

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**Comparação entre a anestesia por tumescência com  
lidocaína ou levobupivacaína e infusão contínua de fentanil-  
lidocaína-cetamina associadas à anestesia inalatória com  
isoflurano em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total**

Pesquisador: Luiz Gilberto Barbosa Martins  
Coordenador-orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

Porto Alegre

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**Comparação entre a anestesia por tumescência com  
lidocaína ou levobupivacaína e infusão contínua de fentanil-  
lidocaína-cetamina associadas à anestesia inalatória com  
isoflurano em cadelas submetidas à mastectomia unilateral  
total**

Autor: Luiz Gilberto Barbosa Martins

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para a obtenção do grau de Mestre  
em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

Porto Alegre

2019

**O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001**

CIP - Catalogação na Publicação

Martins, Luiz Gilberto Barbosa

Comparação entre a anestesia por tumescência com lidocaína ou levobupivacaína e infusão contínua de fentanil-lidocaína-cetamina associadas à anestesia inalatória com isoflurano em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total / Luiz Gilberto Barbosa Martins. -- 2019.

54 f.

Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. cães. 2. avaliação de dor. 3. analgesia. 4. anestesia local. 5. controle de dor. I. Monteiro, Eduardo Raposo, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço meus pais e irmãs pelo amor, carinho e suporte de sempre e que nesse momento culmina na finalização dessa etapa tão importante. Amo vocês.

Aos meus amigos Kairuan, Vitor, Bruno, Adrio e Gustavo devo um agradecimento em forma de pedido de perdão pois mesmo eu me ausentando por tanto tempo devido às circunstâncias da vida, sempre em que nos reencontramos parece que tudo continua do mesmo jeito, tudo se reinicia a partir do último gole.

Agradeço à minha grande amiga Laura Lorscheitter pelo apoio em boa parte dos últimos anos da minha vida. Apesar das mudanças do destino, sempre me presentou com palavras de motivação e carinho.

Aos diversos profissionais da medicina veterinária que cruzaram meu caminho nesses últimos anos de extrema vivência e troca de experiência, em especial a todos residentes contemporâneos do meu período como estagiário e residente. À equipe de profissionais do HOVET-UniRitter, em especial à equipe de plantonistas!

A todos os profissionais que foram residentes do HCV no período entre os anos 2015-2016 pela força, apoio, conhecimento, risadas e aprendizado, em especial aos residentes da anestesiologia Carolina, Gabriel, Natália, Clarisse, Bárbara, Paula, Tainor e Günther. Também agradeço aos irmãos de anestesia Verônica, Manuel, Luciana, Diane e Gabriela pela ajuda e apoio durante minhas tardes intermináveis na sala da pós-graduação.

Aos mestres que plantaram a semente que floresce nas páginas dessa dissertação, muito obrigado Luciana Queiroga e Giordano Gianotti. Um pedaço de tudo isso devo a vocês.

Aos integrantes da minha equipe. Mariana de Jesus, Maria Eduarda Baier, José Herrera e Eduardo Ruivo vocês são realmente especiais. Obrigado pela amizade e extrema competência.

Thais Mallet. Nada que eu escreva aqui pode sequer chegar perto do que você merece. Você esteve de mãos dadas comigo nos piores e mais difíceis momentos sempre com muita compreensão e guarida. Te amo pra sempre.

Ao meu eterno orientador Eduardo Raposo Monteiro. Sem você jamais teria atingido diversos objetivos nesses últimos anos. Além de um mestre, és um grande amigo. Muito obrigado pela generosidade, acolhimento, compreensão e paciência – principalmente nessa última fase do projeto. Muito obrigado por tudo, sempre terá meu respeito e admiração.

A todos os animais e tutores que participam do projeto pela oportunidade de realização desse trabalho.

MUITO OBRIGADO a todos vocês.

## RESUMO

O objetivo do presente estudo foi comparar parâmetros fisiológicos no período transoperatório e escores de dor pós-operatória entre cadelas anestesiadas com isoflurano associado à infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina ou anestesia por tumescência com lidocaína ou levobupivacaína para a realização de mastectomia unilateral. Vinte e seis cadelas de peso e raça variadas, que apresentavam neoplasia mamária, foram submetidas ao procedimento cirúrgico e todas receberam acepromazina  $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$  e morfina  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  de medicação pré-anestésica, seguida de indução com propofol e manutenção com isoflurano. Os animais receberam aleatoriamente um de três tratamentos: grupo FLC, infusão contínua intravenosa associando-se fentanil em *bolus* de  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  seguido por  $9 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , lidocaína em *bolus* de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  seguido por  $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  e cetamina em *bolus* de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  seguido de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ; grupo LIDO, anestesia por tumescência com lidocaína 0,32%; grupo LEVO, anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026%. O volume de solução infiltrado nos grupos com anestesia por tumescência foi de  $15 \text{ mL.kg}^{-1}$ . Foram avaliadas variáveis cardiovasculares, fração expirada de isoflurano ( $\text{FE}_{\text{ISO}}$ ), e necessidade de resgates (fentanil  $2,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) no período trans-operatório. No período pós-operatório, as cadelas receberam meloxicam ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ , dose única) e tramadol ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ , a cada 8 horas) e escores de dor, bem como a necessidade por resgate com morfina ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), também foram avaliados. Nos animais do grupo FLC, a  $\text{FE}_{\text{ISO}}$  durante a cirurgia foi menor do que nos demais grupos (FLC 0,7%; LIDO 1,3% [ $P = 0,0004 \text{ versus FLC}$ ]; e LEVO 1,2% [ $P = 0,0005 \text{ versus FLC}$ ]). Houve semelhança nos valores dos parâmetros fisiológicos entre todos os grupos, assim como no número de resgates analgésicos no período transoperatório, com médias de 0,4 resgate por animal no FLC e 1,0 resgate por animal nos grupos LIDO e LEVO. Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de dor pós-operatória nem na necessidade por resgate analgésico (1 animal em cada grupo). Esse estudo não evidenciou vantagem de uma técnica anestésica sobre outra e todas foram consideradas aceitáveis para a realização de mastectomia em cadelas.

**Palavras-chave:** cães, avaliação de dor, analgesia, anestesia local, API, tumor de mama

## ABSTRACT

The aim of the present study was to compare intraoperative physiological parameters and postoperative pain scores in dogs undergoing unilateral mastectomy under isoflurane anesthesia, in combination with either a constant rate infusion (CRI) of fentanyl, lidocaine and ketamine, or tumescent local anesthesia with lidocaine or levobupivacaine. Twenty-six bitches of variable weight and breed, which presented with mammary neoplasms were scheduled to undergo unilateral mastectomy. Dogs received acepromazine  $0.03 \text{ mg.kg}^{-1}$  and morphine  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  as premedication followed by anesthetic induction with propofol and isoflurane for maintenance of anesthesia. Each dog was randomly assigned to one of three treatments: FLK group, an IV CRI of fentanyl ( $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  loading dose [LD] followed by  $9 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ), lidocaine ( $1.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  LD followed by  $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) and ketamine ( $0.6 \text{ mg.kg}^{-1}$  LD followed by  $0.6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ); LIDO group, tumescent anesthesia with 0.32% lidocaine; and LEVO group, tumescent anesthesia with 0.026% levobupivacaine. The total amount of tumescent solution was  $15 \text{ mL.kg}^{-1}$ . Intraoperatively, cardiovascular variables, expired fraction of isoflurane ( $\text{FE}_{\text{ISO}}$ ) and the need for analgesic rescue (fentanyl  $2.5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) were recorded. Postoperatively, dogs were administered meloxicam ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ , single dose) and tramadol ( $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ , every 8 hours) and pain scores as well as the need for analgesic rescue with morphine ( $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) were recorded. In the FLK group, the  $\text{FE}_{\text{ISO}}$  during surgery was lower than in other groups (FLK 0.7%; LIDO 1.3% [ $P = 0.0004$  versus FLK]; and LEVO 1.2% [ $P = 0.0005$  versus FLK]). There was similarity in physiological parameters among all groups during surgery as well as the number of analgesic rescues with mean values of 0.4 rescue/dog in FLK and 1.0 rescue/dog in the LIDO and LEVO groups. There was no difference in postoperative pain scores and the need for analgesic rescue (1 dog in each group). This study did not identify advantages of one anesthetic technique over the other and all anesthetic protocols were considered acceptable to perform mastectomy surgery in dogs.

**Key words:** dogs, pain assessment, analgesia, local anesthesia, PIVA, mammary neoplasia

## SUMÁRIO

### RESUMO

### ABSTRACT

INTRODUÇÃO .....	6
REVISÃO DE LITERATURA .....	8
Tumores mamários e dor .....	8
Levobupivacaína .....	9
Anestesia por Tumescência .....	9
Anestesia Intravenosa Parcial com Infusão Contínua de Fentanil, Lidocaína e Cetamina .....	11
MATERIAIS E MÉTODO .....	13
Animais .....	13
Delineamento e grupos experimentais .....	13
Procedimento pré-operatório .....	14
Procedimento anestésico e instrumentação .....	15
Anestesia por tumescência e Infusão Contínua .....	17
Procedimento cirúrgico e registro transoperatório das variáveis .....	18
Intervenções trans-operatórias .....	18
Procedimento pós-cirúrgico e Avaliação da dor pós-operatória .....	19
Análise estatística .....	21
RESULTADOS .....	23
DISCUSSÃO .....	36
CONCLUSÃO .....	44
REFERÊNCIAS .....	45
ANEXO A .....	52

## INTRODUÇÃO

A anestesia veterinária moderna tem como princípio básico o conceito de anestesia multimodal, ou seja, a associação de técnicas e fármacos analgésicos visando o bloqueio do estímulo nociceptivo nos diversos mecanismos envolvidos nas vias da dor além de minimizar os efeitos adversos causados pelos fármacos empregados devido à redução das doses utilizadas (HELLYER et al., 2007).

O controle analgésico adequado em animais submetidos à mastectomia unilateral total, um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados na rotina hospitalar veterinária, é visto como um problema complexo para o anestesista, pois a extensão da lesão cirúrgica gera estímulos algícos de difícil controle para o conforto satisfatório do animal no período pós-operatório.

Na medicina veterinária, diversas técnicas podem ser empregadas para o controle analgésico em procedimentos de mastectomia, como infusão contínua de analgésicos, bloqueio epidural e anestesia por tumescência (ABIMUSSI et al., 2013, 2014; CREDIE et al., 2013; GOMES et al., 2018; PORTELA; ROMANO; BRIGANTI, 2014; SARRAU et al., 2007; STEAGALL et al., 2006).

Devido à dimensão da ferida cirúrgica, envolvendo dermatomos em região torácica cranial até a região lombossacral, o bloqueio por anestesia epidural pode ser incompleto, não abrangendo os dermatomos mais craniais devido à limitação de dispersão cranial característico da técnica com volume de injeção tradicional (CASSU; MELCHERT; MEIRELLES, 2010; MONTEIRO et al., 2008). A infusão contínua de analgésicos, apesar de ser usada cotidianamente na prática anestésica e ser extremamente versátil, podendo ser utilizada numa gama enorme de procedimentos, traz consigo todos os efeitos adversos sistêmicos dos fármacos utilizados, sendo necessária uma avaliação mais cuidadosa do paciente para minimizar os impactos decorrentes da administração sistêmica (ACEVEDO-ARCIQUE et al., 2014; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2014; ORTEGA; CRUZ, 2011; STEAGALL et al., 2006). A fim de atenuar esses impactos, a associação de diversas classes farmacológicas como anestésicos locais, dissociativos e opioides vem sendo empregada de forma extensiva na rotina clínica visando a redução de necessidade de anestésicos inalatórios, com destaque para a associação entre fentanil, lidocaína e cetamina (FLC). Na literatura consultada, não foram encontrados estudos sobre o uso do FLC em cadelas submetidas à mastectomia. Entretanto, a eficácia no efeito poupador de anestésico inalatório desse protocolo foi relatada em um estudo anterior em cadelas submetidas à ovariosterectomia, na qual a infusão de FLC nas doses de

3,6  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  de fentanil, 3  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  de lidocaína e 0,6  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  de cetamina causou redução de 97% na concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano após estímulo nociceptivo por incisão de pele (AGUADO et al., 2011).

O uso de anestésicos locais no tecido subcutâneo para mastectomia parece interessante, pois a principal vantagem dessa classe farmacológica é o bloqueio total da geração e transmissão de impulsos sensoriais e perda da sensibilidade dolorosa. Esse efeito ocorre pela interrupção da condução nervosa do estímulo algico até o sistema nervoso central de forma reversível (FANTONI, 2011; GRIMM et al., 2017). A anestesia por tumescência, ao associar um vasoconstritor e um anestésico local em solução resfriada, promove não só analgesia, como também mitiga o sangramento abundante característico do procedimento cirúrgico, e pode conferir analgesia no período pós-operatório (ABIMUSSI et al., 2013, 2014; AGUIRRE et al., 2014; CREDIE et al., 2013). As vantagens aparentes da anestesia por tumescência sobre as outras técnicas seriam o bloqueio anestésico de toda região comprometida além de nenhum efeito sistêmico deletério de acordo com a literatura consultada. Apesar do uso rotineiro da analgesia por infusão contínua e da anestesia por tumescência em cadelas submetidas à mastectomia, não existem estudos clínicos comparando a eficácia analgésica entre as técnicas supracitadas, impossibilitando a afirmação de superioridade de algum método analgésico sobre outro.

O principal objetivo do presente estudo foi comparar parâmetros fisiológicos e resgates analgésicos no período transoperatório e escores de dor pós-operatória entre cadelas anestesiadas com isoflurano, associado à infusão contínua de FLC ou à anestesia por tumescência com lidocaína ou levobupivacaína, para a realização de mastectomia unilateral. A hipótese inicial dos autores foi que os protocolos de anestesia por tumescência com levobupivacaína e lidocaína resultariam em valores de parâmetros fisiológicos mais adequados e menor necessidade por resgate analgésico no período transoperatório, bem como menores escores de dor, do que a infusão da associação FLC no período pós-operatório.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Tumores mamários e dor

O tumor mamário canino é a neoplasia mais comum em fêmeas caninas não castradas. Embora a prevalência desses tumores diminua em regiões onde a ovariectomia é realizada de forma precoce, ele ainda é uma doença importante na medicina veterinária. Ademais, as opções de tratamento são limitadas em comparação com o câncer de mama em humanos. Apesar disso, protocolos de tratamento humano recentes podem ser viáveis em cadelas que são acometidas por neoplasias mamárias (SLEECKX et al., 2011).

