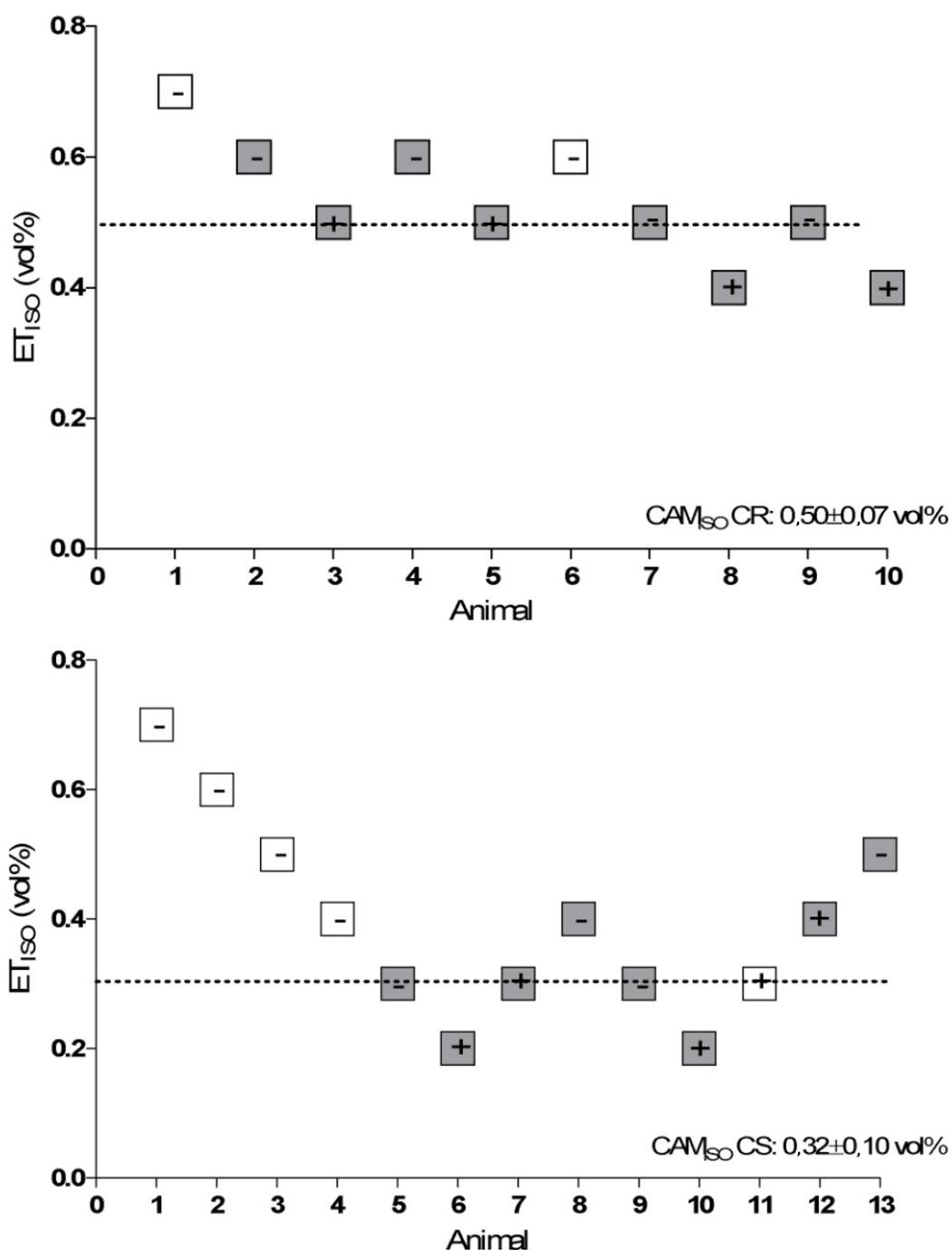
MPA-indução, tempo decorrido da administração da medicação pré-anestésica até o momento da indução anestésica; Indução-estímulo, tempo decorrido da indução anestésica até o momento da realização do estímulo nociceptivo; Tratamento-estímulo, tempo decorrido da administração do tratamento experimental até a realização do estímulo nociceptivo. \*: diferença significativa entre os grupos ( $P < 0,05$ ).

**Tabela 3** - Valores médios ( $\pm$ DP) da frequência cardíaca (FC) e pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD) em 16 cadelas utilizadas para a determinação da concentração alveolar mínima do isoflurano ( $CAM_{ISO}$ ). As cadelas foram anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina e propofol (dose necessária à intubação orotraqueal), associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n = 8), quinze minutos antes do estímulo nociceptivo. Os dados são referentes aos quatro pares de animais em cada grupo que deram origem a  $CAM_{ISO}$  pela média aritmética.

Variáveis	CR	CS
FC (bpm)	80 $\pm$ 11	74 $\pm$ 12
PAS (mmHg)	82 $\pm$ 9	88 $\pm$ 10
PAM (mmHg)	55 $\pm$ 10	55 $\pm$ 8
PAD (mmHg)	39 $\pm$ 11	37 $\pm$ 6

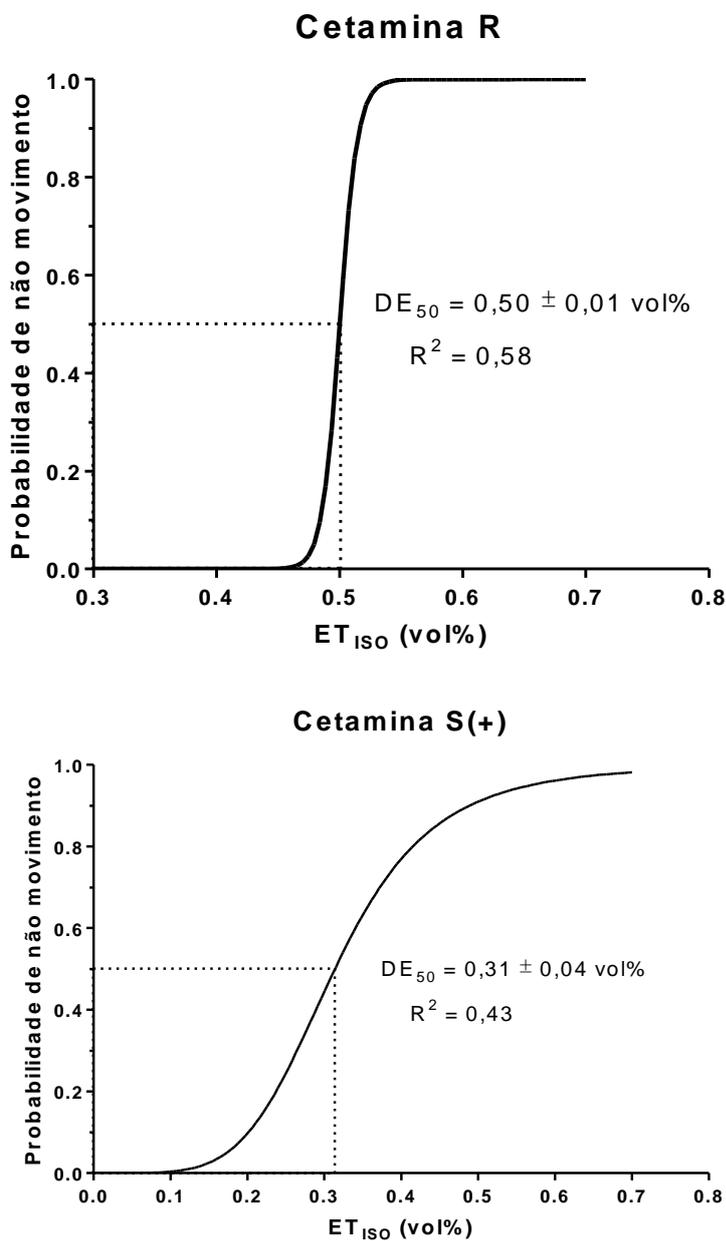
**Tabela 4** – Valores médios ( $\pm$ DP) da concentração alveolar mínima do isoflurano ( $CAM_{ISO}$ ) calculados pelo método aritmético e pela resposta quantal em 23 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina e propofol (dose necessária à intubação orotraqueal), associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 10) ou cetamina S(+) (grupo CS, n = 13), quinze minutos antes do estímulo nociceptivo. \*: diferença significativa entre os grupos ( $P < 0,05$ ).

Método de determinação	CR	CS
Média aritmética (%)	0,50 $\pm$ 0,07*	0,32 $\pm$ 0,10
Resposta quantal (%)	0,50 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,04



**Figura 1** - Respostas individuais ao estímulo nociceptivo e as respectivas concentrações expiradas de isoflurano testadas em 23 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina e propofol (dose necessária à intubação orotraqueal), associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 10, gráfico superior) ou cetamina S(+) (grupo CS, n = 13, gráfico inferior), quinze minutos antes do estímulo nociceptivo. O valor da concentração alveolar do isoflurano (CAM<sub>150</sub>) calculado pela média aritmética de quatro pares encontra-se apresentado como médias (±DP) e pela linha pontilhada horizontal. (+) indica resposta

positiva (movimento) e (-) indica resposta negativa (ausência de movimento). Os dados no gráfico em realce cinza indicam os pares (reposta positiva seguida de resposta negativa ou vice-versa)



**Figura 2** – Representação gráfica da porcentagem das cadelas que respondem ao estímulo nociceptivo em função da concentração expirada de isoflurano (ET<sub>150</sub>) de acordo com a curva ajustada para a equação. Foram utilizadas 23 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina e propofol (dose necessária à intubação orotraqueal), associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 10, gráfico superior) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 13, gráfico inferior), quinze minutos antes do

estímulo nociceptivo. Em cada grupo, o valor da concentração alveolar mínima do isoflurano foi equivalente à  $DE_{50}$ .

## DISCUSSÃO

Segundo Quasha et al. (1980), vários são os fatores que podem interferir na CAM de um anestésico inalatório, tais como ritmo circadiano, temperatura corporal, extremos de idade, hipoxemia e variações extremas na  $PaCO_2$ . Para minimizar o efeito destas variáveis sobre a determinação da  $CAM_{ISO}$  no presente estudos, as mesmas foram controladas. Todos os animais foram mantidos sobre um colchão térmico para manter a temperatura dentro de limites estreitos ( $37,7 \pm 0,4^\circ C$  no CR e  $37,6 \pm 0,5^\circ C$  no CS) (Quasha et al., 1980; Liu et al., 2001); os experimentos foram realizados sempre pela manhã para evitar as alterações metabólicas causadas pelo ritmo circadiano; não foram incluídos no estudo animais que apresentavam idade inferior a seis meses ou superior a 6 anos; os animais foram mantidos em ventilação mecânica com 100% de  $O_2$  para a manutenção da  $ETCO_2$  dentro dos limites fisiológicos para cães ( $32 \pm 2$  mmHg no CR e  $32 \pm 2$  mmHg no CS) e para evitar hipoxemia.

No presente estudo, a  $CAM_{ISO}$  para cada grupo foi calculada pela média aritmética de quatro pares de animais (Aguado et al., 2011). Foi relatado, a partir de estudos simulados, que o cálculo a partir de quatro pares apresentou valores médios de CAM similares àqueles calculados com um número maior de pares (Paul e Fisher, 2001). Entretanto, a utilização de seis pares reduziu a ocorrência de respostas aberrantes (outliers) (Paul e Fisher, 2001). No presente estudo, a variação nas respostas individuais foi pequena, conforme demonstrado pelos valores dos desvios padrão calculados em cada grupo. Por essa razão, foi utilizado o número mínimo de pares considerado adequado para prever os valores de CAM da população a partir da amostra estudada (Paul e Fisher, 2001).

