

ESTUDO COMPARATIVO DO EFEITO ANALGÉSICO DA CETAMINA S⁺ VIA ORAL E EPIDURAL EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIO-HISTERECTOMIA

Ranusce Santis¹, Irlana Maria da Silva Cunha¹, Dayanne Anunciação Silva Dantas Lima², Wagner Costa Lima², Ana Maria Quessada³

¹Discentes do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Bom Jesus, Brasil;

²Docentes do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Bom Jesus, Brasil. E-mail: dayannevet@yahoo.com.br;

³Docente da Pós Graduação em Ciência Animal da Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama, Brasil.

Recebido em: 31/03/2015 – Aprovado em: 15/05/2015 – Publicado em: 01/06/2015

RESUMO

A cetamina produz antagonismo não competitivo da fenciclidina através do receptor excitatório do tipo glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) e pode ser utilizada no controle da dor. O estudo objetivou comparar o potencial analgésico da cetamina S⁺ administrada pela via oral ou via epidural em cadelas submetidas a ovario-histerectomia (OH) eletiva. Foram utilizadas 12 cadelas adultas alocadas ao acaso em dois grupos (Grupo cetamina oral: 1mg/Kg via oral; Grupo cetamina epidural: 1mg/Kg via epidural). Os parâmetros fisiológicos avaliados durante o procedimento cirúrgico e anestésico foram frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal, saturação de oxihemoglobina, pressão arterial sistólica, diastólica e média, e variáveis eletrocardiográficas. No pós-operatório imediato foi avaliada a analgesia por meio da Escala de Dor de Glasgow Modificada e da Escala Visual Analógica. Não foram observadas alterações fisiológicas e eletrocardiográficas importantes durante o trans operatório. No pós-operatório imediato, segundo as escalas de dor, não houve diferença significativa entre os tratamentos e maior escore de dor foi observado duas horas a seis horas após a cirurgia. Somente em um animal o resgate analgésico foi necessário. A meia-vida de eliminação da cetamina (2-3 horas) e da norcetamina (4 horas), seu metabólito ativo, contribui para a duração e intensidade do efeito analgésico. Como efeitos adversos foram observados episódios de vômito e sialorréia. A cetamina administrada via oral e via epidural na dose de 1 mg/Kg em cadelas submetidas à OH eletiva é indicada para minimizar os efeitos deletérios da dor pós-cirúrgica no período de até 12 horas por promover analgesia sem os efeitos indesejáveis de sedação e prostração.

PALAVRAS-CHAVE: anestésico dissociativo, canino, cirurgia, dor

COMPARATIVE STUDY OF THE ANALGESIC EFFECT OF KETAMINE S⁺ ROUTE ORAL AND EPIDURAL IN BITCHES SUBMITTED TO OVARIO-HYSTERECTOMY

ABSTRACT

Ketamine produces uncompetitive antagonism of phencyclidine through of the excitatory receptor, glutamate N-methyl-D-aspartate. This drug can be used in pain control. The study aimed to compare the analgesic potential of ketamine S + administered orally or via epidural, in bitches undergoing ovario-hysterectomy (OH) elective. 12 adult dogs were used, randomly allocated into two groups (Group Oral Ketamine: 1mg / kg orally; epidural ketamine group: 1mg / kg via epidural). The physiological parameters evaluated during surgery and anesthesia were cardiac frequency, respiratory rate, rectal temperature, oxyhemoglobin saturation, systolic blood pressure, diastolic and mean, and electrocardiographic variables. In the immediate post-operative, analgesia was assessed by the modified Glasgow Pain Scale and the Visual Analogue Scale. Important physiological and electrocardiographic changes were not observed during the operative trans. In the immediate postoperative period, according to the pain scales, there was no significant difference between treatments and higher pain score was observed at two and six hours after the surgery. In a animal of the oral ketamine group, rescue analgesic was required, sixty minutes (one hour) after surgery. The half-life of elimination of ketamine (2-3 hours) and norketamine (4 hours), active metabolite of the ketamine, contributed to the duration and intensity of the analgesic effect. As adverse effects were observed episodes of vomiting and drooling. Ketamine administered orally and epidurally at a dose of 1 mg / kg in dogs undergoing to elective OH is indicated to minimize the deleterious effects of post-surgical pain in up to 12 hours, by promote analgesia without the side effects of sedation and prostration.