O tratamento da dor em pacientes com câncer não deve ser negligenciado e precisa ser parte do plano terapêutico como um todo (LOONEY, 2010). Primeiramente, o controle da dor aguda causado pelo diagnóstico primário e intervenções terapêuticas necessitam ser contemplados. O estímulo algico causado pelo procedimento cirúrgico é considerado bastante intenso (NAKAGAWA et al., 2007; SARRAU et al., 2007), contudo a radioterapia e certos agentes quimioterápicos também podem provocar dor. Na maioria dos casos, analgésicos são fornecidos antes, durante e depois do procedimento radioterápico (GAYNOR, 2008). Logo de início, o conceito de analgesia preemptiva deve ser adotado. Bloquear a transmissão e a percepção do estímulo nociceptivo antes que ele ocorra pode reduzir as doses de analgésicos sistêmicos durante o período pós-operatório (BROCK, 1995). Um protocolo analgésico multimodal é recomendado com o propósito de obter o alívio da dor de forma mais eficaz e inclui a combinação de analgésicos de diferentes classes e preferencialmente contem anti-inflamatórios não esteroidais, opioides e cetamina (PASCOE, 2000a). O protocolo analgésico pós-tratamento deve ser adaptado para cada paciente de forma individual. Em segundo lugar, o tratamento paliativo do câncer deve ser guiado com o objetivo de amenizar a dor crônica (PASCOE, 2000a; YAZBEK; FANTONI, 2005).

Conforme o câncer progride, adaptações no protocolo analgésico serão necessárias à medida que novos estímulos dolorosos e fatores de estresse se tornem importantes nos diferentes estágios do processo oncológico (GAYNOR, 2008). O manejo da dor crônica também é multimodal e pode incluir glicocorticoides ou anti-inflamatórios não esteroidais e diferentes opioides. A adição de outras classes de fármacos (agonistas alfa-2, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, anticonvulsivantes e antiepiléticos, por exemplo) ou técnicas (bloqueio epidural, espinhal ou perineural, radioterapia, neurólise e

técnicas cirúrgicas analgésicas) ainda estão sendo pesquisadas (GAYNOR, 2008; LOONEY, 2010).

Além do tratamento farmacológico, a condição geral e saúde mental do animal são importantes para uma boa qualidade de vida e controle da dor. Isso inclui um bom balanço nutricional, um ambiente estável e cuidados constantes (LOONEY, 2010).

### **Levobupivacaína**

Os anestésicos locais de longa duração, como a bupivacaína, apesar de serem ótimos recursos no tratamento da dor aguda, estão estreitamente ligados à intoxicação quando comparados aos anestésicos locais de curta duração (GRIMM et al., 2017; GROBAN et al., 2001; GROBAN, 2003; HASHIMOTO et al., 2010; LEONE et al., 2008; ZINK; GRAF, 2008). Entretanto, nos últimos anos, novos fármacos derivados da bupivacaína foram desenvolvidos com a finalidade de reduzir o risco de efeitos adversos atrelados aos anestésicos locais de longa duração (LEONE et al., 2008; ZINK; GRAF, 2008). A levobupivacaína é um levoisômero ou S-enantiômero da bupivacaína e seu uso clínico e características físico-químicas são os mesmos do fármaco do qual deriva (GRIMM et al., 2017). Em estudos com cães, a manifestação de colapso cardiovascular induzido pela administração intravenosa de levobupivacaína foi vista com uma dose 20% menor além de ter um sucesso 20% maior na ressuscitação após parada cardíaca quando comparada com a bupivacaína (GROBAN et al., 2001). Suas doses clínicas são de 3 mg.kg<sup>-1</sup> para cães. Entretanto, em estudos recentes, o uso de doses entre 4,4 e 5 mg.kg<sup>-1</sup> de bupivacaína pela via intraperitoneal, após castração em cadelas, se mostraram seguras e sem efeitos adversos ou manifestação de intoxicação (CAMPAGNOL et al., 2012; CARPENTER; WILSON; EVANS, 2004; KIM et al., 2012).

### **Anestesia por Tumescência**

Descrita pela primeira vez por Klein (1987), a técnica de anestesia por tumescência foi desenvolvida para o conforto analgésico de pacientes humanos durante o procedimento de lipoaspiração. O método consiste em injetar no tecido subcutâneo uma grande quantidade de uma solução cristalóide refrigerada composta por anestésico local em baixa concentração e um vasoconstritor, promovendo analgesia pelo bloqueio local pelo anestésico e crioanestesia devido à temperatura da solução (CHONG et al., 2006). Outro benefício da técnica é a

diminuição de sangramento pela vasoconstrição causada pelo fármaco vasoconstritor adicionado à solução e pela baixa temperatura da mistura injetada (KLEIN, 1995). Para maior segurança e eficiência da técnica, uma cânula com ponta romba e orifícios laterais deve ser utilizada para aplicação da solução e realização da hidrodivulsão do tecido subcutâneo (HABBEMA, 2009; HANKE; BERNSTEIN; BULLOCK, 1995).

O ponto mais controverso da técnica é a dose de anestésico local empregada no bloqueio. Pioneiramente, Klein (1990) sugeriu a dose de  $35 \text{ mg.kg}^{-1}$  de lidocaína, muito superior aos  $7 \text{ mg.kg}^{-1}$  considerados tóxicos para a espécie humana. Contudo, em estudos analisando a concentração plasmática de lidocaína após a aplicação no tecido subcutâneo na dose de  $55 \text{ mg.kg}^{-1}$  na espécie humana, foi constatado que, apesar de elevada, a dose proposta não foi suficiente para atingir os níveis plasmáticos necessários para desencadear sinais clínicos de intoxicação, confirmando a segurança da técnica (OSTAD; KAGEYAMA; MOY, 1996). Na medicina veterinária, a técnica foi transposta para nodulectomias de nódulos subcutâneos e principalmente mastectomias, mas a dose de anestésico local necessária era um ponto a ser explorado (FANTONI, 2009). Após estudos com cadelas submetidas à mastectomia unilateral total, aplicações de 15 a 20 mL/kg de soluções compostas por lidocaína 0,16 a 0,32% se mostraram eficientes na analgesia perioperatória, além de não ultrapassarem os valores de níveis plasmáticos considerados tóxicos para a espécie (ABIMUSSI et al., 2013; CREDIE et al., 2013; CRISTINA; GUIRRO; THOMAS, 2013).

Outras adversidades da técnica em cães seriam a hipotermia devido ao menor tamanho dos animais quando equiparado aos humanos e a analgesia residual de curta duração, pois o efeito máximo da lidocaína na literatura é descrito em torno de 90 a 120 minutos. Em todos os estudos citados anteriormente, a hipotermia não se mostrou significativa nos cães submetidos à anestesia por tumescência restando apenas a controvérsia analgésica. Embora as doses de anestésicos locais de longa duração necessárias para quadros de intoxicação sejam bem menores do que as doses de anestésicos locais de curta duração, em virtude de suas propriedades farmacológicas (GROBAN et al., 2001), Abimussi *et al.* (2014), ao utilizarem  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  ropivacaína na anestesia por tumescência em cadelas submetidas à mastectomia, comprovaram que apesar da dose ultrapassar os  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  considerados dose clínica máxima, essa quantidade de anestésico local também não foi suficiente para atingir níveis plasmáticos tóxicos quando administrados de forma subcutânea pela técnica de anestesia por tumescência. Ainda não existem estudos na medicina veterinária utilizando essa forma de bloqueio local com anestésicos locais de longa duração e alta potência, mas de acordo com Failey *et al.* (2009), o

emprego de bupivacaína na dose de  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  em humanos se mostrou eficiente no controle analgésico após nodulectomias e pequenos procedimentos cirúrgicos, abrindo espaço para a exploração do tema no campo veterinário.

### **Anestesia Intravenosa Parcial com Infusão Contínua de Fentanil, Lidocaína e Cetamina**

A administração de fármacos com propriedades analgésicas e diferentes mecanismos de ação faz parte do cerne do conceito de analgesia multimodal (GRIMM et al., 2017). Seu uso no período intra-operatório, somado à anestesia inalatória, pode ser chamado de anestesia intravenosa parcial. Atualmente, a associação de fentanil, lidocaína e cetamina vem sendo parte rotineira de protocolos anestésicos para diversos tipos de procedimentos, além do controle da dor à beira do leito (FANTONI, 2011; NATALINI, 2007).

O fentanil é um agonista de receptores opioides  $\mu$ , sendo 100 vezes mais potente do que a morfina. Seu tempo de duração é curto, variando de 30 minutos a 2 horas, dependendo da via e da dose administrada (ANDREONI; LYNNE HUGHES, 2009; PASCOE, 2000b). Quando associado à anestesia inalatória por infusão contínua intravenosa, o fentanil pode diminuir o requerimento de anestésicos em cadelas submetidas à mastectomia em até 66% quando utilizado na dose de  $30 \text{ }\mu\text{g/kg/hora}$  (STEAGALL et al., 2006). Em outro estudo com cães submetidos à infusão prolongada de fentanil, Simões *et al.* (2016) mostraram que a associação de fentanil em protocolos de anestesia balanceada pode reduzir concentração alveolar mínima de isoflurano em aproximadamente 50%, utilizando uma dose de  $9 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}\text{hora}^{-1}$ . Outra vantagem do fentanil é a sua disponibilidade em adesivos transdérmicos para controle da dor onde diversos estudos já comprovaram sua eficácia em pequenos animais, podendo ter um efeito prolongado em até 96 horas, embora necessite de cuidados para manipulação e descarte (GRIMM et al., 2017; WILSON, M. G.; NEWBOUND, 2012).

Antagonistas de receptores N-metil-D-Aspartato, como a cetamina, também vêm sendo utilizados sozinhos ou associados em protocolos de anestesia balanceada. Derivada das fenciclidinas, a cetamina pode se ligar a receptores NMDA, muscarínicos, monoaminérgicos e opioides, embora suas propriedades analgésicas pela atividade em receptores opioides em doses clínicas ainda sejam questionáveis (GRIMM et al., 2017). Entretanto, é comprovado que, em doses subanestésicas, a cetamina produz analgesia profunda, principalmente em situações de dor somática (ANNETTA et al., 2005). Além disso, em humanos submetidos à gastrectomia,

seu uso preemptivo mostrou ser capaz de atenuar a sensibilização central por bloquear a liberação do glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do organismo (AIDA et al., 2000). Em cães, quando associada ao isoflurano, a cetamina em dose subanestésica de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  foi capaz de reduzir o requerimento do anestésico inalatório em cerca de 25% (MUIR; WIESE; MARCH, 2003).

A lidocaína é um anestésico local de curta duração que pertence à família das aminoamidas. É um fármaco extremamente versátil, podendo ser aplicado pela via epidural, intratecal, perineural e intravenosa, além de poder ser utilizada para bloqueios anestésicos infiltrativos (GRIMM et al., 2017). Pode produzir analgesia quando administrada por via sistêmica, embora seu mecanismo de ação seja incerto, não obstante acredita-se que a lidocaína interaja com receptores NMDA e canais de potássio, sódio e cálcio (KU; SCHNEIDER, 2011; NAGY; WOOLF, 1996). Quando associada à anestesia inalatória em cães, a lidocaína em doses de 3 a  $12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  pode diminuir concentração alveolar mínima de isoflurano de 30% até 40%, respectivamente (MUIR; WIESE; MARCH, 2003; VALVERDE et al., 2004).

Aguado, Benito e Gómes de Segura (2011) comprovaram que, em cães anestesiados com isoflurano, a associação de fentanil, lidocaína e cetamina promoveu uma redução da CAM do anestésico inalatório em aproximadamente de 97% quando houve estímulo nociceptivo por meio de incisão de pele. Apesar de ser comprovado o benefício do uso da associação dos três fármacos para redução da necessidade de anestésico inalatório, não existem estudos clínicos verificando a eficácia analgésica no período pós-operatório e segurança clínica de seu uso em conjunto.

## **MATERIAL E MÉTODO**

### **Animais**

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Todos os tutores foram esclarecidos sobre a metodologia do estudo e autorizaram a inclusão de seus animais após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi realizado com cadelas provenientes da rotina do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Estes pacientes foram submetidos à realização de exame físico, no qual era confirmada a presença de tumor mamário, com subsequente indicação de mastectomia unilateral total. Após confirmação do quadro clínico pelo exame físico e anamnese, os exames de triagem como hemograma, bioquímica sérica (creatinina, albumina e ALT), ultrassonografia abdominal e radiografia torácica foram realizados. Somente animais classificados como risco cirúrgico baixo (ASA I ou ASA II) de acordo com o critério ASA (*American Society of Anesthesiologists*) foram incluídos no estudo.

Foram excluídos do estudo animais com idade acima de 12 anos e escore corporal abaixo de 4 e acima de 7; que apresentaram tumor mamário aderido e/ou com úlcera de pele ou com diâmetro > 10 cm; pacientes recebendo alguma medicação anti-inflamatória, analgésica (< 10 dias antes de iniciar o estudo) ou outras medicações de uso contínuo; portadores de distúrbios visuais ou auditivos suspeitos ou comprovados; pacientes agressivos ou de difícil manejo; paciente apresentando patologias de acometimento sistêmico evidenciadas por meio de exames pré-operatórios com resultados fora dos limites de referência para a espécie; pacientes com macrometástases abdominais ou torácicas.

### **Delineamento e grupos experimentais**

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em um dos 3 grupos experimentais de acordo com o tratamento que receberam. A distribuição aleatória entre os grupos foi realizada através de um software de computador disponível em site de livre acesso (<http://www.randomization.com>).

Dois grupos receberam protocolos de anestesia por tumescência (LEVO e LIDO) e um terceiro grupo recebeu a administração de analgésicos na forma de infusão contínua intravenosa

(FLC). A solução tumescente foi composta de solução de Ringer com lactato de sódio com a adição de  $1 \mu\text{g.mL}^{-1}$  de adrenalina (0,5 mL de adrenalina - Adren; Hipolabor Farmacêutica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil). No grupo LEVO, foram acrescentados à essa solução 26 mL de levobupivacaína 0,5%, atingindo-se uma concentração final de 0,026% de levobupivacaína (Novabupi; Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil). No grupo LIDO, foram adicionados 80 mL de lidocaína 2% a fim de se atingir solução com concentração final a 0,32% de lidocaína (Xylastein; Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil). Em ambos os grupos (LEVO e LIDO), um volume de solução de Ringer com lactato igual ao de levobupivacaína ou lidocaína foi retirado do frasco a fim de que o volume final da solução tumescente fosse sempre 500 mL. Para a realização da técnica, a solução tumescente foi resfriada a aproximadamente  $4^{\circ}\text{C}$  e o volume de solução administrado foi  $15 \text{ mL.kg}^{-1}$ . As doses de bupivacaína e lidocaína administradas foram  $3,9 \text{ mg.kg}^{-1}$  (grupo LEVO) e  $48 \text{ mg.kg}^{-1}$  (grupo LIDO). O grupo FLC recebeu infusão contínua intravenosa da associação composta por fentanil (Fentanest; Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil) em *bolus* de  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  seguido por  $9 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , lidocaína (Xylastein, Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil) em *bolus* de  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  seguido por  $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  e cetamina (Cetamin; Syntec, Santana de Parnaíba, São Paulo, Brasil) em *bolus* de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  seguido de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . Para a infusão contínua no grupo FLC, foi preparada uma solução adicionando-se 9 mL de fentanil (fentanil base  $0,05 \text{ mg.mL}^{-1}$ ), 7,5 mL de lidocaína 2% e 0,3 mL de cetamina 10% a um frasco com volume final de 500 mL de solução de Ringer com lactato a qual foi administrada numa velocidade de  $10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . A aplicação do *bolus* foi realizada com todos os fármacos em conjunto, numa só seringa, no tempo fixo de cinco minutos, seguido imediatamente pelo início da infusão contínua. Em todas as ocasiões, a administração do tratamento FLC foi realizada por meio de bomba de infusão peristáltica (HK100-Vet, China). As diluições foram preparadas na manhã procedimento, juntamente à preparação do animal para a cirurgia.