Além do cálculo aritmético, no presente estudo a  $CAM_{ISO}$  também foi calculada utilizando a resposta quantal. Os valores encontrados para a CAM pelo método aritmético foram  $0,50 \pm 0,08\%$  no grupo CR e  $0,32 \pm 0,10\%$  no grupo CS e pela resposta quantal os valores foram respectivamente  $0,50 \pm 0,01\%$  e  $0,31 \pm$

0,04%. Esses resultados corroboram com aqueles de um estudo anterior (Valverde et al., 2003) e sugerem que o cálculo do valor médio da CAM<sub>ISO</sub> pelos dois métodos em cães resultam em valores de CAM similares e que a variação nos valores não apresenta relevância clínica.

Em seres humanos, a incisão de pele é o estímulo clássico para determinação da CAM (Saidman e Eger, 1964) sendo considerado supramáximo nesses pacientes (Quasha et al., 1980). Este estímulo pode ser uma alternativa aos estudos experimentais para a determinação da CAM de forma clínica em cães, embora nesta espécie, esse estímulo não seja considerado supramáximo (Valverde et al., 2003). Em estudos anteriores, utilizando este estímulo nociceptivo, a CAM<sub>ISO</sub> variou de 1,03% a 1,20% em cães (Valverde et al., 2003; Coelho, 2013). Uma limitação do presente estudo é que a CAM<sub>ISO</sub> foi determinada empregando estímulo nociceptivo submáximo e variações na sua intensidade poderiam influenciar o valor da CAM<sub>ISO</sub> (Quasha et al., 1980). Numa tentativa de minimizar essa limitação, o estímulo foi padronizado pela utilização de um mesmo cirurgião, que iniciava o estímulo pela fixação dos panos de campo com quatro pinças Backhaus, após o qual uma incisão de aproximadamente o mesmo tamanho era realizada. Além disso, as respostas motoras eram julgadas sempre pelo mesmo observador. Empregando esta metodologia, foram observadas respostas motoras consistentes.

Coelho (2013), utilizando a mesma metodologia experimental do presente estudo, determinou que a CAM<sub>ISO</sub> foi de 1,20 % em cães anestesiados com isoflurano isoladamente. Ao compararmos a CAM<sub>ISO</sub> determinada nos grupos CR e CS do presente estudo como o valor relatado por Coelho (2013), houve redução de 58% na CAM<sub>ISO</sub> do grupo CR e redução de 73% na CAM<sub>ISO</sub> do grupo CS. Estudos demonstraram que a cetamina causa redução dose-dependente da CAM de halogenados em cães (Solano et al., 2006; Wilson et al., 2008). Entretanto, no presente estudo, as reduções na CAM<sub>ISO</sub> em comparação ao valor relatado por Coelho (2013) não podem ser atribuídas exclusivamente à administração da cetamina. Outros fármacos utilizados no protocolo anestésico do presente estudo são capazes de reduzir a CAM dos anestésicos inalatórios tais como acepromazina e morfina. Em um estudo anterior (Simões et al., 2011), no qual foi empregado o mesmo modelo de determinação da CAM deste estudo, foi relatado que, em cães que receberam a associação da acepromazina à morfina, nas mesmas doses usadas no presente estudo, o valor da CAM<sub>ISO</sub> foi de 0,81%, o que corresponde a uma redução de 32% na CAM<sub>ISO</sub> em relação ao valor relatado por Coelho (2013)

para a  $CAM_{ISO}$  empregando somente o halogenado. A comparação da  $CAM_{ISO}$  dos grupos experimentais do presente estudo, com os resultados desses estudos anteriores (Simões et al., 2011; Coelho, 2013) evidencia que a administração de cetamina racêmica e de cetamina S(+) (3 mg/kg, IM) causaram redução adicional de 26% e 41% na  $CAM_{ISO}$ , respectivamente, além da redução de 32% causada pela associação acepromazina/morfina. Esses resultados corroboram com estudos anteriores que a cetamina causa redução na  $CAM_{ISO}$  (Solano et al., 2006; Wilson et al., 2008). Adicionalmente, a redução da cetamina S(+) foi 15% maior em relação à cetamina racêmica, fato este que pode estar relacionada à maior afinidade do isômero S(+) pelo receptor NMDA, resultando em maior potência anestésica e analgésica da cetamina S(+) (Himmelseher e Durieux, 2005; Muir, 2010; Argiriadou et al., 2011).

A cetamina é um anestésico dissociativo com propriedades anestésicas e analgésicas. Ao ser utilizado na dose de 5 a 10 mg/kg IV ou IM em cães, esse fármaco apresenta as duas propriedades farmacológicas, porém são observados alguns efeitos colaterais com excitação, rigidez muscular e aumento da FC e PA (Boscan et al., 2005). Por outro lado, quando a cetamina é administrada na dose subanestésica, esse fármaco apresenta apenas o efeito analgésico, com mínimos efeitos colaterais (Petrenko et al., 2006). Schmid et al. (1999) sugeriram que a administração de *bolus* de cetamina, na dose de 1 mg/kg (IV) ou 2 mg/kg (IM), seguido de infusão contínua com taxa igual ou menor que 20  $\mu$ g/kg/min, administrados em conjunto com outros fármacos, reduz a dor pós-operatória e a dose de resgates analgésicos em seres humanos. Em cadelas, esse potencial analgésico também foi observado. Slingsby e Waterman-pearson (2000) utilizaram a dose de 2,5 mg/kg (IM), administrada antes ou após o procedimento cirúrgico, e relataram existe eficiência analgésica com a dosagem utilizada, sendo que o uso preventivo da cetamina apresenta benefícios em relação ao uso após o fim da cirurgia conforme demonstrado pelo menor número de resgates analgésicos em relação aos cães que não receberam cetamina. No presente estudo, apesar da dose utilizada se encontrar na faixa analgésica (e não anestésica), a administração preventiva da cetamina causou redução significativa na  $CAM_{ISO}$ .

No presente estudo poderia ser questionado se o propofol utilizado na indução anestésica poderia influenciar a  $CAM_{ISO}$  por se tratar de um anestésico geral injetável depressor do SNC. Porém, em um estudo anterior, a administração do propofol, na dose de 8 mg/kg (IV), em cães saudáveis, resultou em recuperação total

dos animais em aproximadamente 9 minutos após a administração (Sams et al., 2008). Como no presente estudo, o momento da estimulação nociceptiva para a determinação da  $CAM_{ISO}$  ocorreu aos  $35 \pm 7$  minutos após a indução no grupo CR e  $37 \pm 5$  minutos no grupo CS, é improvável que o propofol tenha apresentado alguma influência na  $CAM_{ISO}$  ou nas variáveis cardiovasculares mensuradas e uma possível interferência do propofol influenciou igualmente os dois grupos. Adicionalmente, no presente estudo a dose de propofol no CR foi significativamente maior do que no CS (diferença de 23%), mas como não houve diferença dos dados demográficos, a MPA foi a mesma para os dois grupos e a indução foi administrada respeitando os mesmos critérios, esta diferença pode ser meramente casual.

A pressão arterial (PA) é definida como a força que o sangue exerce sobre a parede vascular sendo diretamente influenciada pelo DC, o qual corresponde ao volume de sangue ejetado em um minuto pelo ventrículo, e pela resistência vascular sistêmica (RVS), a qual está relacionada ao tônus vascular arterial e arteriolar (Mucha e Camacho, 2003). Os fármacos que interferem nessas variáveis (DC e RVS) podem causar mudanças nos valores da PA. Durante a avaliação do momento Basal no presente estudo, foram observados valores médios condizentes com hipotensão, definida como PAM abaixo de 60 mmHg (Haskins, 2007). Esta redução na PA, possivelmente está relacionada a ação da acepromazina e do isoflurano. A acepromazina bloqueia os receptores  $\alpha$ -1-adrenérgicos vasculares, de maneira dose-dependente, resultando em redução da RVS e conseqüentemente redução na PA (Lemke, 2007). Em um estudo realizado em cães saudáveis pré-medicados com acepromazina (0,03 mg/kg IV), houve redução do índice de RVS por até 3 horas após a administração do fenotiazínico (Monteiro et al., 2007). Além da acepromazina, o isoflurano também causa redução na RVS e na PA e foi relatado que, em cães, esse efeito ocorreu a partir de concentrações equivalentes a 1 CAM do halogenado (Mutoh et al., 1997).

Foi relatado na literatura que a morfina, após administração rápida e pela via intravenosa, pode causar liberação de histamina, e que esta, por se tratar de uma amina com propriedades vasodilatadoras, pode ocasionar a redução da PA (Lamont e Mathews, 2007). Porém, no presente estudo, a administração deste opioide foi realizada pela via intramuscular, e o emprego desta via reconhecidamente não causa liberação de histamina (Lamont e Mathews, 2007) e, portanto, não parece ter influenciado na ocorrência de hipotensão nos animais deste estudo.

A cetamina possui ação simpatomimética por liberação de catecolaminas endógenas, quando utilizada na dose anestésica. Esta característica da cetamina gera aumento da FC e da PA em seres humanos (Pfenninger et al., 2002). Boscan et al. (2005) observaram um aumento de 92% na PAS com concentração plasmática de 14,34 µg/mL em relação ao basal, quando a concentração plasmática de cetamina era 0 µg/mL. No presente estudo a hipertensão com o uso da cetamina pode não ter sido observada, pois a dose utilizada foi subanestésica e havia a influência de outros fármacos depressores do sistema cardiovascular.

## CONCLUSÃO

A administração intramuscular de cetamina S(+) resulta em valores de  $CAM_{50}$  consistentemente menores do que uma mesma dose de cetamina racêmica em cadelas pré-medicadas com acepromazina e morfina e submetidas a incisão de pele.

## **CAPITULO 2**

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DE CETAMINA RACÊMICA  
E CETAMINA S(+) SOBRE AS RESPOSTAS NEUROENDÓCRINAS E A DOR  
PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA,  
PRÉ-MEDICADAS COM ACEPROMAZINA E MORFINA E ANESTESIADAS COM  
ISOFLURANO**

## OBJETIVOS

### *Gerais*

Avaliar as respostas neuroendócrinas ao estímulo cirúrgico e a dor pós-operatória em cadelas pré-medicadas com acepromazina e morfina, submetidas à OH eletiva durante a anestesia com isoflurano, em associação à cetamina racêmica ou cetamina S(+), em dose subanestésica, administrada pela via IM.

### *Específicos*

Verificar se a associação de 3 mg/kg de cetamina racêmica ou cetamina S(+), administrada pela via IM quinze minutos antes do estímulo cirúrgico, associada à 0,02 mg/kg de acepromazina e 0,5 mg/kg de morfina, administradas como MPA, é capaz de abolir a resposta neuroendócrina, caracterizada pelo aumento na FC, PAS, PAM, PAD, no cortisol sérico e na glicemia plasmática durante a cirurgia de OH.

Verificar se a técnica anestésica com acepromazina, morfina e isoflurano, associados à administração preventiva de cetamina racêmica ou cetamina S(+) é eficiente no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OH.

