

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ADMINISTRAÇÃO TRANSMUCOSA ORAL DE
ANALGÉSICOS: EFICÁCIA PÓS-OPERATÓRIA EM
CADELAS**

**Luiz Fernando Lucas Ferreira
Médico Veterinário**

2014

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ADMINISTRAÇÃO TRANSMUCOSA ORAL DE
ANALGÉSICOS: EFICÁCIA PÓS-OPERATÓRIA EM
CADELAS**

Luiz Fernando Lucas Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Cirurgia Veterinária.

2014

F383a Ferreira, Luiz Fernando Lucas
Administração transmucosa oral de analgésicos: eficácia pós-operatória em cadelas / Luiz Fernando Lucas Ferreira. – – Jaboticabal, 2014
ix, 77 p. ; 29 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2014
Orientador: Carlos Augusto Araújo Valadão
Banca examinadora: Andrigo Barbosa de Nardi, Juan Carlos Duque Moreno, Paulo Sergio Patto dos Santos, Valentim Arabicano Gheller
Bibliografia

1. Analgesia. 2. Transmucosa oral. 3. Dor. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:615.212:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: ADMINISTRAÇÃO TRANSMUCOSA ORAL DE ANALGÉSICOS: EFICÁCIA
PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS

AUTOR: LUIZ FERNANDO LUCAS FERREIRA

ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAUJO VALADAO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de DOUTOR EM CIRURGIA
VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAUJO VALADAO

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de
Jaboticabal

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de
Jaboticabal

Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS

Departamento de Clínica e Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária de
Araçatuba

Prof. Dr. JUAN CARLOS DUQUE MORENO

Universidade Federal de Goiás / Goiânia/GO

Prof. Dr. VALENTIM ARABICANO GHELLER

Universidade Federal de Minas Gerais / Belo Horizonte/MG

Data da realização: 30 de janeiro de 2014.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Luiz Fernando Lucas Ferreira, nascido em Belo Horizonte, Minas Gerais, no dia 6 de fevereiro de 1972. Médico Veterinário, CRMV MG 5142, filho de Homem Israel Ferreira e Nilse Lucas Ferreira. Formado em Medicina Veterinária pela Escola de Veterinária da UFMG em julho de 1996. Mestre em Cirurgia Veterinária pela Escola de Veterinária da UFMG em março de 2000. Professor de Patologia Cirúrgica, Clínica Cirúrgica e Obstetrícia de Pequenos Animais do curso de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, campus Betim, desde 2002.

“Ao único que é digno de receber,
a honra e a glória, a força e o poder,
ao Deus eterno imortal,
invisível mais real,
a Ele seja todo o louvor” .

Aos meus Pais, Roberta minha esposa,
Ester, Alícia e Isabel minhas filhas.

AGRADECIMENTOS

Ao eterno, o grande eu sou. Senhor Deus, criador dos céus e da terra, muito obrigado por mais uma conquista e pelo dom da vida.

A minha esposa Roberta e as filhas, Ester e Alícia, pela compreensão dos dias e fins de semana longe de casa e pelo amor sempre presente.

Ao Helon e à Thaís, pelas acolhidas em Ribeirão Preto. Muito obrigado por tudo.

Ao Leonardo pelo trabalho dividido na clínica veterinária Professor Israel.

Ao meu Pai e professor, pelo conhecimento, pela confiança, a sua experiência de vida na medicina veterinária é simplesmente imbatível.

À minha mãe, pelos conselhos, amor e correção da tese.

Ao meu orientador e amigo Professor Carlos Augusto Araújo Valadão, se tudo que sei de cirurgia veterinária nasceu do convívio e trabalho com meu pai. Posso claramente dizer que tudo que sei de anestesia veterinária aprendi com o senhor, muito obrigado pela confiança depositada.

Às colegas de doutorado Cássia e Maristela pela ajuda e apoio durante o curso, muito obrigado.

Às minhas ontem estagiárias e ajudantes e hoje colegas médicas veterinárias, Amanda, Mariana, Nathalia, Paula, Priscila e Isabelle, muito obrigado, por tudo.

À PUC Betim, curso de medicina veterinária, obrigado pela oportunidade compartilhada de realizar este doutorado.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	iii
ABSTRACT.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	v
LISTA DE QUADROS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1 Fisiopatologia da dor.....	2
2.2 Nocicepção.....	3
2.3 Dor patológica.....	7
2.3.1 Dor inflamatória.....	8
2.3.2 Dor visceral.....	10
2.5 Resposta sistêmica à dor.....	11
2.6 Escalas de avaliação da dor em animais.....	12
2.7 Controle da dor.....	13
2.8 Dipirona.....	15
2.9 Meloxicam.....	17
2.10 Tramadol.....	18
2.11 Cetamina.....	21
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	25
3.1 Animais.....	25
3.2 Protocolo anestésico para realização da OSH.....	25
3.3 Procedimento cirúrgico para realização da OSH.....	25
3.4 Grupos e tratamentos.....	26
3.5 Avaliação da dor.....	27
3.6 Análise estatística.....	31
4. RESULTADOS.....	32
5. DISCUSSÃO.....	62
6. CONCLUSÕES.....	67
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS

Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA PUC Minas
Av. Dom José Gaspar, 500 – Prédio 3, sala 228 – Telefone: 3319-4517.
Coração Eucarístico - Belo Horizonte - MG - CEP 30535-901 - e-mail:
ceua@pucminas.br

PARECER DA CEUA PUC MINAS

Projeto protocolos 0012-13

Título do Projeto: Avaliação da administração intra oral de cetamina, dipirona, tramadol e meloxicam no controle da dor pós-cirúrgica em ovário salpingo histerectomia em cadelas.

Responsável: Prof. Luiz Fernando Lucas Ferreira

Origem do Projeto: Pesquisa Pós Graduação

Curso de Medicina Veterinária Betim

Parecer da CEUA PUC MINAS: PARCER DO PROJETO

APROVADO.

O pesquisador deve atender a Resolução Normativa nº 12 de 20/9/2013. Diretriz Brasileira para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos

Data da Reunião: 18 de outubro de 2013

Assinatura do (a) Presidente: _____

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS

ADMINISTRAÇÃO TRANSMUCOSA ORAL DE ANALGÉSICOS: EFICÁCIA PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS

RESUMO – Avaliou-se a eficácia analgésica pós-operatória da cetamina (2 mg/kg), tramadol (2 mg/kg), dipirona (30 mg/kg) e meloxicam (0,2 mg/kg) em 128 cadelas, com peso variando de nove a 13 quilos submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva. Utilizou-se a via transmucosa oral como objetivo da pesquisa e a via intravenosa como grupo controle. Para tal, quatro grupos com 20 cadelas foram formados e assim denominados de acordo com o fármaco testado e via de administração; para a via transmucosa oral; (cetamina-GKO; tramadol-GTO; dipirona-GDO e meloxicam-GMO) e outros quatro grupos com 12 cadelas para a via intravenosa (cetamina-GKI; tramadol-GTI; dipirona-GDI e meloxicam-GMI). Foram avaliadas as frequências cardíaca e respiratória, temperatura corporal e diâmetro pupilar. Para avaliar o efeito analgésico analisou-se a receptividade geral-RG; receptividades à palpação do abdômen-RPA e da ferida cirúrgica-RPF. Estabeleceram-se escores de dor (eDor - zero a 30 pontos), onde zero representava a ausência de dor e 30 pontos, a dor máxima. Complementarmente anotaram-se a atividade locomotora voluntária, atos de defecar e urinar, ingestão de alimento e de água. Os períodos de avaliação foram: pré-operatório (PO); primeira hora do pós-operatório (M1h) e, subsequentemente, as três, seis, 12 e 24 horas (M3h, M6h, M12h e M24h). Os dados foram analisados comparando-se os grupos pelo modelo de equações de estimação generalizada (GEE; $p < 0,05$, software R versão 3.0.1). Os eDor médios do GDO e GKO foram 4,70 e 6,70 pontos, respectivamente. Os eDor do GTO e GMO foram 12,30 e 11,86 pontos, respectivamente. As cadelas dos GDO e GKO apresentaram eDor menores em relação às dos GTO e GMO, porém a eficácia analgésica, na avaliação das 24 horas, foi maior para GTO e GMO em relação ao GDO e GKO. A dipirona e cetamina, administradas por via oral transmucosa produzem efeito analgésico desde a primeira hora do pós-operatório até 24 horas. Os efeitos analgésicos do tramadol e do meloxicam foram tardios, em relação à cetamina e a dipirona. Conclui-se que a administração transmucosa oral de analgésicos foi eficaz na dor pós-cirúrgica de cadelas submetidas à OSH e pode ser considerada para uso clínico.

Palavras-chave: analgésicos, cadela, dor, oral, ovariosalpingohisterectomia, transmucosa

ORAL TRANSMUCOSAL ADMINISTRATION OF ANALGESICS: POS SURGYCAL EFFICACY IN BITCHES

ABSTRACT - Analgesic efficacy of oral transmucosal or intravenous administration of ketamine (2 mg/kg), tramadol (2 mg/kg), dipyrone (30 mg/kg) and meloxicam (0.2 mg/kg) was evaluated in postsurgical pain of 128 mongrel bitches undergoing elective ovariohysterectomy (OSH) randomly allocated in eight groups: GKO and GKI- ketamine oral or IV, GTO and GTI – tramadol oral or IV, GDO and GDI- dipyrone oral or IV and GMO and GMI – meloxicam oral or IV administrated at the start of abdominal suture. Heart (HR) and respiratory rate (RR), body temperature (BT) and pupil diameter were evaluated and, also, the general receptivity (RG), response to abdominal palpation (RPA) and response to surgical wound palpation (RPW). In addition were evaluated locomotion, food and water intake, urine and faeces production. The physiological and behavioral pain parameters were scored from zero to 30 points (zero means absence and 30 maximum pain). Evaluations were performed at the preoperative period and at the first followed by three, six, 12 and 24 hours of the postoperative period. The generalized estimating equations (GEE) were used to compare the data between groups ($p \leq 0,05$ - R software version 3.0.1). The GDO and GKO average pain scores were 4.70 and 6.70 points, respectively. The GTO and GMO average pain score were 12.30 and 11.86 points, respectively. Although GDO and GKO have presented lower average pain scores compared to GTO and GMO the analgesic efficacy of tramadol and meloxicam at 24 hours was better compared to dipyrone and ketamine. It is concluded that dipyrone and ketamine administered transmucosal oral produced analgesia, for bitches OSH procedure, since the first hour until 24 hours. Tramadol and meloxicam also provided postoperative analgesia but with late onset when compared to ketamine and dipyrone.

Keywords: analgesics, bitch, oral, ovariohysterectomy, pain, transmucosal

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	4-amino-antipirina
AAA.....	4-acetil-amino-antipirina
AINEs.....	Antiinflamatórios não esteroides
COX -2.....	Ciclooxigenase do tipo 2
COX-1.....	Ciclooxigenase do tipo 1
COX-3.....	Ciclooxigenase do tipo 3
DP.....	Diâmetro pupilar
FAA.....	4-formil-amino-antipirina
FC.....	Frequência cardíaca
FR.....	Frequência respiratória
GABA.....	Ácido gama-amino-butírico
IM.....	Intramuscular
IV.....	Intravenosa
LTP.....	<i>Long term potentiation</i> (longa duração)
MMA.....	4-metil-aminoantipirina
NMDA.....	N-Metil-D-Aspartato
OSH.....	Ovariosalpingohisterectomia
RG.....	Receptividade geral
RNS.....	Escala Numérica Visual
RPA.....	Receptividade à palpação abdominal
RPF.....	Receptividade à palpação da ferida
SC.....	Subcutânea
SDS.....	Escala Simples Descritiva
SNC.....	Sistema nervoso central
TC.....	Temperatura corporal
VAS.....	Escala Analógica Visual
WDR.....	<i>Wide dynamic range</i> (faixa dinâmica ampla)

LISTA DE QUADROS

Quadro	Pág.
1	30
2	31

LISTA DE TABELAS

Tabela	Pág.
1	35
2	35
3	38
4	38
5	41
6	41
7	57
8	58
9	61

LISTA DE FIGURAS

Figura		Pág.
1	Variações da frequência cardíaca (medianas e quartis) por grupo (GKO, GTO, GDO e GMO) de 80 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).	33
2	Variações da frequência cardíaca (medianas e quartis) por grupo (GKI, GTI, GDI e GMI) de 48 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).	33
3	Variações da frequência respiratória (medianas e quartis) por grupo (GKO, GTO, GDO e GMO) de 80 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).	36
4	Variações da frequência respiratória (medianas e quartis) por grupo (GKI, GTI, GDI e GMI) de 48 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).	37
5	Variações da temperatura retal (medianas e quartis) por grupo (GKO, GTO, GDO e GMO) de 80 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).	39
6	Variações da temperatura retal (medianas e quartis) por grupo (GKI, GTI, GDI e GMI) de 48 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).	40
7	Registro da frequência de miose/midríase, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).	42
8	Registro da frequência de miose/midríase, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).	43
9	Receptividade geral, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).	44
10	Receptividade geral, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).	45
11	Receptividade à palpação do abdômen, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).	46
12	Receptividade à palpação do abdômen, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).	47

13	Receptividade à palpação da ferida, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).	48
14	Receptividade à palpação da ferida, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).	49
15	Atividade locomotora voluntária, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).	50
16	Atividade locomotora voluntária, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).	51
17	Ingestão de alimentos e/ou água, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).	52
18	Ingestão de alimentos e/ou água, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).	53
19	Produção de fezes e/ou urina, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).	54
20	Produção de fezes e/ou urina, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).	55
21	Escore de dor (pontuação média) anotados no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).	57
22	Escore de dor (pontuação média) anotados no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).	58
23	Representação da mediana dos escores de dor anotados no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).	59
24	Representação da mediana dos escores de dor anotados no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).	60

1. INTRODUÇÃO

A conscientização do médico veterinário quanto ao bem estar animal, tanto nas pesquisas como em casos clínico-cirúrgicos, principalmente quanto à vigilância da dor, tem suscitado o desenvolvimento ou adaptação de técnicas e a adoção de medidas terapêuticas diversificadas (LUNA, 2006).

Sabe-se, segundo a literatura, que os estímulos álgicos podem produzir alteração das frequências cardíaca e respiratória e da temperatura corporal. Estes indicadores fisiológicos podem ser mensurados objetivamente e são relevantes, quando associados às alterações comportamentais aversivas e agressivas, perda do sono ou intercorrências da micção, defecação, ingestão de água e alimentos (HEYLLER et al., 2007).

A dor sempre foi motivo de preocupação, estimulando a procura padrões para mensura-la ou quantifica-la. Na medicina empregam-se escalas numéricas ou questionários para adultos, porém quando se trata do paciente pediátrico e de animais a avaliação e mensuração da dor tornam-se difíceis devido à subjetividade (LUNA, 2008).

A ovariosalpingohisterectomia (OSH) tornou-se modelo de dor originada em tecidos moles, sendo considerada indutora de dor moderada. A OSH é aceita como padrão de estudo da dor e para o teste da eficácia de analgésicos por ser um procedimento cirúrgico rotineiro na clínica de pequenos animais (HANSEN et al., 2003).

Na rotina clínico-cirúrgica e anestesiológica as substâncias analgésicas como a dipirona, meloxicam e tramadol, tem sido recomendadas para tratar os processos álgicos oriundos de intervenções cirúrgicas ou de traumas e são reconhecidamente eficazes. Nos últimos anos a cetamina, um agente anestésico dissociativo, tem sido avaliada no controle da dor pós-operatória (DUQUE et al., 2004; SARRAU et al., 2007).

A administração oral buscando favorecer a absorção pela mucosa tem se mostrado eficaz para diversas classes de fármacos. A adoção desta modalidade terapêutica tem aumentado a duração do efeito se comparado à administração intravenosa, proporcionando intervalos de até 24 horas para a readministração de opióides como a buprenorfina (ABBO et al., 2008; KO et al., 2011).

Considerando que a adoção dessa via de administração, ainda pouco explorada na rotina veterinária, possa ser eficaz para minimizar a dor pós-operatória imediata com poucas interferências sistêmicas, é que se propôs avaliar os efeitos da administração transmucosa oral de analgésicos no tratamento da dor pós-operatória, de cadelas submetidas à OSH.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Fisiologia da dor

A dor pode ser conceituada como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões teciduais reais ou potenciais. Assim, pela dor envolver conceitualmente, também, um componente emocional tal percepção passou a ser associada aos seres humanos. Porém, independentemente desse aspecto convencionou-se que o termo dor é aplicável ao homem e aos animais (HELLEBREKERS, 2002). A dor vem sendo assumida, juntamente com as funções fisiológicas (frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial e temperatura corpórea) como o quinto sinal vital. A exposição tecidual a estímulos potencialmente nocivos induz sensação desagradável de alerta sobre o risco real ou potencial para sua integridade física. A partir desse momento, a informação processada pode ser diferenciada como dor fisiológica ou dor mórbida (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; ALMEIDA et al., 2006). A dor fisiológica é a que induz às respostas protetoras, como o reflexo de retirada, com intuito de interromper a exposição ao estímulo nocivo. Este sinal é típico da dor aguda produzida por estímulos somáticos periféricos intensos. Tanto a dor visceral e quanto a dor somática profunda podem induzir respostas adaptativas específicas. Geralmente os estímulos subagudos podem vir acompanhados de respostas autonômicas ou comportamentais específicas (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; HELLEBREKERS, 2002). Embora a inatividade temporária e comportamento protetor em resposta à dor subaguda possam trazer benefícios, a dor contínua pode levar a um estado de depressão semelhante ao desencadeado por estímulos estressantes intensos, que não podem ser considerados como uma resposta adaptativa. Os quadros álgicos prolongados estimulam continuamente os aferentes nociceptivos alterando a sensibilidade e amplificando os efeitos deletérios da dor crônica dependente do quadro mórbido (HEYLLER et al., 2007).