KEYWORDS: dissociative anesthetic, canine, surgery, pain

INTRODUÇÃO

A ovario-histerectomia em pequenos animais é o procedimento cirúrgico realizado com maior frequência na rotina cirúrgica de clínicas e hospitais veterinários. Atualmente algumas das principais preocupações de médicos veterinários estão voltadas para a minimização da dor no período de recuperação pós-operatória e das possíveis complicações no trans-operatório (BASSO, 2013).

Diversos grupos de fármacos são utilizados no tratamento da dor pós-operatória visando proporcionar bem-estar aos animais. Entre estes fármacos se incluem opióides, anti-inflamatórios não-esteroidais, anestésicos locais, derivados fenciclidínicos e agonistas α_2 (FANTONI & MASTROCINQUE, 2009).

A cetamina, que é um dos principais fármacos do grupo NMDA antagonista utilizados em Medicina Veterinária no controle da dor (AZEVEDO, 2009), produz antagonismo não competitivo da fenciclidina através do receptor excitatório do tipo glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). Seu efeito clínico se deve também a sua ação do tipo NMDA não glutamérgica, colinérgica de tipo nicotínico e muscarínico, monoaminérgica e opióide (μ - κ - δ), assim como por sua interação com os canais de cálcio, de potássio e de sódio. A inibição da atividade dos receptores NMDA ocorre quando seus canais iônicos são abertos pelo estímulo nociceptivo (AZEVEDO, 2009). A duração de sua ação varia entre os 20 e 30 minutos e pode ser

administrada por via endovenosa ou intramuscular (COUTINHO, 2012), além das vias epidural, intra-articular, oral, tópica, intranasal e sublingual (BEM-ARI et al., 2007). O isômero S(+) é mais potente que o fármaco racêmico e causa menos efeitos adversos (DUQUE et al., 2008; LIMA, 2012).

A via epidural destaca-se por ser uma técnica de administração de fármacos analgésicos (opioides, agonista α_2 -adrenérgicos, cetamina) com a finalidade de favorecer uma ação localizada de grande eficácia, com doses menores do que as empregadas por via sistêmica, o que também permite minimizar os efeitos adversos potenciais ocasionados pelo uso de doses altas (POHL, 2011). A via oral (submucosa) apresenta-se como uma técnica segura no que diz respeito à analgesia. A administração de cetamina por via oral caracteriza-se por não promover alterações cardiorrespiratórias, além de ser isenta de reações adversas mantendo os padrões fisiológicos normais em cães, sobressaindo-se como um fármaco seguro para ser administrado por essa via e espécie (LIMA, 2012).

O estudo objetivou comparar o potencial analgésico da cetamina administrada pela via oral (submucosa) ou via epidural, em cadelas submetidas a ovari-histerectomia (OH) eletiva.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Piauí (UFPI), em Teresina. O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação com Animais da Universidade Federal do Piauí – CEEA/UFPI, sob o número 025/11.

Foram utilizadas 12 cadelas adultas híginas, sem raça definida que, após a avaliação clínica e laboratorial, foram alocadas ao acaso em dois grupos de igual número (n=6) previamente determinados e submetidas a OH eletiva.

-Grupo cetamina oral (GCO): 1mg/Kg cetamina S⁺ administrada via oral (submucosa) (VO) em dose única concomitantemente com a medicação pré-anestésica (MPA).

-Grupo cetamina epidural (GCE): 1mg/Kg cetamina S⁺ administrada via epidural (EP) em dose única concomitantemente com a MPA. O volume total a ser administrado foi padronizado em 0,22 mL/Kg através da diluição em solução de NaCl 0,9%.

Em ambos os grupos foi administrado placebo (solução de NaCl 0,9%) VO ou EP, sendo o volume calculado equivalente ao fármaco que o placebo estava substituindo.

O protocolo anestésico incluiu acepromazina (0,02 mg/Kg) e midazolam (0,3 mg/Kg) associados na mesma seringa como MPA. Após 10 minutos, procedeu-se a indução com propofol (4 mg/Kg) via intravenosa, seguida de manutenção anestésica com isoflurano em oxigênio a 100% com circuito circular semi-fechado. Em todos os animais foi instituída fluidoterapia durante o trans operatório (Ringer com Lactato, 10 mL/Kg/hora). A OH foi realizada pela técnica tradicional (STONE, 2007).