## HIPÓTESES

As hipóteses desse estudo foram:

1. Que a administração preventiva de 3 mg/kg de cetamina racêmica ou cetamina S(+) seria eficiente em abolir o aumento na FC, PAS, PAM, PAD, no cortisol sérico e na glicemia plasmática em resposta ao estímulo cirúrgico durante a OH;
2. Que a administração preventiva de 3 mg/kg de cetamina racêmica ou cetamina S(+) seria eficiente no controle da dor pós-operatória em cadelas anestesiadas com acepromazina, morfina e isoflurano e submetidas à OH.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Animais*

O presente estudo foi aceito pela Comissão de Ética, Bioética e Bem Estar Animal (CEUA) da Universidade Vila Velha (parecer 210/2011). Foram utilizadas 16 cadelas hípidas, provenientes da rotina do Hospital Veterinário, agendadas para a realização de OH eletiva, após consentimento por escrito do proprietário. Os animais eram recebidos pela manhã no hospital veterinário, e eram liberadas no final da tarde, após a conclusão das avaliações. A escolha das cadelas respeitou o mesmo critério utilizado descrito no capítulo 1

### *Grupos experimentais*

As cadelas foram separadas aleatoriamente em dois grupos experimentais com 8 animais cada. No grupo cetamina racêmica (CR) as cadelas receberam a administração de 3 mg/kg de cetamina racêmica no musculo semimembranoso do membro pélvico contralateral à aplicação da MPA e no grupo cetamina S(+) (CS), os animais receberam 3 mg/kg de cetamina S(+) pela mesma via descrita para o grupo CR. O tratamento, nos dois grupos, foi administrado quinze minutos antes do início do procedimento cirúrgico.

### *Preparo e instrumentação*

O preparo dos animais, a MPA e indução da anestesia foram realizadas conforme descrito no Capítulo 1. Resumidamente, depois de respeitado jejum alimentar de 12 horas, a MPA foi realizada com morfina<sup>1</sup> e acepromazina<sup>2</sup> (0,5 mg/kg e 0,02 mg/kg, IM, respectivamente) e a indução da anestesia foi realizada com propofol<sup>4</sup> (IV). Todas as cadelas receberam cefazolina<sup>3</sup> (30 mg/kg, IV) como antibioticoterapia profilática e fluidoterapia com solução de Ringer com lactato (10 mL/kg/h) administrada com auxílio de uma bomba de infusão de equipo<sup>12</sup>.

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre um colchão térmico elétrico<sup>5</sup> para evitar hipotermia. Como descrito no capítulo 1, a manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano<sup>6</sup> em O<sub>2</sub> e todas as cadelas foram submetidas

---

<sup>12</sup> Nutimat II, Laboratórios B. Braun Sharing Expertise, São Gonçalo, RJ

à ventilação controlada para manter a  $ETCO_2$  entre 30 e 35 mmHg. A concentração expirada de isoflurano ( $ET_{ISO}$ ) e a  $ETCO_2$  foram monitoradas por um analisador de gases infravermelho<sup>8</sup>. A temperatura corpórea foi aferida por um termômetro esofágico. A frequência (FC) e ritmo cardíacos foram monitorados com um eletrocardiograma em derivação DII conectado a um computador para armazenagem contínua dos dados (TEB<sup>13</sup>). As pressões arteriais (PAS, PAM e PAD) foram monitoradas de forma invasiva por meio da introdução de um cateter 22G na artéria femoral, o qual foi conectado a um sistema tubular e um transdutor de pressão<sup>14</sup> previamente preenchidos com solução heparinizada. O transdutor foi nivelado e zerado na altura da articulação escapulo-umeral. A calibração do transdutor de pressão foi verificada previamente a cada experimento com um manômetro de mercúrio<sup>15</sup>.

Durante todo o procedimento anestésico/cirúrgico, a  $ET_{ISO}$  foi mantida em 1,6% no grupo CR e 1,2% no grupo CS e, caso necessário, era elevada em 0,2% quando o animal apresentava movimentos respiratórios espontâneos contra o ventilador mecânico. Ao atingir a  $ET_{ISO}$  alvo, o tratamento correspondente a cada grupo era administrado, e decorridos 15 minutos, o procedimento cirúrgico era iniciado.

#### *Registro das variáveis durante o procedimento anestésico/cirúrgico*

O registro das variáveis cardiovasculares e respiratórias, da  $ET_{ISO}$ , temperatura corporal e sinais oculares (posição do globo ocular e presença/ausência de reflexo palpebral) foram realizados imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico (Basal), após a realização da incisão de pele e tecido subcutâneo (Pele), após a realização da incisão da parede abdominal (Parede), após o pinçamento e excisão do pedículo ovariano esquerdo (PE) e do pedículo ovariano direito (PD), após o pinçamento e excisão do coto uterino (Coto), após a realização da sutura da parede abdominal (Sutura) e imediatamente após o fim da sutura de pele (Fim). Em cada um dos momentos estudados, além das variáveis supracitadas, foram registrados também a posição do globo ocular (rotacionado ou centralizado) e o reflexo palpebral (classificado como presente ou ausente). Após o

---

<sup>13</sup> ECG-PC Veterinário versão 2.27, TEB – Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda, São Paulo, SP

<sup>14</sup> Digicare Biomedical Technology LifeWindow 6000, Boynton Beach, Florida, EUA

<sup>15</sup> Aparelho de pressão arterial tipo coluna de mercúrio, CenterMedical – Produtos Médicos Hospitalares, Barueri, SP

término do procedimento cirúrgico, o fornecimento de isoflurano era interrompido para permitir a recuperação da anestesia.

#### *Tempos registrados e recuperação da anestesia*

Foram registrados os tempos decorridos da administração da MPA até a indução anestésica, da indução até o início do procedimento cirúrgico e da administração do tratamento até o início do procedimento cirúrgico, a duração da anestesia e da cirurgia.

Durante a recuperação anestésica, foram registrados os tempos decorridos do fim da anestesia até a extubação, da extubação até o momento em que o animal assumiu o decúbito esternal, e da extubação até o momento em que o animal assumiu a posição quadrupedal.

Imediatamente após a extubação foi avaliado e registrado a presença de vocalização, e durante todo o período de recuperação anestésica foi avaliado a ocorrência de sialorreia. A sialorreia foi avaliada como ausente; leve, quando o animal apresentava apenas o focinho molhado; moderada, quando o animal apresentava o focinho e as patas molhadas; e intensa, quando até a baía do animal apresentava acúmulo de saliva.

#### *Coleta e processamento das amostras para dosagem de cortisol e glicemia plasmática*

Durante a fase experimental foram feitas coletas de sangue das cadelas para dosagem do cortisol sérico e da glicemia plasmática. A coleta foi realizada em três momentos: Basal, Coto e duas horas após a extubação.

Em cada momento descrito acima, foram coletados 8 mL de sangue total, por punção percutânea da veia jugular. Deste volume total de sangue, 2 mL eram colocados em um tubo plástico contendo fluoreto de sódio para dosagem da glicemia plasmática, e o restante era colocado em um tubo de vidro sem anticoagulante para dosagem do cortisol sérico, e estes foram mantidos sob refrigeração até o momento do processamento das amostras.

As amostras para dosagem da glicemia foram centrifugadas a 313 x g para separar o plasma e foram imediatamente analisadas pelo método colorimétrico enzimático. As amostras para dosagem do cortisol sérico foram centrifugadas a

2.054 x g para separar o soro, que foi congelado a -20 °C até a análise por radioimunoensaio<sup>16</sup>.

#### *Avaliação da dor e sedação pós-operatória*

Para realização da avaliação da dor e da sedação, um mesmo observador foi utilizado para avaliar todas as cadelas. O mesmo não participava do procedimento anestésico e nem cirúrgico, desconhecendo a ET<sub>ISO</sub> utilizada na manutenção da anestesia e o tratamento administrado em cada cadela. O mesmo avaliador ficava responsável por receber e aclimatar as cadelas ao ambiente da avaliação uma hora antes do procedimento cirúrgico.

As cadelas foram colocadas em baias individuais e com o mínimo de interferência externa, para avaliação dos escores basais, antes do procedimento anestésico (após o período de aclimatação). A dor foi avaliada utilizando a escala modificada de Glasgow e a sedação foi avaliada utilizando a escala analógica visual (EAV). Após a extubação as cadelas foram alojadas na mesma baia da avaliação inicial, para que a cada hora durante o período de seis horas, fossem realizadas as avaliações da dor e da sedação.

A EAV consiste em uma linha reta de 10 cm, não numerada, onde uma extremidade representa ausência de sedação e a outra extremidade a maior sedação possível. Observou-se o comportamento do animal na baia e, após interação com a cadela, o observador assinalava na linha reta o valor correspondente ao grau de sedação. A distância da extremidade esquerda até a marca assinalada pelo observador corresponde ao escore de sedação pela EAV.

De acordo com a escala modificada de Glasgow (Murrell et al., 2008), o observador se limita a avaliar a existência ou não de características comportamentais relacionadas com a dor nas cadelas (tabela 5). A avaliação utilizando esta escala necessariamente deve obedecer uma sequência: inicialmente, o observador avalia o animal externamente à baia, sem que fosse visto pelo animal e posteriormente deve interagir com este. A pontuação da escala de Glasgow modificada variava de 0,08 a 10,00 pontos em cada momento de avaliação, e caso a pontuação fosse superior a 3,5 pontos, era administrado resgate analgésico com morfina (0,3 mg/kg, IM). Em todas as ocasiões, os escores pela EAV foram assinalados antes dos escores pela escala de Glasgow modificada. Ao final das 6

---

<sup>16</sup> Kit Cortisol CAT # TKCO2, Siemens, São Paulo, SP

horas de avaliação, o animal recebeu meloxicam<sup>12</sup> (0,2 mg/kg, SC) para analgesia pós-operatória após o qual era liberado ao proprietário.

**Tabela 5** – Parâmetros e critérios avaliados pela escala de Glasgow modificada e suas respectivas pontuações (Murrell et al., 2008. Tradução Daniela Campagnol).

<b>Parâmetros</b>	<b>Critério</b>	<b>Pontos</b>
Postura	Rígido	1,20
	Corcunda	1,13
	Normal	0,00
Vocalização	Chora	0,83
	Geme	0,92
	Grita	1,75
	Não vocaliza	0,00
Atenção à ferida cirúrgica	Mordendo	1,40
	Lambendo/ olhando/ esfregando	0,94
	Ignora	0,00
Mobilidade	Recusa-se a se mover	1,56
	Rígido, duro, inflexível	1,17
	Lento ou relutante para levantar e sentar	0,87
	Claudicando	1,46
	Normal	0,00
Resposta ao toque	Chora	1,37
	Foge/tira o corpo fora antes/ao toque	0,81
	Tenta morder antes/ao toque	1,38
	Rosna/guarda antes/ao toque	1,12
	Não reage	0,00
Comportamento	Agressivo/ deprimido	1,22
	Desinteressado	1,56
	Nervoso, ansioso, medroso	1,13
	Quieto / Indiferente	0,87
	Contente/ Saltitante	0,08
Conforto	Desconfortável	1,17
	Confortável	0,00

### *Análise estatística*

Para todas as variáveis estudadas, a hipótese de normalidade foi testada através do teste de Shapiro-Wilk.

Para comparações entre os grupos nas médias de peso, idade e tempos mensurados, utilizou-se o teste t não pareado. A comparação entre grupos para as variáveis cardiovasculares, glicemia, cortisol, ETCO<sub>2</sub> e temperatura foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) de dois fatores seguida pela correção de Bonferroni. Comparações das mesmas variáveis em cada momento em relação ao valor Basal foram realizadas pela ANOVA para amostras repetidas seguida pelo teste de Dunnett.

