



Recuperação anestésica e analgesia residual da infusão contínua intravenosa de fentanil, lidocaína, cetamina e fentanyl-lidocaína-cetamina associados à anestesia total intravenosa com Propofol em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia eletiva

[Anesthetic recovery and residual analgesia of constant rate infusion intraoperative of fentanyl, lidocaine, ketamine or fentanyl-lidocaine-ketamine associated with total intravenous anesthesia with propofol in bitches submitted to elective ovariohysterectomy]

S. Monzem¹, P.R. Spiller¹, N.B.M. Dower¹, L.G. Gomes¹, M.B. Stocco¹, J.V.A. Galceran¹, M.T.B. Ens², J.N. Cruz³, F.N. Flôres⁴, L.D. Guimarães³

¹Programa de pós-graduação - Universidade Federal de Mato Grosso - Cuiabá, MT

²Programa de graduação - Universidade Federal de Mato Grosso - Cuiabá, MT

³Universidade Federal de Mato Grosso - Cuiabá, MT

⁴Universidade Federal Roraima - Boa Vista, RR

RESUMO

Avaliou-se a recuperação anestésica e a analgesia residual da infusão contínua (IC) de fentanil (F), lidocaína (L), cetamina (K) e fentanil-lidocaína-cetamina (FLK), associados à anestesia total intravenosa com o propofol, em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia. Foram utilizados 32 animais pré-medicados com acepromazina, distribuídos em quatro grupos de acordo com o tratamento analgésico: F: *bolus* de 0,0036mg/kg de fentanil e IC de 0,0036mg mg/kg/h; L: *bolus* de 3mg/kg de lidocaína e IC de 3mg/kg/h; K: *bolus* de 0,6mg/kg de cetamina e IC de 0,6mg/kg/h; e FLK: *bolus* e IC dos três fármacos nas doses supracitadas. Após o *bolus* do tratamento analgésico, foi realizada a indução e o início da IC do tratamento analgésico e do propofol. Para avaliação da recuperação anestésica, foram considerados os tempos de extubação, decúbito esternal, posição quadrupedal e os efeitos adversos. A avaliação da analgesia foi realizada por meio da escala visual analógica e modificada de Glasgow, durante seis horas. Os efeitos adversos observados foram vômito, sialorreia e tremor muscular. Receberam analgesia de resgate 100% dos animais do grupo F, 87,5% do K, 50% do L e 12,5% do FLK. O FLK demonstrou maior analgesia, e a recuperação anestésica foi semelhante em todos os grupos.

Palavras-chave: cão, analgesia multimodal, escalas de dor, FLK

ABSTRACT

The anesthetic recovery and residual analgesia of continuous rate infusion (CRI) of fentanyl (F), lidocaine (L), ketamine (K) and fentanyl-lidocaine-ketamine (FLK) associated with total intravenous anesthesia with propofol in bitches submitted to ovariohysterectomy were evaluated. 32 animals were used, pre-medicated with acepromazine and distributed into four groups according to analgesic treatment: F loading dose (LD) of 0.0036mg/kg fentanyl, and CRI of 0.0036mg/kg/h, L: LD of 3mg/kg lidocaine, and CRI of 3mg/kg/h; K: LD of 0.6mg/kg ketamine, and CRI of 0.6mg/kg/h and FLK: LD and CRI of the three drugs in the above mentioned doses. After the LD of analgesic treatment, the induction was performed and the CRI of the analgesic treatment and propofol started. To evaluate the anesthetic recovery, the time of extubation, sternal decubitus, quadrupedal position and adverse effects were considered. The analgesia evaluation was performed using the visual scale and modified Glasgow for six hours. The adverse effects observed were vomiting, sialorrhea and muscle tremor. 100% of the animals in group F, 87.5% of K, 50% of L and 12.5% of FLK received rescue analgesia. FLK demonstrated greater analgesia, and anesthesia recovery was similar in all groups.