Os parâmetros fisiológicos avaliados durante o procedimento cirúrgico, a cada 5 minutos, foram frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (TR), saturação de oxihemoglobina (SpO₂), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM). A FC foi obtida mediante o uso de eletrocardiógrafo computadorizado; a f foi obtida pela contagem dos movimentos da parede torácica em um minuto; TR, SpO₂, PAS, PAD e PAM foram obtidas através de monitor

multiparamétrico e registradas em °C, % e mmHg, respectivamente.

No pós-operatório imediato foram avaliados os parâmetros fisiológicos de frequência cardíaca (FC), obtida mediante o uso de estetoscópio e determinada em batimentos por minuto (bpm); frequência respiratória (*f*), obtida pela contagem dos movimentos da parede torácica em um minuto (mpm) e temperatura retal (TR) em °C obtida por meio da inserção de termômetro digital na ampola retal durante um minuto. Os registros das variáveis iniciaram-se antes da administração dos fármacos (basal) e imediatamente após o término da cirurgia, 1h, 2h, 6h e 12h após o término da cirurgia (M1, M2, M3, M4, M5, respectivamente), assim como a avaliação analgésica por meio da Escala de Dor de Glasgow Modificada (EGM) e da Escala Visual Analógica (EVA). Foi utilizado tramadol (2 mg/Kg) via intramuscular para resgate analgésico nos animais que obtiveram pontuação igual ou maior a 3 de acordo com as escalas utilizadas.

Os dados foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O protocolo anestésico instituído foi eficaz e adequado para a realização do procedimento cirúrgico, sem a ocorrência de alterações dignas de nota e promovendo uma recuperação rápida e tranquila.

Não foi observada entre os grupos alteração trans operatória com relação à FC (Tabela 1). As médias se mantiveram nos limites fisiológicos da espécie (ERICKSON et al., 2006). Apesar da cetamina apresentar uma ação depressora cardíaca direta, tal fármaco promove estimulação cardiovascular aumentando a frequência cardíaca secundária à estimulação simpática e à inibição da receptação das catecolaminas, não apresentando nenhuma relevância clínica nesse parâmetro (HARDMAN et al., 2001). Embora se esperasse um decréscimo dos valores médios em virtude dos efeitos depressores do protocolo anestésico instituído (BRANSON, 2007), neste estudo a utilização associada da cetamina VO ou EP inibiu tal resposta nesse parâmetro.

Em ambos os grupos as alterações observadas em PAS, PAM e PAD (Tabela 1) não tiveram importância clínica. O efeito do propofol e do isoflurano sobre o sistema cardiovascular é caracterizado por reduções na contratilidade do miocárdio e no débito cardíaco levando à diminuição das pressões (CORRÊA, 2005); porém, a cetamina caracteriza-se por ter propriedades simpatomiméticas, minimizando a depressão cardiovascular do protocolo anestésico (FANTONI, 2009), o que justifica as médias estáveis das pressões.

Com relação aos parâmetros eletrocardiográficos não foram observadas alterações significativas na condutibilidade elétrica cardíaca. A onda P reflete a condução elétrica atrial avaliando sua duração e amplitude (Pms e PmV, respectivamente). Considerando-se os parâmetros de normalidade estabelecidos para cães de Pms $\leq$ 0,04 s (ou 40 ms) e PmV $\leq$ 0,4 mV (TILLEY & BURTNICK, 1999; GOODWIN, 2002), o estudo apresentou médias elevadas para a espécie (Tabela 1). Isso pode ser atribuído à maior sensibilidade do sistema computadorizado quando comparado ao sistema convencional que detecta leituras de um milissegundo; enquanto que, no sistema convencional, a leitura é a partir de cinco milissegundos (OLIVEIRA, 2013). Assim, comparativamente, esse aumento é esperado quando se utiliza a eletrocardiografia computadorizada (CAMACHO, 2010).

TABELA 1. Médias das variáveis fisiológicas e eletrocardiográficas obtidas no trans operatório de cadelas submetidas a ovario-histerectomia eletiva.