Os valores dos escores de dor (escala de Glasgow modificada) e da de sedação (VAS) foram comparados entre grupos em cada momento pelo teste de Mann Whitney. Já a comparação ao longo do tempo em relação ao valor Basal dentro dos grupos foi realizada através do teste de Friedman seguido do teste de Dunn.

Em todos os testes realizados, utilizou-se como nível de significância o valor  $P < 0.05$ .

## RESULTADOS

As raças, idades e pesos das cadelas incluídas no estudo encontram-se na tabela 6 e não apresentaram diferença significativa entre os grupos, assim como os tempos mensurados, que estão representados na tabela 7.

**Tabela 6** – Raças, idades e pesos de 16 cadelas usadas para realização da segunda fase do projeto experimental, anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia. Os dados de idade e peso são apresentados como médias  $\pm$  DP.

Variáveis	CR	CS	
<b>Raças</b>	<b>Sem raça definida</b>	3	9
	<b>Dachshund</b>	0	2
	<b>Poodle</b>	3	2
	<b>Labrador retriever</b>	2	0
<b>Idade (anos)</b>	3,9 $\pm$ 2,8	3,4 $\pm$ 2,1	
<b>Peso (kg)</b>	13,1 $\pm$ 6,9	9,5 $\pm$ 4,6	

**Tabela 7** – Valores médios ( $\pm$ DP) dos tempos mensurados em 16 cadelas usadas para realização da segunda fase do projeto experimental, anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia (OH).

Tempos (min)	CR	CS
<b>MPA-indução</b>	16 $\pm$ 1	16 $\pm$ 3
<b>Indução-OH</b>	32 $\pm$ 11	29 $\pm$ 7
<b>Tratamento-OH</b>	21 $\pm$ 9	18 $\pm$ 4
<b>Cirurgia</b>	25 $\pm$ 9	20 $\pm$ 4
<b>Anestesia</b>	58 $\pm$ 13	50 $\pm$ 8

MPA-indução, tempo decorrido da administração da medicação pré-anestésica até o momento da indução anestésica; Indução-OH, tempo decorrido da indução anestésica até o momento do início da cirurgia; Tratamento-OH, tempo decorrido da administração do tratamento experimental até o início da cirurgia; cirurgia, tempo de duração da cirurgia; anestesia, tempo da duração da anestesia.

Não houve diferença significativa entre os grupos e nem dentro de cada grupo em relação ao Basal nos valores de temperatura e  $ETCO_2$ . Não houve diferença significativa entre os grupos nos valores de FC, PAS, PAM e PAD durante os momentos avaliados (tabela 8).

No momento Parede, houve elevação significativa da PAS no grupo CS, mas não no CR. Nos dois grupos, houve elevação significativa em relação ao Basal na PAS, PAM e PAD a partir do momento PE, permanecendo acima do Basal até o fim da cirurgia. Os valores de FC aumentaram significativamente em relação aos valores basais em ambos os grupos, nos momentos PE, PD e Coto. O aumento máximo observado na FC foi de 30% para o grupo CR e de 44% para o grupo CR e, em ambos os grupos, o aumento foi registrado no momento PE. Durante a mensuração das variáveis cardiovasculares foram observado aumento em relação ao Basal, no grupo CR houve o incrementado de 198% na PAS nos momentos PE e PD e, no grupo CS o aumento máximo foi de 212% na PAS no momento Coto (figura 3).

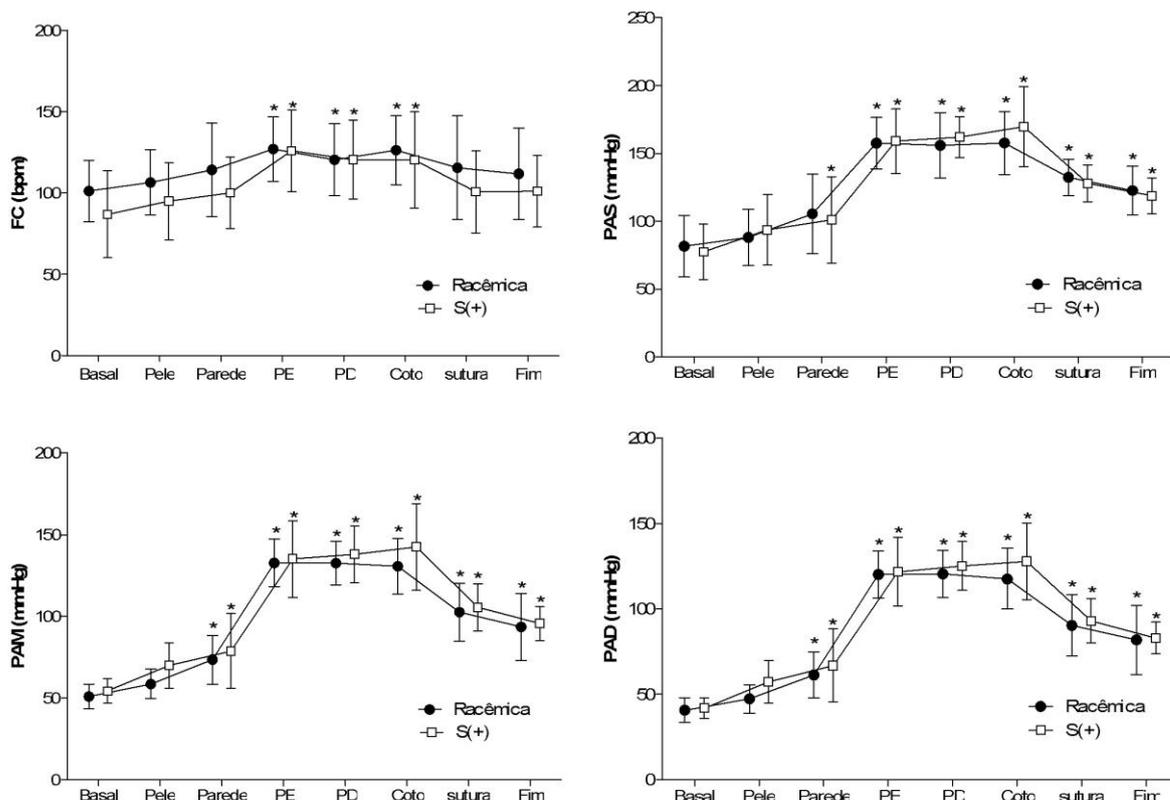
Em decorrência da ventilação espontânea junto com a ventilação mecânica em dois animais do grupo CR foi necessário aumentar a  $ET_{ISO}$  em 0,2% no momento PE. No grupo CS foi necessário aumentar a  $ET_{ISO}$  em 0,2% no momento PE em um animal e foi necessário aumentar a  $ET_{ISO}$  em 0,4% no momento PE e PD em outro animal.

No grupo CR, 5/8 cadelas apresentaram rotação do globo ocular e ausência de reflexo palpebral durante toda a anestesia, 1/8 apresentou globo ocular centralizado e ausência de reflexo palpebral e 2/8 cadelas apresentaram rotação do globo ocular no início da anestesia e durante o procedimento houve a centralização do globo com ausência de reflexo palpebral durante todo o procedimento. No grupo CS, 3/8 cadelas apresentaram rotação do globo ocular e ausência de reflexo palpebral durante toda a anestesia, 1/8 apresentou globo ocular centralizado e ausência de reflexo palpebral e 4/8 cadelas apresentaram rotação do globo ocular no início da anestesia e durante o procedimento houve a centralização do globo com ausência de reflexo palpebral durante todo o procedimento.

**Tabela 8.** - Valores médios ( $\pm$ DP) da frequência cardíaca (FC), das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD), da concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>) e da temperatura (Temp) em 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n = 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia.

		<i>Basal</i>	<i>Pele</i>	<i>Parede</i>	<i>PE</i>	<i>PD</i>	<i>Coto</i>	<i>Sutura</i>	<i>Fim</i>
<b>FC (bpm)</b>	<b>CR</b>	100 $\pm$ 20	106 $\pm$ 22	116 $\pm$ 31	130 $\pm$ 19*	124 $\pm$ 20*	130 $\pm$ 20*	119 $\pm$ 33	115 $\pm$ 29
	<b>CS</b>	87 $\pm$ 27	95 $\pm$ 24	100 $\pm$ 22	126 $\pm$ 25*	120 $\pm$ 24*	120 $\pm$ 30*	101 $\pm$ 25	101 $\pm$ 22
<b>PAS (mmHg)</b>	<b>CR</b>	83 $\pm$ 24	91 $\pm$ 21	107 $\pm$ 31	159 $\pm$ 20*	157 $\pm$ 26*	160 $\pm$ 24*	134 $\pm$ 13*	123 $\pm$ 19*
	<b>CS</b>	77 $\pm$ 20	94 $\pm$ 26	101 $\pm$ 32*	159 $\pm$ 24*	162 $\pm$ 15*	169 $\pm$ 29*	128 $\pm$ 13*	119 $\pm$ 13*
<b>PAM (mmHg)</b>	<b>CR</b>	51 $\pm$ 8	60 $\pm$ 9	75 $\pm$ 16*	133 $\pm$ 16*	132 $\pm$ 14*	131 $\pm$ 18*	103 $\pm$ 19*	93 $\pm$ 22*
	<b>CS</b>	54 $\pm$ 7	70 $\pm$ 14	79 $\pm$ 23*	135 $\pm$ 23*	138 $\pm$ 17*	142 $\pm$ 26*	105 $\pm$ 14*	96 $\pm$ 10*
<b>PAD (mmHg)</b>	<b>CR</b>	41 $\pm$ 8	48 $\pm$ 8	62 $\pm$ 14*	120 $\pm$ 15*	120 $\pm$ 15*	118 $\pm$ 19*	90 $\pm$ 19*	81 $\pm$ 22*
	<b>CS</b>	41 $\pm$ 6	57 $\pm$ 13	67 $\pm$ 21*	122 $\pm$ 20*	125 $\pm$ 14*	128 $\pm$ 22*	93 $\pm$ 13*	83 $\pm$ 9*
<b>ETCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>CR</b>	34 $\pm$ 2	34 $\pm$ 2	34 $\pm$ 2	30 $\pm$ 6	34 $\pm$ 8	36 $\pm$ 6	37 $\pm$ 6	34 $\pm$ 7
	<b>CS</b>	34 $\pm$ 2	34 $\pm$ 3	35 $\pm$ 3	35 $\pm$ 3	33 $\pm$ 2	34 $\pm$ 2	35 $\pm$ 3	35 $\pm$ 2
<b>Temp (°C)</b>	<b>CR</b>	37,9 $\pm$ 0,5	37,8 $\pm$ 0,5	37,9 $\pm$ 0,5	37,9 $\pm$ 0,5	37,8 $\pm$ 0,6	37,9 $\pm$ 0,5	37,8 $\pm$ 0,5	37,7 $\pm$ 0,5
	<b>CS</b>	37,8 $\pm$ 0,3	37,8 $\pm$ 0,3	37,8 $\pm$ 0,3	37,8 $\pm$ 0,3	37,8 $\pm$ 0,4	37,8 $\pm$ 0,4	37,8 $\pm$ 0,5	37,8 $\pm$ 0,5

Basal, quinze minutos após a administração do tratamento e imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico; Pele, após a realização da incisão de pele e tecido subcutâneo; Parede, após a realização da incisão da linha alba; PE, após o pinçamento e excisão do pedículo ovariano esquerdo; PD, após o pinçamento e excisão do pedículo ovariano direito; Coto, após o pinçamento e excisão do coto uterino; Sutura, após a realização da sutura da parede abdominal; Fim, após o fim da sutura de pele. \* : diferença significativa em relação ao Basal dentro do grupo ( $P < 0,05$ ).