Keywords: dog, multimodal analgesia, FLK, pain scales

Recebido em 6 de julho de 2017

Aceito em 29 de dezembro de 2018

E-mail: s.monzem@hotmail.com

S. Monzem
<https://orcid.org/0000-0002-8600-4875>
P.R. Spiller
<https://orcid.org/0000-0002-4659-4647>
N.B.M. Dower
<https://orcid.org/0000-0003-3564-5258>
L.G. Gomes
<https://orcid.org/0000-0003-0909-2426>
M.B. Stocco
<https://orcid.org/0000-0003-2069-1788>
J.V.A. Galceran
<https://orcid.org/0000-0001-7221-919X>
M.T.B. Ens
<https://orcid.org/0000-0001-9194-6974>
J.N. Cruz
<https://orcid.org/0000-0002-4324-3411>
F.N. Flôres
<https://orcid.org/0000-0001-5925-3000>
L.D. Guimarães
<https://orcid.org/0000-0001-6447-2718>

INTRODUÇÃO

A infusão contínua de fentanil-lidocaína-cetamina vem sendo estudada na anestesiologia veterinária como protocolo de analgesia multimodal (Aguado *et al.*, 2011; Belmonte *et al.*, 2013). Tal técnica tem o intuito de bloquear diferentes receptores ao longo da via nociceptiva por possuir fármacos com mecanismos de ação distintos (Muir III *et al.*, 2003; Lamont, 2008; Aguado *et al.*, 2011; Mannarino *et al.*, 2012; Belmonte *et al.* 2013; Blanco *et al.*, 2013).

A analgesia multimodal reduz a concentração alveolar mínima do isoflurano e a taxa mínima de infusão do propofol; além disso, a analgesia pós-operatória é mais efetiva, oferecendo, assim, maior conforto e bem-estar ao paciente (Lamont, 2008; Aguado *et al.*, 2011; Mannarino *et al.*, 2012; Blanco *et al.*, 2015). A anestesia total intravenosa pode ser associada a protocolos analgésicos de infusão contínua, entretanto a recuperação anestésica do propofol associado à lidocaína e cetamina é mais prolongada do que o propofol como agente único, devido à influência da concentração plasmática da cetamina e da lidocaína (Mannarino *et al.*, 2012).

Partindo do princípio de que três fármacos associados oferecem efeito aditivo na analgesia pós-operatória e podem prolongar a recuperação anestésica, este trabalho teve como objetivo avaliar a recuperação anestésica e a analgesia residual da infusão contínua de fentanil, lidocaína, cetamina ou fentanil-lidocaína-cetamina em cadelas anestesiadas por meio da infusão contínua de propofol e submetidas à ovariossalpingo-histerectomia eletiva.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa teve aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) (protocolo 23108.036572/14-0). Foram utilizadas 32 fêmeas da espécie canina, sem raça definida, com peso de 10,9±5,4kg e idade de 1,9±1,3 anos, oriundas da rotina do Hospital Veterinário (Hovet) da Universidade Federal de Mato Grosso, *Campus Cuiabá*, submetidas à ovariossalpingo-histerectomia eletiva (OSH). Os animais foram selecionados após exame físico e laboratorial (hemograma, albumina, creatinina, fosfatase alcalina e alaninoaminotransferase) e

classificados como ASA I, segundo a *American Society of Anesthesiology* (ASA). Foram internados 24 horas antes do experimento para ambientação com o local e com os profissionais e submetidos a jejum sólido de 12 horas e hídrico de seis horas.

Os animais foram pré-medicados com 0,03mg/kg de acepromazina pela via intramuscular. Após 30 minutos, os acessos venosos foram realizados mediante a inserção de um cateter 20G, de maneira percutânea, na veia cefálica esquerda e direita. Na sequência, um *bolus* do tratamento analgésico foi administrado em um minuto, seguido da indução anestésica com o propofol dose efeito, da intubação com sonda orotraqueal e do início da infusão do tratamento analgésico, bem como do propofol. Os animais foram posicionados em decúbito dorsal, conectados a um sistema anestésico com reinalação parcial de gases para fornecimento de oxigênio 100% a 40mL/kg/min e mantidos sob ventilação espontânea. O tratamento analgésico foi estabelecido por sorteio, designando os seguintes grupos: F: *bolus* de 0,0036mg/kg de fentanil, seguido de infusão contínua (IC) de 0,0036mg/kg/h; L: *bolus* de 3mg/kg de lidocaína, seguido de IC de 3mg/kg/h; K: *bolus* de 0,6mg/kg de cetamina, seguido de IC de 0,6mg/kg/h; e FLK: *bolus* e IC de fentanil, lidocaína e cetamina nas mesmas doses supracitadas.