GRUPOS	Momentos				
	Basal	M-10	M5	M10	M15
FC (bpm)					
GCO	136aA	151aA	134aA	125aA	127aA
GCE	115aA	138aA	132aA	129aA	126aA
f (mpm)					
GCO	31aA	32bA	11aB	13aB	17aB
GCE	37aB	53aA	6aC	9aC	9aC
TR (C°)					
GCO	37,9aA	38,2aA	37,2aB	37,3aB	37,2aB
GCE	38,5aA	38,7aA	37,6aB	37,7aB	37,8aB
SpO₂ (%)					
GCO	-	-	93aA	94aA	94aA
GCE	-	-	94aA	93aA	94aA
PAS (mmHg)					
GCO	-	-	117aA	101aAB	92aB
GCE	-	-	133aA	112aB	101aB
PAD (mmHg)					
GCO	-	-	73aA	56aB	50aB
GCE	-	-	81aA	57aB	50aB
PAM (mmHg)					
GCO	-	-	87aA	71aB	64aB
GCE	-	-	98aA	75aB	67aB
P (ms)					
GCO	-	-	66,7aA	62,7aA	62,7aA
GCE	-	-	65,3aA	62aA	62aA
P (mV)					
GCO	-	-	0,50aA	0,51aA	0,54aA
GCE	-	-	0,47aA	0,46aA	0,46aA
PR					
GCO	-	-	107,3aA	106aA	102,7aA
GCE	-	-	101,3aA	107,3aA	108aA
QRS					
GCO	-	-	54,7aA	54aA	54aA
GCE	-	-	48aA	46,7bA	48,7aA
QT					
GCO	-	-	221,3aA	226,7aA	231,3aA
GCE	-	-	210,7aA	217,3aA	208,7aA
ST					
GCO	-	-	73,3aA	80aA	68aA
GCE	-	-	58bA	56bA	54aA
R (mV)					
GCO	-	-	2,25aA	2,36aA	2,22aA
GCE	-	-	2,08aA	2,03aA	1,94aA

Bpm: batimentos por minuto; **mpm:** movimentos por minuto; **mmHg:** milímetros de mercúrio; **%:** porcentagem; **ms:** milissegundos; **mV:** milivolts; **basal:** antes da administração de fármacos; **M-10:** dez minutos após a medicação pré anestésica; **M5, M10 e M15:** 5, 10 e 15 minutos após o início do procedimento cirúrgico, respectivamente. Linhas com letras maiúsculas iguais e colunas com letras minúsculas iguais não diferem entre si.

Segundo o intervalo PR observado nesse estudo, o protocolo anestésico não interferiu na condução elétrica atrioventricular uma vez que as médias variaram de 0,06-0,13 s, ou seja, 60-130 ms (TILLEY & BURTNICK, 1999; GOODWIN, 2002). O tempo de condução elétrica ventricular (complexo QRS) demonstra o tempo de condução elétrica ventricular, onde o valor fisiológico normal não pode ultrapassar 0,06 s ou 60 ms (TILLEY & BURTNICK, 1999; GOODWIN, 2002). Portanto, as médias obtidas mantiveram-se normais para a espécie, mantendo-se estáveis durante todo o procedimento cirúrgico em ambos os grupos. O intervalo QT denota a sístole ventricular e a atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o cronotropismo cardíaco sendo inversamente proporcional a frequência cardíaca (TILLEY, 1992), cabendo aqui os mesmos comentários referentes a essa variável fisiológica.

A onda RmV demonstra basicamente a força contrátil do miocárdio ventricular. Não houve alterações estatísticas entre os grupos pesquisados, mantendo-se dentro dos padrões de normalidade (onda T menor que 25% do tamanho da onda R) (TILLEY & BURTNICK, 1999; GOODWIN, 2002). O segmento ST está relacionado com hipóxia do miocárdio (PEREIRA, 1992); porém, as alterações nas médias não foram significativas pelo fato que, durante o período trans operatório, não houve depressão expressiva da f e nem da SpO_2 .

Em relação a f , no grupo GCE foram registradas maiores médias no basal e em M-10 (Tabela 1). Isso pode estar relacionado ao estresse fisiológico mais evidente nos animais desse grupo. Em contraposto, nestes mesmos momentos para o grupo GCO, as médias estavam dentro do limite considerado fisiológico normal para a espécie que é de 20 a 34 movimentos por minuto (REECE, 2006). Ao longo dos momentos as médias diminuíram em ambos os grupos (M5 a M15). O propofol induz a depressão respiratória (INTELIZANO et al., 2008) e a cetamina favorece essa depressão por desencadear respiração apnêustica. Contudo, esse anestésico dissociativo tem como característica atenuar a depressão respiratória por ter uma potente ação broncodilatadora, o que denota as médias não possuírem uma diminuição expressiva (OHATA et al., 2001). Não houve alterações significativas nas determinações de SpO_2 . A cetamina, apesar de ser um depressor respiratório moderado como citado anteriormente, em geral não afeta os gases sanguíneos (FANTONI, 2009). Durante todo o experimento foi ofertado oxigênio 100% a todos os animais o que garantiu médias adequadas de oxigenação.