**Figura 3** – Valores médios ( $\pm$ DP) da frequência cardíaca (FC) e das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n = 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia. Os registros são de momentos pré-determinados durante a cirurgia: Basal, quinze minutos após a administração do tratamento e imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico; Pele, após a realização da incisão de pele e tecido subcutâneo; Parede, após a realização da incisão da linha alba; PE, após o pinçamento e excisão do pedículo ovariano esquerdo; PD, após o pinçamento e excisão do pedículo ovariano direito; Coto, após o pinçamento e excisão do coto uterino; Sutura, após a realização da sutura da parede abdominal; Fim, após o fim da sutura de pele. \*: diferença significativa em relação ao Basal dentro do grupo ( $P < 0,05$ ).

Não houve diferença entre os grupos nos tempos de recuperação anestésica (tabela 9). No grupo CR, 4/8 cadelas apresentaram sialorreia, sendo em 3/8 animais intensa e em 1/8 animal leve. No grupo CS, 2/8 cadelas apresentaram sialorreia intensa, 1/8 moderada e 1/8 leve. Durante a segunda fase 5 cadelas apresentaram vocalização após a extubação, sendo 4 cadelas do grupo CR e uma do grupo CS.

**Tabela 9** – Valores médios ( $\pm$ DP) dos tempos mensurados em 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n = 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia.

<b>Momento (min)</b>	<b>CR</b>	<b>CS</b>
<b>Extubação</b>	10 $\pm$ 3	8 $\pm$ 2
<b>Esternal</b>	24 $\pm$ 18	26 $\pm$ 25
<b>Quadrupedal</b>	53 $\pm$ 17	48 $\pm$ 21

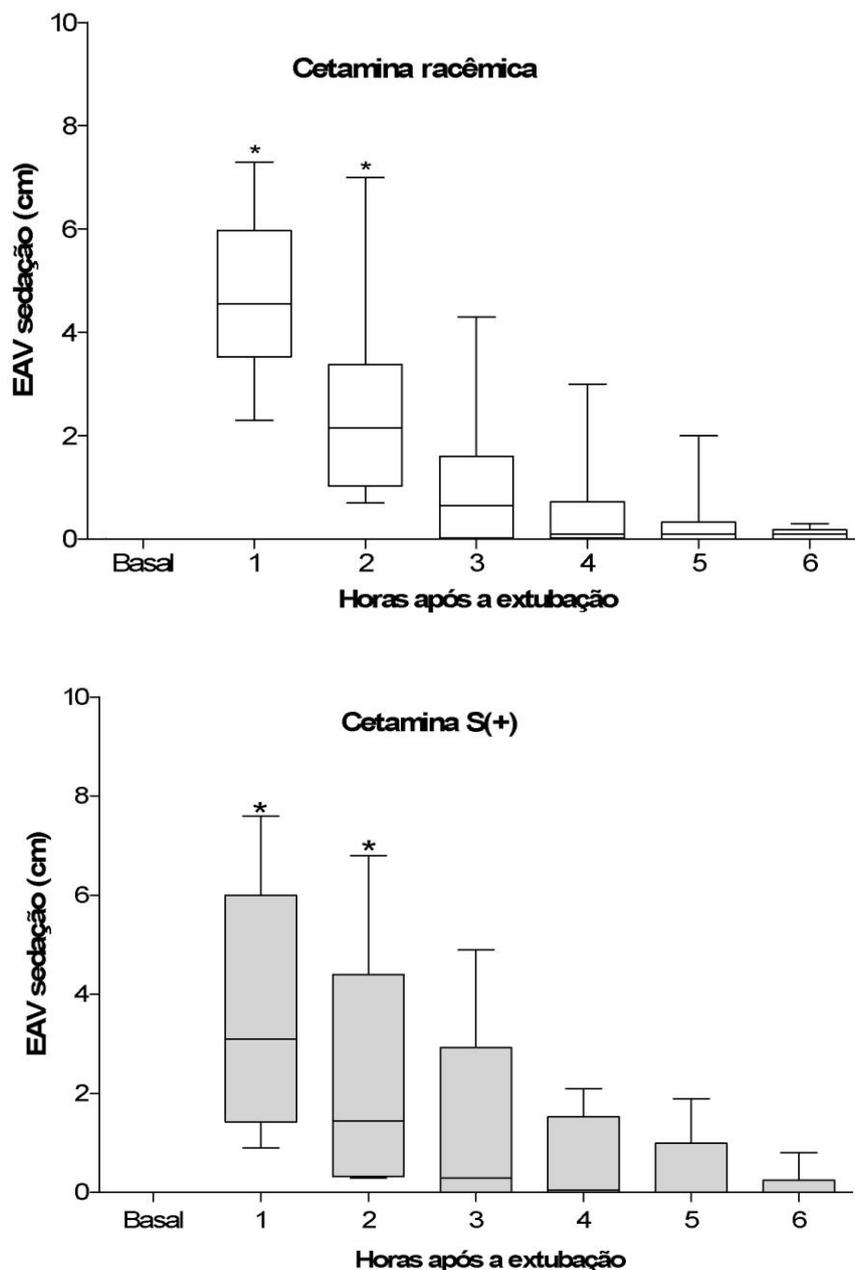
Extubação, do fim do fornecimento de isoflurano até a extubação; esternal, da extubação até o momento que o animal assumiu a posição esternal; quadrupedal, da extubação até o momento que o animal assumiu a posição quadrupedal.

Para todas as cadelas nos grupos CR e CS, foi atribuído o escore de sedação igual à zero pela EAV no momento Basal. Nos grupos CS e CR, houve aumento significativo em relação ao Basal nos escores de sedação decorrida uma e duas horas após a extubação, porém não houve diferença significativa entre os grupos (tabela 10, figura 4).

**Tabela 10** - Medianas e intervalos interquartis dos escores de sedação (cm) utilizando a escala analógica visual (EAV) mensurados em 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n = 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia (OH).

<b>Horas após extubação</b>	<b>CR</b>	<b>CS</b>
<b>Basal</b>	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
<b>1</b>	4,29 (3,53-6,19)*	3,10 (1,45-6,00)*
<b>2</b>	2,60 (0,92-3,50)*	4,42 (0,34-1,47)*
<b>3</b>	0,79 (0,03-1,72)	0,28 (0,00-2,91)
<b>4</b>	0,09 (0,00-0,79)	0,07 (0,00-1,51)
<b>5</b>	0,09 (0,00-0,41)	0,00 (0,00-0,98)
<b>6</b>	0,06 (0,00-0,20)	0,00 (0,00-0,24)

O momento Basal ocorreu antes da OH. \*: diferença significativa em relação ao Basal ( $P < 0,05$ ).



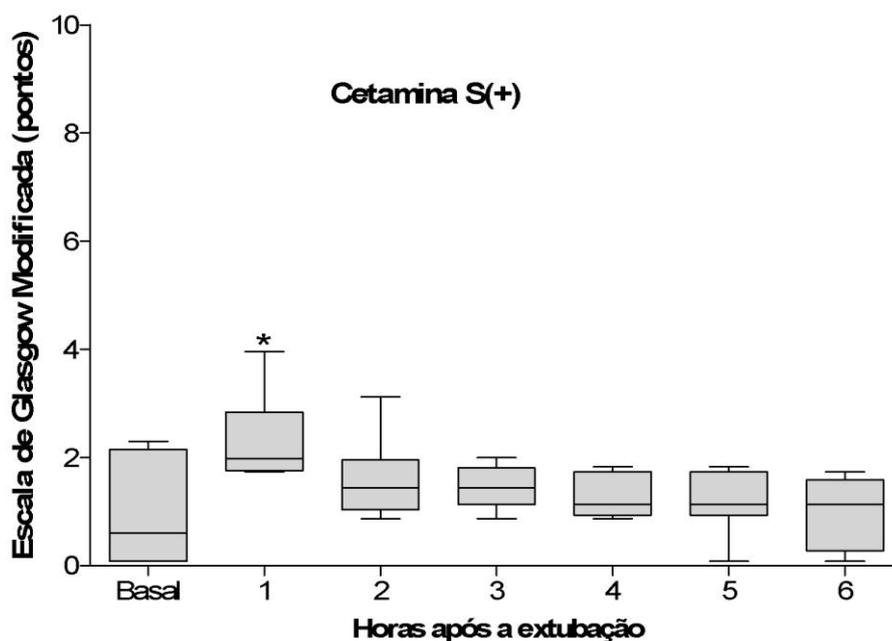
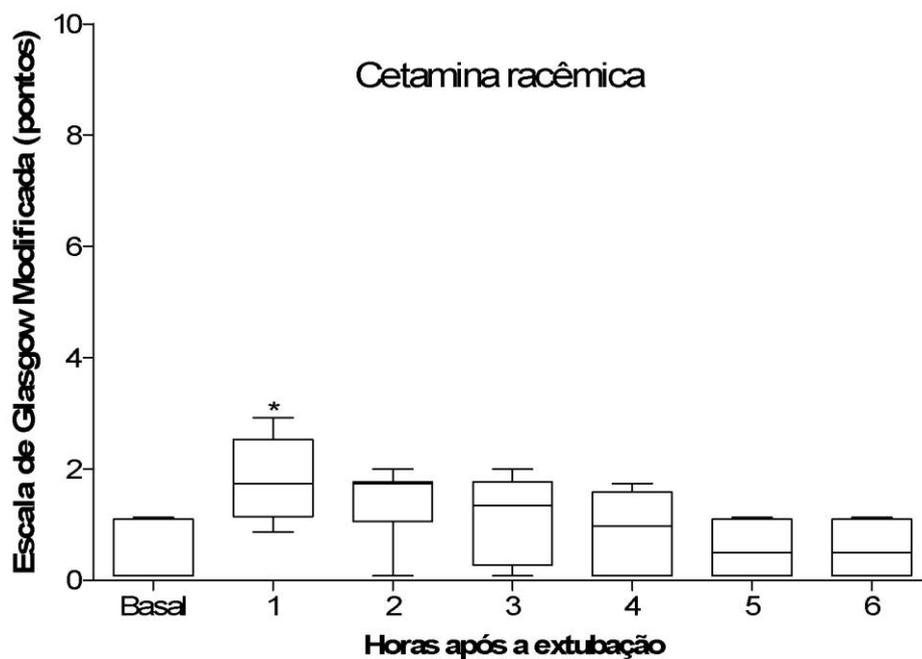
**Figura 4** - Medianas e intervalos interquartis dos escores de sedação (cm) utilizando a escala analógica visual (EAV) mensurados em 16 cadelas usadas para realização da segunda fase do projeto experimental, anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia (OH). O momento Basal ocorreu antes da OH. A linha horizontal no interior das caixas representa à mediana. As caixas contêm 50% dos valores (intervalo interquartil). As barras verticais acima e abaixo das caixas representam os limites superior e inferior, respectivamente. \*: diferença significativa em relação ao Basal ( $P < 0,05$ ).

Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de dor mensurados pela escala de Glasgow modificada. Os escores foram significativamente maiores em relação ao momento Basal uma hora após a extubação nos dois grupos (tabela 11 e figura 5). O resgate analgésico foi administrado a apenas uma cadela do grupo CS uma hora após a extubação.