O tratamento analgésico foi infundido diluído em ringer lactato (10mL/kg/h); dessa maneira, 0,18mg de fentanil, ou 150mg de lidocaína, ou 30mg de cetamina ou os três fármacos associados foram alocados em um frasco de ringer lactato com volume final de 500mL. A cirurgia teve início 20 minutos após as infusões e foi realizada sempre pelo mesmo cirurgião por meio da incisão na linha média ventral e técnica de três pinças, tendo duração de 60 minutos. A infusão do propofol foi iniciada na dose de 0,34mg/kg/min para os grupos F, L e K e na dose de 0,24mg/kg/min para o grupo FLK, e a taxa de infusão do fármaco foi elevada (0,1mg kg/min) ou reduzida (0,05mg kg/min), mantendo-se o plano anestésico cirúrgico conforme Guedel (globo ocular rotacionado rostro medial e ausência de reflexos palpebral, bem como os parâmetros cardiovasculares dentro dos limites fisiológicos para a espécie). A infusão contínua

Recuperação anestésica e...

dos fármacos foi encerrada concomitantemente à cirurgia.

A recuperação anestésica foi realizada por meio do tempo de extubação, do decúbito esternal e da posição quadrupedal, que foram mensurados em minutos a partir do término das infusões. Os efeitos adversos foram observados e registrados até seis horas após a extubação. A avaliação da analgesia residual foi realizada por dois observadores experientes e cegos ao tratamento analgésico. Foi utilizada a escala visual analógica (EVA), a escala modificada de Glasgow (EG) (Murrell *et al.*, 2008) e o grau de sedação de Dobbis (GD) uma hora antes da cirurgia e a cada 60 minutos, iniciando um hora após extubação, por um período máximo de seis horas ou até o animal atingir a pontuação igual ou maior a 3,3 pontos na EG, na avaliação de um avaliador. Ao encerrar a avaliação analgésica, foi realizado resgate analgésico com 25mg/kg de

dipirona pela via intravenosa e 0,2mg/kg de meloxicam pela via subcutânea.

As análises estatísticas foram realizadas por meio do *software* R (2013), versão 3.2.0. Para comparação entre grupos do tempo de extubação, decúbito esternal e posição quadrupedal, foi realizada a análise de variância, seguida do teste de Tukey. Para verificar uma possível relação entre as variáveis regressoras F, L, K, FLK, EG, EVA, GD e a variável resposta tempo até o resgate analgésico do animal, foi realizada análise de sobrevivência, considerando-se um modelo de locação-escala com base na distribuição log-Weibull.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os tempos de extubação, decúbito esternal e posição quadrupedal para os grupos F, L, K e FLK não apresentaram diferença estatística (Tab. 1).

Tabela 1. Tempos de recuperação anestésica (em minutos) de cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia eletiva após anestesia total intravenosa com propofol associado à infusão contínua de fentanil (F), lidocaína (L), cetamina (K) e fentanil-lidocaína-cetamina (FLK)

Tratamentos	Extubação	Decúbito esternal	Posição quadrupedal
F	5,0±3,9	20,1±6,9	39,8±13,1
L	6,2±2,6	23,7±7,1	51,2±15,7
K	4,6±2,2	18,1±6,8	42,1±22,3
FLK	7,0±5,1	28,0±11,9	54,5±16,7

A IC do fentanil, da lidocaína e da cetamina exerce a mesma influência na recuperação anestésica da associação de fentanil-lidocaína-cetamina. Segundo Mannarino *et al.* (2012), os tempos de recuperação anestésica são maiores para animais anestesiados com propofol-lidocaína e propofol-lidocaína-cetamina do que animais anestesiados com propofol, e tal diferença é justificada pela concentração plasmática da lidocaína e cetamina, que torna a recuperação anestésica mais longa. Assim como as doses utilizadas de fentanil, lidocaína e cetamina foram iguais nos grupos, pode-se concluir que a associação de fentanil-lidocaína-cetamina não prolonga a recuperação anestésica.