Durante todo o procedimento cirúrgico os animais foram mantidos sobre o colchão térmico com o objetivo de atenuar a hipotermia, permitindo que os valores médios de TR (Tabela 1) se mantivessem dentro do limite fisiológico considerado normal para a espécie (DROBERTSHAW, 2006). Nesse contexto, embora a diminuição da temperatura seja esperada por diversos fatores como diminuição do metabolismo basal, aumento da perda de calor aliado à baixa temperatura do ambiente (NUNES, 2009), o efeito simpatomimético da cetamina associado ao aumento do tônus muscular proporcionam uma diminuição da troca de calor devido à vasoconstrição. Assim, há um aumento da produção de calor que juntamente com o uso do colchão isolante térmico, justifica a manutenção da temperatura corpórea (VALADÃO, 2009).

No pós-operatório imediato pode-se observar valores menores de FC em GCE em comparação ao GCO com médias gerais de 111 bpm e 120 bpm, respectivamente, sem significância estatística (Tabela 2). A elevação da frequência cardíaca pode se distinguir em até 20% dos valores basais, sem apresentar

problemas clínicos para os animais (SILVA, 2011). A cetamina que minimiza a depressão cardiovascular de alguns anestésicos pela inibição da captação da norepinefrina nas terminações nervosas (SELMI et al., 2005; INTELIZANO et al., 2008) foi a responsável pela manutenção de médias elevadas. Em cães, a via epidural proporciona níveis plasmáticos gradativos e estáveis (VALADÃO et al., 2002) ao contrário da via oral (submucosa) em que a vascularização local garante uma absorção mais rápida com efeitos sistêmicos mais intensos (QUIBELL et al., 2011).

TABELA 2. Médias das variáveis fisiológicas frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura retal (TR) e das escalas de dor de Glasgow Modificada (EGM) e Escala Visual Analógica (EVA) obtidas no pós-operatório imediato de cadelas submetidas a ovario-histerectomia eletiva.

GRUPOS	Momentos				
	M1	M2	M3	M4	M5
FC (bpm)					
GCO	118aA	133aA	111aA	123aA	112aA
GCE	115aA	115aA	111aA	110aA	103aA
<i>f</i> (mpm)					
GCO	25aA	29aA	34aA	58aA	68aA
GCE	37aA	28aA	66aA	87aA	72aA
TR (C°)					
GCO	37,8aA	38,2aA	38,8aA	39,3aA	39,3aA
GCE	38,5aA	36,8aA	38,6aA	38,7aA	38,6aA
EVA					
GCO	0,00aA	1,83aA	2,00aA	1,67aA	1,33aA
GCE	0,00aA	2,16aA	2,00aA	1,83aA	1,33aA
EGM					
GCO	0,00aA	2,16aA	1,90aA	1,31aA	0,69aA
GCE	0,00aA	1,71aA	1,53aA	0,72aA	0,29aA

Bpm: batimentos por minuto; **mpm:** movimentos por minuto; **C°:** graus Celsius; **M1:** antes da administração de fármacos; **M2, M3, M4 e M5:** 1, 2, 6 e 12 horas após o término do procedimento cirúrgico, respectivamente. Linhas com letras maiúsculas iguais e colunas com letras minúsculas iguais não diferem entre si.

Em relação à *f* não houve diferença significativa entre os grupos (média geral de 43 mpm e 58 mpm, respectivamente) (Tabela 2). Ao longo dos momentos de avaliação foi observado um aumento gradativo nos valores médios provavelmente devido à ação excitatória e broncodilatadora da cetamina (OHATA et al., 2001), bem como à uma relação direta com o mecanismo de manutenção da temperatura corporal uma vez que a respiração ofegante e rápida é um mecanismo de perda de calor a partir da superfície corporal acionado pelos centros termorreguladores do cérebro (HALL, 2011). Concatenada a esse fato, a TR caracterizada nesse estudo por mínima variação nos valores médios entre os grupos e ao longo dos momentos (Tabela 2), permaneceu dentro do limite considerado fisiológico para a espécie (DROBERTSHAAW, 2006). Com relação aos efeitos adversos foram observados episódios de vômito no GCO (M2 e M3) e sialorréia no GCE (M2). Tais efeitos são frequentes durante a recuperação anestésica após o uso da cetamina em cães (BRESSAN, 2013).