### **Procedimento pré-operatório**

Os pacientes submetidos ao estudo chegaram ao Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS na tarde do dia anterior ao procedimento cirúrgico e foram hospedados no canil do Setor de Ensino e Pesquisa Cirúrgicos para adaptação ao ambiente hospitalar. Todos os animais foram colocados em jejum alimentar sem restrição hídrica 12 horas antes do início dos procedimentos experimentais os quais eram programados para a manhã seguinte.

O local onde os animais foram alojados era composto por 3 baias construídas em alvenaria ao nível do chão com área de 1,6 m<sup>2</sup> e 1,05 m de altura, com pintura e piso impermeáveis e portas de entrada de aço. O ambiente da sala era climatizado, mantendo a temperatura entre 23 e 26 °C e umidade de 60% (Termo-Higrômetro Digital - Incoterm Indústria de Termômetros LTDA. - Porto Alegre, RS). A sala possui janelas para iluminação externas a fim de obedecer ao ciclo do fotoperíodo e à noite as luzes foram apagadas para auxiliar o descanso do animal. Durante todo o período do experimento, o ambiente foi de uso exclusivo do animal contando com colchonetes e cobertores para o seu adequado conforto. As instalações foram higienizadas e preparadas no momento da chegada do animal ao hospital e foram mantidas com as corretas condições sanitárias e de limpeza sempre que o animal apresentou defecação ou micção.

O ambiente foi monitorado constantemente por uma câmera de alta definição, com capacidade de captação de áudio, imagens diurnas e noturnas e acesso remoto em tempo real (Wifi IP Câmera Modelo RG-IP03 - China) pelo pesquisador em qualquer momento.

### **Procedimento anestésico e instrumentação**

Para todos os animais do estudo, a medicação pré-anestésica foi composta de acepromazina 0,02 mg.kg<sup>-1</sup> (Acepran; Vetnil, Louveira, São Paulo, Brasil) juntamente com morfina 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> (Dimorf; Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil), ambos os fármacos na mesma seringa, aplicados por via intramuscular. Após 15 minutos, foi realizada a tricotomia dos locais para acessos vasculares e da região cirúrgica. O acesso venoso foi obtido por um cateter intravascular periférico de calibre 20G ou 22G, introduzido na veia cefálica, para realização de infusão de solução de Ringer com lactato e, dependendo do tratamento sorteado, analgésicos por meio de uma bomba de infusão peristáltica na taxa de 10 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>.

Após essas etapas, o paciente foi direcionado para o centro cirúrgico. A indução anestésica foi feita com propofol (Provide; Claris Injectables Limited, Índia), por via IV, administrado até que fosse possível realizar a intubação orotraqueal (globo ocular rotacionado, ausência de reflexos interdigital e palpebral e relaxamento da mandíbula). A seguir, o paciente foi colocado em decúbito dorsal e conectado ao circuito anestésico circular valvular com reinalação parcial de gases (Modelo Conquest HB Hospitalar Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil) e foi administrado isoflurano em oxigênio 100% no fluxo de 50 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> para manutenção da anestesia. A administração de isoflurano foi feita com auxílio de um

vaporizador calibrado que foi ajustado para manter plano anestésico moderado (relaxamento do tônus muscular da mandíbula, ausência de reflexo palpebral medial, globo ocular rotacionado, pupila em miose ou em tamanho normal) sempre pelo mesmo anestesista, o qual estava parcialmente ciente do tratamento sorteado. Foi instituída a ventilação mecânica controlada ciclada por pressão com protocolo inicial de pressão de pico inspiratória de 10 cmH<sub>2</sub>O e frequência respiratória de 10 movimentos respiratórios por minutos, sendo manipulada visando manter a pressão de dióxido de carbono ao final da expiração (PeCO<sub>2</sub>) entre 35 e 45 mmHg. Previamente à indução anestésica, foi aplicada por via IV ampicilina sódica na dose de 25 mg.kg<sup>-1</sup> (Ampicilina; Vetnil, Louveira, São Paulo, Brasil).

Os parâmetros fisiológicos monitorados no período transoperatório foram aferidos por meio de um monitor multiparamétrico (LifeWindow LW9x, DigiCare, Flórida, Estados Unidos) em todos os procedimentos anestésicos realizados no experimento. A frequência cardíaca (FC), juntamente com seu ritmo, foram avaliados através do eletrocardiograma na derivação II sendo o valor de FC confirmado pela frequência de pulso obtida por meio do sensor da saturação de oxihemoglobina periférica (SpO<sub>2</sub>) posicionado na língua do animal. A temperatura central (T) foi obtida pelo sensor de temperatura localizado no esôfago torácico. Durante o procedimento cirúrgico, o paciente ficou sobre um colchão térmico elétrico com temperatura ajustada em aproximadamente 40 °C através de uma controladora de temperatura (Digital Temperature Controller HM-W2102, Digen, China) com um sensor posicionado entre o dorso do animal e o colchão térmico.

A frequência respiratória ( $f$ ) foi derivada do analisador de gases (ILCA Sensor Module; Dräger, Alemanha) que também foi capaz de medir a fração expirada de isoflurano (FE<sub>ISO</sub>) além da PeCO<sub>2</sub>. As amostras de gases foram coletadas por meio de uma sonda de pequeno calibre posicionada na porção média do traqueotubo e analisadas por um sistema infravermelho em tempo real. Sempre que o sistema era inicializado, o aparelho realizava uma auto-calibração e os valores aceitos para registro eram mostrados sob o status “*accuracy*”, contudo durante todo o procedimento anestésico os valores não estavam disponíveis ao anestesista responsável pelos ajustes da concentração vaporizada. As pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) foram mensuradas de modo invasivo através da punção percutânea da artéria metatarsiana dorsal com um cateter 20 ou 22G. Nesse cateter foi conectado um transdutor de pressão por meio de um sistema tubular rígido, preenchido com solução heparinizada a 5 UI/mL pressurizada a 300 mmHg. Com o animal em plano anestésico ideal, foi respeitado um intervalo

de 10 minutos sem qualquer manipulação no paciente para então se registrar os valores basais dos parâmetros.

### **Anestesia por tumescência e Infusão Contínua**

A temperatura da solução ficou mantida entre 2,5 e 3,5 °C através de uma controladora de temperatura (Digital Temperature Controller DTC-102, Digiten, China). Dentro do compartimento de congelamento da geladeira utilizada, o frasco da solução a ser manipulada para o tratamento era mantido dentro de uma caixa de isopor com dimensões próximas ao do frasco da solução em que a parte de cima ficava destampada para contato do frasco com o ambiente resfriado. Ao lado, um frasco-controle, idêntico à bolsa de solução a ser utilizada no tratamento, era mantido vedado com a probe da controladora de temperatura em seu interior, possibilitando o acionamento e desligamento do dispositivo de refrigeração quando a temperatura interna do frasco-controle atingisse os valores pré-configurados na controladora. Devido à preparação do sistema na tarde anterior à cirurgia, e de acordo com testes de aferição de temperatura prévios ao início do experimento, ambas as soluções atingiam temperaturas muito próximas. Para realizar a diluição da solução a ser utilizada no tratamento fora da geladeira na manhã do experimento ou na aplicação do tratamento em si, a caixa era devidamente fechada com a tampa para mitigar o ganho de calor pela temperatura ambiente.

Após o registro das variáveis basais, foi realizada a antisepsia da região cirúrgica. A seguir, os animais receberam o tratamento sorteado. No grupo FLC, as doses de *bolus* de cada fármaco foram aspiradas em seringa única e administradas manualmente ao longo de 5 minutos sendo a infusão contínua iniciada imediatamente após a conclusão do *bolus*. Nos grupos LIDO e LEVO, foram feitas duas pequenas incisões na pele, suficientes para a inserção da cânula de Klein (2 mm por 20 cm; Sales Instrumentos Cirúrgicos, São Paulo, Brasil) no tecido subcutâneo, em área demarcada pelo cirurgião, uma cranial à mama torácica cranial e outra caudal à mama inguinal. Após inserir a cânula de forma totalmente estéril no tecido subcutâneo próximo às mamas mais caudais, a solução foi injetada abaixo de toda a área delimitada previamente pelo cirurgião com o auxílio de uma seringa de 20 mL conectada a uma torneira de 3 vias e esta a um equipo ligado à bolsa que continha a solução tumescente. A cânula foi introduzida com movimentos gentis, no sentido das glândulas mamárias e, conforme houve o seu avanço, a solução era injetada promovendo a hidrodiluição do tecido subcutâneo. Quando houve resistência no avanço caudal da agulha devido à curvatura do arco costal, o mesmo

procedimento foi realizado a partir da incisão cranial com o objetivo de realizar a injeção próxima às mamas torácicas. A técnica de anestesia por tumescência sempre foi realizada primeiramente nas mamas caudais seguindo para as mamas craniais e sempre pelo mesmo profissional. No início e no fim da aplicação, a temperatura da solução foi aferida por um termômetro infravermelho (Termometro infravermelho ST-500, Incoterm, São Paulo, Brasil) com emissividade configurada em 0,93 e registrada na ficha. A média aritmética entre as temperaturas da solução registradas no início e fim da técnica de tumescência foi considerada para análise.

### **Procedimento cirúrgico e registro transoperatório das variáveis**

A cirurgia de mastectomia unilateral foi realizada sempre pelo mesmo cirurgião em todos os pacientes. Previamente ao início da cirurgia foi feita a demarcação da linha de incisão com caneta cirúrgica e antissepsia seguindo a sequência álcool, iodopovidone, álcool. Após a realização do tratamento, inclusive no grupo FLC, era feita uma nova antissepsia cirúrgica. A cadeia mamária era então incisada em formato elíptico no sentido craniocaudal e a divulsão do tecido subcutâneo foi realizada de forma caudocranial. Para aproximação dos bordos foi utilizado fio nylon 2-0 em padrão *walking suture*, seguido pela redução do tecido subcutâneo com nylon 2-0 e dermorrafia com nylon 3-0 em padrão isolado simples.

Durante todo o procedimento anestésico, os parâmetros avaliados foram registrados nos momentos “Basal” (10 minutos após o fim da instrumentação), T1 (com o animal em plano anestésico considerado ideal, após 15 minutos do fim do *bolus* ou da realização da tumescência e imediatamente antes da colocação das pinças backhaus) e a cada 5 minutos após o início da cirurgia. Durante o procedimento, as etapas cirúrgicas foram divididas em T2, T3 e T4 onde cada tempo representa os valores obtidos nas seguintes etapas correspondentes: T2, incisão de pele e divulsão da cadeia mamária; T3, hemostasia, redução de espaço morto e redução de tecido subcutâneo; T4, síntese de pele. Para os momentos de T2 a T4 foram feitas as médias aritméticas dos valores registrados a cada 5 minutos durante a respectiva etapa. Dados como duração da cirurgia, duração da anestesia e intervalo entre o fim da execução da tumescência e início da cirurgia também foram registrados.

### **Intervenções trans-operatórias**

Durante a cirurgia, a concentração de isofluorano foi ajustada de forma a manter o plano anestésico adequado à realização da cirurgia, caracterizado por reflexo palpebral ausente, ausência de tônus mandibular, PAM entre 60 e 90 mmHg e PAS entre 90 e 130 mmHg.

Em caso de hipotensão (PAM < 60 mmHg) durante duas avaliações seguidas (intervalo de 10 minutos), procedeu-se a infusão contínua de dopamina (Cloridrato de dopamina; Hipolabor Farmacêutica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) numa dose inicial de  $7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  a qual era manipulada de acordo com valores fisiológicos do paciente através do julgamento do anestesista encarregado pelo plano anestésico a fim de manter a PAM  $\geq 60$  e PAS  $\geq 90$ .

Quando a FC dos pacientes ficou abaixo de 60 batimentos/minuto e estava associada à hipotensão, foi administrada atropina (Hydropin; Hypofarma, Ribeirão das Neves, Minas Gerais, Brasil) pela via IV na dose de  $0,02 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

Em caso de PAM > 90 mm Hg e/ou PAS > 130 mm Hg aumentou-se a vaporização do isofluorano em 0,25% e quando o quadro persistiu durante duas avaliações seguidas (intervalo de 10 minutos) foi administrado fentanil (Fentanest; Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil) numa dose de  $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  pela via IV. Esta mesma estratégia foi implementada quando o paciente apresentou movimentos respiratórios contra o ventilador mecânico.

O número de vezes e os momentos em que a atropina, fentanil e/ou dopamina foram utilizadas no período trans-operatório foi registrado. Ao fim da cirurgia (início da sutura de pele), foi aplicado meloxicam (Maxicam; Ourofino, Cravinhos, São Paulo, Brasil) na dose de  $0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  IV e tramadol (Cloridrato de tramadol, Teuto, Anápolis, Goiás, Brasil) na dose de  $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  SC. A aplicação de tramadol foi repetida a cada 8 horas enquanto o animal esteve internado nas instalações do hospital.

### **Procedimento pós-cirúrgico e Avaliação da dor pós-operatória**

Após o procedimento cirúrgico e confecção do curativo, foi interrompido o fornecimento de anestésicos (incluindo a infusão do grupo FLC) estimulando a respiração espontânea do paciente oferecendo somente oxigênio 100%. A extubação foi realizada quando o paciente apresentou reflexo de deglutição e/ou tosse. Quando o paciente apresentou vocalização imediatamente após a extubação, aguardou-se um intervalo de 10 minutos para estabilização do quadro e posterior avaliação da necessidade de resgate analgésico caso a vocalização ultrapassasse o intervalo de 10 minutos. Foram registrados, em minutos, os

intervalos desde a interrupção de fornecimento de isoflurano até os seguintes eventos: extubação, decúbito esternal, posição quadrupedal e retorno do apetite.

A avaliação da dor dos pacientes no período pós-operatório ocorreu mediante o emprego de duas escalas multidimensionais: A Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (DIVAS) e a forma resumida da Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow (CMPS-SF, em anexo A).