Enquanto a dor aguda sinaliza para o início de uma alteração a dor crônica manifesta-se como a instalação e persistência do quadro mórbido propriamente dito, sendo nociva, independentemente do estímulo que a gerou (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; HELLEBREKERS, 2002). A dor persistente e continuada pode ser subdividida, segundo sua origem, em nociceptiva e neuropática. A dor nociceptiva resulta da ativação direta de nociceptores da pele e outros tecidos, em resposta a uma lesão tecidual, acompanhada de inflamação. A dor neuropática ou neurogênica origina-se de alterações da sensibilidade neuronal periférica ou central (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; ALMEIDA et al., 2006).

2.2 Nocicepção

O componente fisiológico da dor é chamado nocicepção envolvendo a transdução, transmissão, modulação e reconhecimento de estímulos nocivos, provenientes do local da lesão ou trauma. De forma simplificada, pode-se considerar como uma cadeia nervosa sensitiva que envolve três tipos fibras. O neurônio de primeira ordem, originado na periferia que se projeta para a medula espinhal; o neurônio de segunda ordem que ascende pela medula espinhal até alcançar o neurônio de terceira ordem que se projeta para o córtex cerebral (MESSLINGER, 1997; TRANQUILLI, 2004).

Segundo Pisera (2005) o primeiro passo do processo nociceptivo é a transdução, ou seja, a decodificação dos estímulos mecânico, térmico e químico em impulsos elétricos pelas terminações nervosas livres especializadas, denominadas nociceptores.

Os nociceptores dos neurônios de primeira ordem, cuja função é preservar a homeostasia tecidual, assinalam a agressão potencial ou real. Uma vez ocorrido o processo de transdução, o estímulo percorre o neurônio de primeira ordem, até o corno dorsal da medula. Este processo denomina-se transmissão. A transmissão depende do tipo do estímulo, podendo este ser inócuo ou uma agressão ou lesão (MUIR III, 2009).

Os neurônios de primeira ordem são classificados em três grandes grupos, segundo o diâmetro, grau de mielinização e velocidade de condução:

a. Fibras A β (beta): são fibras de diâmetro grande (maior que 10 μ m), mielinizadas e de condução rápida, responsáveis por sensações inócuas. Na ausência de dano

tecidual ou nervoso, as fibras A β somente transmitem informação referente a estímulos inócuos, como tato, vibração e pressão.

b. Fibras A δ (delta): são de diâmetro intermediário (2 a 6 μ m), mielinizadas. Sua velocidade de condução é intermediária, modulando a primeira fase da dor: mais aguda ou semelhante à pontada.

c. Fibras C: são fibras de diâmetro pequeno (0,4 a 1,2 μ m), não mielinizadas e de velocidade de condução lenta, responsáveis pela segunda dor ou dor difusa e por queimação persistente (MUIR III, 2009).

Normalmente, a informação nociceptiva é transmitida por fibras do tipo C e A δ localizadas na pele, vísceras, vasos sanguíneos, peritônio, pleura, periósteo, tendão, fáscia, cápsula articular e fibras do músculo esquelético; sua distribuição dependendo da espécie e localização anatômica, podendo aparecer a cada 2 a 10 mm (MESSLINGER, 1997; LAMONT; TRANQUILLI, 2000; MUIR III et al., 2001).

As fibras A δ são responsáveis pela primeira fase da dor, rápida e forte, do tipo picada ou ferroadada e são sensíveis a estímulos mecânicos intensos (MUIR III, 2009).

As fibras C produzem uma segunda fase de dor mais difusa e persistente e formam, na periferia, receptores de alto limiar para estímulos térmicos, mecânicos ou ambos (MUIR III, 2009). Existem também fibras do tipo C polimodais que respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos. Os campos receptivos destes neurônios oscilam entre 2 e 10 mm (BESSON, 1997; TRANQUILLI, 2004; PISERA, 2005). Forss et al. (2005) relataram que os impulsos nociceptivos mediados pelas fibras A δ e C são processados numa mesma área no córtex cerebral, porém em espaço temporal diferente.

A modulação consiste no processo de amplificação ou supressão do estímulo elétrico nociceptivo, que chega ao corno dorsal da medula (MUIR III, 2009).

Os neurônios nociceptivos do corno dorsal estão localizados nas lâminas mais superficiais: a lâmina marginal (lâmina I) e a substância gelatinosa (lâmina II). A maioria desses neurônios recebem conexões diretas de fibras A delta e fibra C. Muitos dos neurônios da lâmina I respondem, exclusivamente, a estímulos nociceptivos e de temperatura e projetam-se para centros superiores. Alguns neurônios dessa lâmina, denominados neurônios de faixa dinâmica ampla (WDR), respondem de maneira gradativa, a estimulação mecânica nociva e inócua. A substância gelatinosa (lâmina II) é formada, em sua maioria, por interneurônios, tanto inibitórios quanto excitatórios (TRANQUILLI, 2004; PISERA, 2005; DREWES, 2006).

As lâminas III, IV, V e VI possuem neurônios que se conectam diretamente com as terminações centrais de fibras A beta, que respondem predominantemente a estímulos inócuos (MUIR III, 2009)

A lâmina V possui neurônios WDR, que se projetam ao tronco encefálico e para algumas regiões do tálamo. Os neurônios da lâmina VI estão conectados de forma monossináptica com aferentes A β de músculos e articulações e respondem aos estímulos inócuos (MUIR III, 2009).

Finalmente, os neurônios das lâminas VII, VIII e IX são responsáveis pela regulação da contração muscular e movimento dos membros e estão localizadas no corno ventral da medula (PISERA, 2005).

As fibras aferentes de primeira ordem formam conexões diretas ou indiretas com uma das três populações de neurônios do corno dorsal da medula:

- a. interneurônios, subdivididos em excitatórios e inibitórios;
- b. neurônios proprioespinhais, que se estendem por múltiplos segmentos espinhais e estão envolvidos com a atividade reflexa;
- c. neurônios de projeção (WDR), que participam na transmissão rostral através da medula espinhal até centros supra espinhais como o mesencéfalo e córtex.

Os três componentes são interativos e essenciais para o processamento da informação nociceptiva facilitando a geração de resposta organizada e direcionada ao estímulo (MILLAN, 1999; LAMONT; TRANQUILLI, 2000; DREWES, 2006).

Os interneurônios opioidérgicos liberam encefalinas e dinorfina, peptídeos que inibem pré-sinápticamente a liberação de glutamato, substância P e do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). Eles interagem em receptores localizados nos aferentes nociceptivos primários denominados μ , δ e κ (PISERA, 2005; DREWES, 2006).

A informação nociceptiva transduzida é transmitida para os neurônios por meio de mediadores químicos (neurotransmissores) entre eles: aminoácidos excitatórios ou inibitórios e neuropeptídeos produzidos, armazenados e liberados tanto nas terminações neuronais aferentes como nos neurônios da raiz dorsal. Os principais aminoácidos excitatórios são o glutamato e o aspartato, porém as fibras aferentes do tipo C também concentram uma gama de neuropeptídeos como a substância P, neurotensina, peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo CGRP e colcistocinina (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; RYGH; HOLE; TJOLSEN, 2005).

Acredita-se que o glutamato se constitua no principal mediador excitatório envolvido na transmissão e processamento no sistema talamocortical. Os

aminoácidos inibitórios (GABA e glicina), as monoaminas (norepinefrina, serotonina e dopamina), a acetilcolina e a histamina também participam da excitabilidade talamocortical (LAMONT; TRANQUILLI, 2000).

É interessante destacar que o córtex cerebral também expressa a ciclooxigenase 2 (COX-2), o que sugere um provável papel das prostaglandinas na modulação da informação nociceptiva no tálamo. Já foi demonstrada, também, a expressão de citocinas no córtex cerebral (PISERA, 2005; RYGH; HOLE; TJOLSEN, 2005).

A informação sobre o dano tecidual periférico é conduzida por neurônios de projeção através de cinco vias ascendentes:

- a. Trato espinotalâmico - composto por neurônios nociceptivos específicos e axônios de neurônios WDR das lâminas I e V – VII da medula espinhal. Esses axônios se projetam no sentido contralateral até o tálamo;
- b. Trato espinorreticular - compreende axônios de neurônios das lâminas VII e VIII, que terminam na formação reticular (bulbar e pontina), para posteriormente ascender até o tálamo. Muitos dos axônios do trato espinorreticular ascendem sem cruzar a linha média;
- c. Trato espinomesencefálico - formado por axônios de neurônios de projeção das lâminas I e IV que se projetam, contralateralmente, até alcançarem a formação reticular mesencefálica, substância cinzenta periaquedutal até os núcleos parabraquiais da formação reticular. Os neurônios dos núcleos parabraquiais se projetam até a amígdala, uma das principais estruturas do sistema límbico. Esta conexão sugere que o trato espinomesencefálico contribui para ativar componentes afetivos da dor.
- d. Trato espinocervical - origina-se principalmente nas lâminas III e IV. Suas fibras fazem uma conexão sináptica no núcleo cervical lateral e no primeiro e segundo segmentos cervicais alcançando o tálamo através do trato cervicotalâmico.
- e. Trato espinohipotalâmico - compreende axônios provenientes das lâminas I, V e VIII que se projetam diretamente no hipotálamo. Essas conexões participam nas respostas neuroendócrinas e autonômicas induzidas pelo processo algico (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; PISERA, 2005; MUIR III, 2009).

Ao final deste complexo sistema de transmissão, envolvendo vias diretas e indiretas, das informações nociceptivas para o tálamo, o mesencéfalo, o sistema límbico e a formação reticular ocorrem os eventos de projeção e percepção, sendo

estas as estruturas responsáveis pela localização e intensidade da dor bem como pelos aspectos afetivos e cognitivos (PISERA, 2005).

Ploner et al. (2006) observaram que a velocidade de condução da informação nociceptiva, tanto na periferia quanto na medula espinhal, é mais lenta que a transmissão da informação tátil. Entretanto, o processamento encefálico é substancialmente mais rápido do que o processamento da informação tátil, o que compensa a condução lenta da periferia e na medula espinhal. Isto traz como consequência um período de latência estímulo-resposta curto, gerando resposta comportamental protetora imediata. A região anatômica mais importante para o sistema analgésico endógeno é a substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, considerada uma projeção caudal do sistema límbico no mesencéfalo (LAMONT; TRANQUILLI, 2000). Este sistema analgésico endógeno é ativado pela estimulação de vias descendentes que inibem os neurônios nociceptivos na medula espinhal, através de sinapses excitatórias serotoninérgicas e noradrenérgicas que se projetam até o corno dorsal da medula onde modulam os neurônios das lâminas I, II e V (PISERA, 2005).

Essas projeções descendentes originadas do mesencéfalo podem inibir a descarga de neurônios nociceptivos de projeção, tanto por ação direta sobre eles como por inibição de interneurônios excitatórios ou, ainda, por estimulação de interneurônios inibitórios. Além disso, estabelecem sinapse com terminais de aferentes primários reduzindo a liberação de glutamato, aspartato e CGRP. Além de atuar na medula espinhal, os peptídeos opióides participam da ativação dos sistemas de inibição descendentes. A substância cinzenta periaquedutal é densamente povoada por receptores μ . Os peptídeos opióides inibem a descarga inibitória dos neurônios gabaérgicos facilitando ou liberando os neurônios das vias descendentes (PISERA, 2005; DREWES, 2006).

2.3 Dor patológica

Algumas vezes, o estímulo nociceptivo não é transitório e pode estar associado a inflamação e trauma tecidual significativo. Este tipo de dor, chamada de dor patológica, envolve desconforto e alteração da sensibilidade com reflexos na sintomatologia clínica do paciente. A dor patológica pode estar relacionada a diferentes tecidos e pode ser classificada como dor inflamatória (envolvendo estruturas somáticas ou viscerais) ou neuropática (envolvendo lesões de estruturas

do sistema nervoso). É importante que haja a caracterização temporal da dor, se distinguindo da dor aguda (ocorrência recente) ou dor crônica (duração prolongada) (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; JI; WOOLF, 2001; SCHAIBLE, 2006).

A dor aguda surge do trauma ou da inflamação de tecidos moles estando relacionada ao processo adaptativo biológico para induzir a reparação tecidual e cicatricial. A hipersensibilidade na área da injúria (hiperalgesia primária), bem como nos tecidos adjacentes (hiperalgesia secundária) favorecem para que o processo cicatricial ocorra sem interferências (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; JI; WOOLF, 2001; MUIR III et al., 2001). A dor crônica persiste além do período esperado de recuperação de uma doença ou agressão e tem sido, arbitrariamente, definida como aquela de duração maior que 3 a 6 meses. Pode manifestar-se espontaneamente, ou ser provocada por vários estímulos externos. A resposta é tipicamente exagerada em duração, amplitude ou ambas. A dor crônica, além de simplesmente manifestar-se por um longo período de tempo, implica numa síndrome debilitante causando um significativo impacto sobre a qualidade de vida do paciente, e caracteriza-se por uma resposta pobre às terapias analgésicas convencionais (LAMON; TRANQUILLI, 2000; JI; WOOLF, 2001).

2.3.1 Dor inflamatória

A hipersensibilidade é a principal característica da dor patológica e resulta de alterações na função do sistema nervoso. Este conjunto de alterações é um fenômeno que acontece tanto periféricamente (sensibilização periférica), por redução do limiar de ativação dos nociceptores; bem como, centralmente (sensibilização central) pela responsividade aumentada do corno dorsal da medula espinhal aos estímulos sensoriais. (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; SCHAIBLE, 2006). Em circunstâncias fisiológicas normais, os estímulos mecânicos, térmicos e químicos ativam os nociceptores associados com as fibras A δ e C para avisar sobre um estímulo nocivo. Cada estímulo está associado com certo grau de inflamação que inicia uma cascata de sensibilização periférica com eventos celulares e subcelulares (MUIR III, 2009).

Células lesadas e fibras aferentes primárias liberam uma série de mediadores químicos, incluindo substância P, neurocinina A e CGRP, que têm efeitos diretos sobre a excitabilidade das fibras sensoriais e simpáticas. Estes mediadores também promovem vasodilatação com extravasamento de proteínas

plasmáticas e o recrutamento de células inflamatórias. Mastócitos, macrófagos, linfócitos e plaquetas contribuem para a formação de um ambiente complexo, composto por mediadores inflamatórios, como íons hidrogênio, norepinefrina, bradicinina, histamina, íons potássio, citocinas, serotonina, fator de crescimento neural (NGF), óxido nítrico (NO) e produtos das vias da ciclo-oxigenase e da lipo-oxigenase do metabolismo do ácido araquidônico. Estes eventos são responsáveis pela manifestação da hiperalgesia primária (no local da agressão), caracterizada pelo aumento da sensibilidade dolorosa local, ou seja, estímulos locais considerados inócuos passam a desencadear a dor (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; MUIR III et. al., 2001; SCHAIBLE, 2006; SCHAIBLE, 2007, MUIR III, 2009).

A sensibilização central é responsável pela hiperalgesia secundária e alodinia (sensibilidade a estímulos inócuos) condição reconhecida como resultado de alterações dinâmicas na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula, que modificam suas propriedades nos campos receptivos (MUIR III, 2009).

Este processo de hiperexcitabilidade está relacionado à duração de ação dos potenciais sinápticos gerados por fibras A δ e C. Tais potenciais sinápticos podem durar mais de 20 segundos, resultando da soma de potenciais de alta frequência repetidos em nociceptores estimulados, gerando despolarização progressiva e de longa duração (LTP – *long term potentiation*) nos neurônios do corno dorsal da medula (MUIR III et. al., 2001; SCHAIBLE, 2006). Uma das características deste estado de hiperexcitabilidade é o seu prolongamento no tempo além da estimulação que lhe deu origem. Neste aspecto, a sensibilização central assemelha-se a um fenómeno de facilitação da transmissão sináptica descrita em diversas regiões do sistema nervoso central, incluindo o corno dorsal da medula espinhal, e que se designa por potenciação de longo prazo (*long term potentiation* – LTP). É importante dizer que a LTP pode ser induzida por estímulos cutâneos térmicos, mecânicos ou químicos (MUIR III et. al., 2001; SCHAIBLE 2006, MUIR III, 2009)

Também se observa um tipo de potenciação em curto prazo em neurônios espinhais após estimulação de fibras C. Este evento, chamado *windup*, é outro fenómeno de sensibilização central, que consiste no aumento da resposta dos neurônios WDR da medula espinhal, quando se aplica um estímulo repetitivamente, porém com baixa frequência e com intensidade constante e suficiente para ativar as fibras C. O *windup* é mediado por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e AMPA, ativados pelo glutamato além de e receptores da taquicinina, que se ligam à substância P e à neurocinina A. A ativação de receptores NMDA e AMPA resulta em

influxo de cálcio e ativação da proteína cinase C, que modifica estruturalmente o canal NMDA, aumentando sua sensibilidade ao glutamato (LAMONT; TANQUILLI, 2000; SCHAIBLE 2006).