Segundo a EVA, na avaliação da dor pós-operatória o animal deve ser observado no canil quanto à sua postura, presença de vocalização e resposta ao

meio ambiente, mas sem o observador interagir com o cão. Estudos demonstram que essa escala é a melhor metodologia empregada para avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OH (POHL et al., 2011). A EGM avalia a resposta comportamental relacionada com a dor. Os comportamentos incluídos nessa escala são resultantes de um questionário respondido por um veterinário, sendo que os termos utilizados para se descrever a dor são filtrados e reduzidos a palavras e expressões específicas, ou seja, o observador é questionado no sentido de verificar se determinado comportamento se encontra ou não presente no momento da avaliação do paciente. Não são incluídos dados fisiológicos tornando sua utilização mais simples (COUTINHO, 2012).

Ao comparar os grupos, segundo as escalas de dor, não houve nenhuma diferença significativa entre os tratamentos (Tabela 2) e maior escore de dor foi observado em M2 e M3. Mesmo sendo uma avaliação subjetiva, a EVA apresentou resultados semelhantes aos da EGM. Porém, essa última é mais sensível uma vez que capta mais objetivamente e detalhadamente qualquer sinal de presença de dor. Somente um animal em GCO apresentou escore de dor de 3,62 em M2 (uma hora após o término do procedimento cirúrgico) e o resgate analgésico foi necessário. Estudos anteriores realizados em cadelas submetidas à OH eletiva sugerem que a resposta dolorosa é maior logo ao término da cirurgia e durante a primeira hora pós-operatória (SILVA, 2011; RODRIGUES et al, 2012). A meia-vida de eliminação da cetamina (2-3 horas) e da norcetamina (4 horas), seu metabólito ativo, contribui para a duração e intensidade do efeito analgésico (BLONK et al., 2010).

CONCLUSÃO

A cetamina administrada via oral (submucosa) e via epidural na dose de 1 mg/Kg em cadelas submetidas à ovario-histerectomia eletiva é indicada para minimizar os efeitos deletérios da dor pós-cirúrgica no período de até 12 horas por promover analgesia sem os efeitos indesejáveis de sedação e prostração.

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, P. R. A. S. 2009. **A problemática da dor no período peri-operatório em canídeos**. Tese (Mestre em Medicina Veterinária) - Universidade Técnica de Lisboa- Lisboa. 154p.
- BASSO, A. C. **Ovariosalpingohisterectomia: análise cardiorrespiratória, pressórica, hemogasométrica, inflamatória e algica, nas abordagens convencional, notes híbrida e notes total**. Tese (Doutor em Medicina Veterinária) Universidade Federal de Santa Maria- RS, 2013.
- BEN-ARI, A.; LEWIS, M. C.; DAVIDSON, E. Chronic administration of ketamine for analgesia. **Journal of Pain & Palliat Care Pharmacotherapy**, v. 21, p. 7-14, 2007.
- BLONK, M. I.; KODER, B. G.; VAN DEN BEMT, P. M.; HUYGEN F. J. Use of oral ketamine in chronic pain management: A review. **European Journal Pain**. v 14, n.5, p. 466-472, 2010.
- BRANSON, K. R. Injectable and alternative anesthetics techniques. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4 ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, Cap. 11, p.273-300.2007.

BRESSAN, T. F. 2013. **Efeitos da cetamina racêmica ou cetamina s(+) em cadelas pré-medicadas com acepromazina e morfina e submetidas à Ováriohisterectomia sob anestesia com isoflurano.** Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Vila Velha, Vila Velha. 78p.

CAMACHO, A. A.; PAULINO JR, D.; PASCON, J. P. E.; TEIXEIRA, A. A. Comparison between conventional and computerized electrocardiography in cats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n.3, p. 765-769, 2010.

CORRÊA, M. A. 2005. **Avaliação da associação de propofol e de cloridrato de remifentanil na manutenção anestésica por infusão intravenosa contínua em felinos após medicação pré-anestésica com acepromazina.** Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu. 150p

COUTINHO, A. F. O. S. V. 2012. **Subjetividade na Avaliação da Dor Animal.** Tese (Mestre em Medicina Veterinária) - Universidade Técnica de Lisboa- Lisboa. 64p.
DROBERTSHAAW, D. Regulação da temperatura e o ambiente térmico. In: REECE, W.O. (Org.). **Dukes / Fisiologia dos animais domésticos**. 12. e. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 897-908. Cap. 15, 2006.