A forma resumida da Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow (CMPS-SF) é composta por seis categorias e tem a opção de ser realizada se o paciente não consegue caminhar retirando uma destas categorias para sua interpretação. O escore máximo de dor é 24 quando a mobilidade é avaliada, ou 20 quando esta não é avaliada. Quando escore da escala CMPS-SF atingiu ou ultrapassou os 6/24 pontos (se foi avaliada a mobilidade) ou 5/20 pontos (quando a mobilidade não foi avaliada), foi aplicado o resgate analgésico. A administração de fármacos pós-operatórios foi supervisionada e comandada somente pelo pesquisador que realizou as avaliações de dor. A analgesia de resgate foi a manobra realizada ao identificar a presença de dor pós-operatória nos cães e consistiu na injeção de morfina 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> pela via intramuscular. Foi realizada uma nova avaliação 30 minutos após a aplicação do resgate analgésico e foi registrada cada vez que o animal precisasse de resgate durante as 24 horas do pós-cirúrgico. Quando nesta nova avaliação das escalas de dor o animal ainda atingiu o ponto de corte, foi repetido o resgate analgésico de até no máximo de 1mg.kg<sup>-1</sup> de morfina em um intervalo de uma hora. Todos os animais participaram até o último momento de avaliação, entretanto os dados obtidos após o primeiro resgate analgésico foram excluídos da análise estatística.

Na DIVAS, por ser uma escala interativa, os passos de interação com os animais são imprescindíveis para a marcar um ponto indicativo do grau de dor sobre a linha reta horizontal de 100 mm, na qual as extremidades da escala representam nenhuma dor na extremidade esquerda marcando zero milímetros e a pior dor possível na extremidade oposta (ponto máximo da escala com valor de 100 mm). De acordo com as manifestações comportamentais do animal, o avaliador escolheu um valor em milímetros que representasse a intensidade subjetiva da dor. A pontuação desta escala não influenciou na decisão da aplicação de resgate analgésico. Uma escala analógica visual interativa e dinâmica também era preenchida de forma similar para mensuração do grau de sedação no período pós-operatórios. A escala era preenchida logo após a escala DIVAS para dor.

Para a aplicação das escalas realizou-se sempre a mesma sequência em cada momento de avaliação. O paciente foi observado por dois minutos através das imagens enviadas por uma câmera posicionada no canil para uma sala afastada do canil de observação. Após o período de observação, o pesquisador se dirigiu até o canil onde se encontrava o animal, ligando as luzes caso fosse em horário noturno, e observou o paciente acomodado no alojamento por cerca de dois minutos. O paciente então era chamado pelo avaliador pelo nome e era estimulado a se levantar e ir até ele, observando a sua postura. Posteriormente, o paciente era encorajado a sair do canil. Quando o animal não conseguia deambular, o avaliador continuava com a fase seguinte da escala, registrando o ocorrido. No entanto, se o animal deambulava, era realizado um pequeno passeio com guia até o corredor (aproximadamente 10 m) o qual também serviu para o preenchimento das escalas. Em seguida, o avaliador aplicava uma pressão suave, sempre da mesma intensidade, 5 cm ao redor da ferida, bilateralmente, e era observada a sua reação. O cão era então devolvido ao canil (caso tenha conseguido deambular) e o avaliador preencheu primeiramente as escalas DIVAS para dor e sedação, seguida pela CMPS-SF.

Foram 10 momentos de avaliação: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20 e 24 horas após a extubação. Todos os parâmetros avaliados e registros durante a etapa pós-cirúrgica foram feitos por um único avaliador que desconhecia o tratamento utilizado e não participou dos procedimentos cirúrgico e anestésico. Após cada momento de avaliação, se procedeu o fornecimento de alimentação comercial do tipo úmida para o paciente, excetuando-se nos primeiros dois momentos de avaliação pós-cirúrgica. Quando o paciente não mostrou interesse, foi oferecida a alimentação habitual do animal solicitada previamente ao tutor no processo de triagem para o experimento.

Após 24 horas de período pós-cirúrgico, foi realizada a alta do paciente e entregue aos tutores as instruções de manejo doméstico e receitas médicas. Justo antes da saída do paciente do hospital, foi aplicado  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de meloxicam (Maxicam; Ourofino) e  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  de tramadol (Cloridrato de tramadol, Teuto, Anápolis, Goiás, Brasil) por via SC.

### **Análise estatística**

A análise estatística dos dados foi executada por meio do software Graphpad Prism versão 6.05 para Windows (GraphPad Software. Inc.; San Diego, CA, USA). A distribuição normal dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis fisiológicas, quando comparadas perante seus momentos basais, utilizou-se a análise de

variância (ANOVA) para amostras repetidas seguida pelo teste de Dunnett. Para comparação entre os grupos das variáveis fisiológicas, aplicou-se ANOVA a dois critérios de classificação e teste de Tukey para comparações múltiplas.

Dados demográficos, tempos pré e transanestésicos e dose de propofol foram analisados por ANOVA de um fator juntamente com o teste de múltiplas comparações de Tukey.

A análise dos valores médios da temperatura da solução, tempo de execução da técnica, intervalo entre o fim da técnica e início da cirurgia nos grupos com anestesia por tumescência foi feita pelo teste t não-pareado. Para o número de resgates transoperatórios entre os grupos foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis. O número de animais que receberam resgate analgésico com fentanil (transoperatório) e morfina (pós-operatório) foram comparados pelo teste de chi-quadrado.

Os tempos de recuperação anestésica (extubação, decúbito esternal e posição quadrupedal) e os escores de dor pós-operatórios obtidos pelas escalas de CMPS-SF e DIVAS para dor e sedação foram comparados ao longo do tempo (versus escore basal) e entre grupos pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn. Em todas as análises as diferenças foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Para a realização do estudo, 141 animais foram triados. Entretanto, somente 27 se mostraram aptos de acordo com os requisitos de exclusão propostos pela metodologia. Adicionalmente, os dados de um animal foram excluídos por erro na diluição da solução de levobupivacaína, totalizando 26 animais concluindo o estudo.

Dos 26 animais que participam de todas as etapas do estudo, 21 pacientes não possuíam raça definida (77,7%) e raças como Akita, Boxer, Cocker, Poodle e Samoieda foram representadas por um indivíduo em cada raça. A média de peso dos animais não apresentou diferença significativa entre os grupos. Assim como a variável idade, onde a média dos valores variou entre 97 e 101 meses. Os dados demográficos estão expostos na tabela 1.

**Tabela 1:** Dados demográficos de 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil  $9 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  com *bolus* de  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , lidocaína  $3 \text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  com *bolus* de  $1,5 \text{mg.kg}^{-1}$  e cetamina  $0,6 \text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  com *bolus* de  $0,6 \text{mg.kg}^{-1}$  (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8). As variáveis peso e idade estão apresentados como valores médios  $\pm$  DP.

	FLC	LIDO	LEVO
Raça			
Sem raça definida	8	6	7
Akita	0	1	0
Boxer	0	1	0
Cocker	0	1	0
Poodle	1	0	0
Samoieda	0	0	1
Peso (kg)	$11,7 \pm 4,6$	$15,5 \pm 7,2$	$16,1 \pm 6,2$
Idade (meses)	$97 \pm 23$	$101 \pm 22$	$101 \pm 25$

Os intervalos pré-operatórios e trans-anestésicos como tempo entre aplicação da MPA e indução, tempo entre indução e administração do tratamento, duração da anestesia e duração da cirurgia não mostraram diferença significativa entre os grupos. Nos grupos onde aplicou-se a tumescência como tratamento (LIDO e LEVO), o tempo para execução da técnica não diferiu entre os grupos ( $P = 0,29$ ) com média de 5 e 6 minutos, respectivamente. O tempo entre a conclusão da técnica de tumescência e a incisão cirúrgica não diferiu entre os grupos LIDO e

LEVO ( $P = 0,93$ ), apresentando valor médio de 12 minutos. Nas doses de propofol para indução dos animais, também não foi observada diferença significativa, variando entre  $3,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  e  $4,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Esses dados podem ser visualizados na tabela 2.

A frequência cardíaca no grupo FLC diminuiu significativamente nos tempos T1 e T2 quando comparados ao tempo Basal ( $P = 0,02$  e  $P = 0,01$ , respectivamente). Nos tempos T2 e T3, a FC do grupo LIDO apresentou valores significativamente mais altos quando comparados ao grupo FLC ( $P = 0,01$  e  $P = 0,006$ , respectivamente). Os valores de FC registrados no grupo LEVO não diferiram significativamente nem perante o tempo Basal dentro do próprio grupo nem quando comparados aos outros grupos. Os valores de PAS não diferiram significativamente entre grupos como também em relação ao basal do próprio grupo. Já os valores de PAM aumentaram significativamente nos tempos T2, T3 e T4 nos grupos FLC ( $P = 0,006$ ;  $P = 0,04$ ;  $P = 0,009$ , respectivamente) e LEVO ( $P = 0,02$ ;  $P = 0,01$ ;  $P = 0,004$ , respectivamente) quando contrapostos aos valores do tempo Basal. No tempo T2, variável PAM foi significativamente menor no grupo FLC do que em LIDO ( $P = 0,02$ ). Os valores de PAD aumentaram em relação ao Basal nos tempos T1 ( $P = 0,02$ ) e T3 ( $P = 0,04$ ) no grupo FLC e nos tempos T2, T3 e T4 (respectivamente  $P = 0,01$ ;  $P = 0,008$  e  $P = 0,002$ ) no grupo LEVO. Os valores de  $\text{SpO}_2$  não diferiram significativamente tanto intra-grupos quanto entre os grupos (Tabela 4, Figura 2).

A FR foi semelhante entre todos os grupos em todos os momentos, exceto pelo tempo T4 do grupo LEVO em que FR foi maior em relação ao momento basal do próprio grupo ( $P = 0,03$ ). Os valores da pressão expirada de dióxido de carbono foram maiores no tempo T1 no grupo LIDO perante os grupos FLC e LEVO (LIDO *versus* FLC,  $P = 0,003$ ; LIDO *versus* LEVO,  $P = 0,04$ ). Entretanto nos tempos T2 e T3 houve diferença somente entre FLC e LIDO ( $P = 0,02$  e  $P = 0,01$  respectivamente), com o grupo em que se aplicou a técnica de tumescência apontando números inferiores ao grupo em que foi realizada a infusão. (Tabela 4, Figura 2).

**Tabela 2:** Tempos intraoperatórios e dose de propofol necessária para indução das 26 caadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8). Os dados estão apresentados como valores médios  $\pm$  DP.

	<b>FLC</b>	<b>LIDO</b>	<b>LEVO</b>
Tempo entre MPA e indução (min)	36 $\pm$ 7	38 $\pm$ 10	37 $\pm$ 4
Tempo entre indução e início do tratamento (min)	29 $\pm$ 11	41 $\pm$ 11	35 $\pm$ 10
Tempo de execução da tumescência	-	5 $\pm$ 2	6 $\pm$ 4
Tempo entre o fim da tumescência e incisão (min)	-	12 $\pm$ 4	12 $\pm$ 12
Temperatura média da a solução infiltrada (°C)	-	3,5 $\pm$ 1,3	4,5 $\pm$ 1,9
Duração da anestesia (min)	122 $\pm$ 15	138 $\pm$ 10	136 $\pm$ 21
Duração da cirurgia (min)	63 $\pm$ 8	66 $\pm$ 78	71 $\pm$ 7
Dose de propofol (mg.kg <sup>-1</sup> )	3,6 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 0,8	4,0 $\pm$ 0,9

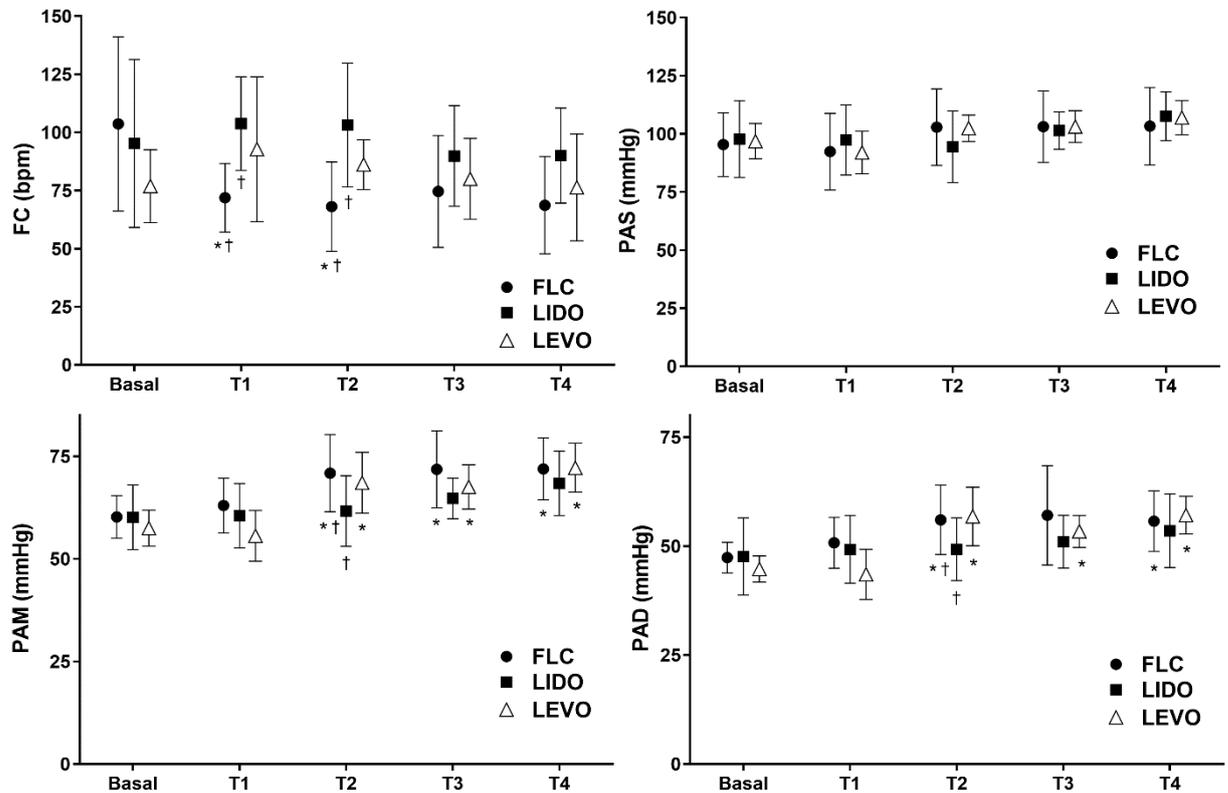
Houve diminuição significativa da FE<sub>ISO</sub> em relação ao basal nos tempos T1 ( $P = 0,0007$ ) e T4 ( $P = 0,01$ ) do grupo FLC. Na comparação entre grupos, os valores de FE<sub>ISO</sub> nos tempos T1, T2, T3 e T4 foram significativamente maiores nos grupos LIDO (T1,  $P = 0,003$ ; T2,  $P = 0,0004$ ; T3,  $P = 0,001$ ; e T4,  $P = 0,009$ ) e LEVO (T1,  $P = 0,004$ ; T2,  $P = 0,001$ ; T3,  $P = 0,0005$ ; e T4,  $P = 0,001$ ) em comparação à FLC. Os dados podem ser visualizados na tabela 4 e figura 2.