Como consequência, as fibras A β , que antes respondiam apenas às sensações inócuas, são agora recrutadas gerando dor como resultado do processamento central alterado no corno dorsal da medula espinhal (LAMONT; TANQUILLI, 2000).

Os neurônios aferentes sofrem também alterações fenotípicas importantes, em consequência da exposição à neurotrofinas como o NGF, liberado por células de Schwann, macrófagos, fibroblastos e queratinócitos, aumentando a expressão de substância P, glutamato, NO e CGRP (PISERA, 2005).

2.4 Dor visceral

Os mecanismos neurais que envolvem a geração da dor inflamatória e da dor visceral, por muito tempo, foram considerados como iguais, porém existem diferenças relevantes entre eles. As vísceras raramente são expostas a estímulos externos, mas são alvos comuns de diversas doenças. O conceito de aferentes nociceptivos ativados por um estímulo direto sobre o tecido é difícil de ser transferido ou relacionado para os tipos de dor visceral. A sensibilidade do tecido visceral a estímulos térmicos, químicos e mecânicos difere significativamente. As vísceras parecem mais sensíveis à distensão da parede, sem dano tecidual, isquemia e inflamação. A área sobre a qual o estímulo acontece pode ser uma determinante crucial no desenvolvimento dos tipos de dor. Os receptores existentes na musculatura lisa de todas as vísceras ocas são do tipo A δ e C, e respondem a estímulos mecânicos leves, tensão aplicada ao peritônio, contração e distensão da musculatura lisa. O trato gastrointestinal possui receptores químicos e mecânicos de adaptação lenta e rápida que são classificados em dois grupos: o grupo de receptores de alto limiar para estímulos mecânicos leves, e o grupo de baixo limiar para estímulos mecânicos que respondem a estímulos agressivos e não agressivos. O primeiro grupo é encontrado no esôfago, sistema biliar, intestino delgado e cólon, já e o segundo está apenas no esôfago e cólon. A relação entre a intensidade do estímulo e a atividade nervosa é somente evocada após a estimulação nociva. (LAMONT; TRANQUILLI, 2000). A dor visceral é profunda e mal localizada e, frequentemente relacionada a um ponto cutâneo. O mecanismo da dor referida não

está totalmente esclarecido, mas pode ser relacionado a ponto de convergência de impulso sensorial cutâneo e visceral em células do trato espinotalâmico na medula espinhal (GOMES et al., 2002).

2.5 Resposta sistêmica à dor

A dor induz respostas reflexas, que resultam no aumento do tônus simpático causando; vasoconstrição por seguinte aumento da resistência vascular sistêmica, aumento da frequência cardíaca resultando em aumento do débito cardíaco e consequente aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Também causa diminuição do tônus gastrointestinal e urinário e aumento do tônus musculoesquelético (MATHEWS, 2005). A resposta endócrina compreende em aumento da secreção de corticotropina, cortisol, hormônio antidiurético, hormônio do crescimento, AMP cíclico, catecolaminas, renina, angiotensina II, aldosterona, glucagon e interleucina 1, com concomitante diminuição da secreção de insulina e testosterona. Estas alterações são traduzidas por um estado catabólico caracterizado por hiperglicemia, aumento do catabolismo proteico, lipólise, retenção renal de água e sódio, com aumento da excreção de potássio e diminuição da taxa de filtração glomerular. A estimulação nociceptiva de centros cerebrais leva à hipoventilação, e a resposta simpática descrita contribui para o aumento da viscosidade sanguínea, aumento do tempo de coagulação, fibrinólise e agregação plaquetária (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; MATHEWS, 2005; TEIXEIRA, 2005).

2.6 Escalas para avaliar a dor em animais

A avaliação da dor em animais é uma tarefa desafiadora para a medicina veterinária (CASTRO, 2008). Este procedimento em animais, bem como em neonatos humanos, não é simples, pela dificuldade de interpretar o comportamento dos mesmos, uma vez que não existe comunicação verbal (LUNA, 2008). Os animais domésticos de pequeno porte com dor podem ficar deprimidos e indiferentes ao meio, ou ao contrário, extremamente agressivos e agitados. Pode-se observar também dificuldade para repousar, inapetência, tentativas de lambear, morder e/ou coçar a região dolorida. Há alterações na postura corporal com relutância em deitar-se e movimentar-se, para proteger a área dolorida (IMAGAWA, 2006). Uma avaliação completa da dor deve abranger uma observação não interativa,

empreendida à distância além de uma apreciação interativa envolvendo um estímulo que provoque uma resposta do paciente. Para que a avaliação da dor seja mais fidedigna possível, ela deve ser seriada e realizada, de preferência, por um mesmo observador (CÔRTEZ, 2006).

Segundo o guia de 2007, publicado pela American Animal Hospital Association /American Association of Feline Practitioners (AAHA/AAFP), os sinais gerais de dor são: alteração de comportamento, manifestação anormal de comportamento, reação ao toque e alteração de parâmetros fisiológicos. Respectivamente, podem ser exemplificados como letargia, relutância em andar e falta de apetite. Vocalização, agressividade e alteração de postura. Aumento da tensão muscular ao toque e ou palpação da área incisada (sítio cirúrgico) ou mesmo da área próxima. Aumento da frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal e dilatação da pupila (HELLYER et al., 2007).

Para Conzemius et al. (1997), os parâmetros objetivos como a frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura não são confiáveis para avaliar a dor, bem como a mensuração de fatores humorais como epinefrina, norepinefrina e cortisol.

As escalas para a quantificação da dor se utilizam de critérios subjetivos para a avaliação desta (IMAGAWA, 2006; LUNA, 2008). Estas escalas se baseiam principalmente no comportamento do paciente e as mais utilizadas em animais são: Escala Analógica Visual (VAS); Escala Numérica Visual (RNS) e Escala Simples Descritiva (SDS) (MATHEWS, 2000).

A VAS é um método que possui um formato de linha reta não numerada, apresentando o comprimento de 10 cm, sendo o início da linha representado pelo 0 (zero), interpretado “ausência de dor” e a outra extremidade é representada pelo 10 (dez), indicando “pior ou maior dor” experimentada pelo paciente. O observador treinado deve colocar um ponto nesta reta durante a avaliação, supondo o grau de dor que o animal esteja padecendo (CÔRTEZ, 2006; CASTRO, 2008).

A RNS é um método similar de quantificação da dor, todavia o avaliador não marca um ponto em uma reta, e sim, promove uma pontuação numérica de acordo com as atividades do paciente, que são divididas dentro de categorias de comportamentos (CASTRO, 2008).

A SDS consiste em um método de avaliação da dor de menor complexidade, podendo ser dividida em quatro ou mais categorias: ausência de dor, dor leve, dor moderada e dor grave (CASTRO, 2008).

2.7 Controle da dor

Segundo Gleed e Ludders (2006), a maioria das síndromes dolorosas são complexas e envolvem mais de um tipo de dor. A primeira estratégia para maximizar o sucesso da terapia analgésica é o conceito de analgesia preemptiva. O tratamento iniciado antes da agressão inibe o processo de sensibilização periférica e central. A segunda estratégia envolve a combinação de fármacos analgésicos e técnicas que promovam efeito sinérgico como analgesia balanceada. Com estas técnicas, pode-se utilizar baixas doses desses fármacos, diminuindo a possibilidade de efeitos adversos (KUMAZAWA, 1998; LUNA, 2006).

A analgesia preemptiva ou analgesia preventiva envolve a administração de analgésicos antes da agressão tecidual, para minimizar a dor pós-operatória e promover um menor período de recuperação ao paciente. O principal objetivo da analgesia preemptiva é bloquear o *windup* celular e, com isso, bloquear a sensibilização central, prevenindo a dor ou tornando-a mais fácil de controlar, contudo a analgesia preemptiva não abole a necessidade de analgésicos no pós-operatório (SHAFFORD; LASCELLE; HELLYER, 2001; GLEED; LUDDERS, 2006; LUNA, 2006; ROBERTSON, 2006). A analgesia balanceada ou multimodal utiliza mais de uma modalidade de analgésicos. O processo de nocicepção envolve diversos mecanismos, portanto um único fármaco não é capaz de aliviar a dor completamente. Um planejamento efetivo inclui fármacos de diferentes classes analgésicas, atuando em pontos diferentes dos mecanismos fisiopatológicos que envolvem a dor (ROBERTSON, 2006).

Os opióides são um grupo de fármacos naturais ou sintéticos, amplamente utilizados no manejo de dor pós-operatória e em processos oncológicos. Receptores opióides específicos estão localizados na periferia, na medula espinhal e nas estruturas supraespinhais, sendo os receptores μ (OP3) e κ (OP2) os de maior importância clínica, reforçando a ação fisiológica das endorfinas. A eficácia analgésica dos opióides dependerá da característica, duração e intensidade do estímulo doloroso. Os opióides bloqueiam a transmissão periférica e central da via nociceptiva aferente e por isso, tornam-se bastante eficientes no tratamento da dor inflamatória aguda. No entanto, eles não são igualmente eficazes para todo tipo de dor como, por exemplo, a dor neuropática que possui uma resposta pobre ou de curta duração aos opióides (RIBEIRO; SCHMIDT; SCHMIDT, 2002; BASSANEZI; OLIVEIRA FILHO, 2006). Agentes opióides como tramadol e morfina contribuíram

para modulação da resposta neuroendócrina à dor, após a OSH em cães (MASTROCINQUE; FANTONI, 2001).

Os anestésicos locais atuam tanto no bloqueio de canais de sódio, como prevenindo a transmissão do impulso nervoso e a excitação do nociceptor ou inibindo o processo modulatório de nocicepção quando administrados por via neuroaxial (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; BASSANEZI; OLIVEIRA FILHO, 2006).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) continuam sendo a principal ferramenta no tratamento da dor aguda. Os efeitos analgésicos destes fármacos se devem à sua capacidade de inibir a atividade da ciclo-oxigenase (COX) e lipo-oxigenase, bloqueando a síntese das prostaglandinas e a sensibilização de nociceptores periféricos. Existem dois tipos principais de COX: COX- 1 e COX- 2, presentes na maioria dos tecidos. Existem também relatos da existência de um terceiro tipo de COX (COX-3), presente principalmente no córtex cerebral, que é inibida seletivamente por drogas analgésicas e antipiréticas, como a dipirona e o acetaminofeno. A ação dos AINE é dose /resposta limitada (efeito teto), ou seja, a sua administração em doses superiores às recomendadas não proporciona analgesia suplementar, aumentando a incidência de efeitos adversos (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; BASSANEZI; OLIVEIRA FILHO, 2006; ROBES, 2006). Já os glicocorticoides interferem na formação do ácido araquidônico e, conseqüentemente, diminuem seus metabólitos (prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos), diminuem a expressão de interleucinas e de $TNF\alpha$ e parecem estar envolvidos na diminuição da resposta dolorosa em processos autoimunes (LAMONT; TRANQUILLI, 2000).

Os agonistas de receptores adrenérgicos α -2 se ligam a receptores pré-sinápticos α localizados nas fibras aferentes simpáticas, diminuindo a liberação de norepinefrina, substância P, CGRP e outros neurotransmissores envolvidos na transmissão da informação nociceptiva. No SNC, os receptores α -2 encontram-se no tronco cerebral, e após sua ativação induzem sedação e analgesia. Os agonistas α 2 ativam a via inibitória descendente da medula espinhal, atuando em receptores que estão localizados no corno dorsal, modulando negativamente a transmissão nociceptiva favorecendo a analgesia (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; BASSANEZI; OLIVEIRA FILHO, 2006).

Os antagonistas dos receptores NMDA, como a cetamina previnem o *windup* e a conseqüente sensibilização dos neurônios do corno dorsal. Devido a seu efeito modulatório na medula espinhal, a cetamina pode ser eficaz no tratamento de dor

neuropática, que normalmente não responde a opióides (LAMONT; TRANQUILLI, 2000).

Os anestésicos gerais não são analgésicos, entretanto estes fármacos inibem a percepção da dor induzindo o córtex cerebral à não percepção da informação nociceptiva que está sendo recebida (ROBERTSON, 2006).

2.8 Dipirona

A dipirona sódica foi introduzida na medicina em 1922 na Alemanha, um ano após ter sido sintetizada através da melubrina e da aminopirina. Desde então esse fármaco vem sendo utilizado como analgésico, antipirético e antiespasmódico (LEVY; ZYLBER-KATZ; ROSENKRANZ, 1995).

O metamizol ou dipirona, pode ser classificado como analgésico-anti-inflamatório não esteróide (AINE), dotado de efeitos diversos em função da dose empregada: baixa (efeito antipirético), mediana (efeito analgésico) e doses altas (efeito anti-inflamatório e antiespasmódico) (CHANDRASEKHARAN et al. 2002).

Em humanos a dipirona apresenta quatro metabólitos conhecidos: 4-metil-aminoantipirina (MAA), 4-amino-antipirina (AA), 4-acetil-amino-antipirina (AAA) e 4-formil-amino-antipirina (FAA) (LEVY; ZYLBER-KATZ; ROSENKRANZ, 1995). Após sua administração, a dipirona passa por rápida hidrólise não enzimática, determinando a formação do metabólito MAA, que em seguida é biotransformado no fígado por demetilação a AA, e por oxidação a FAA. Nenhum destes metabólitos liga-se exclusivamente às proteínas plasmáticas, pois a dipirona possui baixa taxa (68%) de ligação às proteínas plasmáticas e possui excreção pela via renal (ZYLBER-KATZ; GRANIT; LEVY, 1985). Seu efeito analgésico correlaciona-se com as concentrações de MAA e AA, estes metabolitos, por sua vez já apresentam afinidade de ligação à proteína plasmática (ZYLBER-KATZ; GRANIT; LEVY, 1985; NEDDERMANN e ROHDEWALD, 1988). Estudos mostraram que tanto as atividades centrais quanto as periféricas podem estar envolvidas no mecanismo de ação da dipirona (ABBATE et al., 1990; CAMPOS et al., 1999). A ação periférica é exercida pela inibição das ciclooxigenases, (COX-1 e COX-2), comprovada pela administração oral em humanos, resultando na inibição da formação de prostaciclina, prostaglandinas e tromboxano, impedindo a sensibilização dos nociceptores e hiperalgesia, agindo como outros AINEs (HINZ et al, 2007). Contudo, clinicamente, sua ação anti-inflamatória é praticamente virtual, pois a dipirona

apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas, o que, conseqüentemente, diminui a concentração do medicamento no local inflamado (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2000; GOZZANI, 2001). Em estudo experimental demonstrou-se que o efeito antinociceptivo periférico também decorre da ativação de canais de potássio sensíveis ao ATP (ALVES e DUARTE, 2002). Pelo fato de a dipirona ser capaz de induzir um efeito antinociceptivo significativo na ausência de resposta anti-inflamatória, sugere-se que haja uma participação importante no mecanismo de analgesia central (HERNÁNDEZ-DELGADILHO e CRUZ, 2006). Carlsson; Helmreich; Jurna (1986) evidenciaram um mecanismo de ação central da dipirona, que atuaria nas fibras nervosas aferentes, medula espinhal e substância cinzenta periaquedutal, interferindo na formação das prostaglandinas. Chandrasekharan et al. (2002), descreveram a dipirona como capaz de inibir uma isoenzima da ciclooxigenase do tipo 3 (COX-3), mecanismo central pelo qual o fármaco exerceria sua ação analgésica e antipirética.

Em um estudo realizado por Imagawa, (2006) foram comparadas três doses (15; 25 e 35 mg/kg) de dipirona na analgesia pós-operatória de cadelas submetidas a OSH. As pacientes foram medicadas com o fármaco por via endovenosa durante o procedimento cirúrgico e novamente medicadas a cada oito horas por 48 horas. Foi possível concluir que a dose de 15 mg/kg não obteve boa analgesia, e 100% dos animais desse grupo tiveram que receber resgate, assim como os animais do grupo placebo. Contudo, os grupos que receberam 25 e 35 mg/kg não diferiram entre si quanto à eficácia analgésica, ou seja, 25 e 35 mg/kg de dipirona promove analgesia suficiente por 8 horas em cadelas submetidas à OSH.

Rudolff (2011), em estudo com o controle da dor pós-cirúrgica em cães submetidos a substituição da articulação coxofemoral, demonstrou maior eficácia analgésica da dipirona, quando comparada isoladamente com o carprofeno.

2.9 Meloxicam

Dentre os anti-inflamatórios não esteroidais, podem ser destacados meloxicam, carprofeno, cetoprofeno e flunixinina meglumina, entre outros, estando estes disponíveis em formulações injetáveis e de uso oral (MATHEWS, 2000). Efeitos adversos podem surgir com o uso destes fármacos, como úlceras, erosões e sangramentos intestinais, inibição da agregação plaquetária, alterações renais, com evolução de insuficiência renal aguda ou crônica, hepatotoxicidade dose-dependente,

inibição da motilidade uterina e reações de hipersensibilidade (FRAGATA; IMAGAWA, 2008).