DUQUE, J. C.; OLESKOVICZ, N.; GUIRRO, E. C. B. P.; VALADÃO, C. A. A.; SOARES, V. E. Relative potency of ketamine and S(+)-ketamine in dogs. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutic**. v.31, p. 344-348, 2008.

ERICKSON H. H; DETWEILER D. K. Regulação cardíaca. In: REECE, W. O. (Org.). **Dukes/Fisiologia dos animais domésticos**. 12. e. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 239-251. Cap. 16. 2006.

FANTONI, D.T. Anestesia no Cardiopata. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 464-494. Cap. 32.2009.

FANTONI D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. e. São Paulo: Roca, 2009. p. 323-334. Cap. 31.2009.

GOODWIN, J. K. Eletrocardiografia. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. (Eds). **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3. e. São Paulo: Roca, p. 39-65. 2002.

HALL, J. E. Temperatura corporal, regulação da temperatura e febre. In: HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. e. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 913-922. Cap. 73.2011.

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. **Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics**. 10. e. New York. McGraw-Hill, 2001. p. 346-347.2001.

INTELIZANO, T. R.; KITAHARA, F. R.; OTSUKI, D. A.; FANTONI, D. T.; AULER JR, J. O. C.; CORTOPASSI, S. R. G. Total intravenous anaesthesia with propofol-racemic ketamine and propofol-S-ketamine: A comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, p.216-222, 2008.

LIMA, W. C. **Efeito Analgésico da cetamina via oral em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia**. Tese (Doutor em Ciência Animal). Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2012.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009. p. 83-101. Cap. 6.2009.

OHATA, H.; IIDA, H.; NAGASE, K.; DOHI, S. The effects of topical and intravenous ketamine on cerebral arterioles in dogs receiving pentobarbital or isoflurane anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 93, p. 697-702, 2001.

OLIVEIRA, L. S.; SANTOS, R. R. B.; MELO, M. B.; LARANJEIRA, D. F.; BARROUIN-MELO, S. M. Eletrocardiografia computadorizada em cães: estudo comparativo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 33, n.7, p. 949 -953, 2013.

PEREIRA, L.; LAUS, J. L.; NUNES, N.; CAMACHO, A. A. Estudo da associação clorpromazina + quetamina em cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 9, n.2, p. 257–265, 1992.

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

QUIBELL, R.; PROMMER, E.E.; MIHALYO, M.; TWYLCROSS, R.; WILCOCK, A. Therapeutic Reviews. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 41, n.3, p. 640-649, 2011.

REECE W. O. Respiração em mamíferos. In:____. **Dukes/Fisiologia dos animais domésticos**. 12.e. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 103-134. Cap. 7.2006.

RODRIGUES, M. C.; COELHO, C. O. C.; QUESSADA, A. M.; LIMA, D. A. S. D.; SOUSA, J. M.; CARVALHO, C. C. D. Ovariosalpingohisterectomia em cadelas: comparação entre a técnica de tração uterina por via vaginal associada à celiotomia pelo flanco e a abordagem ventral mediana. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 111, n. 583-584, p. 165-172, 2012.

SELMÍ, A. L.; FIGUEIREDO, J. P.; MENDES, G. M.; LAVOR, L. M. S.; MACHADO, P. M. L. Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina-midazolam. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, p.295-299, 2005.

SILVA, F. L. **Analgesia preemptiva em cadelas submetidas à**

ovariosalpingohisterectomia: avaliação de distintos protocolos terapêuticos. 67f. Teresina, PI. Tese (Programa de Pós-graduação em Ciência Animal) – Universidade Federal do Piauí.2011.

STONE, A. E. Ovário e útero. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais.** 3 e. São Paulo: Manole, p.1487-1502. v. 2.2007.

TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation and treatment.** 3. e. Lea and Febiger, Philadelphia, 1992. 470p.

TILLEY, L. P.; BURTNICK, N. L. **Electrocardiography for the small animal practitioner.** Jackson: Teton NewMedia, 1999. 107p.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos.** 2 e. São Paulo: Roca, p.165-171.2009.

VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães; revisão bibliográfica. **Ciência Rural**, v.32, p.347-35, 2002.