**Tabela 3:** Valores médios  $\pm$  desvios-padrão da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) em 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8). Os dados estão apresentados como valores médios  $\pm$  DP.

		<b>FLC</b>	<b>LIDO</b>	<b>LEVO</b>
FC (bpm)	Basal	104 $\pm$ 38	95 $\pm$ 36	77 $\pm$ 16
	T1	72 $\pm$ 15 <sup>*†</sup>	104 $\pm$ 20 <sup>†</sup>	93 $\pm$ 31
	T2	68 $\pm$ 19 <sup>*†</sup>	103 $\pm$ 27 <sup>†</sup>	86 $\pm$ 11
	T3	75 $\pm$ 24	90 $\pm$ 22	80 $\pm$ 17
	T4	69 $\pm$ 21	90 $\pm$ 20	76 $\pm$ 23
PAS (mmHg)	Basal	95 $\pm$ 14	98 $\pm$ 17	97 $\pm$ 8
	T1	92 $\pm$ 16	97 $\pm$ 15	92 $\pm$ 9
	T2	103 $\pm$ 16	94 $\pm$ 15	103 $\pm$ 6
	T3	103 $\pm$ 15	102 $\pm$ 8	103 $\pm$ 7
	T4	103 $\pm$ 17	108 $\pm$ 10	107 $\pm$ 7
PAM (mmHg)	Basal	60 $\pm$ 5	60 $\pm$ 8	58 $\pm$ 4
	T1	63 $\pm$ 7	61 $\pm$ 8	56 $\pm$ 6
	T2	71 $\pm$ 9 <sup>*†</sup>	62 $\pm$ 9 <sup>†</sup>	69 $\pm$ 7 <sup>*</sup>
	T3	72 $\pm$ 9 <sup>*</sup>	65 $\pm$ 5	68 $\pm$ 5 <sup>*</sup>
	T4	72 $\pm$ 8 <sup>*</sup>	68 $\pm$ 8	72 $\pm$ 6 <sup>*</sup>
PAD (mmHg)	Basal	47 $\pm$ 4	48 $\pm$ 9	45 $\pm$ 3
	T1	51 $\pm$ 6	49 $\pm$ 8	44 $\pm$ 6
	T2	56 $\pm$ 8 <sup>*</sup>	49 $\pm$ 7	57 $\pm$ 7 <sup>*</sup>
	T3	57 $\pm$ 11	51 $\pm$ 6	53 $\pm$ 4 <sup>*</sup>
	T4	58 $\pm$ 7 <sup>*</sup>	54 $\pm$ 8	57 $\pm$ 4 <sup>*</sup>

\*: diferença significativa em relação ao Basal dentro do mesmo grupo. †: diferença significativas entre os grupos FLC e LIDO ( $P < 0,05$ ).

**Figura 1:** Representação gráfica dos valores médios ( $\pm$ DP) de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD) em 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8).



\*: diferença em relação ao tempo basal dentro do mesmo grupo. †: diferença significativas entre os grupos FLC e LIDO ( $P < 0,05$ ).

**Tabela 4:** Frequência respiratória (FR), pressão expirada de dióxido de carbono (PeCO<sub>2</sub>), concentração expirada de isoflurano (FE<sub>ISO</sub>) e saturação periférica de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) em 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8). Os dados estão apresentados como valores médios  $\pm$  DP.

		<b>FLC</b>	<b>LIDO</b>	<b>LEVO</b>
FR (mpm)	Basal	12 $\pm$ 4	10 $\pm$ 4	9 $\pm$ 2
	T1	11 $\pm$ 4	11 $\pm$ 3	9 $\pm$ 2
	T2	11 $\pm$ 2	11 $\pm$ 2	10 $\pm$ 1
	T3	11 $\pm$ 3	10 $\pm$ 2	11 $\pm$ 1
	T4	12 $\pm$ 3	13 $\pm$ 5	11 $\pm$ 2*
PeCO <sub>2</sub> (mmHg)	Basal	37 $\pm$ 3	35 $\pm$ 3	36 $\pm$ 2
	T1	38 $\pm$ 2 <sup>†</sup>	34 $\pm$ 3 <sup>†‡</sup>	37 $\pm$ 3 <sup>‡</sup>
	T2	38 $\pm$ 2 <sup>†</sup>	35 $\pm$ 2 <sup>†</sup>	38 $\pm$ 2
	T3	39 $\pm$ 3 <sup>†</sup>	36 $\pm$ 2 <sup>†</sup>	39 $\pm$ 3
	T4	40 $\pm$ 3	37 $\pm$ 2	39 $\pm$ 3
FE <sub>ISO</sub> (%)	Basal	1,0 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,4
	T1	0,5 $\pm$ 0,2 <sup>*†‡</sup>	1,0 $\pm$ 0,2 <sup>†</sup>	1,0 $\pm$ 0,2 <sup>‡</sup>
	T2	0,7 $\pm$ 0,3 <sup>†‡</sup>	1,3 $\pm$ 0,4 <sup>†</sup>	1,2 $\pm$ 0,4 <sup>‡</sup>
	T3	0,6 $\pm$ 0,3 <sup>†‡</sup>	1,1 $\pm$ 0,3 <sup>†</sup>	1,2 $\pm$ 0,4 <sup>‡</sup>
	T4	0,6 $\pm$ 0,2 <sup>*†‡</sup>	1,0 $\pm$ 0,3 <sup>†</sup>	1,2 $\pm$ 0,5 <sup>‡</sup>
SpO <sub>2</sub> (%)	Basal	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1
	T1	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2
	T2	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 3	97 $\pm$ 1
	T3	97 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1
	T4	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	97 $\pm$ 1

\*: diferença significativa em relação ao tempo basal do próprio grupo; †: diferença significativa entre os grupos FLC e LIDO; ‡: diferença significativa entre os grupos LIDO e LEVO. (P < 0,05).

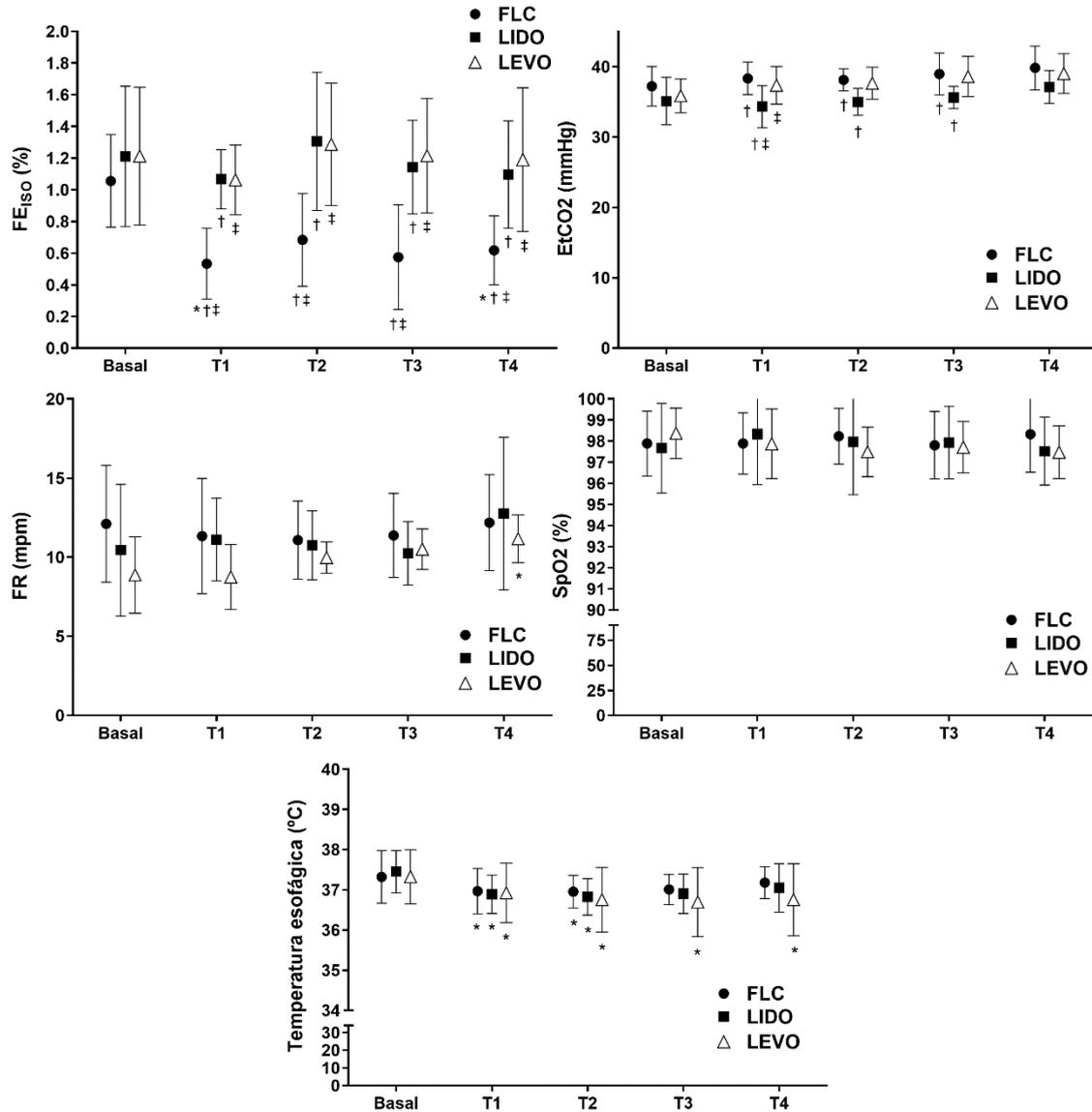
**Tabela 5:** Temperatura esofágica ( $T_{\text{esf}}$ ) em 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8). Os dados estão apresentados como valores médios  $\pm$  DP.

		<b>FLC</b>	<b>LIDO</b>	<b>LEVO</b>
$T_{\text{esf}}$ (°C)	Basal	37,3 $\pm$ 0,6	37,4 $\pm$ 0,5	37,3 $\pm$ 0,6
	T1	36,9 $\pm$ 0,5*	36,8 $\pm$ 0,4*	36,9 $\pm$ 0,7*
	T2	36,9 $\pm$ 0,4*	36,8 $\pm$ 0,4*	37,5 $\pm$ 0,8*
	T3	37,1 $\pm$ 0,3	36,9 $\pm$ 0,4	36,6 $\pm$ 0,8*
	T4	37,1 $\pm$ 0,3	37 $\pm$ 0,6	36,7 $\pm$ 0,8*

\*: diferença significativa em relação ao tempo basal do próprio grupo. ( $P < 0,05$ ).

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à temperatura esofágica. Nos grupos FLC e LIDO, os valores diminuíram no tempo T1 e T2 quando comparados ao tempo basal (FLC:  $P = 0,001$  e  $P = 0,04$ ; LIDO:  $P = 0,002$  e  $P = 0,005$ , respectivamente em T1 e T2). Já no grupo LEVO, todos os tempos apresentaram valores significativamente menores quando comparados ao tempo basal (T1  $P = 0,001$ ; T2  $P = 0,001$ ; T3  $P = 0,01$  e T4  $P = 0,04$ ). Os dados estão expostos na tabela 5 e figura 2.

**Figura 2:** Representação gráfica dos valores médios ( $\pm$ DP) de frequência respiratória (FR), pressão expirada de dióxido de carbono ( $P_{eCO_2}$ ), concentração expirada de isoflurano ( $FE_{iso}$ ), saturação periférica de oxihemoglobina ( $SpO_2$ ) e temperatura esofágica ( $T_{esf}$ ) em 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8).



\*: diferença significativa em relação ao tempo basal do próprio grupo; †: diferença significativa entre os grupos FLC e LIDO; ‡: diferença significativa entre os grupos LIDO e LEVO. ( $P < 0,05$ ).

Após análise dos dados de resgates transoperatórios com fentanil, constatou-se que não houve diferença significativa entre os grupos. O número de animais resgatados em cada grupo que recebeu o bloqueio local foi o dobro quando comparado ao grupo FLC. Após análise das fichas, dos 21 resgates analgésicos com fentanil, somente um episódio esteve relacionado com hipertensão, sendo todas as outras intervenções ligadas à assincronia dos movimentos

respiratórios dos animais com o ventilador mecânico associada a estímulos nociceptivos. Os dados podem ser visualizados na tabela 6.

**Tabela 6:** Número de animais resgatados e entre parênteses número acumulado de resgates analgésicos com fentanil no período trans-anestésico nos tempos em que foram necessários em 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8).

<b>Tempos</b>	<b>Grupos</b>		
	<b>FLC</b>	<b>LIDO</b>	<b>LEVO</b>
T2	2 (3)	4 (6)	4 (4)
T3	1 (4)	3 (9)	4 (8)
T4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Animais que receberam resgates	3	6	6
Total de resgates	4	9	8
Média de resgates por grupo (número de resgates/n)	0,4	1,0	1,0

Intervenções farmacológicas foram necessárias em 5 animais, dois pertencentes ao grupo FLC. Um animal apresentou bloqueio átrio-ventricular de segundo grau associado à bradicardia e foi tratado com atropina. Outro animal necessitou de infusão contínua de dopamina. No grupo LIDO, um animal também necessitou de dopamina. Em ambos, a infusão foi necessária desde o início do procedimento cirúrgico. Os dois animais restantes, inclusos no grupo LEVO, receberam uma dose de atropina cada um (Tabela 7) em função de bradicardia associada à hipotensão.

Os tempos de recuperação anestésica (tempo para extubação, até o decúbito esternal voluntário, posição quadrupedal voluntária) e até a primeira refeição de forma espontânea foram semelhantes entre todos os grupos (Tabela 8).

**Tabela 7:** Número intervenções farmacológicas no período transanestésico com atropina ou dopamina nos tempos anestésicos em que foram necessários em 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8).

Tempos	Grupos		
	FLC	LIDO	LEVO
Basal	-	-	-
T1	-	-	-
T2	1 Atropina	2 Dopamina	2 Atropina
T3	1 Dopamina	-	-
T4	-	-	-

**Tabela 8:** Tempos entre MPA e indução, entre indução e início do tratamento, entre fim da tumescência e incisão e tempos totais de anestesia e cirurgia e dose de propofol necessária para indução dos 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8). Os dados estão representados como mediana e intervalos interquartis.