O meloxicam foi o primeiro fármaco anti-inflamatório não esteroide com atividade inibitória preferencial para COX 2 (NAKAGAWA et al., 2007). Possui índice terapêutico amplo e é absorvido em todas as espécies, em cães possui meia vida de 20 horas. Quando comparadas as vias oral e subcutânea, o meloxicam difere em sua cinética de absorção. Pela via subcutânea o processo de absorção (tempo máximo e concentração máxima) é superior à via oral (2,5 horas versus 7,5 horas) sua taxa de ligação à proteína plasmática é de 97% (BUSCH et al., 1998).

Gassel et al. (2005) estudaram o efeito analgésico, pós-cirúrgico, do meloxicam e da buprenofina em gatas submetidas à OSH. Foram comparados os resultados obtidos pela avaliação por escala visual analógica (VAS) dos grupos, meloxicam e buprenofina. Conclui-se que o meloxicam é superior como analgésico pós-cirúrgico quando comparado à buprenofina.

Em um estudo envolvendo 15 cadelas submetidas à OSH eletiva, avaliou-se o efeito analgésico preemptivo do meloxicam e do butorfanol. A avaliação pela escala visual analógica (VAS) produziu escores menores para o grupo de cadelas tratadas com meloxicam em comparação com o grupo butorfanol. Os autores concluíram que o meloxicam tem poder analgésico superior e com maior tempo de duração em comparação ao butorfanol. Além da análise pela escala visual analógica, foi realizado teste de analgesia local no sítio cirúrgico, através de estímulo mecânico direto na ferida cirúrgica. Este firmou a presença de hiperalgesia primária em ambos os grupos meloxicam e butorfanol (CAULKETT et al. 2003).

O meloxicam foi também comparado ao carprofeno em 43 cadelas submetidas à OSH eletiva. Dois grupos aleatórios foram formados e através da VAS, o efeito analgésico de ambas os fármacos foi avaliado durante 72 horas. O resultado final das análises da VAS confirmou o meloxicam e carprofeno como sendo eficazes no controle da dor pós OSH em cadelas, não havendo diferença entre os fármacos (LEECE; BREARLEY; HARDING, 2005).

Slingsby e Waterman-Pearson, (2000) compararam os efeitos analgésicos do meloxicam, carprofeno, cetoprofeno e ácido tolfenâmico em gatas submetidas à OSH eletiva. Utilizando a VAS como escala comparativa entre os fármacos, concluíram que todas proporcionam analgesia pós-operatória satisfatória. Contudo, na análise dos testes de analgesia ao toque da ferida cirúrgica, nenhuma das drogas proporcionou anulação da dor local primária.

Em estudo sobre analgesia pós-cirúrgica em gatas, avaliaram-se os resultados obtidos pela VAS e estudo de analgesia ao toque da ferida. 65 gatas submetidas à OSH eletiva foram avaliadas de forma aleatória, sendo testados os fármacos meloxicam e ácido tolfenâmico. Os autores concluíram que ambos possibilitam analgesia satisfatória por 24 horas e reduziram a dor local quanto ao toque da ferida (VIBORA et al. 2008).

A administração transmucosa oral e oral do meloxicam produziu perfis farmacocinéticos semelhantes em cães, sendo que para a via transmucosa o pico de absorção foi mais rápido (LEES et al. 2012).

2.10 Tramadol

O tramadol é um agente opióide atípico, cujo efeito analgésico deve-se a uma combinação de sua ação nos receptores opióides, principalmente μ e a um mecanismo não opióide, provavelmente relacionado com a inibição neuronal da recaptação de noradrenalina ou serotonina (TAYLOR, 1995; JAMES; HEIJKE; GORDON, 1996), sendo capaz de bloquear os impulsos na medula espinhal, por ação mista (FANTONI; CORTOPASSI, 2002). É praticamente desprovido de efeito deletério na função cardíaca ou de depressão respiratória; no entanto, tal efeito pode ser observado com emprego de doses elevadas (BARAKA et al., 1993). Graças à ausência de efeitos depressores sobre o sistema respiratório, seu uso é indicado após cirurgia ou trauma torácico e no controle da dor de grau leve a moderado, promovendo analgesia que dura em torno de seis horas (MASTROCINQUE; FANTONI, 2001). O tramadol é um opióide de ação mista, análogo da codeína, formado por uma mistura racêmica nas quais suas propriedades analgésicas são complementares e sinérgicas (BARAKA et al., 1993). O isômero-R estimula a liberação e recaptação de serotonina, e apresenta baixa afinidade por receptores μ . O isômero-L por sua vez inibe a recaptação da noradrenalina (RHODA LEE; McTAVISH; SORKIN, 1993). Desta forma, o tramadol bloqueia os impulsos nervosos e não pode ser totalmente revertido pela naloxona, mas pode ter o seu efeito minimizado por este antagonista, com menor incidência de efeitos adversos (KAYSER; BESSON; GUILBAUD, 1991).

O tramadol é biotransformado pelo fígado por desmetilação, por meio da isoenzima P-450 2D6 (CYP2D6) gerando um metabólito ativo, o O-desmeiltramadol (M1). A biotransformação hepática do tramadol resulta em vários metabólitos, porém

apenas um deles, o O-desmetil tramadol, (M1) apresenta propriedades analgésicas. Esse metabólito tem de 2 a 4 vezes a potência analgésica do composto padrão, além de afinidade de 4 a 200 vezes maior para o receptor μ (RHODA LEE; McTAVISH; SORKIN, 1993).

Kukanich e Papich (2004) verificaram, em cães, que após a administração de tramadol por via oral e intravenosa e do metabólito M1 por via intravenosa, a concentração plasmática média foi de $11,2 \pm 2,0$ mg/kg, sendo maior que a concentração reportada como analgésica no homem. Nesse mesmo estudo com a dose de 4,4 mg/kg por via intravenosa em cães, demonstrou-se que o tramadol possui meia-vida de aproximadamente 48 minutos. A farmacocinética do tramadol, de 4 mg/kg, por via retal em cães foi avaliada. O estudo demonstrou concentração plasmática do tramadol desde cinco minutos após administração até 10 horas, entretanto a concentração do metabólito M1 foi inexpressiva (GIORGI et al. 2009). Quando comparada a concentração do metabólito M1, após administração retal de 4 mg/kg e administração intravenosa na mesma dose, observaram-se maior concentração plasmática do metabólito M1 nos animais do grupo IV (GIORGI et al. 2009). Em experimento conduzido em crianças, Murthy et al. (2000) descreveram que após a sua administração peridural, este atinge concentração plasmática máxima e a meia vida de eliminação de 30 e 220 minutos, respectivamente. O tramadol já foi experimentado em diferentes espécies de animais, para avaliar a sua qualidade analgésica. Em equinos (NATALINI; ROBINSON, 2000), cães (GUEDES et al., 2002) e ratos (SALMAN et al., 2003) foi utilizado pela via peridural e demonstrou sua eficácia analgésica. No entanto, Campagnol et al. (2004) e Caldeira (2003) não encontraram melhora na qualidade e no tempo de analgesia pela via peridural, em seus estudos.

Um estudo realizado em cães demonstrou resultados analgésicos semelhantes, com a administração intravenosa de 2 mg/kg de tramadol e de 0,2 mg/kg de morfina para o tratamento da dor aguda pós cirúrgica (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003).

Resultados divergentes foram relatados por Kongara et al. (2010), que observaram efeitos antinociceptivos inferiores com a administração intravenosa de 3 mg/kg de tramadol em relação a 0,5 mg/kg de morfina pela mesma via.

O tramadol pode ser administrado pela via peridural, possuindo 1/30 da potência da morfina, apresentando um período de ação de aproximadamente nove horas (FANTONI; KRUMENERL; GALEGO, 2000). Campagnol et al., (2002) ao

associarem lidocaína ao tramadol, pela via peridural em cadelas, verificaram que tal associação não permitiu a realização de OSH.

Em outro estudo feito por Guedes et al. (2002), o tramadol (1,0 mg/kg) administrado no espaço peridural em cães anestesiados com halotano, e submetidos à substituição experimental do ligamento cruzado cranial, não alterou clinicamente as funções hemodinâmica e respiratória, produzindo analgesia trans-operatória adequada, que se estendeu por um período mínimo de 4 horas pós-operatórias. Segundo Natalini e Robinson, (2000) em um estudo sobre a utilização da morfina, alfentanil, butorfanol, tramadol, U50488H ou água estéril, administrados pela via peridural em cavalos submetidos a estímulos elétricos, o butorfanol não induziu mudança do comportamento dos animais, enquanto que a morfina e o tramadol promoveram significativa analgesia nos animais, sendo a duração da analgesia total de quatro e cinco horas para o tramadol e a morfina, respectivamente. Um estudo realizado em gatos por Cassu; Luna, (2003) comparando os efeitos da associação do tramadol (2,0 mg/kg) ou do butorfanol (0,04 mg/kg) à acepromazina (0,1 mg/kg) via IM, resultou em um efeito sedativo mais intenso nos animais tratados com butorfanol em relação ao tramadol. Diferentes doses de tramadol, 1, 2 e 4 mg/kg via intravenosa, foram avaliadas em cadelas submetidas à OSH. Os três tipos de tratamento proporcionaram analgesia semelhante, salvo na terceira hora de avaliação pós-operatória, momento em que as pacientes que receberam 4 mg/kg, obtiveram os menores escores de dor (PAOLOZZI, et al. 2011).

2.11 Cetamina

A cetamina, fármaco usado desde os anos 60, recentemente, tem sido utilizado como analgésico devido a sua ação de antagonismo pré e pós-sináptico dos receptores NMDA (BLONK et al., 2009). A cetamina é um derivado da fenciclidina e foi desenvolvida na tentativa de se obter um produto parecido com a fenciclidina, porém com período de recuperação mais curto e com menos efeitos simpatomiméticos (MARIETTA et al., 1977). A cetamina é quimicamente designada como 2-(O-clorofenil)-2-(metil-amino)-ciclo-hexanona.

A forma comercialmente utilizada é uma mistura racêmica balanceada de seus isômeros (+) e (-). Os isômeros ópticos têm fórmula estrutural e química semelhante e diferem apenas no arranjo do átomo de carbono quiral. Embora as

propriedades físicas sejam idênticas, apresentam a propriedade de desviar a luz polarizada em sentidos opostos e ocupam posições diferentes no espaço, diferindo nas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. O isômero (+) é aproximadamente três vezes mais potente como anestésico e duas a quatro vezes mais potente como analgésico, quando administrado pela via sistêmica (MARIETTA et al., 1977). A cetamina é distribuída comercialmente nas concentrações de 50 e 100 mg/mL. Atualmente, a fórmula convencional foi purificada, também disponível no mercado na forma do isômero S(+), de maior poder analgésico intra e pós-operatório, com menor incidência de efeitos alucinógenos (FANTONI; CORTOPASSI, 2008). O isômero S(+) parece ter maior afinidade de ligação aos receptores do tipo NMDA, também denominados receptores da fenciclidina, sendo eliminado mais rapidamente do que o isômero R(-), resultando em curta duração do efeito e recuperação mais rápida. Em testes de avaliação das relações analgésico-anestésicas dos diferentes isômeros da cetamina, verificou-se, porém, que o isômero S(+) foi duas a quatro vezes mais potentes, quando comparado ao isômero R(-) e a mistura racêmica, sem correlação com o bloqueio dos receptores do tipo NMDA (MARIETTA et al., 1977). O isômero S(+) tem potência analgésica, anestésica e hipnótica elevada, quando comparado às formulações R(-) ou racêmica. Doses equipotentes do isômero S(+) e do racemato parecem ter efeitos semelhantes sobre os parâmetros fisiológicos. Evidências sugerem que o isômero R(-) produz maior taxa de reações emergenciais de metabolismo.

Após rápida distribuição, a cetamina é biotransformada pelas enzimas microsossomais hepáticas. A principal via envolve a N-desmetilação com a formação da norcetamina (metabólito I), a qual é posteriormente hidroxilada em hidroxinorcetamina. Esses produtos são conjugados em derivados glicurônicos e excretados pela urina. A norcetamina tem aproximadamente 1/3 a 1/5 da potência da cetamina, podendo prolongar os efeitos da última, especialmente após doses repetidas ou em infusão contínua (FANTONI; CORTOPASSI, 2008).

A análise farmacocinética da cetamina S(+) pela via intravenosa na dose de 10mg/kg foi realizada através da cromatografia líquida de alta performance, (HPLC) em amostras plasmáticas de quatro fêmeas e um macho da raça beagle. Observou-se que a concentração máxima, cinco minutos após a aplicação, foi de 35,1 µg/mL, a meia vida de distribuição de 0,142 horas, a meia vida de eliminação de 3,70 horas, o clearance de 2,40 L/kg.h e o volume de distribuição de 9,70 L/kg (AMORIM et al, 2008)

Estudos mostraram que o glutamato, através de sua ação no receptor NMDA, desempenha um papel central e de extrema importância no desenvolvimento e na manutenção dos estados de hiperexcitabilidade central, traduzidos por hiperalgesia, alodinia e dor espontânea (DOMINO, 2010; VALADÃO, 2010).

A cetamina também bloqueia os receptores muscarínicos dos neurônios centrais e pode potencializar os efeitos inibitórios do ácido gama-amino-butírico (GABA). Bloqueia também o processo de transporte neuronal da serotonina, da dopamina e da noradrenalina, potencializando os efeitos dessas catecolaminas por bloquearem a recaptação desses neurotransmissores (DOMINO, 2010; VALADÃO, 2010).

As doses de cetamina necessárias para bloquear os receptores do tipo NMDA são consideravelmente, menores, do que aquelas necessárias para induzir anestesia cirúrgica, o que explica suas propriedades analgésicas mesmo em doses sub-anestésicas. É, pois, possível que o bloqueio dos receptores do tipo NMDA, em sinapses de medula espinhal, produzido pela cetamina, explique a redução dos reflexos nociceptivos (DOMINO, 2010; VALADÃO, 2010).

A cetamina tem despertado crescente interesse em razão de suas propriedades analgésicas, principalmente no período pós-operatório, produzindo analgesia quando administrada em doses subanestésicas (WAGNER et al., 2002). Essa ação é imputada ao efeito antagonista nos receptores NMDA na medula espinhal, os quais estão envolvidos na sensibilização e neuroplasticidade do sistema nervoso central (WU et al., 2000). Além disso, também atua em receptores opióides e muscarínicos (SEAR, 1996).

A administração de doses baixas de cetamina pela via intravenosa também parece produzir analgesia. A administração de $100 \mu\text{g.kg.min}^{-1}$ em cães reduziu a concentração alveolar mínima do sevoflurano (WILSON et al., 2008), além de manter estáveis os parâmetros hemodinâmicos em cães hipovolêmicos (HONSHO et al., 2004; DUQUE et al., 2005).

A utilização de cetamina no controle da dor pós-cirúrgica em cadelas submetidas a OSH, foi avaliada por Slingsby e Waterman-Pearson (2000). Por meio de estudo cego, empregando-se a escala visual analógica e limiar de dor ao toque da ferida, os investigadores compararam a dose de $2,5 \text{ mg/kg}$ via IM aplicada pré cirurgia no momento da indução anestésica, com a mesma dose de cetamina aplicada no pós cirúrgico, momento da extubação, e com grupo controle placebo. Os resultados mostraram ausência de hiperalgesia primária nos dois grupos tratados, e

escore de dor menor que o grupo placebo. Não foi necessária, a analgesia de resgate nos animais que receberam cetamina, ao contrario do grupo placebo. Os autores indicam a medicação pré-cirúrgica da cetamina em relação a sua utilização pós-cirúrgica.

Sarrau et al. (2007) avaliaram o efeito da infusão contínua de cetamina durante seis horas em cadelas submetidas à mastectomia. Como padrão de avaliação, foi utilizado o comportamento de ingestão de alimento no pós-operatório. O grupo de animais tratados com cetamina apresentou comportamento superior com maior disposição e ingestão de alimento, quando comparado com o grupo controle, que não foi medicado com cetamina no pós-operatório imediato. Experimento semelhante foi realizado por WAGNER et al. (2002) com administração de cetamina no trans e pós-cirúrgico de cães submetidos à amputação do membro torácico. Os resultados obtidos por comparação com grupo controle que recebeu solução salina como placebo, demonstraram melhor apetite, disposição e ausência de dor ao toque da ferida cirúrgica nos animais tratados com cetamina.

Pesquisadores avaliaram a analgesia pré-emptiva da cetamina racêmica e do seu isômero S + via peridural, usando modelo experimental incisional do coxim plantar de cães. Ambas as substâncias apresentaram poder analgésico, bloqueando o fenômeno de hiperalgesia primária. Os resultados foram obtidos pelo uso dos filamentos de von Frey e da planimetria. Os animais tratados com a formula racêmica da cetamina apresentaram duração do efeito analgésico, estatisticamente, superior ao grupo dos animais tratados com o isômero S + (DUQUE et al., 2004).

