

AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA EM CADELAS SUBMETIDAS A OVÁRIO-HISTERECTOMIA PRÉ-TRATADAS COM CETOPROFENO E FLUNIXIN MEGLUMINE.

PARAMETRIC EVALUATION IN DOGS UNDERGOING OVARIOHYSTERECTOMY PREMEDICATE WITH KETOPROFEN AND FLUNIXIN MEGLUMINE.

Moacir Santos de LACERDA¹, Renato Linhares SAMPAIO¹, Thiago Cunha NUNES²,
Rafaella Andrade SOUZA², Letícia Oliveira SOUZA²

RESUMO

Avaliou-se a frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica, saturação periférica de hemoglobina e temperatura retal de cães pré-tratados com cetoprofeno e flunixin meglumine. Vinte cadelas para realizar ovário-histerectomia foram distribuídas em dois grupos de 10 animais. O grupo I recebeu 1,0 mg/kg de cetoprofeno e o II 1,1mg/kg de flunixin meglumine. Ambos administrados por via intravenosa, diluídos em 10 ml de solução salina, 3 minutos antes da incisão cutânea. O protocolo anestésico foi a acepromazina (0,1 mg/kg) como medicação pré-anestésica. A indução anestésica com midazolam (0,5 mg/kg) e cetamina (2,0 mg/kg), via intravenosa e manutenção anestésica com isoflurano. A análise paramétrica de saturação periférica de hemoglobina mostrou de maneira uniforme durante todo o procedimento. Os valores médios da pressão arterial sistólica, temperatura, frequência cardíaca e respiratória mostraram-se dentro de valores normais. O cetoprofeno e flunixin meglumine contribuem para manter os valores paramétricos normais em cadelas submetidas à ovário-histerectomia com o protocolo anestésico usado nesse experimento.

Palavras-chave: cetoprofeno, flunixin meglumine, ovário-histerectomia, cão, anestesia

ABSTRACT: The heart rate and respiratory rate, systolic blood pressure, peripheral hemoglobin saturation and rectal temperature were evaluated of dogs pretreated with ketoprofen and flunixin meglumine. Twenty dogs to perform ovariohysterectomy were divided into two groups of ten animals. Group I received 1.0 mg / kg of ketoprofen and II 1.1 mg / kg of flunixin meglumine. Both administered intravenously, dissolved in 10 ml of saline for 3 minutes before the skin incision. The anesthetic protocol was acepromazine (0.1 mg / kg) as premedication. Anesthetic induction with midazolam (0.5 mg / kg) and ketamine (2.0 mg / kg) intravenously and anesthesia was maintained with isoflurane. The parametric analysis of peripheral hemoglobin saturation showed uniformly throughout the procedure. The mean systolic blood pressure, temperature, heart rate and breathing were within normal values. The ketoprofen and flunixin meglumine help maintain normal parametric values in bitches submitted to ovariohysterectomy with the anesthetic protocol used in this experiment.

Key words: ketoprofen, flunixin meglumine, ovariohysterectomy, dog, anesthesia.

INTRODUÇÃO

A dor aguda causa sofrimento e contribui para a ocorrência de complicações pós-operatórias, como uma maior resposta ao estresse, recuperação prolongada e maior

¹ Professores - Curso Medicina Veterinária, Universidade de Uberaba–Uberaba/Minas Gerais, Brasil.
email: moacir.lacerda@uniube.br

² Médico Veterinário – Hospital Veterinário de Uberaba – Universidade de Uberaba

morbidade (MATSUDA et al., 1999). Assim, o controle e a prevenção da dor é o objetivo principal, principalmente no período pré-operatório (Faleiros et al., 1997; Pereira, Marques, 2009).

Uma das medidas empregadas para reduzir ou prevenir a dor pós-operatória é a analgesia preemptiva. Tem por objetivo prevenir a hiperexcitabilidade reflexa neuronal que ocorre na medula espinhal em resposta aos estímulos oriundos dos nociceptores periféricos. A analgesia preemptiva é, portanto, uma das estratégias para se obter analgesia pós-operatória eficiente (CONCEIÇÃO, 1997; Fantoni e Mastrocinque, 2004).