	FLC	LIDO	LEVO
Tempo para extubação (min)	5 (1 – 9)	4 (3 – 9)	4 (1 – 8)
Tempo para decúbito esternal (min)	22 (17 – 32)	17 (13 – 76)	28 (14 – 42)
Tempo para decúbito quadrupedal (min)	50 (29 – 127)	61 (28 – 95)	59 (34 – 71)
Tempo até a primeira refeição (min)	632 (270 – 749)	249 (180 – 610)	182 (178 – 1001)

No período pós-operatório, o resgate analgésico com morfina foi necessário para um animal em cada grupo. No grupo FLC, um animal precisou de 2 aplicações de morfina logo na primeira avaliação de dor pós-operatória com intervalo de 30 minutos entre as aplicações. Depois de duas e quatro horas após a extubação também foram efetuados resgates com escore ficando abaixo do limiar na reavaliação após 30 minutos. Na terceira avaliação o animal obteve escore suficiente para receber novamente um resgate analgésico, mas devido ao seu elevado estado de sedação, a manobra foi suprimida, recebendo o total de 4 resgates nas primeiras quatro horas de avaliação pós-operatória. No grupo LIDO, o animal necessitou de um resgate

analgésico em seis horas de avaliação e no momento de reavaliação após trinta minutos. Após as aplicações, o animal não ultrapassou o escore necessário para a repetição do resgate. Já no grupo LEVO, somente uma aplicação foi realizada na sexta hora em somente um animal. Não houve diferença significativa entre os grupos no número total de resgates analgésicos nem no número de animais que receberam resgate analgésico pós-operatório (Tabela 9).

**Tabela 9:** Número de resgates com morfina e entre parênteses o número acumulado de animais que receberam resgate analgésico nas avaliações no período pós-operatório em 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. Os tratamentos consistiram de infusão contínua de fentanil, lidocaína e cetamina (grupo FLC; n=9), anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% (grupo LIDO; n=9) e anestesia por tumescência com levobupivacaína 0,026% (grupo LEVO; n=8).

Tempos após extubação (horas)	FLC	LIDO	LEVO
1	2 (1)	0 (0)	0 (0)
2	1 (1)	0 (0)	0 (0)
3	0* (1)	0 (0)	0 (0)
4	1 (1)	0 (0)	0 (0)
6	0 (1)	2 (1)	1 (1)
8	0 (1)	0 (1)	0 (1)
12	0 (1)	0 (1)	0 (1)
16	0 (1)	0 (1)	0 (1)
20	0 (1)	0 (1)	0 (1)
24	0 (1)	0 (1)	0 (1)
Total de resgates	4	2	1
Total de animais resgatados	1	1	1

\*: animal atingiu a pontuação necessária para o resgate analgésico, mas não foi aplicado devido seu alto nível de sedação

Os escores de dor resultantes da CMPS-SF não apresentaram diferença significativa entre os grupos e também intra-grupo quando comparados os tempos de avaliações pós-operatórias com o tempo basal. Os escores da DIVAS de dor não mostraram diferença significativa entre grupos, somente na comparação com o valor basal dentro do mesmo grupo. No grupo FLC, essa diferença deu-se nos momentos entre 1 hora e 8 horas pós-cirúrgicas (1h  $P < 0,0001$ ; 2h  $P < 0,0001$ ; 3h  $P < 0,0001$ ; 4h  $P = 0,0002$ ; 6h  $P = 0,0007$ ; 8h  $P = 0,01$ ). Nos grupos LIDO e LEVO, houve diferença em relação ao basal nos momentos de 1 hora a 6 horas (LIDO: 1h  $P < 0,0001$ ; 2h  $P < 0,0001$ ; 3h  $P < 0,0001$ ; 4h  $P = 0,001$ ; 6h  $P = 0,004$ . LEVO: 1h  $P$

<0,0001 ; 2h P < 0,0001 ; 3h P = 0,0004; 4h P = 0,001; 6h P = 0,006) Na escala analógica visual interativa e dinâmica para sedação (DIVAS Sedação), em todos os grupos houve diferença significativa no primeiro e segundo momentos de avaliação em relação ao momento basal (FLC: 1h P < 0,0001 ; 2h P = 0,03. LIDO: 1h P < 0,0001; 2h P = 0,007. LEVO: 1h P < 0,0001; 2h P = 0,01), mas não houve diferença significativa entre grupos.

**Tabela 10:** Medianas (intervalos interquartis) para os escores da Escada de Dor de Medida Composta de Glasgow em sua forma resumida (CMPS-SF) e da escala analógica visual interativa e dinâmica para dor (DIVAS Dor) e para sedação (DIVAS Sedação) até o período de 24 horas de pós-operatório em 26 cadelas submetidas à mastectomia unilateral total.

		Tempo de avaliação após extubação (horas)										
		Basal	1	2	3	4	6	8	12	16	20	24
<b>CMPS-SF</b>												
<b>FLC</b>		2 (0 – 4) <sup>n=9</sup>	3 (1 – 5) <sup>n=9</sup>	2 (1 – 5) <sup>n=8</sup>	3 (2 – 4) <sup>n=8</sup>	3 (2 – 4) <sup>n=8</sup>	2 (1 – 3) <sup>n=8</sup>	1 (1 – 3) <sup>n=8</sup>	1 (1 – 3) <sup>n=8</sup>	1 (1 – 4) <sup>n=8</sup>	1 (0 – 3) <sup>n=8</sup>	1 (1 – 3) <sup>n=8</sup>
<b>LIDO</b>		2 (1 – 3) <sup>n=9</sup>	2 (2 – 3) <sup>n=9</sup>	2 (2 – 3) <sup>n=9</sup>	2 (1 – 3) <sup>n=9</sup>	3 (2 – 4) <sup>n=9</sup>	3 (2 – 4) <sup>n=9</sup>	1 (1 – 2) <sup>n=8</sup>	2 (1 – 3) <sup>n=8</sup>	1 (1 – 3) <sup>n=8</sup>	2 (1 – 2) <sup>n=8</sup>	1 (1 – 3) <sup>n=8</sup>
<b>LEVO</b>		1 (0 – 3) <sup>n=8</sup>	3 (2 – 4) <sup>n=8</sup>	3 (2 – 4) <sup>n=8</sup>	3 (2 – 4) <sup>n=8</sup>	2 (1 – 3) <sup>n=8</sup>	3 (1 – 5) <sup>n=8</sup>	1 (1 – 3) <sup>n=7</sup>	1 (1 – 2) <sup>n=7</sup>	1 (1 – 2) <sup>n=7</sup>	1 (0 – 2) <sup>n=7</sup>	1 (0 – 1) <sup>n=7</sup>
<b>DIVAS Dor</b>												
<b>FLC</b>		0 (0 – 0) <sup>n=9</sup>	22 (9 – 28) <sup>* n=9</sup>	17 (9 – 23) <sup>* n=8</sup>	13 (8 – 21) <sup>* n=8</sup>	12 (8 – 14) <sup>* n=8</sup>	10 (8 – 13) <sup>* n=8</sup>	8 (7 – 11) <sup>* n=8</sup>	7 (4 – 12) <sup>n=8</sup>	7 (4 – 9) <sup>n=8</sup>	6 (3 – 7) <sup>n=8</sup>	5 (4 – 8) <sup>n=8</sup>
<b>LIDO</b>		0 (0 – 0) <sup>n=9</sup>	18 (16 – 19) <sup>* n=9</sup>	14 (11 – 16) <sup>* n=9</sup>	12 (10 – 13) <sup>* n=9</sup>	10 (8 – 14) <sup>* n=9</sup>	8 (7 – 11) <sup>* n=9</sup>	8 (7 – 9) <sup>n=8</sup>	8 (7 – 11) <sup>n=8</sup>	7 (6 – 11) <sup>n=8</sup>	7 (6 – 10) <sup>n=8</sup>	7 (6 – 8) <sup>n=8</sup>
<b>LEVO</b>		0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	18 (10 – 22) <sup>* n=8</sup>	17 (0 – 19) <sup>* n=8</sup>	12 (9 – 16) <sup>* n=8</sup>	10 (7 – 17) <sup>* n=8</sup>	10 (5 – 14) <sup>* n=8</sup>	9 (5 – 13) <sup>n=7</sup>	5 (3 – 10) <sup>n=7</sup>	8 (5 – 11) <sup>n=7</sup>	8 (4 – 9) <sup>n=7</sup>	3 (1 – 9) <sup>n=7</sup>
<b>DIVAS Sedação</b>												
<b>FLC</b>		0 (0 – 0) <sup>n=9</sup>	30 (6 – 35) <sup>* n=9</sup>	9 (0 – 14) <sup>* n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>
<b>LIDO</b>		0 (0 – 0) <sup>n=9</sup>	30 (21 – 41) <sup>* n=9</sup>	10 (0 – 22) <sup>* n=9</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=9</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=9</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=9</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>
<b>LEVO</b>		0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	25 (7 – 37) <sup>* n=8</sup>	4 (0 – 14) <sup>* n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=8</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=7</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=7</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=7</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=7</sup>	0 (0 – 0) <sup>n=7</sup>

\*: diferença significativa em relação ao tempo basal do próprio grupo.

## DISCUSSÃO

A anestesia por tumescência, utilizando tanto lidocaína 0,32% quanto levobupivacaína 0,03%, assim como o protocolo de infusão contínua composto por fentanil, lidocaína e cetamina, mostraram-se aceitáveis para o controle do estímulo nociceptivo causado pela mastectomia unilateral total no período transoperatório, sendo necessários poucos resgates analgésicos com fentanil em todas as técnicas utilizadas e mantendo os parâmetros fisiológicos estáveis dentro dos limites aceitos para a espécie. Na etapa pós-operatória, a associação de meloxicam e tramadol resultou em analgesia adequada na maioria dos animais de cada grupo, resultando em um número baixo de animais recebendo resgate analgésico com morfina.

O presente estudo apresenta delineamento prospectivo, randomizado e clínico. Por apresentar natureza clínica, está sujeito a diversos fatores de confusão. A fim de minimizar a ocorrência de fatores de confusão, foram adotados critérios de exclusão. Do ponto de vista do risco anestésico, somente animais com escore ASA II foram selecionados para diminuir a influência de doenças sistêmicas nos parâmetros aferidos de acordo com os protocolos sugeridos no estudo. Optou-se também pela exclusão de animais com tumores ulcerados que manifestaram dor previa ao procedimento cirúrgico, pois animais com essa patologia podem apresentar hipersensibilidade central devido à neuroplasticidade causada pela dor crônica (PETERSEN-FELIX; CURATOLO, 2002), interferindo na avaliação do estímulo causado somente pelo procedimento cirúrgico. Por motivo similar e também para a padronização do estímulo algico promovido pela lesão cirúrgica, animais apresentando nódulos acima de 10 centímetros de diâmetro também não participaram do estudo. Outro perfil de animais rejeitados para o estudo foram portadores de deficiências auditivas e visuais, pois tais condições iriam interferir na interação entre o avaliador e os animais. Adicionalmente, não houve diferença significativa entre os grupos nos dados demográficos o que sugere que a distribuição aleatória entre os grupos resultou em grupos homogêneos.

Diversos estudos com infusão contínua de fármacos com propriedades analgésicas em cães comprovam o benefício do uso dessa técnica principalmente pelo efeito poupador de anestésicos inalatórios. O único estudo realizado com cães avaliando a combinação dos mesmos três fármacos utilizados para infusão intravenosa no presente estudo mostrou redução de 97% na CAM com estímulo por incisão de pele (AGUADO et al., 2011). As doses de lidocaína e cetamina empregadas no presente estudo são idênticas às praticadas por Aguado, Benito e Gómez de Segura (2011). Neste estudo, optou-se por uma dose de  $9 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  de fentanil por

se aproximar da dose utilizada na rotina hospitalar na instituição onde foi o estudo foi realizado. Além disso, em um estudo anterior realizado em cães, a mesma dose de fentanil causou redução de aproximadamente 50% na CAM do isoflurano (SIMÕES et al., 2016), resultado que foi semelhante à redução na  $Fe_{ISO}$  causada pela administração do fentanil na dose de  $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  durante a realização de mastectomia unilateral em cadelas (SIMÕES et al., 2016; STEAGALL et al., 2006).

A utilização de anestésicos locais de longa duração em protocolos de anestesia por tumescência vem crescendo e se tornando cada vez mais uma alternativa à utilização clássica de lidocaína. Apesar de Klein (1993) não recomendar o uso de bupivacaína para essa técnica, diversos estudos recentes comprovam sua viabilidade e segurança. GUNES et al. (2015), ao comparar protocolos de anestesia por tumescência com lidocaína, prilocaína e bupivacaína para ablação endovenosa a laser da veia safena em humanos, concluíram que a utilização de bupivacaína proporcionou conforto analgésico intraoperatório e pós-operatório mais prolongado do que os anestésicos de curta duração. SWANSON (2012) e FAILEY et al. (2009) concluíram que o uso da bupivacaína em procedimentos de lipoaspiração também é seguro, mesmo utilizando altas doses, com sua concentração plasmática não atingido níveis tóxicos para a espécie humana. Em 2015, PAIK et al., ao entrevistarem membros da *American Society of Plastic Surgeons*, reportaram que cerca de 7% dos entrevistados têm a bupivacaína como fármaco de escolha para uso em soluções para lipoaspiração, não havendo relato de pacientes com sinais clínicos de intoxicação. No presente estudo, optou-se pela utilização de levobupivacaína ao invés da bupivacaína pois, apesar de ambas apresentarem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes, a levobupivacaína mostrou-se menos letal em cães induzidos ao colapso cardiovascular com altas doses de anestésicos locais, com taxa de sucesso após terapia de ressuscitação 20% maior do que em animais que colapsaram por overdose de bupivacaína (GROBAN et al., 2001). A levobupivacaína também possui propriedades vasoconstritoras que além de diminuir sua absorção sistêmica (IIDA et al., 2004), na técnica de anestesia por tumescência pode atuar, juntamente com a adrenalina e a baixa temperatura da solução, para mitigar o sangramento causado pela lesão cirúrgica (KLEIN, 1987).

Embora a anestesia por tumescência se caracterize pelas altas doses de anestésicos locais, alcançando  $55 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  em humanos (OSTAD; KAGEYAMA; MOY, 1996), a dose utilizada no grupo LEVO foi extrapolada de trabalhos com doses de bupivacaína entre 4,4 e 5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  que se mostraram seguras através da aplicação intraperitoneal (CAMPAGNOL et al.,

2012; CARPENTER; WILSON; EVANS, 2004; KIM et al., 2012). Assim como relatado na literatura, nenhum animal do presente estudo apresentou sinais clínicos de intoxicação por anestésicos locais nos períodos trans e pós-operatórios. A ausência de sinais de intoxicação, ao se empregar a mesma dose de levobupivacaína que a de bupivacaína usada por via intraperitoneal, em estudos anteriores, era um resultado esperado, baseado nas características farmacocinéticas dos anestésicos locais administrados por cada técnica. A aplicação intraperitoneal possui um perfil farmacocinético bicompartimental, semelhante à administração intravenosa, na qual a concentração máxima ( $C_{max}$ ) é atingida rapidamente no compartimento vascular central, seguida por uma fase de redistribuição rápida no tecido de menor vascularização (JOHANSEN, 1981). Já a anestesia por tumescência se comporta como um modelo farmacocinético monocompartimental, semelhante à aplicação subcutânea, em que a  $C_{max}$  é alcançada lentamente e, ao atingir seu pico, a concentração decai diminuindo a probabilidade de intoxicação a partir de uma mesma dose (PARISH, 2006).