**Tabela 11** – Medianas e intervalos interquartis dos escores de dor (pontos) utilizando a escala de Glasgow modificada mensurados em 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia (OH).

<b>Hora após extubação</b>	<b>CR</b>	<b>CS</b>
<b>Basal</b>	0,09 (0,07-1,10)	0,60 (0,09-2,14)
<b>1</b>	1,73 (1,16-2,53)*	1,99 (1,78-2,84)*
<b>2</b>	1,73 (1,08-1,76)	1,43 (1,05-1,95)
<b>3</b>	1,35 (0,28-1,76)	1,81 (1,14-1,43)
<b>4</b>	0,96 (0,09-1,59)	1,13 (0,95-1,73)
<b>5</b>	0,49 (0,09-1,10)	1,13 (0,95-1,73)
<b>6</b>	0,49 (0,09-1,10)	1,13 (0,28-1,59)

O momento Basal ocorreu antes da OH. \*: diferença significativa em relação ao Basal ( $P < 0,05$ ).



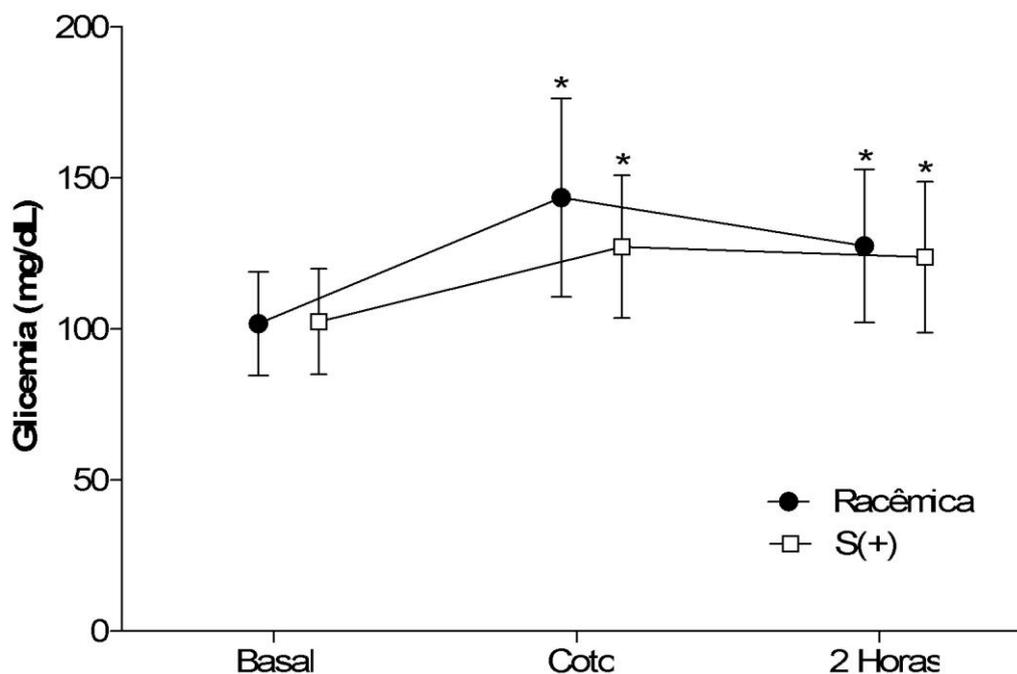
**Figura 5-** Medianas e intervalos interquartis dos escores do escore de dor (pontos) utilizando a escala de Glasgow modificada mensurados em 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia (OH). O momento Basal ocorreu antes da OH. A linha horizontal no interior das caixas representa à mediana. As caixas contêm 50% dos valores (intervalo interquartil). As barras verticais acima e abaixo das caixas representam os limites superior e inferior, respectivamente. \*: diferença significativa em relação ao Basal ( $P < 0,05$ ).

Os valores médios da dosagem de glicemia plasmática não apresentaram diferença entre os grupos experimentais, porém nos dois grupos (CR e CS) houve um aumento significativo no momento Coto e 2 horas após a extubação em relação ao Basal. (tabela 12 e figura 6).

**Tabela 12** – Médias ( $\pm$ DP) dos valores de glicose plasmática (mg/dL) mensurados em 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia (OH).

Momento	CR	CS
Basal	101 $\pm$ 16	102 $\pm$ 16
Coto	144 $\pm$ 31*	127 $\pm$ 22*
2 horas	128 $\pm$ 24*	124 $\pm$ 23*

O momento Basal ocorreu antes da OH. \*: diferença significativa em relação ao Basal ( $P < 0,05$ ).



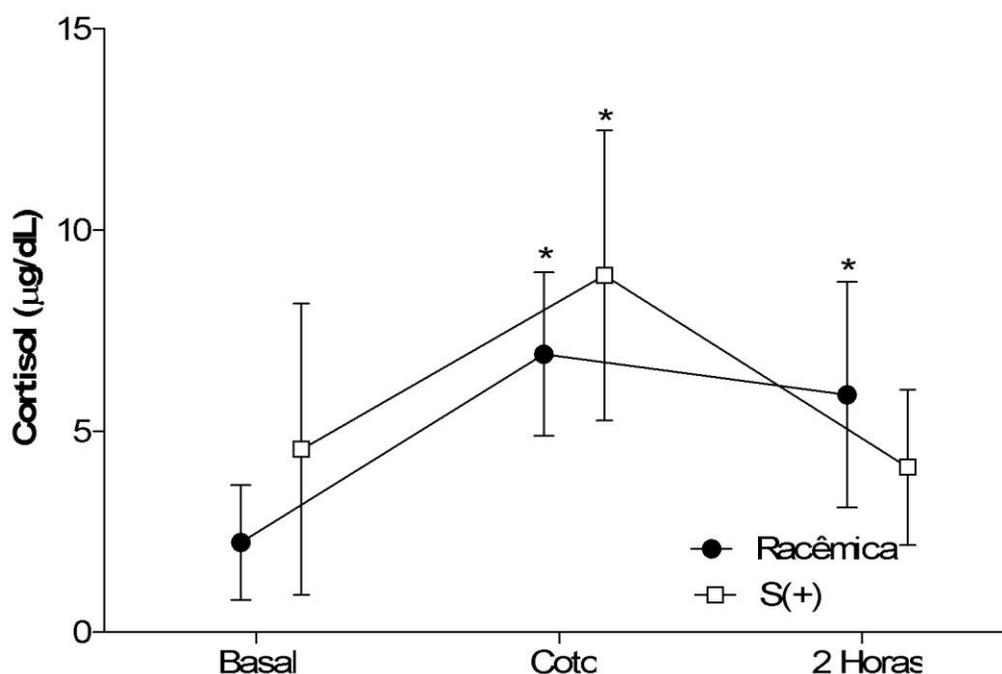
**Figura 6** – Médias ( $\pm$ DP) dos valores da glicose plasmática mensurados em 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia (OH). Basal, imediatamente antes do início da cirurgia; Coto, após a excisão e ligadura do Coto uterino; 2 horas, duas horas após a extubação. \*: diferença significativa em relação ao Basal ( $P < 0,05$ ).

Os valores médios da dosagem de cortisol sérico não apresentaram diferença entre os grupos experimentais, porém houve aumento em relação ao Basal no momento Coto e 2 horas após no grupo CR e no momento Coto, mas não no momento 2 horas no CS (tabela 13 e figura 7).

**Tabela 13** - Médias ( $\pm$ DP) dos valores de cortisol sérico ( $\mu\text{g/dL}$ ) mensurados em 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia (OH).

Momento	CR	CS
Basal	2,28 $\pm$ 1,33	4,54 $\pm$ 3,38
Coto	6,96 $\pm$ 1,90*	8,87 $\pm$ 3,37*
2 horas	5,95 $\pm$ 2,62*	4,09 $\pm$ 1,80

Basal, imediatamente antes do início da cirurgia; Coto, após a excisão e ligadura do coto uterino; 2 horas, duas horas após a extubação. \*: diferença significativa em relação ao Basal ( $P < 0,05$ ).



**Figura 7** Médias ( $\pm$ DP) dos valores de cortisol sérico mensurados em 16 cadelas anestesiadas com 0,02 mg/kg de acepromazina, 0,5 mg/kg de morfina, propofol (dose necessária à intubação orotraqueal) e isoflurano, associados à administração intramuscular de 3 mg/kg de cetamina racêmica (grupo CR, n = 8) ou cetamina S(+) (grupo CS, n= 8), quinze minutos antes do início da cirurgia de ovariectomia (OH). Basal, imediatamente antes do início da cirurgia; Coto, após a excisão e ligadura do Coto uterino; 2 horas, duas horas após a extubação. \*: diferença significativa em relação ao Basal ( $P < 0,05$ ).



## DISCUSSÃO

Durante as anestésias desta segunda fase experimental, as cadelas foram submetidas à ventilação controlada com o objetivo de facilitar a manutenção da  $ET_{ISO}$  nas concentrações padronizadas para cada grupo e também para evitar a ocorrência de hipercapnia e acidose respiratória, as quais podem ocorrer como resultado da manutenção da anestesia com isoflurano (Galloway et al., 2004). O controle da  $ETCO_2$  se fez necessário, pois o estado de hipercapnia pode causar estimulação do sistema cardiovascular interferindo assim nos resultados de estudo (Nishikawa e Naito, 1996).

As cadelas foram mantidas sobre colchão térmico elétrico para que a temperatura corporal não apresentasse variações acentuadas no decorrer do procedimento anestésico. A realização do controle da temperatura corporal é necessária porque a hipotermia reduz a CAM dos halogenados por reduzir o metabolismo do animal (Quasha et al., 1980), o que poderia resultar em plano anestésico excessivamente profundo em alguns animais uma vez que a  $ET_{ISO}$  foi padronizada em uma concentração fixa nesse estudo.

O isoflurano causa depressão cardiovascular dose-dependente e, portanto, em estudos para comparar as variáveis cardiovasculares durante a anestesia com diferentes técnicas anestésicas, existe a necessidade que todos os animais recebam doses equipotentes desse halogenado, ou seja, doses que causem a mesma profundidade anestésica (Monteiro et al., 2010). No presente estudo, a  $ET_{ISO}$  utilizada foi baseada na  $CAM_{ISO}$  encontrada para os grupos CR ( $0,50 \pm 0,07\%$ ) e CS ( $0,32 \pm 0,10\%$ ) no Capítulo 1. A partir de estudos piloto, foi observado que, para a manutenção da anestesia sem que houvesse movimentos respiratórios espontâneos em resposta ao estímulo cirúrgico nos animais do grupo CR, foi necessária a  $ET_{ISO}$  de aproximadamente 1,6%, a qual corresponde a 3,2 múltiplos da  $CAM_{ISO}$  determinada para este grupo no Capítulo 1. A concentração equipotente no grupo CS (3,2 CAM) deveria ser de aproximadamente 1%. Entretanto, na rotina clínica, foram observados movimentos respiratórios espontâneos em resposta ao estímulo cirúrgico nessa  $ET_{ISO}$ , o que dificultava a instituição da ventilação mecânica. Por essa razão, a  $ET_{ISO}$  fixada no grupo CS foi de 1,2%, a qual corresponde a 3,7 múltiplos da  $CAM_{ISO}$  para este grupo de acordo com o Capítulo 1. Apesar dessas diferenças entre os grupos no que se refere aos múltiplos da  $CAM_{ISO}$  usada na

manutenção da anestesia, no presente estudo foi observado que 7/8 cadelas de cada grupo em algum momento apresentaram centralização do globo ocular associada à ausência de reflexo palpebral, o que sugere que as cadelas dos dois grupos foram anestesiadas em plano profundo de anestesia (Steffey e Mama, 2007).