Ovário-histerectomia é um procedimento cirúrgico comum na prática de pequenos animais. Esta cirurgia é dolorosa e requer fármacos anti-inflamatórios no pós-operatório (Fox et al., 1994; Lemke et al., 2002).

Os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAID) tem sido usado com sucesso no controle da dor em cães e gatos por inibição da ciclo-oxigenase e subsequente interferência na síntese de prostaglandina (Frenso et al. 2005). O cetoprofeno e flunixin meglumine são NSAID que, além das propriedades anti-inflamatória e antipirética, destacam-se pelo alto poder analgésico (Adams, 1992; Oliva et al., 2004; Tasaka, 2011).

O potente efeito antiálgico do cetoprofeno em doses pequenas indica a existência de um mecanismo de ação no sistema nervoso central (Mathews, 2000).

Cetoprofeno e flunixin meglumine usado de forma preemptiva na pré-medicação de cães, via intramuscular, promoveram efetiva recuperação anestésica de melhor qualidade e adequada sedação (Matsuda et al., 1999), satisfatório grau de analgesia no pós-operatório imediato (Alves et al., 2001; Oliveira et al., 2009). O cetoprofeno não mostrou toxicidade na dose de 2,0 mg/kg (Pibarot et al., 1997).

A nefrotoxicidade com uso do flunixin meglumine são especulativas. Esse fármaco, como o cetoprofeno, não são seletivos para a COX-2, ou seja, na presença de outros fatores que diminuam a taxa de filtração glomerular (hipotensão, hipovolemia), pode precipitar a falência renal, fato que não ocorrerá se as devidas precauções forem tomadas (Fantoni e Mastrocinque, 2009).

Em cães, são escassos os trabalhos na literatura que avaliem os efeitos do cetoprofeno e do flunixin meglumine associado à analgesia profilática.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os parâmetros de cães submetidos à ovariectomia pré-tratados com cetoprofeno e flunixin meglumine.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais: No presente estudo um total de vinte fêmeas mestiças da espécie canina admitidas na clínica cirúrgica da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Uberaba, Brazil entre fevereiro e junho de 2013, para ovariectomia eletiva foram usadas. As idades dos cães operados eram de 2-5 anos e peso de 10-18.8 kg. Nenhum dos cães tinham sinais clínicos detectáveis de doenças ou fazendo uso de analgésicos. Cada cão foi submetido a exame clínico e laboratorial (hemograma e bioquímica hepática e renal) para admissão.

Anestesia e procedimento cirúrgico: O mesmo protocolo anestésico foi usado para todos os cães incluindo pré-medicação com acepromazina (0.1 mg kg^{-1} , intramuscularly). Após 15 minutos, foi feita a canulação da veia cefálica para administração da solução de Ringer lactato em bomba de infusão na velocidade de 10 ml Kg hora durante todo o protocolo.

A indução da anestesia geral foi feita com midazolam (0.5 mg kg^{-1}) e cetamina (4 mg kg^{-1}) associados na mesma seringa, pela via intravenosa

A anestesia geral foi mantida com isoflurano (Isoforine; Cristália Química e Produtos Farmacológicos, Itapira, Brasil) com 100% de oxigênio e vaporizador em 1-2%. Durante o período cirúrgico o volume final de isoflurano foi ajustado para manter estável o plano de anestesia.

Em condições de técnica asséptica, ovariectomia foi realizada pelo mesmo cirurgião usando o mesmo material e o método em todos os cães.

Medicação Pré-Operatória: Os cães operados foram divididos em dois grupos de maneira aleatória de acordo com a medicação pré-operatória como se segue:

Grupo 1: (Grupo Cetoprofeno, 10 cadelas): Cães receberam cetoprofeno na dose de 1.0 mg kg^{-1} .

Grupo 2: (Grupo Flunixin, 10 cadelas): Cães receberam flunixin meglumine na dose de 1.1 mg kg⁻¹.