Durante as seis horas de avaliação da recuperação anestésica, 50% dos animais apresentaram pelo menos um efeito adverso, sendo a incidência de vômito de 50% no grupo L, de 25% no grupo K e de 37,5% nos animais

do grupo F. Sialorreia foi observada em 25% dos pacientes nos grupos L e K, enquanto tremores musculares ocorreram em 12,5% dos animais nos grupos F e L e 37,5% no grupo FLK. Não foi possível atribuir a ocorrência de um efeito adverso a um tratamento analgésico, pois os efeitos ocorreram de maneira aleatória. A incidência de vômito, sialorreia e tremores musculares é descrita durante a recuperação anestésica de cães submetidos à anestesia inalatória e à anestesia total intravenosa em proporções similares, impossibilitando a atribuição desses efeitos a uma técnica anestésica (Tsai *et al.*, 2007). Neste estudo, os efeitos adversos ocorreram durante a primeira hora de avaliação e não requereram intervenção medicamentosa, cessando espontaneamente. O resgate analgésico foi realizado em 100% dos animais do grupo F, 87,5% do grupo K, 50% do grupo L e em 12,5% do grupo FLK (Tab. 2).

Tabela 2. Número de cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia eletiva e à anestesia total intravenosa com propofol associado à infusão contínua de fentanil (F), lidocaína (L), cetamina (K) e fentanil-lidocaína-cetamina (FLK), que requereram analgesia de resgate até seis horas após a extubação orotraqueal

Tratamento	Horas após extubação						Total	%
	1	2	3	4	5	6		
F	5	0	1	2	0	0	8/8	100
L	2	0	2	0	0	0	4/8	50
K	4	3	0	0	0	0	7/8	87,5
FLK	0	0	1	0	0	0	1/8	12,5

A eficácia analgésica por meio da análise de sobrevivência foi de 98% no grupo FLK, 89% no L, 87% no F e 70% no K (Fig. 1) e demonstra que o grupo K foi o que apresentou menor eficácia analgésica, apesar de um animal não atingir pontuação para resgate analgésico, enquanto no grupo F todos os animais atingiram

pontuação para resgate na quarta hora de avaliação (Tab. 2). Tal fato existe devido ao fato de a análise de sobrevivência não considerar apenas o número de resgate analgésico mas também a pontuação das escalas utilizadas para avaliação da dor e da sedação e o momento em que foi realizado o resgate analgésico.

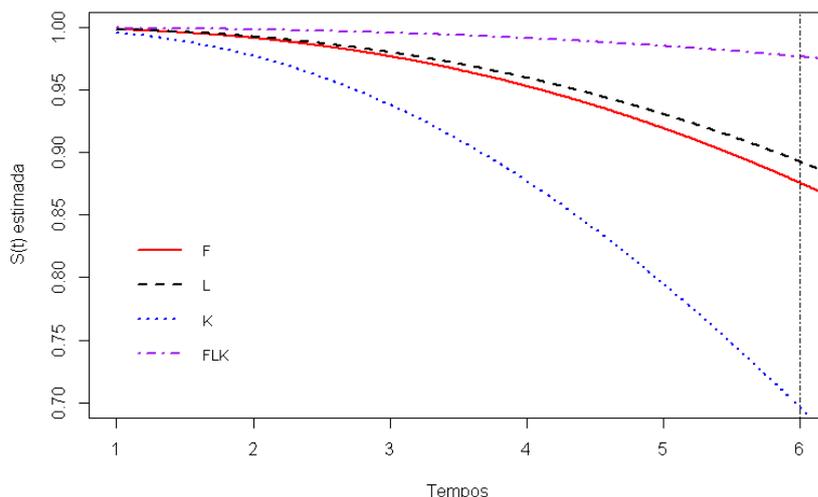


Figura 1. Curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo de regressão Weibull para cadelas submetidas à avaliação da analgesia residual da anestesia total intravenosa com propofol associado à infusão contínua de fentanil (F), lidocaína (L), cetamina (K) e fentanil-lidocaína-cetamina (FLK) em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia eletiva.

A infusão de cetamina produziu efeito analgésico inferior quando comparada a de lidocaína e fentanil, corroborando com Blanco *et al.* (2015). A cetamina é um antagonista de receptores N-metil-D aspartato, sendo importante na sensibilização central e é um analgésico efetivo se utilizada em doses subanestésicas, porém possui curta ação (Haley *et al.*, 1990; Slingsby e Waterman-Pearson, 2000).

os cinco resgates analgésicos realizados na primeira hora de avaliação, um na terceira e dois na quarta hora no grupo F (Tab. 2). A infusão contínua de fentanil durante quatro horas após a realização de ovariossalpingo-histerectomia em cadelas fornece analgesia suficiente durante 24 horas (Blanco *et al.*, 2015). Tal diferença existe em decorrência do tempo de infusão, pois infusões mais prolongadas desse fármaco aumentam o tempo de eliminação do mesmo (Sano *et al.*, 2006).