Concentrações de lidocaína menores do que 0,32% para a realização da anestesia por tumescência foram avaliadas em outros estudos, variando de 0,08% à 0,27% (AGUIRRE et al., 2014; CREDIE et al., 2013; CRISTINA; GUIRRO; THOMAS, 2013; ESTEVES; ENEAS; ABIMUSSI, 2015). No presente estudo, optou-se pela concentração de 0,32% de lidocaína pois mostrou-se segura pelos níveis plasmáticos alcançados após sua aplicação e por ter sido utilizada por um número maior de estudos realizados com cães, em que não foram observados de sinais clínicos de intoxicação (ABIMUSSI et al., 2013; AGUIRRE et al., 2014; GOMES et al., 2018).

Nos grupos onde realizou-se a técnica de anestesia por tumescência, os valores de  $FE_{ISO}$  foram semelhantes, variando entre 1,0% e 1,3%. Em outro estudo com a mesma técnica, a média dos valores ficou em 0,8% com valores máximos em 1,2%, entretanto na medicação pré-anestésica o opioide de escolha foi diferente, podendo interferir na comparação desse parâmetro (CREDIE et al., 2013). Além disso, nesse mesmo estudo, todos os animais ficaram com temperatura abaixo de 37°C durante o período anestésico com animais apresentando hipotermia em até 6 horas após a extubação, enquanto no presente estudo o menor valor médio foi 36,6 °C no grupo LEVO no tempo T4. Essa pequena diferença corrobora a literatura que mostra que a temperatura é uma variável que pode interferir no consumo de halogenados (GRIMM et al., 2017). Em estudo com halotano, houve uma redução de 11% na CAM de cães quando a temperatura esofágica dos animais passou de 38,8 °C para 37,3 °C (STEFFEY; EGER, 1974).

Aguado, Benito e Gómes de Segura (2011), ao infundirem a mesma combinação de fármacos em cães submetidos a estímulos de incisão de pele obtiveram uma redução na CAM do isoflurano de 97%, um valor bastante superior ao estudo presente, embora o tipo de estímulo utilizado tenha sido de diferente natureza. Até o presente momento não há estudos avaliando essa variável utilizando a combinação entre fentanil, lidocaína e cetamina em cadelas mastectomizadas, contudo quando foram utilizados em infusão contínua, concomitantemente com isoflurano, fentanil  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  ou lidocaína  $250 \text{mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  os valores de  $\text{FE}_{\text{ISO}}$  variaram entre 0,53% e 0,69% no grupo onde utilizou-se opioide e 0,73% e 1,1% nos animais que receberam o anestésico local (STEAGALL et al., 2006). No presente estudo, apesar de utilizar uma dose de fentanil cerca de 3 vezes menor do que o estudo supracitado, os valores de  $\text{FE}_{\text{ISO}}$  do grupo FLC após a instauração do tratamento oscilaram entre 0,5% e 0,7%, mostrando que ao associar cetamina e lidocaína com fentanil pode-se reduzir o uso de altas doses de opioide.

Durante a maior parte do estudo, os animais do grupo FLC apresentaram valores de  $\text{FE}_{\text{ISO}}$  quase 50% menores quando comparado aos grupos que receberam a técnica de anestesia por tumescência (grupos LIDO e LEVO). A diferença desses valores entre os grupos onde foi aplicada a técnica de tumescência e o grupo que recebeu a infusão contínua de fármacos deve-se aos múltiplos mecanismos de ação centrais e periféricos desencadeados pelos diferentes fármacos infundidos de forma intravenosa e que interferem na redução da CAM promovendo principalmente analgesia e sedação. O principal mecanismo de ação da lidocaína consiste no bloqueio de canais de sódio, interrompendo a condução ou transmissão de impulsos elétricos (BUTTERWORTH IV; STRICHARTZ, 1990). Já a cetamina age como uma antagonista não-competitivo nos receptores de N-metil-D-aspartato impedindo a atividade de uma ampla gama de neurônios no corno dorsal da medula espinhal (NAGASAKA et al., 1993). A ação do fentanil caracteriza-se por sua ligação em receptores opioides que ao serem ativados reduzem a transmissão de sinais nociceptivos diminuindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, resultando assim na atenuação da transmissão da sinalização nociceptiva através da medula espinhal. Já o mecanismo de ação supraespinhal consiste na inibição da liberação do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) na região cinzenta periaquedutal ativando vias medulares que inibem seletivamente neurônios responsáveis pela transmissão de sinais nociceptivos localizados no corno dorsal da medula. Os opioides também atenuam a excitabilidade inibindo a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos e hiperpolarizando a membrana de neurônios pós-sinápticos (GRIMM et al., 2017). Por outro lado, a tumescência

age de forma menos complexa ao produzir basicamente um efeito analgésico de forma local, embora quando a lidocaína seja utilizada, os níveis plasmáticos podem atingir níveis suficientes para causar efeitos sistêmicos semelhantes ao uso intravenoso (ABIMUSSI et al., 2013; SMITH et al., 2004).

Um dos benefícios do baixo consumo de isoflurano é justamente minimizar os impactos de seus efeitos adversos, principalmente a vasodilatação e sucessiva hipotensão arterial (CAMPAGNA; MILLER; FORMAN, 2003). Devido à redução de 50% da  $FE_{ISO}$  no grupo FLC, esperava-se valores maiores de pressão arterial nesse grupo. Entretanto, o que ocorreu foram valores semelhantes em quase todos os tempos avaliados e que caracterizaram estabilidade cardiovascular em todos os grupos. A bradicardia causada pelo fentanil poderia reduzir o débito cardíaco e resultar em menores valores de pressão arterial no grupo FLC (GUTIERREZ-BLANCO et al., 2014). Porém, os valores de FC foram semelhantes entre todos os grupos.

Nos grupos FLC e LEVO, os valores de PAM e PAD se elevaram significativamente após o início do procedimento. Entretanto essa tendência não foi vista no grupo LIDO. Adicionalmente, valores significativamente menores em T2 foram observados no grupo LIDO perante o grupo FLC. A inexistência de elevação da pressão arterial no grupo LIDO em resposta ao estímulo cirúrgico poderia sugerir uma maior eficácia desse grupo em suprimir a resposta simpática causada pelo início do procedimento cirúrgico comparado a FLC e LEVO. Entretanto o padrão de resgates analgésicos com fentanil não dão suporte a essa hipótese.

Valores de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, saturação periférica de oxihemoglobina, frequência respiratória e temperatura esofágica não apresentaram diferença estatística entre os grupos. Mesmo nos parâmetros que apresentaram diferença entre grupos, os valores sempre se mantiveram dentro ou muito próximos dos limites fisiológicos para a espécie, expondo uma equivalência entre as técnicas analgésicas em relação à estabilidade de parâmetros fisiológicos transoperatórios.

Um dos pontos controversos das técnicas de anestesia por tumescência é a temperatura da solução a ser infundida. Em estudo com humanos, é comum a comparação de soluções aquecidas a 40°C com soluções em temperatura ambiente. Os resultados de todos os estudos consultados são consonantes entre si, mostrando que a solução aquecida traz um conforto à aplicação maior quando comparado à solução em temperatura ambiente (KAPLAN; MOY, 1996; YANG et al., 2006). Entretanto esse dado não tem importância para o uso da tumescência para remoção de cadeia mamárias em cadelas pois os animais se encontram sob anestesia geral,

impedindo a manifestação de desconforto. No universo das publicações sobre anestesia por tumescência em medicina veterinária, dados sobre a temperatura são escassos. Todavia Dumantepe e Uyar (2013), ao compararem os efeitos analgésicos entre soluções a 24°C e a 4°C para cirurgias a laser em humanos, constaram benefícios pós-operatórios significativos em até 96 horas a favor da solução resfriada, com pacientes relatando melhor conforto e volta às atividades de rotina de forma muito mais rápida. Tendo em vista um possível benefício da solução refrigerada, optou-se por utilizar no presente estudo soluções refrigeradas a aproximadamente 4 graus nos grupos LIDO e LEVO. As médias de temperatura atingidas pela solução nos grupos que utilizaram anestesia por tumescência foram de 3,5 e 4,5°C nos grupos LIDO e LEVO, respectivamente, atingindo com sucesso a temperatura alvo.

O número de resgates transoperatórios não diferiu significativamente entre todos os grupos. Contudo, o número de animais que receberam resgate com fentanil (3/9 FLC *versus* 6/9 LIDO e 6/8 LEVO) e o número total de resgates (4 no FLC *versus* 9 no LIDO e 8 no LEVO) foram aproximadamente 50% menores no grupo FLC do que nos grupos onde foi aplicada a técnica de anestesia tumescente. A inexistência de diferença significativa entre grupos pode ser atribuída ao pequeno número de animais do estudo. Independentemente da diferença, o número de intervenções analgésicas transoperatórias pode ser considerado baixo: médias de 0,4 resgate por animal no FLC e 1,0 resgate por animal nos grupos LIDO e LEVO. A estabilidade cardiovascular associada ao baixo número de resgates com fentanil sugere que as técnicas anestésicas usadas nos três grupos podem ser empregadas com sucesso em cadelas submetidas à mastectomia.

Em sua maioria (13/20), os resgates analgésicos foram realizados em T2, logo após a incisão cirúrgica e esteve associado somente ao descompasso entre a frequência respiratória do animal e a frequência do ventilador mecânico sem a presença concomitante de hipertensão. O número de resgates analgésicos transoperatórios não foi bem relatado em estudos prévios com anestesia por tumescência em cães. Um dos poucos estudos a relatar essa informação foi o estudo de Credie et al. (2013) os quais afirmaram que não houve necessidade de resgate analgésico em seu grupo com tumescência com lidocaína em nenhum momento do procedimento cirúrgico enquanto que, em seu grupo controle sem tumescência, 8/10 animais precisaram de 14 resgates no total. Essa diferença entre os estudos pode ser explicada, pelo menos em parte, pela diferente metodologia aplicada ao resgate analgésico e forma de ventilação dos animais. Em ambos os estudos, o resgate com fentanil poderia ser feito à critério do anestesista responsável pela adequação do plano anestésico em que o mesmo julgasse

associação de estímulo nociceptivo à alteração de parâmetros fisiológicos. Porém, no estudo anterior, os animais foram mantidos sob ventilação espontânea. No presente estudo, os animais foram mantidos sob ventilação mecânica e a evidência de movimentos respiratórios contra o ventilador foi considerado um critério para administração de resgate com fentanil. Esse critério pode ter contribuído para um maior número de resgates no presente estudo comparado ao estudo anterior. Outro fato que não pode ser descartado é a ocorrência de variações na execução da anestesia por tumescência entre os estudos, seja por razões técnicas ou por níveis diferentes de experiência com essa modalidade de anestesia pelos executores.

Em estudos prévios com mastectomia unilateral total em cadelas utilizando-se a técnica de anestesia por tumescência, a analgesia do período pós-operatório a ser avaliada foi deixada a cargo somente de opioides administrados na medicação pré-anestésica (MPA) e aplicação de meloxicam antes ou depois do procedimento, visando a avaliação do poder analgésico residual da técnica de tumescência (ABIMUSSI et al., 2013; AGUIRRE et al., 2014; CREDIE et al., 2013; CRISTINA; GUIRRO; THOMAS, 2013; GOMES et al., 2018). Contudo, os resultados desses estudos anteriores podem ser considerados clinicamente precários no que se refere à eficácia da analgesia pós-operatória pois entre 50 e 85% dos animais necessitaram de resgate analgésico antes das 6 horas de avaliação pós-operatória. Devido à ineficácia da anestesia por tumescência em proporcionar analgesia pós-operatória residual, optou-se pela associação do cloridrato de tramadol com meloxicam, pois além de ser uma combinação de fármaco utilizada de forma muito frequente na rotina hospitalar após o procedimento de mastectomia, mostrou-se eficiente para o controle analgésico em cadelas submetidas à mastectomia (TEIXEIRA et al., 2013). Apesar da aplicação do tramadol na terapia analgésica para o período pós-operatório poder mascarar o efeito analgésico residual dos protocolos utilizados na etapa transoperatória, o cenário com a associação de ambos se aproxima da realidade da rotina clínica, produzindo o mesmo efeito visto após a alta médica dos animais.

No presente estudo, o número de resgates analgésicos no período pós-operatório foi mínimo e não mostrou diferença significativa entre os grupos, podendo ser considerado um protocolo satisfatório de analgesia pós-operatória em cadelas após mastectomias. Esse resultado corrobora Teixeira et al. (2013) que relataram apenas 1 resgate analgésico em 9 cadelas que receberam meloxicam  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  e tramadol  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ , a cada oito horas por 24 horas após mastectomias.

Os escores de sedação pós-operatórios não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Segundo os resultados obtidos pela DIVAS, decorridas 3 horas após a extubação,

nenhum animal apresentava sinais de sedação e nas primeiras duas horas os escores foram baixos em todos os grupos, acarretando em tempos de recuperação curtos. De acordo com os tempos de extubação, decúbito esternal e posição quadrupedal, pode-se afirmar que todos os grupos tiveram uma boa recuperação pós-anestésica. Os valores desses tempos encontrados no presente estudo são semelhantes aos números obtidos por Credie et al. (2013) no grupo onde realizaram a anestesia por tumescência. Em seu grupo que recebeu fentanil, os valores foram numericamente maiores, porém sem diferença significativa entre os grupos. Isso pode ser explicado pois 2 animais pertencentes a este grupo apresentaram hipotermia, mesmo após 6 horas do término da cirurgia e a baixa temperatura corporal diminui a capacidade de metabolização do organismo, retardando a eliminação do organismo de substâncias que produzem efeito sedativo e a recuperação completa do animal (GRIMM et al., 2017).

Como não há outros estudos aprofundando o uso de levobupivacaína na anestesia por tumescência para mastectomia em cadelas, a ausência da análise de concentração plasmática do fármaco no presente estudo pode ser considerada uma limitação do trabalho, a fim de atestar a segurança dos níveis séricos da dose proposta pelo presente estudo. Outra limitação do trabalho foi que o anestesista responsável pela adequação do plano anestésico estava parcialmente ciente do tratamento utilizado. Apesar de não saber qual anestésico local estava sendo empregado na anestesia por tumescência, a técnica de tumescência era realizada com o mesmo dentro da sala e a área cirúrgica não era completamente oculta do anestesista, podendo diferenciar entre os protocolos de infusão e bloqueio local pela presença da solução gelatinosa na ferida cirúrgica. Embora o conhecimento do tratamento possa interferir com o julgamento do anestesista no ajuste da concentração de isoflurano e na decisão por resgate analgésico, o mesmo sempre utilizou os mesmos parâmetros objetivos para ajustar o plano anestésico e julgar a necessidade de resgate analgésico. Além disso, o mesmo não tinha acesso aos valores de  $FE_{ISO}$ , ajustando o plano anestésico de acordo com a concentração vaporizada que nem sempre reflete exatamente os valores da  $FE_{ISO}$ .