Ambos os agentes foram administrados por via intravenosa, diluídos em 10 ml de solução salina, em período de 3 minutos antes da incisão cutânea.

Avaliação paramétrica: Os parâmetros foram coletados nos momentos: (Controle), avaliação 30 minutos antes da medicação pré-anestésica; M0, imediatamente antes da incisão; M15-M30-M45, mensuramento dos parâmetros a 15 minutos do início do procedimento cirúrgico.

Nos momentos do estudo foi avaliada a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (TC), pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada pelo método não invasivo através do Doppler vascular e os valores de saturação periférica de hemoglobina (SpO₂) com oxímetro de pulso.

Análise Estatística: Os resultados foram expressados por média±desvio padrão. Eles foram analisados usando análise de variância (ANOVA). Software SPSS 12.0 foi usado para análise estatística. Diferenças significativas ($p < 0.05$) foi utilizado o teste t Student.

RESULTADOS

A análise clínica paramétrica de saturação de oxigênio no sangue arterial mostrou de maneira uniforme durante todo o procedimento, sem alteração significativa (Tabela 1).

A pressão arterial sistólica apesar de variar de maneira positiva em momentos do experimento mostrou-se dentro de valores normais. Houve diferença significativa no período pré-anestésico (controle) entre os grupos que se deve provavelmente ao fator de estresse de manuseio dos animais e que esta diferença foi eliminada durante o procedimento anestésico (Tabela 1).

As frequências cardíacas e respiratórias não mostraram diferença significativa entre os grupos mostrando que o protocolo anestésico foi adequado. Quando se compara o tempo controle com os outros tempos dentro do mesmo grupo houve diferença. Embora tenha ocorrido uma diminuição da frequência respiratória, nenhum animal apresentou apnéia durante o procedimento anestésico.

Houve uma ligeira diminuição na temperatura retal (TR) em todos os grupos, não significativa ou de qualquer importância clínica.

Tabela 1 – Variação paramétrica (média $\pm$ desvio padrão) em cães tratados com cetoprofeno (GI) e flunixin meglumine (GII).

VARIÁVEIS	GRUPOS	CONTROLE	M0	M15	M30	M45
SpO₂ (%)	GI	96,2 $\pm$ 1,93	98,1 $\pm$ 0,94	97,9 $\pm$ 1,13	97,8 $\pm$ 1,4	98,2 $\pm$ 0,97
	GII	97,0 $\pm$ 1,48	98,2 $\pm$ 1,16	98,0 $\pm$ 1,26	97,4 $\pm$ 1,68	98,3 $\pm$ 0,64
PAS (mmHg)	GI	115,5 $\pm$ 7,22#	104,5 $\pm$ 15,8	112,5 $\pm$ 21,5	111 $\pm$ 13	111 $\pm$ 7,3
	GII	125 $\pm$ 5#	110 $\pm$ 14,14	112 $\pm$ 13,26	109 $\pm$ 5,38	111,5 $\pm$ 7,08
FC (bat/min)	GI	143,2 $\pm$ 22,1	123,9 $\pm$ 15,9*	115,4 $\pm$ 13,4*	113,4 $\pm$ 12,8*	111,5 $\pm$ 12,0*
	GII	140,8 $\pm$ 11,1	120,7 $\pm$ 14,4*	111 $\pm$ 15,4*	108,2 $\pm$ 15,6*	113,4 $\pm$ 16,2*
FR (mov/min)	GI	35,7 $\pm$ 13,66	15,9 $\pm$ 3,33*	14,7 $\pm$ 3,1*	13,7 $\pm$ 2,32*	15 $\pm$ 2,93*
	GII	25 $\pm$ 4,19	14,7 $\pm$ 2,93*	13,3 $\pm$ 1,34*	12,8 $\pm$ 1,93*	13,8 $\pm$ 4,06*
TC (°C)	GI	39,2 $\pm$ 0,29	38,1 $\pm$ 0,36	37,5 $\pm$ 0,48	37,2 $\pm$ 0,47	36,9 $\pm$ 0,55
	GII	39,0 $\pm$ 0,35	38,2 $\pm$ 0,45	37,6 $\pm$ 0,51	37,3 $\pm$ 0,44	36,8 $\pm$ 0,57

* Diferença significativa ($p < 0,05$) dos valores com o controle.

Diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos no mesmo tempo.

DISCUSSÃO

Acepromazina quanto o isoflurano podem apresentar alguns efeitos indesejáveis como a hipotensão e a depressão cardiorrespiratória, respectivamente (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). Nesse estudo, não houve influência destes fármacos nos parâmetros fisiológicos, pois não foi observada diferença estatística ($p < 0,05$) entre os

grupos estudados, em relação às frequências cardíaca e respiratória, temperatura corporal, saturação de oxigênio e nem sobre a pressão arterial durante a manutenção anestésica. Resultados semelhantes foram encontrados por Santos et al. (2015) com cetoprofeno associado à morfina.

A análise clínica paramétrica de saturação de oxigênio no sangue arterial (SpO₂) mostrou de maneira uniforme durante todo o procedimento e sem diferença estatística em ambos os grupos, no decorrer do tempo permanecendo todos os valores dentro da faixa considerada normal, que oscila entre 92 a 99%. Entretanto, autores referem um valor não inferior a 95% quando do uso de O₂ a 100%, devendo-se isso ao aumento da afinidade da hemoglobina pelo O₂ (LUMB; JONES, 1997).

A frequência cardíaca (Tabela 1) não mostrou diferença significativa entre os grupos, mostrando que o protocolo anestésico foi adequado. Quando se compara os tempos controle com os outros tempos dentro do mesmo grupo houve diferença significativa). Isto era de se esperar uma vez que o isoflurano deprime o sistema nervoso central, cardiovascular e o centro respiratório de maneira mais acentuada que outros halogenados (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002).

Ocorreu diminuição da frequência respiratória (Tabela1) significativa quando se compara com o tempo controle. O anestésico usado (isoflurano) deprime o centro respiratório de maneira mais acentuada que outros halogenados (MARTINS et al., 2003). Neste experimento, embora não tenha sido realizada gasometria arterial para verificar da necessidade de assistência ventilatória, nenhum animal apresentou apneia durante o procedimento anestésico.

Ao se analisar os valores da temperatura corporal (Tabela 1) para o grupo I e II, não foi observado diferença estatística entre os momentos para cada grupo, porém diminuíram quando comparados com o controle. Semelhante aos estudos de Santos et al. (2015), que apesar da aparente redução da temperatura ao longo do tempo, não houve hipotermia acentuada e todos os animais tiveram retorno da anestesia de maneira suave e sem complicações, não havendo, portanto, importância clínica relevante neste achado.

A pressão arterial sistólica não mostrou diferença significativa com os momentos controle e, os tempos transanestésicos mantiveram dentro dos valores normais. Estes dados estão em desacordo com Avram et al. (2000) que estudaram os

efeitos farmacocinéticos do isoflurano em cães e relataram redução da pressão arterial e do débito cardíaco. Houve diferença significativa no período controle entre os grupos que se deve provavelmente ao fator de estresse de manuseio dos animais e que esta diferença foi eliminada durante o procedimento anestésico.

Este estudo tem certa limitação. É a dificuldade de reconhecer e mensurar dor nos animais. O uso do cetoprofeno e flunixin meglumine contribui para modulação neuroendócrina, uma vez que os parâmetros paramétricos ficaram dentro de limites normais para a espécie (LACERDA; NUNES, 2018).

CONCLUSÃO

O uso de cetoprofeno e flunixin meglumine, quando administrado de forma profilática, contribuem para manter os valores paramétricos normais em cadelas submetidas à ovariectomia com o protocolo anestésico usado nesse experimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, H.R. Prostaglandinas. In: BOOTH, N.H; Mc DONALD, L.E. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 6 ed. Rio de Janeiro, Guanabara & Koogan, 1992, p. 363-9.

ALVES, A. S. et al. Emprego do antiinflamatório não esteroidal cetoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 31, n. 3, p. 439-444, 2001.