O fentanil é um opioide de curta duração e sua meia-vida de eliminação é entre duas e três horas (Lamonte e Mathews, 2013), justificando, assim,

O uso sistêmico da lidocaína como analgésico intraoperatório fica restrito à infusão contínua e existem algumas divergências quanto ao tempo de analgesia oferecido pela IC de lidocaína, pois Tsai *et al.* (2013) sugeriram que a analgesia pós-operatória da lidocaína seria similar à do meloxicam, com duração de 12 horas. Já Blanco *et al.* (2015) realizaram resgate analgésico em dois dos nove animais avaliados, sendo esse nas três primeiras horas de um total de 24 horas de avaliação. Os resgates nos animais do presente estudo também não foram uniformes (Tab. 2), pois dois animais atingiram pontuação de resgate na primeira hora de avaliação, outros dois na terceira hora e os quatro animais restantes não requereram resgate analgésico durante as seis horas de avaliação. Assim, sugerem-se maiores estudos para tentar elucidar o tempo de duração da analgesia fornecido pela infusão contínua de lidocaína.

O grupo FLK apresentou maior eficácia analgésica durante as seis horas de avaliação (Tab. 2) por se tratar de uma técnica de analgesia multimodal, que oferece efeito sinérgico, potencializando a analgesia e ofertando maior conforto ao animal (Lamont, 2008). Blanco *et al.* (2015) observaram que a associação de lidocaína-cetamina-dexmedetomidina ofereceu melhor analgesia pós-operatória por não apresentar necessidade de resgate analgésico durante 24 horas.

CONCLUSÃO

Todos os grupos apresentaram recuperação anestésica semelhante; a associação fentanil-lidocaína-cetamina demonstrou analgesia adequada durante as primeiras seis horas do pós-operatório. O fentanil, a lidocaína e a cetamina podem ser utilizados, entretanto necessitam de analgesia adicional para o pós-operatório imediato.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Brasil, Código de Financiamento 001, e do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso.

REFERÊNCIAS

- AGUADO, D.; BENITO, J.; SEGURA I.A.G. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine-ketamine in combination with either morphine or fentanyl. *Vet. J.*, v.189, p.63-66, 2011.
- BELMONTE, E.A.; NUNES, N.; THIESEN, R. *et al.* Infusão contínua de morfina ou fentanil, associados à lidocaína e cetamina, em cães anestesiados com isofluorano. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.65, p.1075-1083, 2013.
- BLANCO, E.G.; MORA, J.M.V.; CAMARILLO, J.A.I. *et al.* Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.40, p.599-609, 2013.
- BLANCO, E.G.; MORA, J.M.V.; CAMARILLO, J.A.I. *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. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.42, p.309-318, 2015.
- HALEY, J.E.; SULLIVAN, A.F.; DICKENSON, A.H. Evidence for spinal Nmethyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat. *Brain Res.*, v.518, p.218-226, 1990.
- LAMONT, L.A. Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, v.38, p.1173-1186, 2008.
- LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes. In TRANQUILLI, J.T.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Lumb & Jones`veterinary anesthesia and analgesia*. Oxford: Blackwell Publishing, 2013. Cap.10, p.270-304.
- MANNARINO R.; LUNA S.P.L.; MONTEIRO E.R. *et al.* Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.39, p.160-173, 2012.

MUIR III, W.W.; WIESE, A.J.; MARCH, P.A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am. J. Vet. Res.*, v.64, p.1155-1160, 2003.

MURRELL, J.C.; PSATHA, E.P.; SCOTT, E.M. *et al.* Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet. Rec.*, v.162, p.403-408, 2008.

SANO, T.; NISHIMURA, R.; KANAZAWA, H. *et al.* Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.33, p.266-273, 2006.

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy - a comparison between pre- or post-operative administration. *Res. Vet. Sci.*, v.69, p.147-152, 2000.

TSAI, T.Y.; CHANG, S.K.; CHOU, P.Y. *et al.* Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.40, p.615-622, 2013.

TSAI, Y.C.; WANG, L.Y.; YEH, L.S. Clinical comparison of recovery from total intravenous anesthesia with propofol and inhalation anesthesia with isoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, v.69, p.1179-1182, 2007.