Em seres humanos, a cetamina em doses baixas foi testada no pós-operatório de cirurgias abdominais. O consumo de opióides no período pós-cirúrgico foi avaliado, comparando um grupo de pacientes que receberam opióides e cetamina com outro grupo que apenas recebeu opióides. O estudo revelou menor consumo de opióides no grupo tratado com cetamina. Além da menor utilização de opióides, o escore de dor da escala visual analógica foi significativamente menor nesse grupo. Observaram-se também menores complicações de náuseas e desorientação (ZAKINE et al, 2008).

Blonk et al. (2010) em revisão de literatura do uso oral da cetamina no controle da dor crônica em seres humanos, ressalta sua eficácia como analgésico e como opção nos casos de intolerância e ou ineficácia da utilização de opióides, anti-inflamatórios não esteróides e corticoides. Relata-se também a maior duração do efeito analgésico da cetamina, quando administrada por via oral em relação às vias

intravenosa, intramuscular e subcutânea. A justificativa para o aumento da duração do efeito é a maior concentração sérica da norcetamina após utilização por via oral.

A utilização da via oral para se ter absorção transmucosa da cetamina foi relatada por Moro e Módulo (2004). O estudo conduzido objetivou a normatização da pré medicação em infantes de modo não agressivo e que não causasse trauma para as crianças.

O uso da formulação de cetamina na dose de 50 mg, em formato de pirulito, proporcionou grau de sedação e analgesia satisfatórios em crianças, nas quais o acesso venoso foi realizado de forma tranquila e o processo de separação dos pais também foi considerado não traumatizante (CIOCA; CANAVEA, 1996).

Considerando a importância do tratamento da dor, por meio deste estudo se objetiva avaliar a eficácia da administração transmucosa oral da dipirona, tramadol, meloxicam e cetamina no controle da dor pós-cirúrgica em cadelas submetidas à OSH.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizadas 128 cadelas, sem raça definida, pesando entre nove e 13 quilos, submetidas à OSH eletiva, segundo o Programa de Controle de População de Cães, patrocinado pelo Hospital Veterinário da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Betim, o qual beneficia animais de ONGs sendo estes desprovidos de proprietários (protocolo número 0012-13 – Comissão de Ética e Bem estar Animal).

3.2 Protocolo anestésico para realização da OSH

A medicação pré-anestésica foi realizada com, xilazina¹ 2%, 0,5 mg/kg por via IM associada à morfina² na dose de 0,2 mg/kg por via IM, aplicadas na mesma seringa.

Foi providenciado acesso da veia cefálica direita com cateter³ 22 G e manutenção de fluidoterapia com solução de cloreto de sódio⁴ a 0,9%, em infusão calculada pela dose de 10 ml/kg/hora. Indução anestésica com propofol⁵ na dose de 2,0 a 4,0 mg/kg por via IV (intravenosa) observando-se perda de reflexos e permitindo intubação orotraqueal.

A manutenção anestésica foi feita com isoflurano⁶, diluído em oxigênio 100% pelo uso de vaporizador universal, em circuito com reinalação parcial de gases, utilizando-se para controle da profundidade anestésica os planos de Guedel.

3.3 Procedimento cirúrgico para a realização da OSH

Procedeu-se uma celiotomia retro-umbilical de oito centímetros desde um centímetro caudal à cicatriz umbilical, padronizada por meio de uma régua plástica de oito centímetros. O procedimento cirúrgico de OSH foi realizado com a técnica de três pinças (STONE, 1998). As ligaduras dos pedículos ovarianos e do

¹ Dopaser (cloridrato de xilazina 2%) – Hertape Calier – Brasil.

² Dimorf (Sulfato de morfina) – Cristália - Brasil

³ Cateter Angiocath BD – 22 G – SP - Brasil

⁴ Solução de Cloreto de Sódio 0.9% - Laboratório Sanobiol Ltda, São Paulo - SP.

⁵ Propovan (propofol 1%) – Cristália – Brasil.

⁶ Forane (isoflurano) – Abbott – Brasil

corpo uterino foram realizadas com fio poliglecaprone número 0 (zero)⁷ (STONE, 1998).

A celiorrafia foi procedida em três planos, com fio de náilon 3-0⁸, com agulha tri facetada em 3/8 de círculo. No primeiro plano de sutura empregaram-se pontos simples separados, os quais transpassaram a fáscia do músculo reto abdominal até o peritônio, iniciando-se com um ponto no meio da incisão e outros dois pontos distando cerca de três centímetros no sentido cranial e caudal ao ponto inicial. Para o segundo plano, realizou-se sutura contínua de Reverdin, abrangendo as fáscias do músculo reto abdominal, porém sem envolver o peritônio com oito passagens de fio cirúrgico, ancorado na tela subcutânea, intervalados em um centímetro. A redução de espaço morto deu-se com sutura simples contínua tipo “U” com intervalo de um centímetro entre cada passagem da agulha, contabilizando-se um total de oito passagens. A dermorráfia foi realizada com pontos simples separados, com o mesmo fio de náilon 3-0, perfazendo um total de oito pontos.

Ao final do procedimento cirúrgico as cadelas foram tratadas com enrofloxacin⁹ via subcutânea (SC) na dose de 5 mg/kg. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

3.4 Grupos e tratamentos

Os animais foram distribuídos em quatro grupos de 20 cadelas que receberam medicação analgésica transmucosa oral e foram denominados grupos: Grupo GKO (cetamina¹⁰ - 2 mg/kg); Grupo GTO (tramadol¹¹ - 2 mg/kg); Grupo GDO (dipirona¹² - 30 mg/kg) e o grupo GMO (meloxicam¹³ - 0,2 mg/kg). Outros quatro grupos com 12 cadelas cada, receberam por via intravenosa doses iguais de cetamina, tramadol, dipirona e meloxicam e foram denominados de grupos intravenosos (GKI, GTI, GDI e GMI).

Subsequentemente, ao início da celiorrafia os analgésicos foram administrados por via intravenosa (GKI, GTI, GDI e GMI). Para os grupos GKO, GTO, GDO e

⁷ Carprofyl 0 – Ethicon – São José dos Campos – SP - Brasil

⁸ Náilon Preto Monofilamento 3-0 – Biosut – Belo Horizonte –MG - Brasil

⁹ Baytril Injetável 10% - Bayer S.A. São Paulo - Brasil

¹⁰ Vetaset (cloridrato de cetamina 10 %) Fortdodge - Brasil

¹¹ Tramadol (cloridrato de tramadol 100mg/2mL) União Química - Brasil

¹² Dipirona Sódica 500mg/mL – Nova Química - Brasil

¹³ Maxicam 0,2% (meloxicam) Ouro Fino – Ribeirão Preto – SP- Brasil

GMO os fármacos foram instilados na mucosa vestibular superior direita e esquerda tendo como referência os dentes: terceiro e quarto pré-molares superiores, de forma lenta, nas doses anteriormente discriminadas para os grupos de tratamentos. O volume instilado na mucosa vestibular foi padronizado em um mililitro (1 mL), através da adição de água destilada ao fármaco, quando necessário, para compor o volume de 1mL. O período de tempo (em minutos) decorrido do início da instilação do fármaco aos primeiros sinais de recuperação anestésica, delimitado pela extubação devido à recuperação do reflexo de deglutição, foi cronometrado e anotado.

As cadelas dos grupos GKI, GTI, GDI e GMI receberam, por via intravenosa, os mesmos fármacos nas doses acima discriminadas subsequentemente ao início da celiorrafia.

Os fármacos utilizados tanto pela via transmucosa oral como pela via intravenosa, são provenientes do mesmo produto comercial.

3.5 Avaliação da dor

As avaliações foram realizadas por dois indivíduos, alunos do último período do curso de medicina veterinária da Universidade Católica de Minas Gerais, previamente treinados com a escala proposta para este estudo. Os dois avaliadores foram treinados, pelo autor deste trabalho, mediante explanação oral da técnica de avaliação utilizada neste estudo e através de prática em cães de propriedade da universidade (PUC – Betim) utilizados nas aulas de semiologia.

A medicação analgésica de resgate foi estabelecida para ser utilizada quando qualquer paciente do estudo apresentasse alteração de comportamento ou fisiológico que impossibilitasse a realização do teste proposto. Para medicação de resgate instituiu-se o fármaco metadona¹⁴ por via IM, na dose de 0,5 mg/kg.

Foi proposto um estudo cego de avaliação, onde os avaliadores não tinham conhecimento do fármaco testado. As pacientes foram avaliadas em seis momentos: pré-operatório (PO), cerca de uma hora antes do início da preparação para a cirurgia. Pós-cirúrgico, uma hora pós-cirúrgico, três, seis, 12 e 24 horas pós-cirúrgico. Os momentos foram denominados de PO, M1h, M3h, M6h, M12h e M24h, respectivamente.

¹⁴ Metadom – (metadona 10mg/ml) – Cristália Prod. Químicos e Farmaceuticos, Itapira – SP - Brasil

Para diminuir o estresse das pacientes, quanto à mudança de ambiente, todas foram admitidas 24 horas antes do dia da intervenção cirúrgica, sendo manipuladas pelos observadores. Receberam alimento comercial e água. Para mimetizar o processo de avaliação pós-cirúrgico as pacientes foram soltas no pátio de cimento. Observaram-se então os atos fisiológicos de defecar e urinar.

Os parâmetros fisiológicos avaliados foram frequência cardíaca (FC), pela ausculta indireta; frequência respiratória (FR), pela observação direta dos movimentos respiratórios, temperatura retal (TR), pela colocação de termômetro digital na ampola retal; e avaliação do diâmetro pupilar (DP), por observação direta. Para avaliação do diâmetro pupilar, foi estabelecida como padrão a iluminação obtida com lâmpada fluorescente da sala de recuperação.

Quanto à avaliação comportamental subjetiva, estabeleceu-se o conceito de receptividade. Este conceito foi dividido em três tipos:

Receptividade geral

A receptividade geral (RG) conceitua a relação entre a paciente e o observador, no que diz respeito ao seu comportamento geral, quando o observador inicia a avaliação, obtendo a atenção do animal chamando-o pelo nome, iniciando contato pelo toque na face, pescoço, costado e indo em direção à região abdominal. Considera-se a receptividade positiva (RG +) quando a paciente atenta pelo chamar do seu nome permanece na mesma posição ou caminha em direção ao avaliador, demonstra-se tranquila com movimentos de abanar a cauda e permite o toque suave da face, costado, flanco e região abdominal ventral. A receptividade negativa (RG -) caracteriza-se pela indiferença da paciente quando chamada pelo nome, esconder-se do avaliador, não permitir que seja tocada mesmo que suavemente.

Receptividade à palpação abdominal

A receptividade à palpação abdominal (RPA) refere-se ao exame do abdômen da paciente por palpação e compressão, com as duas mãos, logo após a última costela em direção caudal aos ossos do íleo. A definição de palpação abdominal, em termos da força aplicada, refere-se à compressão com as duas

mãos na tentativa de tatear órgãos abdominais palpáveis, por exemplo alças intestinais, bexiga e baço.

A RPA positiva (RPA +) caracteriza-se pela indiferença da paciente à palpação do abdômen, não apresentado sinais de desconforto, tais como rosnar, tentar morder, latir, contrair o abdômen, fugir da presença do avaliador, olhar em direção ao abdômen.

A RPA negativa (RPA -) caracteriza-se pela ocorrência comportamental: rosnar, tentar morder, latir, contrair o abdômen, fugir da presença do avaliador, olhar em direção ao abdômen.

Receptividade à palpação da ferida cirúrgica.

A receptividade à palpação da ferida (RPF) é avaliada pelo toque da ferida cirúrgica com os dedos polegar e indicador, ao longo da mesma de forma paralela à sutura. A força aplicada pelo avaliador deve ser a de tentar aproximar o dedo indicador ao dedo polegar.

A RPF positiva (RPF +) caracteriza-se pela indiferença da paciente ao toque da ferida, não apresentado sinais de desconforto, tais como rosnar, tentar morder, latir, contrair o abdômen, fugir da presença do avaliador, olhar em direção ao abdômen.

A RPF negativa (RPF -) caracteriza-se pela manifestação de quaisquer dos sinais acima descritos.

A deambulação, a ingestão de ração e ou água, o ato de defecar e ou urinar também foram avaliados em cada um dos tempos. As pacientes eram soltas em pátio de cimento por cerca de dez minutos.

Durante cada momento de avaliação, uma paciente por vez é liberada da gaiola e solta em pátio de piso de cimento, durante 10 minutos. Estimula-se a paciente pelo chamar do nome quando se avalia a deambulação. A resposta positiva caracteriza-se pelo andar espontâneo, de forma normal para espécie, não sendo aceitável o andar com postura arqueada da coluna.

A resposta negativa para deambulação caracteriza-se pela relutância em andar ou andar com postura arqueada da coluna, ou ambos.

Neste período de dez minutos observaram-se os atos de defecar, urinar ou ambos. Sendo considerada resposta positiva, urinar ou defecar ou ambos e negativa a ausência destes.

A ingestão de água e ração foi avaliada mediante a apresentação de um vasilhame contendo água em temperatura ambiente e outro vasilhame com ração comercial hidratada. Os vasilhames eram dispostos no início do período de avaliação de dez minutos. Caracteriza-se como resposta positiva a ingestão de água ou ração ou ambos, e negativa a não ingestão.

Os parâmetros objetivos e de comportamento foram avaliados em conjunto, por meio de ficha individual para cada paciente de acordo com o Quadro 1, o qual permite a avaliação em todos os momentos propostos pelo estudo.

Quadro 1 - Ficha padrão para o registro dos dados dos parâmetros fisiológicos e comportamentais nos momentos pré e pós-operatório da OSH em cadelas.

FICHA DE AVALIAÇÃO DA DOR APÓS OSH					Data:	
Nome:						Peso:
			MOMENTOS (horas)			
PARAMETROS	PRE	1	3	6	12	24
FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)						
FREQUENCIA RESPIRATÓRIA (mpm)						
TEMPERATURA RETAL (Graus Celsius)						
DIAMETRO DA PUPILA (Midríase/Miose)						
RECEPTIVIDADE GERAL (Sim ou Não)						
RECEPTIVIDADE A PALPAÇÃO ABDOMINAL (Sim ou Não)						
RECEPTIVIDADE A PALPAÇÃO DA FERIDA (Sim ou Não)						
DEAMBULAÇÃO (Sim ou Não)						
INGESTÃO de Alimentos E OU ÁGUA (Sim ou Não)						
PRODUÇÃO de FEZES E/OU URINA (Sim ou Não)						

O Quadro 2, apresenta a correspondência do escore aplicado ao tipo da resposta obtida no Quadro 1. Desta forma o escore total pode variar de zero até 30 pontos. Sendo o zero, o escore de conforto e ausência de dor e 30 o escore representante da dor máxima ou maior dor possível.

Quadro 2 - Quantificação das respostas obtidas para compor os escores de avaliação da dor pós-cirúrgica em OSH de cadelas (adaptado de COLANTINO, 2013)

PARÂMETRO AVALIADO	EQUIVALÊNCIA DA RESPOSTA OBTIDA	SIM	NÃO
Frequência Cardíaca – até 120 BPM = SIM NÃO	maior que 120 BPM =	0	2
Frequência Respiratória – até 44 MRM = SIM NÃO	maior que 44 MRM =	0	1
Temperatura Retal até 38,5 = SIM	maior que 38,5 = NÃO	0	1
Diâmetro Pupilar MIOSE = SIM	MIDRIASE = NÃO	0	1
Receptividade Geral (SIM OU NÃO)		0	10
Receptividade a Palpação Abdominal (SIM OU NÃO)		0	5
Receptividade a Palpação da Ferida (SIM OU NÃO)		0	2
Deambulação (SIM OU NÃO)		0	3
Ingestão de Alimentos e/ou Água (SIM OU NÃO)		0	3
Produção de Fezes e/ou Urina (SIM OU NÃO)		0	2
PONTUAÇÃO TOTAL		0	30

3.6 Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas através de médias, desvios padrão, mínimo, máximo e quartis. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparação de proporções, entre grupos de medicação, para as variáveis categóricas no tempo pré-cirurgia. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar médias de variáveis contínuas, entre grupos de medicação no tempo pré- cirurgia. O modelo de equações de estimação generalizadas (GEE) foi utilizado para modelar o comportamento médio do escore de dor e para estimar o efeito do tempo e do grupo de medicação na média do escore de dor. Os efeitos foram considerados significativos ao nível de 5% de significância. Todas as análises foram realizadas com o software R versão 3.0.1. O modelo de equações de estimação generalizadas (GEE) é usado para estimar os parâmetros de um modelo linear generalizado com uma possível correlação entre as respostas.

Os modelos GEE pertencem a uma classe de técnicas de regressão semiparamétricas, pois eles dependem apenas da especificação da resposta média e da estrutura de variância e covariância. Eles são uma alternativa para os modelos lineares generalizados mistos, que é mais sensível à especificação da estrutura de variância. São comumente usados em estudos longitudinais

(medidas repetidas no tempo), pois podem lidar com muitos tipos de dependência desmedida entre as respostas.

4. RESULTADOS

Todas as cadelas tiveram comportamento sociável e baixa agressividade no momento de adaptação ao novo ambiente, ou seja, 24 horas antes do procedimento cirúrgico sem alterações no período pré-operatório imediato e, na primeira avaliação pós operatória (M1h).

O tempo médio de cirurgia foi de 17 minutos e 30 segundos. A aplicação da técnica para se proceder a OSH, descrita por Stone (1998), mostrou-se de fácil realização.