AVRAM, M.J.; KREJCIE, T.C.; NIEMANN, C.U. CHERI ENDERS-KLEIN, B.A.; COLIN A. SHANKS, M.D.; THOMAS K. HENTHORN, M.D.. Isoflurane alters the recirculatory pharmacokinetics of physiologic markers. *Anesthesiology*, v.92, p.1757-1768, 2000.

FALEIROS, R. R.; ALVES, G. E. S.; MARQUES JUNIOR, A. P. Dor Aguda: vias anatômicas, bioquímica e fisiopatologia. In: **Cadernos Técnicos da Escola de Veterinária da UFMG**. n. 21, Belo Horizonte, 1997, p. 5-6.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Analgesia preemptiva: mito ou fato?. **Clínica Veterinária**. a. IX, n. 49, p. 24-30, mar/abr, 2004.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e Controle da Dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo : Roca, 2009, p. 332-3.

FOX, S.M; MELLOR, D.J.; FIRTH. E.C.; HODGE, H. LAWOKO, C.R. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Research in veterinary Science**, v. 57, n. 1, p. 110-8, 1994.

HASKINS, S.C. Use of analgesics postoperatively and in a small animal intensive care setting. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 10, p. 1266-8, 1987.

LACERDA, M. S.; NUNES, T. C. Efeitos do cetoprofeno e flunixin meglumine na modulação neuroendócrina à dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovário-histerectomia. **Bioscience Journal**, v. 24, n. 4, p. 131-137, 2008.

LASCELLES, B.D.X.; BUTTERWORTH, S.J.; WATERMAN, A.E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethikine in dogs. **The Veterinary Record**, v. 134, n. 8, p. 197-91, 1994.

Lumb W.V. & Jones W. 1997. Veterinary anesthesia. 3rd edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 693p

MARTINS, SEC; NUNES, N.; REZENDE, ML; SANTOS, PSP. Efeitos do desfluorano, sevofluorano e isofluorano sobre variáveis respiratórias e hemogasométricas em cães. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* (2003) 40:190-196

MATHEWS, K.A.. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Vet. Clin. North Am.

Small Anim. Pract, v.30, n.4, p. 783-804, 2000

MATSUDA, E. I.; FANTONI, D. T.; FUTEMA, F.; MIGLIATI, E. R.; AMBROSIO, A.; ALMEIDA, T. I. Estudo comparativo entre o ketoprofeno e o flunixin meglumine no tratamento da dor pós-operatória de cães submetidos a cirurgia ortopédica. **Clínica Veterinária**. a. IV, n. 19, p. 19-22, mar/abr, 199.

OLIVA, VNLS; MAIA, AA; SILVA, B.M; SAITO, L.M; PERRI, S. H. V. Avaliação clínica de diferentes anti-inflamatórios não esteróides na analgesia pós-operatória de cirurgias ortopédicas em cães. *Clinica Veterinária*, **9** 50: 42-54. 2004

Oliveira André Lacerda de Abreu, Carlos Fernando de Azevedo Siqueira, Antonio G. Espinola, Dalton Garcia de Mattos Jr., Argemiro Sanavria. **Avaliação clínica dos efeitos analgésicos do cetoprofeno em atendimentos emergenciais de cães e relato de dois casos em gatos** JBCA – Jornal Brasileiro de Ciência Animal 2009 2 (4): 219-227.

PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; GRISNEAUX, E.; CUVELLIEZ, S.; PLANTE, J.; BEAUREGARD, G.; BONNEAU, N. H.; BOUFFARD, J.; BLAIS, D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 4, p. 438-444, 1997.

Santos, Gabriela Carvalho Aquilino 1; Rosana Maria de Oliveira Clark^{2*};
Roueda Abou Said²; Christiano Midlej Silva Ramos³; Alexandre Dias Munhoz.
Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v. 36, n. 2, p. 817-826, mar./abr. 2015

Tasaka AC. Anti-inflamatórios não estereodais. In. Spinoso HS, Górnica SL, Bernardi MM (2011). Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária, 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 225-250.