## CONCLUSÃO

Após análise dos resultados obtidos após a realização da mastectomia unilateral total em cadelas utilizando-se anestesia inalatória associada à infusão contínua intravenosa de FLC ou anestesia por tumescência com lidocaína ou levobupivacaína, conclui-se que:

- A combinação de fentanil, lidocaína e cetamina nas doses de  $9 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ,  $3 \text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  e  $0,6 \text{mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , respectivamente, infundida de forma contínua no período transanestésico, resulta em menor requerimento de isoflurano do que a técnica de anestesia por tumescência com lidocaína 0,32% ou levobupivacaína 0,026% em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total;
- Todos os tratamentos aplicados no estudo promoveram estabilidade aos parâmetros cardiovasculares aferidos no período transanestésico;
- Baseado no requerimento por resgates analgésicos com fentanil e nos parâmetros cardiovasculares, o efeito antinociceptivo promovido na etapa transoperatória é semelhante entre todos os grupos comparados;
- A dose de levobupivacaína aplicada à anestesia por tumescência proposta pelo estudo resulta em eficácia similar ao protocolo com lidocaína e não causa sinais clínicos de intoxicação;
- A associação de tramadol e meloxicam, nas doses empregadas, promove analgesia satisfatória para o período pós-operatório.

## REFERÊNCIAS

ABIMUSSI, C. J. X. et al. Anestesia local por tumescência com lidocaína em cadelas submetidas a mastectomia. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, [s. l.], v. 65, n. 5, p. 1297–1305, 2013.

ABIMUSSI, Caio Jx et al. Tumescence local anesthesia with ropivacaine in different concentrations in bitches undergoing mastectomy: Plasma concentration and post-operative analgesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 516–525, 2014.

ACEVEDO-ARCIQUE, Carlos M. et al. Lidocaine, Dexmedetomidine and their combination reduce Isoflurane minimum alveolar concentration in dogs. *PLoS ONE*, [s. l.], 2014.

AGUADO, Delia; BENITO, Javier; GÓMEZ DE SEGURA, Ignacio A. 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. *Veterinary Journal*, [s. l.], v. 189, n. 1, p. 63–66, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.05.029>>

AGUIRRE, C. S. et al. Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós-operatória. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, [s. l.], v. 66, n. 4, p. 1073–1079, 2014.

AIDA, Sumihisa et al. Preemptive Analgesia by Intravenous Low-dose Ketamine and Epidural Morphine in Gastrectomy A Randomized Double-blind Study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, [s. l.], v. 92, n. 6, p. 1624–1630, 2000.

ANDREONI, Valentina; LYNNE HUGHES, J. M. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 523–31, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845923>>. Acesso em: 23 nov. 2014.

ANNETTA, Maria Giuseppina et al. Ketamine: new indications for an old drug. *Current drug targets*, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 789–794, 2005.

BROCK, Nancy. Treating moderate and pain in small animals. *The Canadian Veterinary Journal*, [s. l.], v. 36, p. 658–660, 1995.

BUTTERWORTH IV, J. F.; STRICHARTZ, G. R. Molecular mechanisms of local anesthesia: A review *Anesthesiology*, 1990.

CAMPAGNA, Jason A.; MILLER, Keith W.; FORMAN, Stuart A. Mechanisms of Actions of Inhaled Anesthetics. *New England Journal of Medicine*, [s. l.], 2003.

CAMPAGNOL, Daniela et al. Effect of intraperitoneal or incisional bupivacaine on pain and the analgesic requirement after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 426–430, 2012.

CARPENTER, Rachael E.; WILSON, Deborah V.; EVANS, A. Thomas. Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 46–52, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-2995.2004.00137.x>>

CASSU, Renata Navarro; MELCHERT, Alessandra; MEIRELLES, Carlos Collares. Lidocaína com vasoconstrictor isolada e associada ao fentanil via peridural em cães. *Ciência Rural*, [s. l.], v. 40, n. 3, p. 580–586, 2010.

CHONG, P. F. S. et al. Technical tip: Cold saline infiltration instead of local anaesthetic in endovenous laser treatment. *Phlebology*, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 88–89, 2006.

CREDIE, Leonardo De Freitas Guimaraes Arcoverde et al. Perioperative evaluation of tumescent anaesthesia technique in bitches submitted to unilateral mastectomy. *BMC veterinary research*, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 178, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3847451&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>

CRISTINA, Erica; GUIRRO, Prado; THOMAS, Lettycia Demczuk. Efeito antinociceptivo da anestesia local por tumescência em cadelas submetidas à mastectomia completa bilateral. *Veterinária em Foco*, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 12–21, 2013.

DUMANTEPE, Mert; UYAR, Ibrahim. Comparing cold and warm tumescent anesthesia for pain perception during and after the endovenous laser ablation procedure with 1470 nm diode laser. *Phlebology*, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 45–51, 2015.

ESTEVES, Néfily Alves; ENEAS, Marília D’Elia; ABIMUSSI, Caio José Xavier. ANESTESIA POR TUMESCÊNCIA COM LIDOCAÍNA 0,08% EM CADELA

SUBMETIDA À MASTECTOMIA RADICAL UNILATERAL: RELATO DE CASO. *Alm. Med. Vet. Zoo*, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 21–25, 2015.

FAILEY, Colin L. et al. Intraoperative use of bupivacaine for tumescent liposuction: the Robert Wood Johnson experience. *Plastic and reconstructive surgery*, [s. l.], v. 124, n. 4, p. 1304–1311, 2009.

FANTONI, D.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em Cães e Gatos*. 2ª. ed. São Paulo: Roca, 2010.

GAYNOR, James S. Control of Cancer Pain in Veterinary Patients. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 1429–1448, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.009>>

GOMES, Lianna Ghisi et al. Evaluation of Postoperative Residual Analgesia of Two Solutions Used for Local Anesthesia By Tumescence In Bitches who Underwent a Unilateral Mastectomy. *Acta Scientiae Veterinariae*, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 1–5, 2018.

GRIMM, Kurt A. et al. *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*. [s.l: s.n.].

GROBAN, L. et al. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesthesia and analgesia*, [s. l.], v. 92, n. 1, p. 37–43, 2001.

GROBAN, Leanne. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 3–11, 2003.

GUTIERREZ-BLANCO, Eduardo et al. Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, [s. l.], p. 1–10, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039918>>. Acesso em: 19 nov. 2014.

HABBEMA, Louis. Safety of liposuction using exclusively tumescent local anesthesia in 3,240 consecutive cases. *Dermatologic Surgery*, [s. l.], v. 35, n. 11, p. 1728–1735, 2009.

HANKE, C. WILLIAM; BERNSTEIN, GERALD; BULLOCK, STEPHEN. Safety of

Tumescent Liposuction in 15,336 Patients: National Survey Results *Dermatologic Surgery*, 1995.

HASHIMOTO, T. et al. Comparison of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in an equal dose and concentration for sympathetic block in dogs. *Reg Anesth Pain Med*, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 409–411, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814280>%5Cn<http://graphics.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCJCOFBCOF00/fs046/ovft/live/gv023/00115550/00115550-201009000-00001.pdf>>

HELLYER, Peter et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of feline medicine and surgery*, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 466–80, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997339>

IIDA, Mami et al. The Differential Effects of Stereoisomers of Ropivacaine and Bupivacaine on Cerebral Pial Arterioles in Dogs. *Anesthesia & Analgesia*, [s. l.], v. 93, n. 6, p. 1552–1556, 2004.

JOHANSEN, Peter B. Doxorubicin pharmacokinetics after intravenous and intraperitoneal administration in the nude mouse. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 267–270, 1981.

KAPLAN, Baruch; MOY, Ronald L. Comparison of room temperature and warmed local anesthetic solution for tumescent liposuction: A randomized double-blind study. *Dermatologic Surgery*, [s. l.], 1996.

KIM, Young K. et al. Sprayed intraperitoneal bupivacaine reduces early postoperative pain behavior and biochemical stress response after laparoscopic ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Journal*, [s. l.], v. 191, n. 2, p. 188–192, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.02.013>>

KLEIN, Jeffrey A. The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosmet Surg*, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 263–267, 1987.

KLEIN, Jeffrey A. Tumescent Technique for Regional Anesthesia Permits Lidocaine Doses of 35 mg/kg for Liposuction. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 248–263, 1990.

KLEIN, Jeffrey A. Tumescent Technique Chronicles: Local Anesthesia, Liposuction,

and Beyond. *Dermatologic Surgery*, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 449–457, 1995.

KU, Wen-hsin; SCHNEIDER, Stephen P. Multiple T-type Ca<sup>2+</sup> current subtypes in electrophysiologically characterized hamster dorsal horn neurons: possible role in spinal sensory integration. *Journal of Neurophysiology*, [s. l.], v. 106, n. 5, p. 2486–2498, 2011.

LEONE, Stefania et al. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense*, [s. l.], v. 79, n. 2, p. 92–105, 2008.

LOONEY, Andrea. Oncology Pain in Veterinary Patients. *Topics in Companion Animal Medicine*, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 32–44, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.008>>

MONTEIRO, E. R. et al. Efeitos da metadona ou do neostigmine, associados à lidocaína administrados pela via epidural em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, [s. l.], v. 60, n. 6, p. 1439–1446, 2008.

MUIR, William W.; WIESE, Ashley J.; MARCH, Philip A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research*, [s. l.], v. 64, n. 9, p. 1155–1160, 2003.

NAGASAKA, H. et al. The effects of ketamine on the excitation and inhibition of dorsal horn WDR neuronal activity induced by bradykinin injection into the femoral artery in cats after spinal cord transection. *Anesthesiology*, [s. l.], 1993.

NAGY, Istvan; WOOLF, Clifford J. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin. *Pain*, [s. l.], v. 64, p. 59–70, 1996.

NAKAGAWA, Kiyoshi et al. Influence of preemptive analgesia with meloxicam before resection of the unilateral mammary gland on postoperative cardiovascular parameters in dogs. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science*, [s. l.], v. 69, n. 9, p. 939–44, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917379>>

NATALINI, C. C. *Teoria e Técnicas em Anestesiologia Veterinária*. 1ª. ed. Porto

Alegre: Artmed, 2007.

ORTEGA, Maria; CRUZ, Ignacio. Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. *Canadian Veterinary Journal*, [s. l.], 2011.

OSTAD, A.; KAGEYAMA, N.; MOY, R. L. Tumescant anesthesia with a lidocaine dose of 55 mg/kg is safe for liposuction. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9063507>>

PARISH, Timothy D. Pharmacokinetics of tumescant anesthesia. In: *Liposuction: Principles and Practice*. [s.l: s.n.].

PASCOE, P. Perioperative Pain Management. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 917–932, 2000. a. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195561608700159>>

PASCOE, Peter J. OPIOID ANALGESICS. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 757–772, 2000. b. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70005-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70005-6)>

PETERSEN-FELIX, Steen; CURATOLO, Michele. Neuroplasticity - An important factor in acute and chronic pain. *Swiss Medical Weekly*, [s. l.], v. 132, n. 21–22, p. 273–278, 2002.

PORTELA, Diego A.; ROMANO, Marta; BRIGANTI, Angela. Retrospective clinical evaluation of ultrasound guided transverse abdominis plane block in dogs undergoing mastectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 319–324, 2014.

SARRAU, S. et al. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. *Journal of Small Animal Practice*, [s. l.], v. 48, n. 12, p. 670–676, 2007.

SIMÕES, Clarissa R. et al. Effects of a prolonged infusion of fentanyl, with or without atropine, on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 136–144, 2016.

SLEECKX, N. et al. Canine mammary tumours, an Overview. *Reproduction in Domestic Animals*, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 1112–1131, 2011.

SMITH, Lesley J. et al. Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: A pilot study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, [s. l.], 2004.

STEAGALL, Paulo V. M. et al. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, [s. l.], v. 229, n. 4, p. 522–527, 2006.

STEFFEY, E. P.; EGER, E. I. Hyperthermia and Halothane MAC in the Dog. *Anesthesiology*, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 392–396, 1974.

TEIXEIRA, Renata CR et al. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 641–649, 2013.

VALVERDE, Alexander et al. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 264–271, 2004.

WILSON, M. G.; NEWBOUND, G. C. The effectiveness of a long-acting transdermal fentanyl solution compared to buprenorphine for the control of postoperative pain in dogs in a randomized , multicentered clinical study. [s. l.], v. 35, p. 53–64, 2012.

YANG, Chih Hsun et al. Warm and neutral tumescent anesthetic solutions are essential factors for a less painful injection. *Dermatologic Surgery*, [s. l.], v. 32, n. 9, p. 1119–1122, 2006.

YAZBEK, Karina V. B.; FANTONI, Denise T. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, [s. l.], v. 226, n. 8, p. 1354–1358, 2005. Disponível em: <papers2://publication/uuid/B5054057-9C6F-4B32-8735-CD26E5C1A944>

ZINK, Wolfgang; GRAF, Bernhard M. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Current opinion in anaesthesiology*, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 645–650, 2008.

**ANEXO A** - Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow (CMPS-SF)

A1 – Observe o cão no canil. O cão está:	B – Coloque a guia no cão e saia do canil com ele. O cão levanta e/ou anda como?	D1 – Geral. O cão está:
Quietos 0 Chorando ou choramingando 1 Gemendo 2 Gritando 3	Normal 0 Claudica 1 Lentamente ou relutante 2 Rígido 3 Recusa-se a se mover 4	Feliz e contente ou feliz e saltitante 0 Quietos 1 Indiferente ou irresponsivo ao meio 2 Nervoso ou ansioso ou receoso 3 Deprimido ou irresponsivo à estimulação 4
A2 – O cão está:	C – Aplique pressão suave 5 cm ao redor da ferida. Como o cão respondeu?	D2 – Geral. O Cão está:
Ignorando a ferida ou a área dolorida 0 Olhando a ferida ou a área dolorida 1 Lambendo a ferida ou a área dolorida 2 Esfregando a ferida ou a área dolorida 3 Mordendo a ferida ou a área dolorida 4	Não fez nada 0 Ficou atento 1 Esquivou-se 2 Rosnou ou protegeu o local 3 Mordeu 4 Chorou 5	Confortável 0 Inquieto 1 Agitado 2 Corpo arqueado ou tenso 3 Rígido 4
Pontuação total: _____		