Em um estudo anterior (Boscan et al., 2011), foi relatado que a CAM do sevoflurano baseada na tração ovariana em cadelas ( $2,16 \pm 0,46\%$ ) foi 16% maior em relação a CAM do sevoflurano determinada a partir do pinçamento de cauda ( $1,86 \pm 0,28\%$ ), o qual reconhecidamente é um estímulo nociceptivo supramáximo para animais desta espécie (Quasha et al., 1980; Valverde et al., 2003). Esses resultados sugerem que, durante a realização de cirurgias de OH, a estimulação nociceptiva possa atingir intensidade supramáxima.

Como resultado da estimulação nociceptiva, são esperados elevação dos níveis circulantes de catecolaminas, aumento na PA e na FC (Devitt et al., 2005). Foi relatado em um estudo anterior realizado em humanos que a elevação nas concentrações de halotano e enflurano e a administração de morfina foram capazes de reduzir a resposta neuroendócrina à incisão da pele, considerada um estímulo nociceptivo supramáximo nesses pacientes (Roizen et al., 1981). Entretanto, o valor da CAM do halotano e do enflurano baseado na resposta neuroendócrina ( $CAM_{BAR}$ ) foi aproximadamente 50-60% maior do que a CAM baseada na resposta motora. Resultados semelhantes foram relatados em cães anestesiados com sevoflurano cuja  $CAM_{BAR}$  foi 60% maior do que a CAM motora (Yamashita et al., 2012).

No presente estudo, apesar das altas concentrações de isoflurano utilizadas, a resposta cardiovascular, caracterizada pelo aumento da FC e PA, não foi abolida e há algumas razões que poderiam explicar, pelo menos em parte, a falta de eficácia da técnica anestésica empregada. Em primeiro lugar, a capacidade de um fármaco reduzir a CAM motora pode ser diferente daquela em reduzir a  $CAM_{BAR}$ . Em um estudo realizado em cães, a administração de cetamina na dose de  $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  reduziu a CAM motora do sevoflurano em 40% (Wilson et al., 2008). Por outro lado, foi relatado em outro estudo com a mesma espécie que a administração da mesma taxa de infusão de cetamina causou redução de apenas 18% na  $CAM_{BAR}$  do mesmo halogenado (Love et al., 2011). Esses resultados sugerem que, o fato da administração preventiva da cetamina permitir a realização da OH sem respostas motoras, com valores de  $ET_{ISO}$  abaixo daqueles que seriam necessários na ausência desse dissociativo, não implica que nessas concentrações do halogenado haverá inibição ou redução na resposta cardiovascular durante a cirurgia. Outro fator que

deve ser considerado é o fato de, no presente estudo, os múltiplos de CAM terem sido baseados na  $CAM_{ISO}$  determinada no Capítulo 1 utilizando estímulo nociceptivo submáximo. Como os valores de CAM com estímulo submáximo são menores do que aqueles determinados com estímulo nociceptivo supramáximo (Valverde et al., 2003) é possível que, no Capítulo 2, o cálculo dos múltiplos da  $CAM_{ISO}$  esteja superestimado. Adicionalmente, a razão entre a  $CAM_{BAR}$  e a CAM motora relatada em estudos anteriores também foi baseada na CAM motora determinada com estímulo supramáximo (Roizen et al., 1981; Yamashita et al, 2012). Como o valor da CAM com estímulo submáximo é menor (Valverde et al., 2003), é provável que a razão entre a  $CAM_{BAR}$  e a CAM com estímulo submáximo seja maior do que os valores de 50-60% relatados em estudos anteriores (Roizen et al., 1981; Yamashita et al, 2012). Finalmente, a maior parte dos estudos sobre a determinação da CAM dos halogenados utilizaram estímulos nociceptivos somáticos enquanto que, no presente estudo, foi avaliada à resposta neuroendócrina ao estímulo nociceptivo visceral. Foi relatado que, em gatos, o efeito analgésico da cetamina sobre tecidos somáticos aumenta conforme a dose é elevada, mas a analgesia visceral é limitada (Lin, 2007).

Segundo Brown e colaboradores (2007) a hipertensão em cães pode ser classificada em 4 categorias baseadas no risco de futuras lesões teciduais causada pelo aumento da pressão sanguínea. Na categoria I o risco de lesão tecidual é mínimo e a PAS é menor do que 150 mmHg; na categoria II o risco é leve e a PAS esta entre 150 a 159 mmHg; na categoria III o risco é moderado e a PAS esta entre 160 a 179 mmHg; e a categoria IV o risco é severo é a PAS é igual ou maior do que 180 mmHg. Ao compararmos esta classificação com as PAS do presente estudo, pressões compatíveis com a categoria IV foram registradas apenas nos momentos PE (2 animais no grupo CR e 1 no grupo CS), PD (1 animal em cada grupo) e Coto (2 animais em cada grupo). Porém, neste mesmo estudo os autores relatam que a hipertensão representa um risco quando é observada de maneira crônica, pois assim pode causar lesão em alguns órgãos alvos. No presente estudo, a hipertensão foi observada por em um curto espaço de tempo (duração total das cirurgias entre 20 e 25 minutos) e não é possível afirmar a importância desses quadros de hipertensão de curta duração sobre a ocorrência de lesões em órgãos alvo. Outra consequência da hipertensão durante a anestesia está relacionada à ocorrência de hemorragia trans-operatória, a qual não representa uma grande

preocupação em cirurgias de OH, pelo fato de ser um procedimento com pequena extensão de lesão tecidual, com hemorragia localizada e não difusa. .

Em estudos anteriores, foi relatado que há um incremento nos valores séricos de cortisol e de glicose plasmática quando cães são submetidos a uma situação de estresse, anestesia ou dor aguda, como a causada por um procedimento cirúrgico (Fox et al., 1994; Lamont et al., 2000; Freeman et al., 2010; Michelsen et al., 2012). Por se tratar de uma cirurgia invasiva e com estimulação nociceptiva intensa, a cirurgia de OH realizada por laparotomia resulta no aumento do valor sérico do cortisol, como foi observado por Devitt et al. (2005) que relataram que os níveis de cortisol sérico apresentaram-se aumentados até 2 horas após a cirurgia de OH realizada por laparotomia. Mastrocinque e Fantoni (2003) relataram que a administração de 0,2 mg/kg (IM) de morfina associada a 5 mg/kg (IV) de cetamina não preveniu o aumento do cortisol sérico em cadelas submetidas à OH, resultado esse que também foi observado por Coelho (2013) após as doses de 0,5 mg/kg e 1 mg/kg (IM) de morfina. Os resultados do presente estudo estão de acordo com os resultados dos estudos anteriores, mostrando que a técnica analgésica utilizada, a qual consistiu da associação de 0,5 mg/kg (IM) de morfina e 3mg/kg (IM) de cetamina racêmica ou S(+) não foi eficiente para prevenir o aumento do cortisol sérico. No grupo CR o cortisol sérico apresentou um aumento de 205% durante o momento Coto em relação ao Basal e se manteve elevado (160% acima do Basal) 2 horas após a extubação. Já no grupo CS, o aumento foi de 95% no momento Coto, voltando aos valores iniciais duas horas após a extubação. O aumento do cortisol sérico nos dois grupos (CR e CS) no momento Coto é explicado pela alta taxa de manipulação observada até esse momento (Fox et al., 1994). Entretanto foi observado a redução na concentração do cortisol sérico duas horas após a extubação no grupo CS e não no grupo CR, e esta, pode ser explicada pela maior potência anestésica do isômero S(+) em relação à cetamina racêmica observada em cães (Duque et al., 2008) e pela maior afinidade do isômero S(+) pelos receptor NMDA que lhe confere maior potencial analgésico em relação a cetamina racêmica observada em seres humanos (White et al. 1985).

O valor da glicose plasmática para cães saudáveis e não anestesiados varia de 70 a 110 mg/dL. No presente estudo, o valor Basal encontrado foi  $101 \pm 16$  mg/dL no grupo CR e  $102 \pm 16$  mg/dL no grupo CS, estando dentro do valor de normalidade para a espécie. Após o momento de maior estímulo nociceptivo, retirada do útero, os valores séricos de glicose apresentaram elevação de 41% em

relação ao Basal no CR e de 24% no CS, e após duas horas de extubação os valores ainda se encontravam significativamente acima do Basal (26% e 19%, respectivamente). Durante uma situação de estresse, como um procedimento cirúrgico ou como a dor patológica, é comum se observar o aumento da liberação de catecolaminas endógenas e do cortisol pelas glândulas adrenais. No presente estudo, esta liberação pode ser confirmada pelo aumento dos valores das variáveis cardiovasculares (FC e PA), do cortisol sérico e ao aumento da glicemia plasmática que possivelmente, está relacionado com a característica hiperglicemiante das catecolaminas e do cortisol (Mastrocinque e Fantoni, 2003). Foi relatado que a analgesia proporcionada pela cetamina é predominantemente somática (Lin, 2007) fato esse que é corroborado no presente estudo pela elevação acentuada nos valores das variáveis cardiovasculares e de cortisol sérico em resposta à estimulação nociceptiva visceral.

Apesar dos valores da glicemia e do cortisol no grupo CR ainda se encontrarem acima do Basal 2 horas após a extubação, o que poderia sugerir que os animais apresentassem dor, os escores pela escala de Glasgow modificada foram baixos nesse momento e não diferiram significativamente dos valores basais.

Durante a recuperação anestésica, foi observada nos dois grupos a presença de sialorreia, efeito este também observado em estudos anteriores após a administração da cetamina (Boscan et al., 2005; Solano et al., 2006). Outra característica observada durante a recuperação anestésica foi a vocalização após a extubação. No grupo CR, 50% das cadelas vocalizaram enquanto no grupo CS, apenas 12,5% apresentaram essa manifestação. Em seres humanos, o uso de cetamina S(+) é responsável por uma recuperação anestésica mais tranquila e com menos efeitos adversos, o que pode explicar a menor porcentagem na vocalização observada no grupo CS do que no CR (Kohrs e Durieux, 1998; Pfenninger et al., 2002).

A escala utilizada para quantificar a dor de acordo com as características observadas nas cadelas do presente estudo foi a escala de Glasgow modificada, que foi originalmente relatada na língua inglesa, e sua utilização demonstrou ser eficiente na avaliação da dor em cães de países onde a língua oficial não é o inglês (Murrell et al., 2008). De acordo com essa escala, a técnica anestésica empregada nos grupos CR e CS proporcionou analgesia satisfatória nas cadelas após a OH. Apesar do aumento significativo nos escores de dor na primeira hora do período pós-operatório em relação aos valores basais, os escores observados foram baixos

e somente atingiram a pontuação limite para a administração do resgate analgésico em uma ocasião no grupo CS. Esses resultados eram de certa forma previsíveis uma vez que a dor pós-operatória após a OH em cadelas é considerada de intensidade leve a moderada (Mathews, 2000) e a administração da morfina isoladamente demonstrou ser suficiente para proporcionar analgesia pós-operatória adequada após esse procedimento (Coelho, 2013).