A administração transmucosa oral ou intravenosa dos fármacos analgésicos foi realizada sem qualquer resistência ou manifestação de rejeição, pois os animais estavam ainda sob anestesia geral inalatória, a qual foi interrompida justamente após a concretização da instilação ou da injeção intravenosa. A recuperação anestésica, mensurada a partir do momento em que se instilavam os fármacos analgésicos na mucosa oral (vestibular) ou intravenosa ocorreu, em média, com oito minutos e 40 segundos e foi considerada suficiente para que não ocorresse rejeição aos fármacos instilados na mucosa vestibular, como por exemplo salivação ou mesmo sialorréia.

Os avaliadores não questionaram ou apresentaram quaisquer dúvidas no preenchimento dos quadros 1 e 2.

Todas as cadelas dos grupos que receberam os analgésicos via oral, (GKO, GTO, GDO e GMO) mantiveram padrões de comportamento considerados adequados, para o período de 24 horas após procedimento de OSH, o que tornou dispensável a utilização da analgesia de resgate. O mesmo foi constatado com todas as cadelas de GTI, GDI e GMI.

As cadelas do GKI (100%) apresentaram alteração de comportamento que justificou a utilização da analgesia resgate durante o período pós-operatório (M6h).

As variações observadas na frequência cardíaca, dos animais dos GKO, GDO, GTO e GMO registradas nos momentos de avaliação pós-cirúrgica, estão representadas na figura 1.

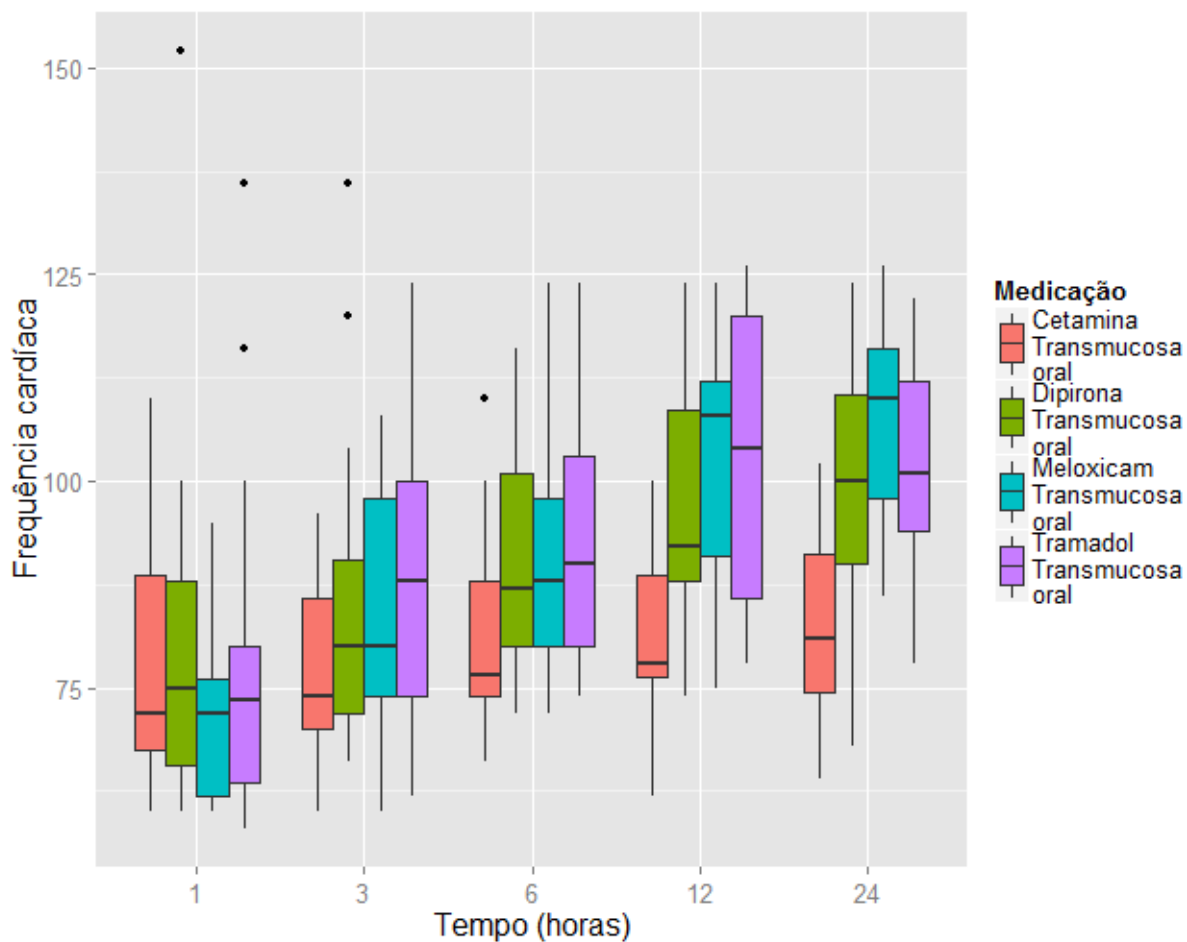


Figura 1 – Variações da frequência cardíaca (medianas e quartis) por grupo (GKO, GTO, GDO e GMO) de 80 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).

Os valores dos parâmetros FC e FR foram calculados utilizando-se a média dos valores da FC e FR para cães com peso entre nove e 13 quilos, utilizados neste estudo. Assim, o valor padrão de 120 BPM foi inferido do valor médio de FC, (80 BPM, acrescido de 50%, ou seja, 40 BPM). O valor padrão estimado de FR em 44 MRM também foi obtido somando-se 50 % ao valor médio da FR observado com base no estudo de Colantino (2013).

As variações observadas na frequência cardíaca, dos animais dos GKI, GDI, GTI e GMI registradas nos momentos de avaliação pós-cirúrgica, estão representadas na figura 2. Foi detectada alteração do padrão da FC de GKI em M6h, o qual foi interpretado pelos avaliadores juntamente com as alterações de comportamento como quadro clínico de dor, sendo neste momento utilizada a analgesia resgate para todas as cadelas de GKI.

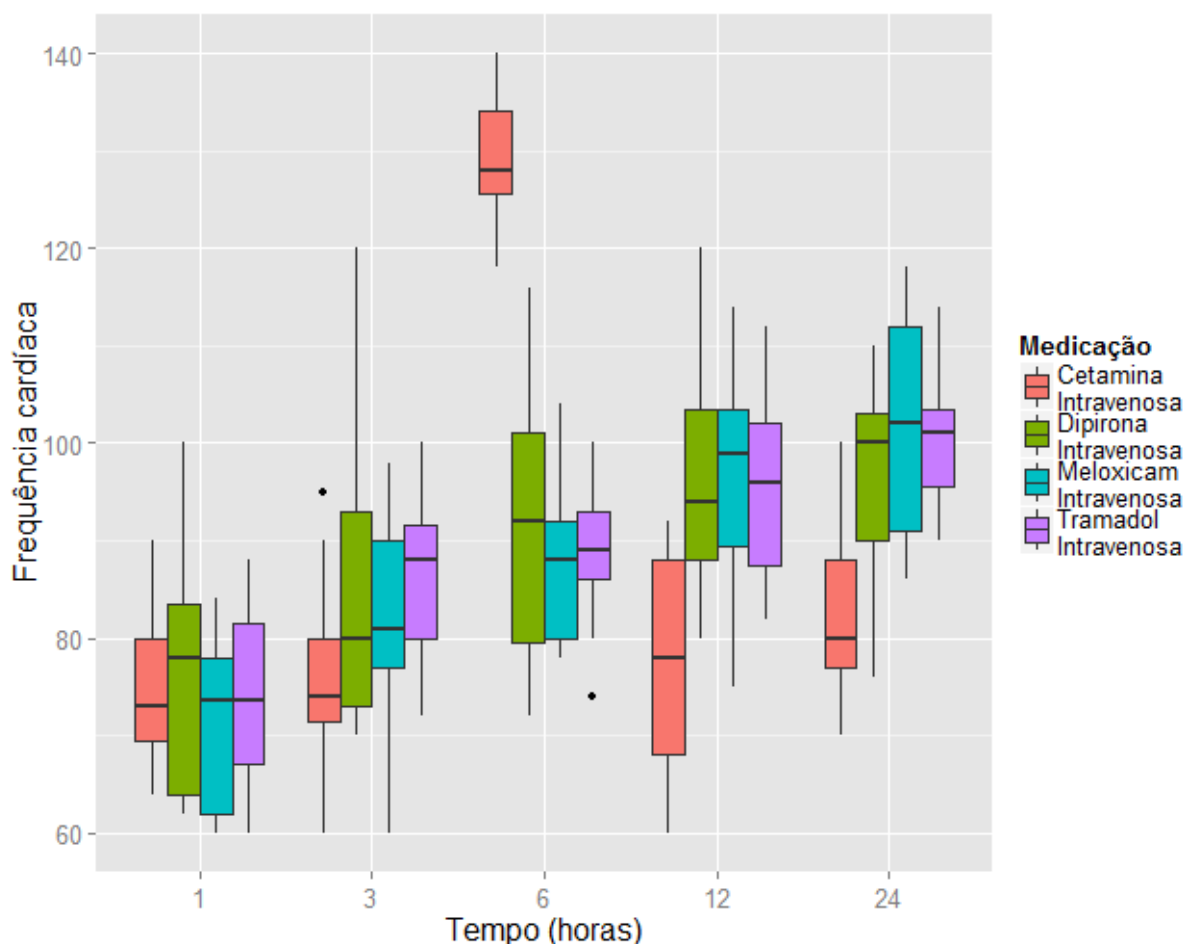


Figura 2 – Variações da frequência cardíaca (medianas e quartis) por grupo (GKI, GTI, GDI e GMI) de 48 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).

As variações da FC de todas as cadelas (100%) do grupo GKO permaneceram dentro dos valores de normalidade segundo a escala proposta para este estudo (<120 bpm) durante toda avaliação, mantendo-se estáveis em comparação aos valores de FC obtidos durante a avaliação pré-cirúrgica.

As variações da FC das cadelas do grupo GTO foram maiores do que o valor considerado normal adotado para este estudo, por até 12 horas. Cinco cadelas exibiram valores de FC maiores do que 120 bpm (uma em M1 = 136 bpm); duas pacientes em M6h (122 e 124 bpm) e outras duas em M12h (122 e 126 bpm).

Somente uma cadela do GDO apresentou FC de 152 bpm e 136 bpm nos momentos M1h e M2h respectivamente. As demais obtiveram escores menores que 120 bpm, em todos os períodos de avaliação pós-operatória.

Todas as cadelas do grupo GMO apresentaram FC no padrão de normalidade, da escala proposta nos momentos M1h e M3h. No decorrer das avaliações, apenas uma cadela apresentou FC maior que 120 bpm em M6h e M12h (124 bpm) e outras duas em M24h (124 e 126 bpm).

A tabela 1 apresenta os valores médios da FC e desvio padrão dos grupos GKO, GTO, GDO, e GMO e a tabela 2 os valores médios de FC e desvio padrão dos grupos GKI, GTI, GDI e GMI.

Tabela 1 - Valores médios da FC (desvio padrão), por grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO) ao longo dos períodos de avaliação (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

Momento	Cetamina Transmucosa oral	Dipirona Transmucosa oral	Meloxicam Transmucosa oral	Tramadol Transmucosa oral
PO	85 ± 14	106 ± 16	108 ± 19	105 ± 15
1h	78 ± 14	80 ± 21	72 ± 9	78 ± 20
3h	77 ± 11	85 ± 18	84 ± 14	90 ± 17
6h	81 ± 11	91 ± 14	90 ± 12	94 ± 16
12h	81 ± 10	97 ± 14	102 ± 14	102 ± 17
24h	83 ± 11	100 ± 13	108 ± 11	103 ± 12

Tabela 2 - Valores médios da FC (desvio padrão), por grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI) ao longo dos períodos de avaliação (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

Momento	Cetamina Intravenosa	Dipirona Intravenosa	Meloxicam Intravenosa	Tramadol Intravenosa
PO	86 ± 7	102 ± 8	99 ± 11	95 ± 7
1h	74 ± 7	77 ± 13	72 ± 8	74 ± 10
3h	77 ± 10	85 ± 15	82 ± 11	86 ± 10
6h	130 ± 6	92 ± 14	89 ± 8	87 ± 8
12h	78 ± 10	97 ± 12	98 ± 11	96 ± 10
24h	82 ± 9	98 ± 10	102 ± 12	101 ± 8

Os valores mesurados da FR, nos oito grupos avaliados, ao longo de período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h, M24h) estão representados em diagrama de caixa na Figura 3 e Figura 4.

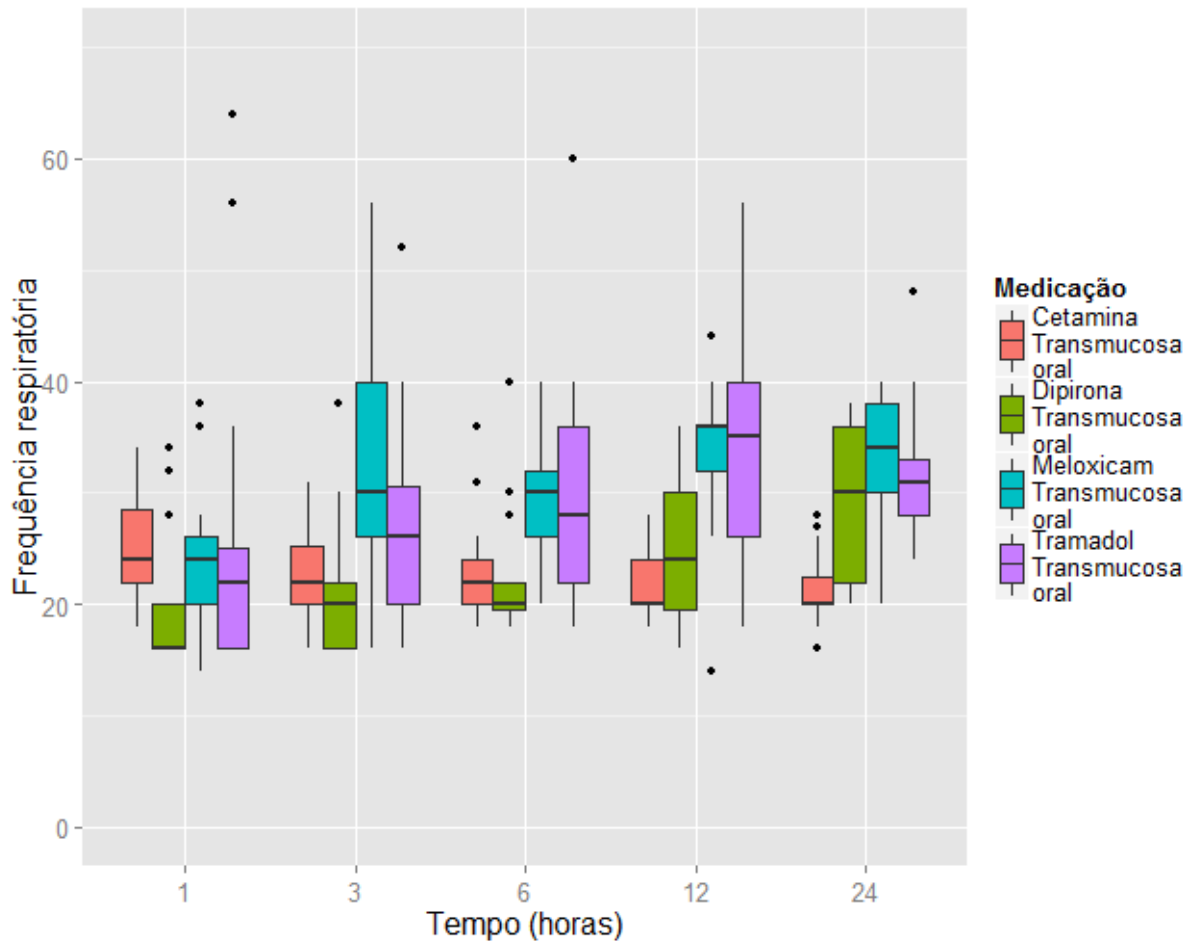


Figura 3 – Variações da frequência respiratória (medianas e quartis) por grupo (GKO, GTO, GDO e GMO) de 80 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).