Alguns critérios avaliados da escala de Glasgow modificada, como a mobilidade e o comportamento, poderiam sofrer influência da sedação, e nesses casos, poderia ocorrer uma pontuação artificialmente elevada resultando em resgate analgésico em cadelas que não necessitariam. Nos dois grupos do presente estudo, houve aumento significativo em relação ao Basal nos escores de sedação (1 e 2 horas) e de dor (1 hora). Apesar da sedação observada nos animais na primeira hora de avaliação, apenas um animal recebeu resgate analgésico (grupo CS) durante todo o período de avaliação. Esses resultados sugerem que a influência da sedação sobre os escores de dor nos animais do presente estudo, se existente, foi pequena.

## CONCLUSÕES

A administração preventiva de 3 mg/kg de cetamina racêmica ou cetamina S(+) pela via intramuscular não é capaz de abolir a resposta cardiovascular, a elevação do cortisol sérico e a elevação da glicemia durante a OH em cadelas pré-medicadas com acepromazina e morfina e anestesiadas com isoflurano;

A técnica anestésica empregada no presente estudo é eficiente em proporciona analgesia pós-operatória adequada durante seis horas em cadelas submetidas à OH.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguado D, Benito J, Gómez de Segura IA. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine–ketamine in combination with either morphine or fentanyl. *Vet J* 2011; 189: 63-6.

Akhlagh SH, Zeighami D, Khosravi MB, Maghsoodi B, Azemati S, Alipour A. The Effect of Low-Dose of Ketamine Infusion on Stress Responses in Coronary Artery Bypass Graft Surgery Iranian Cardiovascular. *Research Journal* 2010; 4: 28-32.

Ambrisko TD, Hikasa Y, Sato K. Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl, and ketamine administration in dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66: 406-12.

Amin AA, Najim IM. Use of Detomidine, Butorphanol and Ketamine for Induction of General Anesthesia in Donkeys. *Al-Anbar J. Vet. Sci* 2011; 4: 1-9.

Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 1983; 79: 565-75.

Argiriadou H, Papagiannopoulou P, Foroulis CN, Anastasiadis K, Thomaidou E, Papakonstantinou C, Himmelseher S. Intraoperative infusion of S(+)-ketamine enhances post-thoracotomy pain control compared with perioperative parecoxib when used in conjunction with thoracic paravertebral ropivacaine infusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 455-61.

Bergadano A, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Theurillat R, Thormann W, Spadavecchia C. Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. *Vet J* 2009; 182: 252–60.

Boscan P, Pypendop BH, Solano AM, Ilkiw JE. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. *Am J Vet Res* 2005; 66: 2122-9.

Boscan P, Monnet E, Mama K, Twedt DC, Congdon J, Eickhoff JC, Steffey EP. A dog model to study ovary, ovarian ligament and visceral pain. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38: 260-6.

Calvey TN. Isomerism and anaesthetic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 106: 83-90.

Carpenter RE, Wilson DV, Evans AT. Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 46-52.

Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982; 71: 539-42.

Coelho K. determinação clínica dos efeitos de duas doses de morfina sobre concentração alveolar mínima do isoflurano, a resposta neuroendócrina no período trans-operatório e a dor pós-operatória em cadelas submetidas a ovariohisterectomia. 2013. XXX f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Vila Velha, Vila Velha. 2013.

Devitt CM, Cox RE, Hailey JJ. Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 921-7.

Dixon WJ. The Up-and-Down Method for Small Samples. *Journal of the American Statistical Association* 1965; 60: 967-78.

Du J, Huang YG, Yu XR, Zhao N. Effects of preoperative ketamine on the endocrine-metabolic and inflammatory response to laparoscopic surgery. *Chin Med J* 2011; 124: 3721-3725.

Duque JC, Oleskovicz N, Guirro EC, Valadão CAA, Soares VE. Relative potency of ketamine and S(+)-ketamine in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31: 344-8.

Eger EI 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756-63.

Fantoni DT, Cortopassi SRG, Bernardi MM. Anestésicos Inalatórios. In: Spinosa H de S, Górnaiak SL, Bernardi MM. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 5ªed. Rio de Janeiro: Guannabara Koogan; 2011. p. 118-28.

Freeman LJ, Rahmani EY, Al-Haddad M, Sherman S, Chiorean MV, Selzer DJ, Snyder PW, Constable PD. Comparison of pain and postoperative stress in dogs undergoing natural orifice transluminal endoscopic surgery, laparoscopic, and open oophorectomy. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 373-80.

Fox SM, Mellor DJ, Firth EC, Hodge H, Lawoko CR. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. *Res Vet Sci* 1994 Jul;57:110-8.

Galloway DS, Ko JC, Reaugh HF, Mandsager RE, Payton ME, Inoue T, Portillo E. Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225:700-4

Haskins HC. Monitoring Anesthetized Patients. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4ª ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p .533-58.

Hergovich N, Singer E, Agneter E, Eichler HG, Graselli U, Simhandl C, Jilma B. Comparison of the effects of ketamine and memantine on prolactin and cortisol release in men. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 590-3.

Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for Perioperative Pain Management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211–20.

Huang C, Li HT, Shi YS, Han JS, Wan Y. Ketamine potentiates the effect of electroacupuncture on mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters* 2004; 368: 327–331.

Ilkiw JE. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999; 14:27-37.

Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87: 1186-1193.

Koinig H, Marhofer P, Krenn CG. Analgesics effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000; 93: 976-980.

Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of Pain. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 2000; 30: 703-28.

Lamont LA, Mathews KA. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4<sup>a</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p .241-72

Lemke KA. Anticholinergics and Sedatives. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4<sup>a</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p . 301- 354.

Lin HC. Dissociative Anesthetics. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4<sup>a</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p . 301- 354.

Liu M, Hu X, Liu J, The Effect of Hypothermia on Isoflurane MAC in Children. *Anesthesiology* 2001; 94: 429–32.

Liu J, Xi JQ, Zhu XZ. Comparison of psychic emergence reactions after (±)-ketamine and (+)-ketamine in mice. *Life Sci* 2006; 78: 1839-44.

Lizarraga I, Chamber JP, Johnson CB. Depression of NMDA-receptor-mediated segmental transmission by ketamine and ketoprofen, but not L-NAME, on the in vitro neonatal rat spinal cord preparation. *Brain research* 2006; 1094: 57–64.

Lopes MD, Luna SPL, Cruz ML, Rahal SC, Teixeira CR, Ferreira JCP, Brandão CVS, Ranzani JJT, Prestes NC. Controle populacional de cães e gatos na cidade de Botucatu. *Revista Ciência de Extensão* 2004; 1: 9.

Love L, Egger CM, Rohrbach B, Cox S, Hobbs M, Doherty TJ. The effect of ketamine on the MAC<sub>BAR</sub> of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38: 292–300.

Mathews KA. Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 729-55.

Matrocinque S, Fantoni DT. A Comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30: 220-8.

Merkel G, Eger EI 2nd. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. Including a method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963; 24: 346-57.

Michelsen J, Heller J, Wills F, Noble G. Effect of surgeon experience on postoperative plasma cortisol and C-reactive protein concentrations after ovariohysterectomy in the dog: a randomised trial. *Aust Vet J* 2012; 90: 474-478.

Monteiro ER, Teixeira Neto FJ, Castro VB, Campagnol D. Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34:312-21.

Monteiro ER, Teixeira-Neto FJ, Campagnol D, Alvaides RK, Garofalo NA, Matsubara LM. Effects of remifentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 2010; 71: 150-6.

Moon PF. Cortisol suppression in cats after induction of anesthesia with etomidate, compared with ketamine-diazepam combination. *Am J Vet Res* 1997; 58: 868-71.

Mucha CJ, Camacho AA, Hipertensão Arterial. In: Belerenian GC, Mucha CJ, Camacho AA. *Afecções Cardiovasculares em Pequenos Animais*. São Paulo:, Intermédica editora, SP,; 2003,. p.212.

Muir WW 3rd, Wiese AJ, March PA. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003; 64: 1155-60.

Muir WW 3rd. NMDA Receptor Antagonists and Pain: Ketamine. *Vet Clin Equine* 2010; 26 :565–578.

Murrell JC, Psatha EP, Scott EM, Reid J, Hellebrekers LJ. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in The Netherlands. *Veterinary Record* 2008; 162: 403-408.

Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halotane, enflurane, and isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58: 885-90.

Nishikawa T, Naito H. Clonidine modulation of hemodynamic and catecholamine response associated hypoxia or hypercapnia in dogs. *Anesthesiology* 1996; 86:672-85.

Oliva VNL de S, Fantoni DT. Anestesia Inalatória. In: Fantoni DT, Cortopassi SRG, *Anestesia em Cães e Gatos*. 2ª ed. São Paulo: Rocca; 2009. p. 246 - 258.

Paul M, Fisher DM. Are Estimates of MAC Reliable? *Anesthesiology* 2001; 95: 1362–70.

Petrenko AB, Yamakura T, Askalany AR, Kohno T, Sakimura K, Baba H. Effects of ketamine on acute somatic nociception in wild-type and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor 31 subunit knockout mice. *Neuropharmacology* 2006; 50: 741-747.

Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology* 2002; 96: 357-366.

Pypendop BH, Solano A, Boscan P, Ilkiw JE. Characteristics of the relationship between plasma ketamine concentration and its effect on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 209-12.

Quasha AL, Eger EI 2nd, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980; 53: 315-34.

Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision--MAC BAR. *Anesthesiology* 1981; 54: 390-8.

Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1161-5.

Saidman LJ, Egere EI 2nd. Effect of Nitrous Oxide and of Narcotic Premedication on the Alveolar Concentration of Halothane Required for Anesthesia. *Anesthesiology* 1964; 25: 302-6.

Sams L, Braun C, Allman D, Hofmeister E. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. *ACVA Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2008; 35: 488–494.

Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999; 82: 111-125.

Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 69-79.

Simões CR, Rassele AC, Monterio ER, Bressan TF, Coelho k, Monteiro BS Estudo comparativo dos efeitos da morfina e da metadona sobre a concentração alveolar mínima (CAM) baseado na incisão de pele em cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à óvário salpingo histerectomia. In: IX Jornada Científica UVV, 2011, Vila Velha.

Slingsby LS, Waterman-pearson AE. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy - a comparison between pre- or postoperative administration. *Research in Veterinary Science* 2000; 69: 147–152.

Solano AM, Pypendop BH, Boscan PL, Ilkiw JE. Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 2006; 67: 21-5.

Sonner JM. Issues in the design and interpretation of minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) studies. *Anesth Analg* 2002; 95: 609-14.

Steffey JM, Howland d. isoflurane potency in the dog and cat. *American Journal of Veterinary Research*. 1977.; 38: 1833-1836.

Steffey EP, Mama KR, Inhalation Anesthetics. In: Tranquilli, WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4<sup>a</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 355-94.

Tagawa M, Sako T, Ejima H, Kurokawa K, Orima H, Motoyoshi S. Changes in plasma cortisol concentration by ages in dogs under ketamine and thiopental anesthesia. *Nihon Juigaku Zasshi* 1989; 51: 278-83.

Valadão CAA. Anestesia Dissociativa. In: Fantoni DT, Cortopassi SRG. *Anestesia em Cães e Gatos*. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Rocca; 2009. p. 237-45.

Valverde A, Morey TE, Hernández J, Davies W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am J Vet Res* 2003; 64: 957-62.

White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth* 1985; 57:197-203.

Wilson J, Doherty TJ, Egger CM, Fidler A, Cox S, Rohrbach B. Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 289-96.

Yamashita K, Furukawa E, Itami T, Ishizuka T, Tamura J, Miyoshi K. Minimum Alveolar Concentration for Blunting Adrenergic Responses (MAC-BAR) of Sevoflurane in Dogs. *J. Vet. Med. Sci* 2012; 74: 507–511.