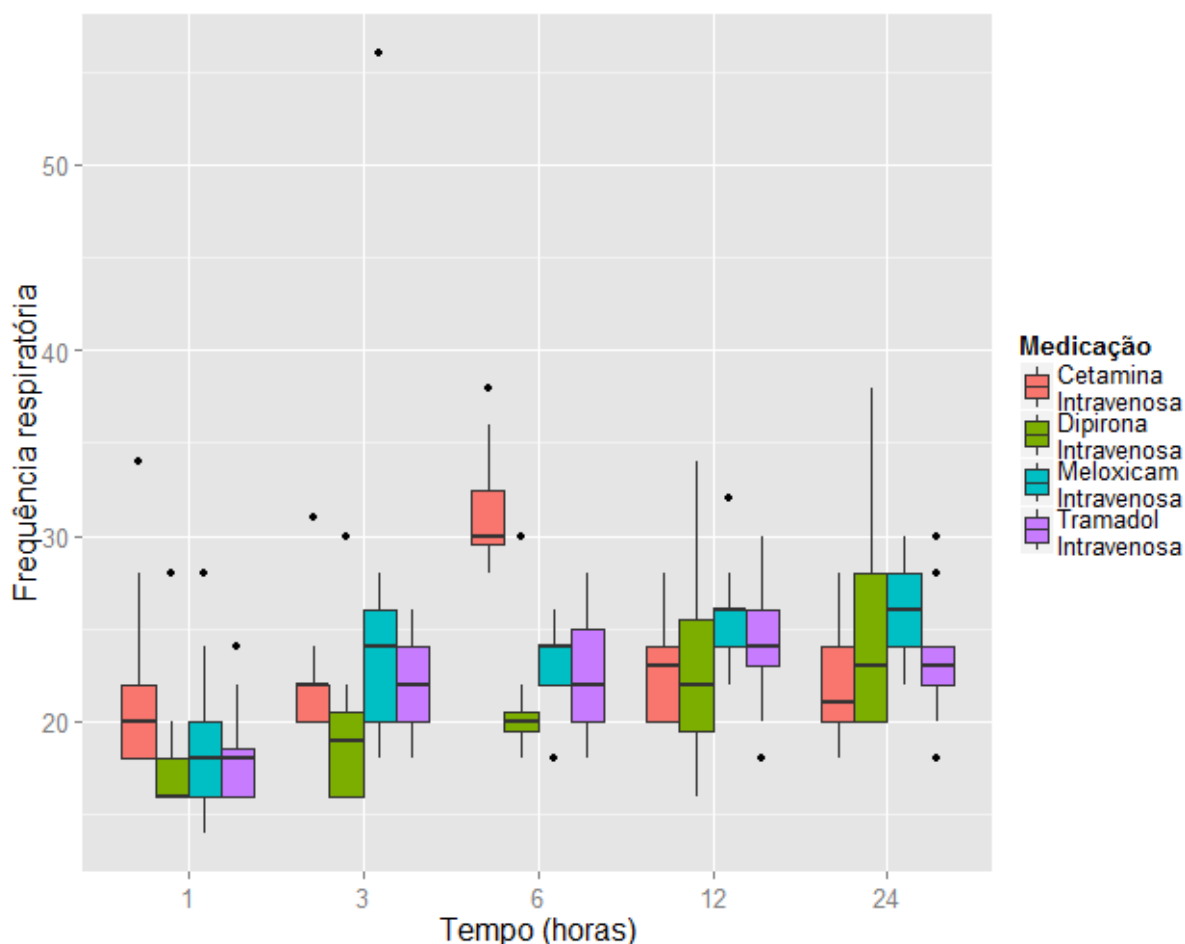


Figura 4 – Variações da frequência respiratória (medianas e quartis) por grupo (GKI, GTI, GDI e GMI) de 48 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).

O grupo GKO não apresentou alteração da FR (FR maior que 44 mrm), durante o período de avaliação pós-cirúrgica (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

A FR dos animais do grupo GTO apresentou-se alterada em seis das 20 cadelas avaliadas. Uma paciente apresentou FR acima de 44 mrm em todos os momentos avaliados, outras duas em M1h e outras três em M12h. A paciente que apresentou alteração durante todos os momentos, apesar de dócil, já apresentava quadro de taquipnéia no período de adaptação e na avaliação pré-cirúrgica, prejudicando assim a validade deste parâmetro na formação do escore de dor.

Quanto à observação e avaliação da frequência respiratória, no grupo GDO, 100% das pacientes apresentaram escore de FR menor que 44 mrm, sendo este parâmetro indicativo de escore zero na formatação do quadro de avaliação de dor utilizado neste estudo. Este mesmo padrão da FR ao longo das 24 horas

de observação das pacientes foi observado no grupo GMO, salvo uma paciente que apresentou em M3h, FR maior que 44 mrm.

Dos grupos de cadelas que receberam tratamento intravenoso, o GKI, em M6h, apresentou alteração da FR, que pode ser observado na figura 4. Apesar da FR não apresentar valores acima de 44 MRM, quando se compara a disposição dos diagramas de caixa no gráfico, em relação aos outros grupos, este se apresenta em destaque, bem como o valor médio de FR em M6h para GKI, na tabela 4.

As tabelas 3 e 4 apresentam os valores médios da FR e desvio padrão dos grupos (GKO, GTO, GDO, GMO) e (GKI, GTI, GDI, GMI) respectivamente.

Tabela 3 - Valores médios da FR (desvio padrão), por grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO) ao longo dos períodos de avaliação (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

Momento	Cetamina Transmucosa oral	Dipirona Transmucosa oral	Meloxicam Transmucosa oral	Tramadol Transmucosa oral
PO	21 ± 4	32 ± 9	34 ± 5	40 ± 12
1h	25 ± 5	19 ± 6	24 ± 6	32 ± 30
3h	23 ± 3	21 ± 7	32 ± 10	27 ± 9
6h	23 ± 4	23 ± 7	30 ± 5	29 ± 10
12h	22 ± 3	25 ± 7	34 ± 6	33 ± 10
24h	21 ± 3	30 ± 7	33 ± 5	32 ± 6

Tabela 4 - Valores médios da FR (desvio padrão), por grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI) ao longo dos períodos de avaliação (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

Momento	Cetamina Intravenosa	Dipirona Intravenosa	Meloxicam Intravenosa	Tramadol Intravenosa
PO	20 ± 2	24 ± 8	22 ± 3	23 ± 2
1h	21 ± 5	18 ± 4	19 ± 4	18 ± 3
3h	22 ± 3	19 ± 4	26 ± 10	22 ± 2
6h	31 ± 3	21 ± 3	23 ± 2	23 ± 4
12h	23 ± 2	23 ± 6	26 ± 2	24 ± 3
24h	22 ± 3	25 ± 6	26 ± 2	23 ± 3

Os valores medidos da TR, nos quatro grupos avaliados, (GKO, GTO, GDO, GMO) ao longo de período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h, M24h) estão representados em diagrama de caixa na Figura 5.

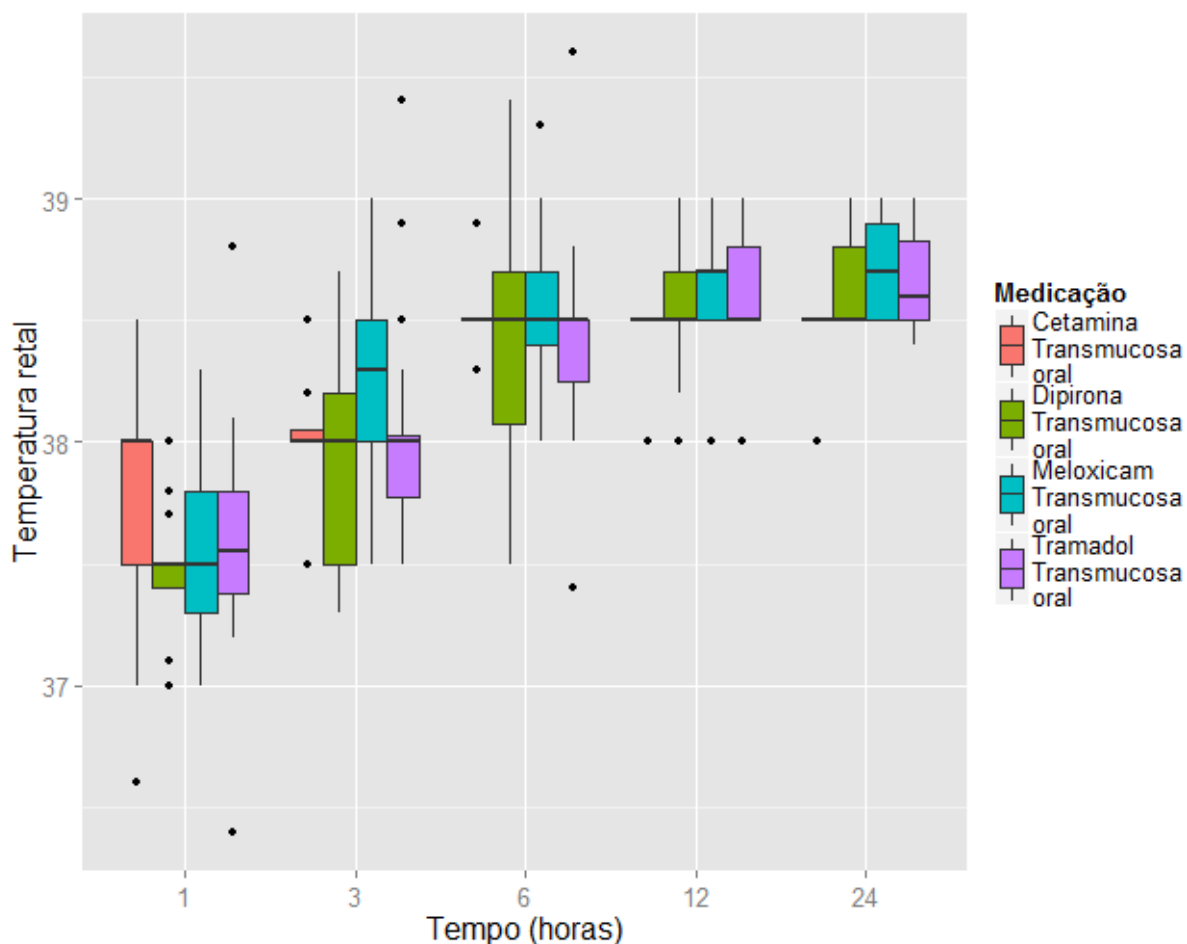


Figura 5 – Variações da temperatura retal (medianas e quartis) por grupo (GKO, GTO, GDO e GMO) de 80 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).

Os valores medidos da TR, nos quatro grupos avaliados, (GKI, GTI, GDI, GMI) ao longo de período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h, M24h) estão representados em diagrama de caixa na Figura 6.

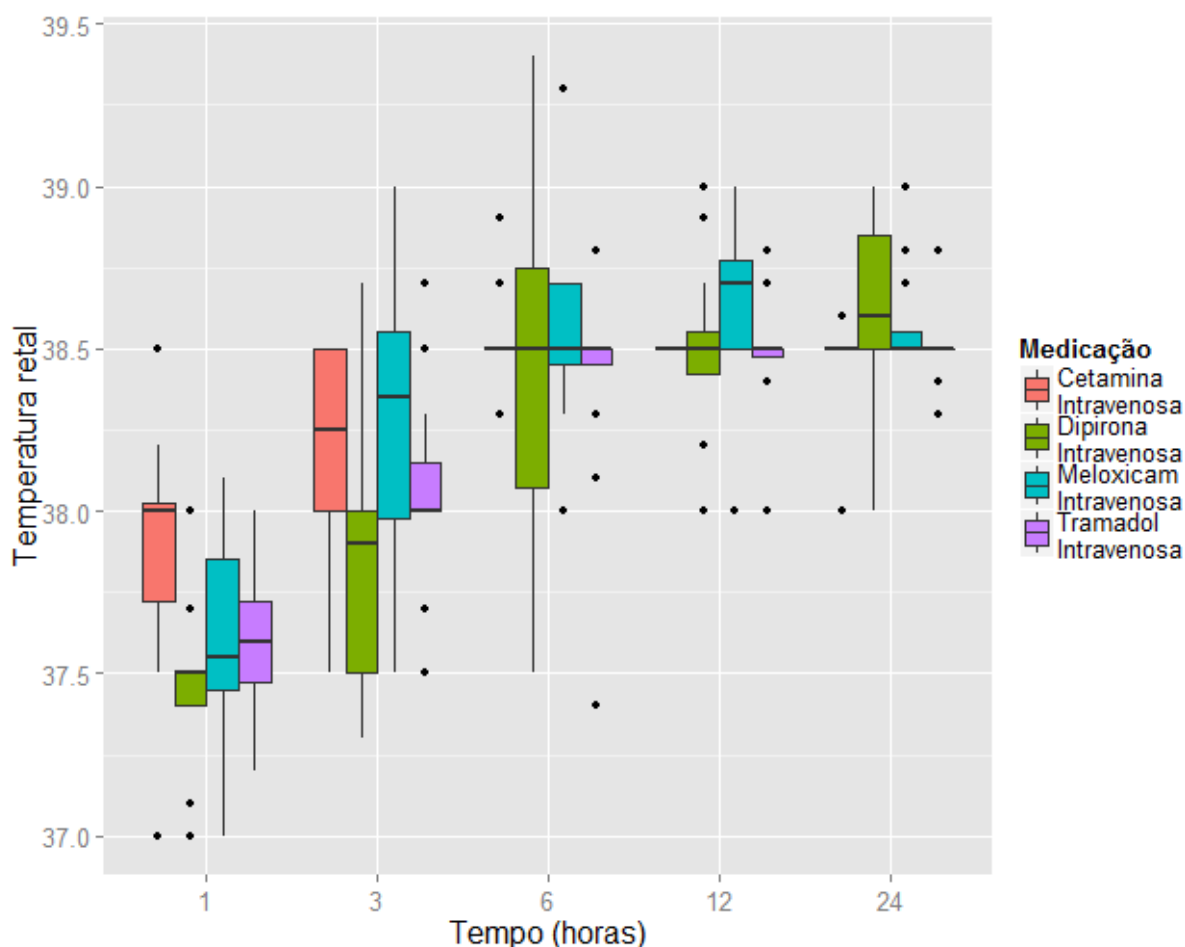


Figura 6 – Variações da temperatura retal (medianas e quartis) por grupo (GKI, GTI, GDI e GMI) de 48 cadelas submetidas à OSH eletiva, ao longo de um período de avaliação pós-cirúrgico de 24 horas (M1h, M3h, M6h, M12h e M 24h).

O grupo GKO não apresentou alteração da TR, durante o período de avaliação pós-cirúrgica.

O parâmetro TR do grupo GTO, revelou alteração considerada positiva (acima de 38,5° C) em 16 cadelas, ocorrendo principalmente nos momentos M12h e M24h.

As pacientes do grupo GDO, obtiveram valores da TR, inferiores a 38,5° C, nos momentos M1h e M3h. Nas avaliações de M6h, M12h e M24h, verificou-se uma frequência de 25% das cadelas com valores acima de 38,5° C.

Os valores aferidos da TR para as pacientes de GMO estiveram abaixo de 38,5° C em M1h para todas as pacientes do grupo. Nos momentos M3h, M6h, M12h e M24h foram averiguados valores acima de 38,5° C para cinco, oito, 12 e 11 cadelas respectivamente.

As tabelas 5 e 6 apresentam os valores médios da TR e desvio padrão dos grupos (GKO, GTO, GDO, GMO) e (GKI, GTI, GDI, GMI) respectivamente.

Tabela 5 - Valores médios da TC (desvio padrão), por grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO) ao longo dos períodos de avaliação (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

Momento	Cetamina Transmucosa oral	Dipirona Transmucosa oral	Meloxicam Transmucosa oral	Tramadol Transmucosa oral
PO	38,40 ± 0,26	38,75 ± 0,41	38,51 ± 0,39	38,81 ± 0,39
1h	37,81 ± 0,43	37,45 ± 0,3	37,57 ± 0,36	37,6 ± 0,47
3h	38,03 ± 0,3	37,94 ± 0,41	38,28 ± 0,43	38,03 ± 0,46
6h	38,51 ± 0,1	38,45 ± 0,42	38,55 ± 0,35	38,41 ± 0,42
12h	38,48 ± 0,11	38,52 ± 0,3	38,62 ± 0,27	38,59 ± 0,29
24h	38,48 ± 0,11	38,66 ± 0,2	38,71 ± 0,22	38,68 ± 0,21

Tabela 6 - Valores médios da TC (desvio padrão), por grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI) ao longo dos períodos de avaliação (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

Momento	Cetamina Intravenosa	Dipirona Intravenosa	Meloxicam Intravenosa	Tramadol Intravenosa
PO	38,35 ± 0,23	38,64 ± 0,25	38,23 ± 0,25	38,38 ± 0,17
1h	37,88 ± 0,39	37,44 ± 0,29	37,59 ± 0,37	37,58 ± 0,22
3h	38,20 ± 0,31	37,84 ± 0,39	38,27 ± 0,45	38,07 ± 0,32
6h	38,53 ± 0,14	38,46 ± 0,51	38,58 ± 0,41	38,38 ± 0,35
12h	38,50 ± 0	38,48 ± 0,31	38,65 ± 0,28	38,45 ± 0,24
24h	38,47 ± 0,15	38,65 ± 0,29	38,58 ± 0,16	38,50 ± 0,11

Os grupos medicados pela via intravenosa obtiveram um comportamento gráfico e estatístico semelhante aos grupos transmucosa oral. Observou-se uma tendência da diminuição da temperatura retal na primeira hora pós-cirúrgica seguido de elevação da mesma ao longo dos períodos de observação.

A frequência da resposta para midríase (MID) ou miose (MIO), nos quatro grupos avaliados, (GKO, GTO, GDO e GMO) está ilustrada na Figura 7.

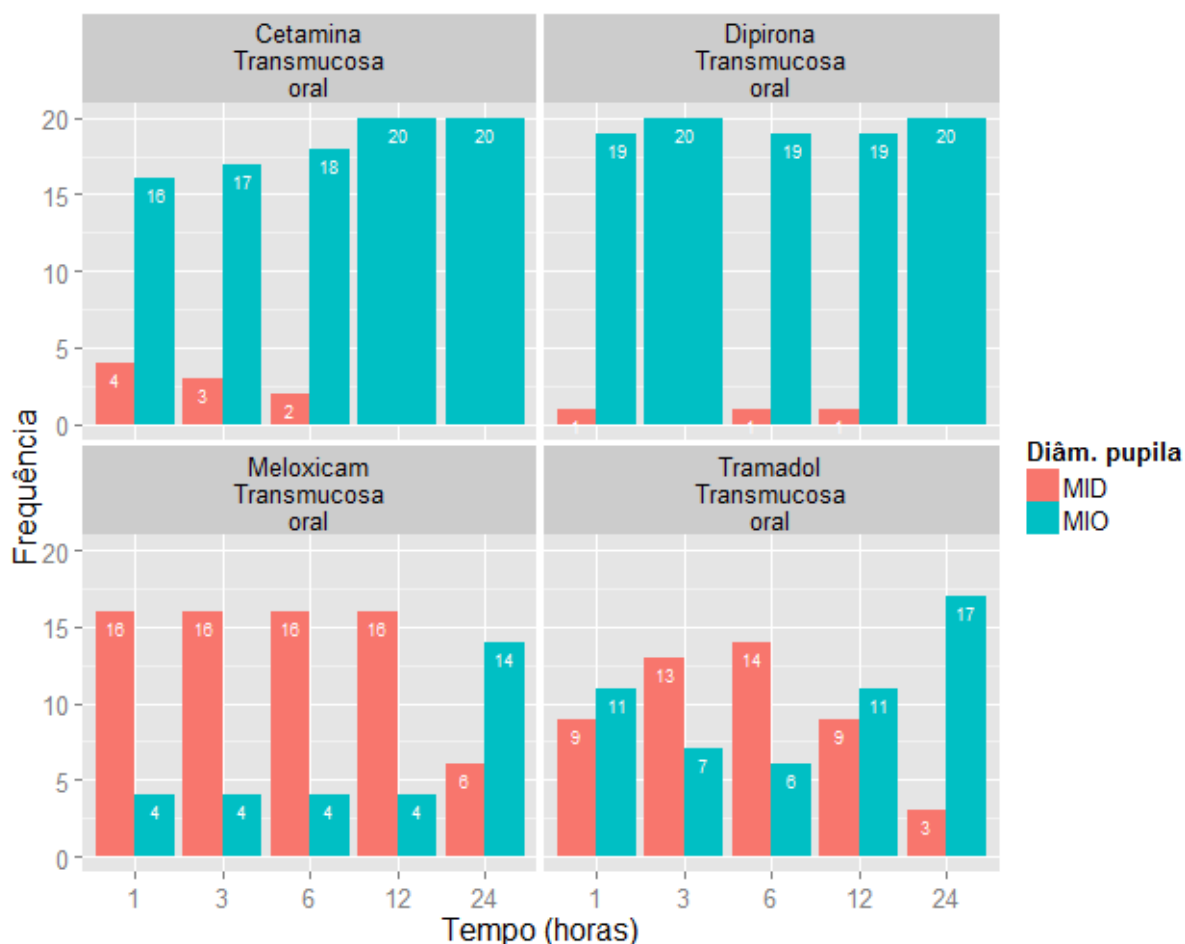


Figura 7 – Registro da frequência de miose/midríase, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).

A avaliação do diâmetro pupilar das cadelas do grupo GKO, revelou MID em quatro das cadelas no período de avaliação M1h. Nos momentos seguintes de avaliação, M3h e M6h o número de cadelas apresentando MID, diminuiu para três e duas cadelas respectivamente. Durante avaliação em M12h e M24h, 100% das cadelas apresentavam MIO.

O comportamento do diâmetro pupilar de GTO apresentou um crescimento da ocorrência de MID em M1h, M3h e M6h e em seguida M12h e M24h, uma inversão com maior ocorrência de MIO (25% em M24h).

O padrão de diâmetro pupilar em quase 100% das pacientes durante todos os momentos de avaliação foi de MIO para o grupo GDO.

As pacientes de GMO apresentaram índice elevado de MID no período pós-cirúrgico, 16 animais em M1h, M3h, Mh6 e M12h. Na última avaliação, no momento M24h, seis cadelas ainda apresentavam MID.

A frequência da resposta para MID ou MIO, nos quatro grupos avaliados, (GKI, GTI, GDI e GMI) está ilustrada na Figura 8.

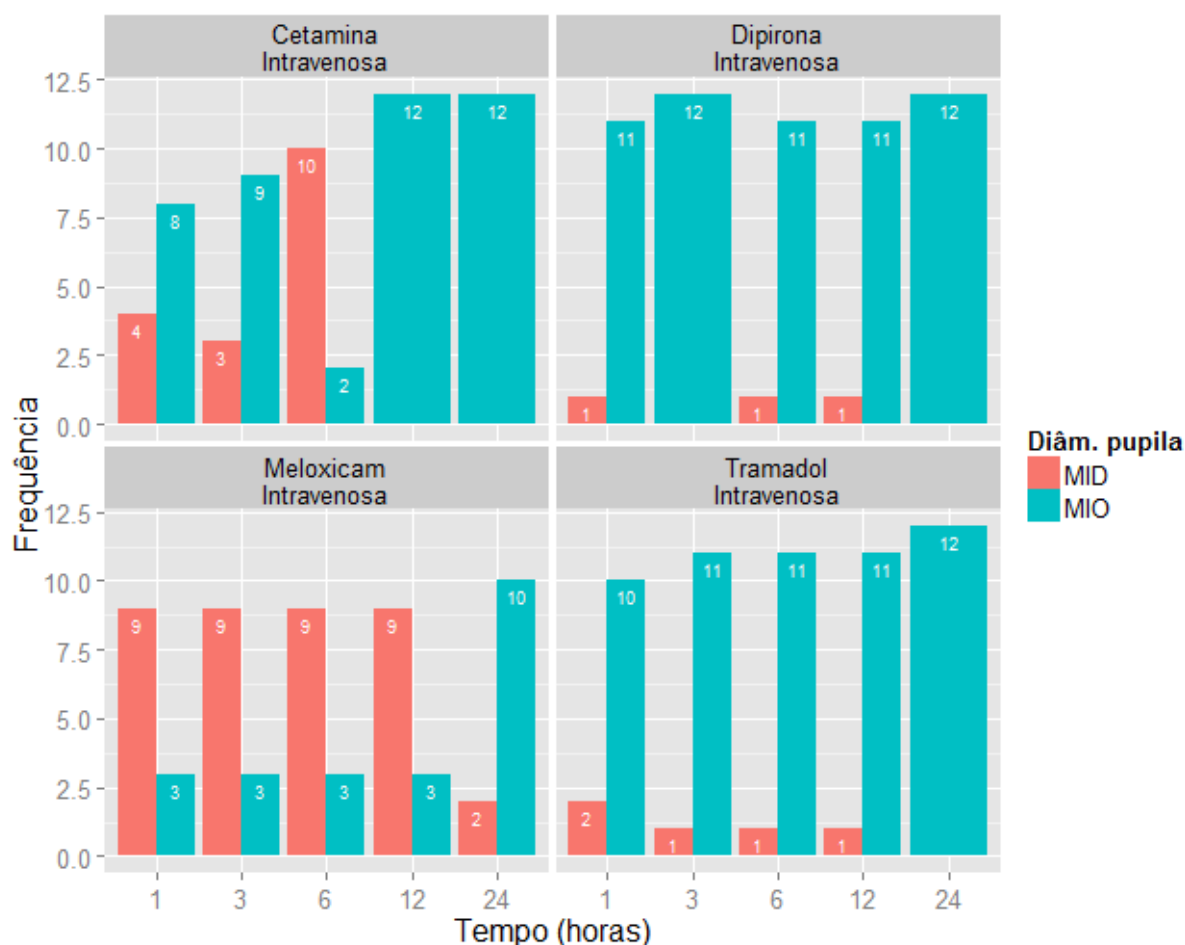


Figura 8 – Registro da frequência de miose/midríase, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).

A análise da variável diâmetro pupilar para as cadelas medicadas pela via intravenosa demonstra um comportamento gráfico semelhante entre GDO e GDI e entre GMO e GMI. Atenção deve ser dada à ocorrência de midríase em 10 das 12 cadelas de GKO em M6h e baixa frequência de midríase nas cadelas do grupo GTI sendo este comportamento contrário ao ocorrido em GTO. A frequência da resposta para receptividade geral, positiva ou negativa (SIM ou NÃO) nos grupos (GKO, GTO, GDO e GMO) e (GKI, GTI, GDI e GMI) está representada nas Figuras 9 e 10 respectivamente.

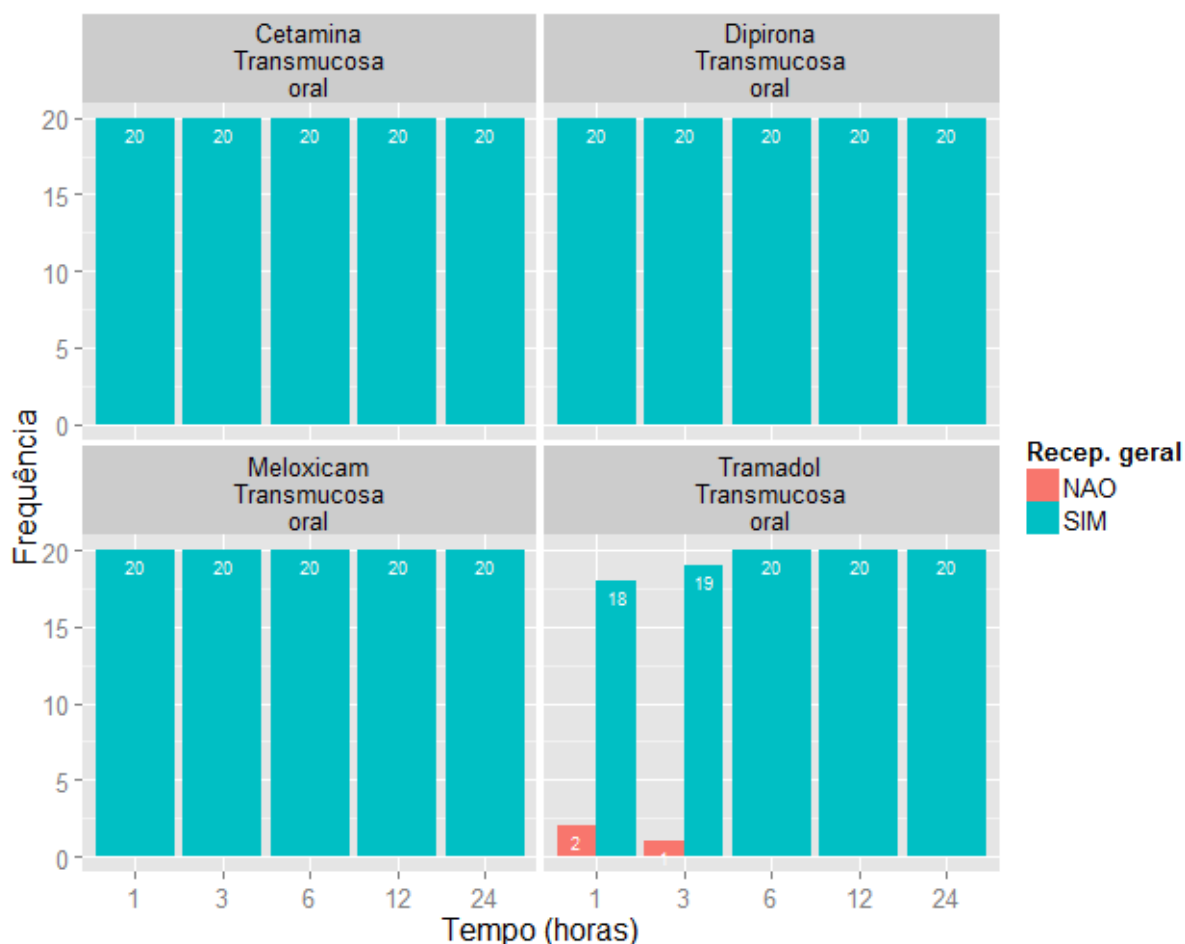


Figura 9 – Receptividade geral, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).

A receptividade geral (RG) foi positiva em 100% das pacientes em todos os momentos da avaliação para o grupo GKO.

A receptividade geral em GTO foi positiva em 90% das pacientes em M1h. Apenas duas cadelas não apresentaram receptividade geral positiva, contudo em M3h 100% das cadelas estavam com resposta positiva para RG e esse padrão manteve-se igual em M6h, M12h e M24h.

A avaliação da receptividade geral (RG) foi positivo para todas as pacientes de GDO, em todos os momentos de avaliação. A receptividade geral (RG) foi positiva em 100% dos animais e em todos os momentos de avaliação do grupo GMO.

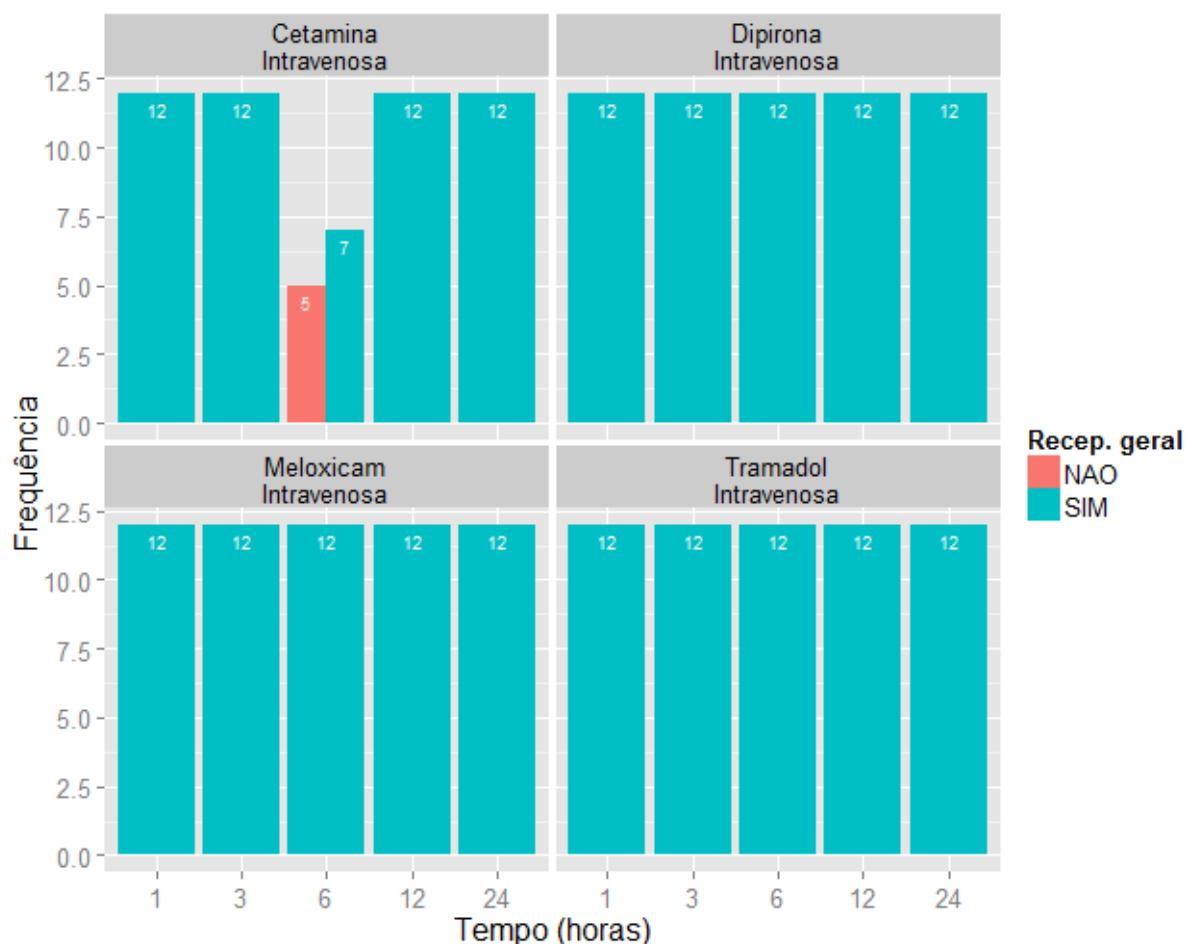


Figura 10 – Receptividade geral, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).

Destaca-se nesta distribuição da resposta positiva e negativa para RG o grupo GKI, em M6h, pois foi o único a apresentar animais com resposta positiva, indicativa de dor no presente estudo e com uma proporção expressiva de cinco cadelas em um total de 12 avaliadas. Os demais grupos GDI, GTI e GMI, obtiveram resposta negativa para RG em M1h, M3h, M6h, M12h e M24h.

A frequência da resposta para receptividade à palpação abdominal, positiva ou negativa, (SIM ou NÃO) nos grupos (GKO, GTO, GDO e GMO) e (GKI, GTI, GDI e GMI) está representada nas Figura 11 e Figura 12 respectivamente.

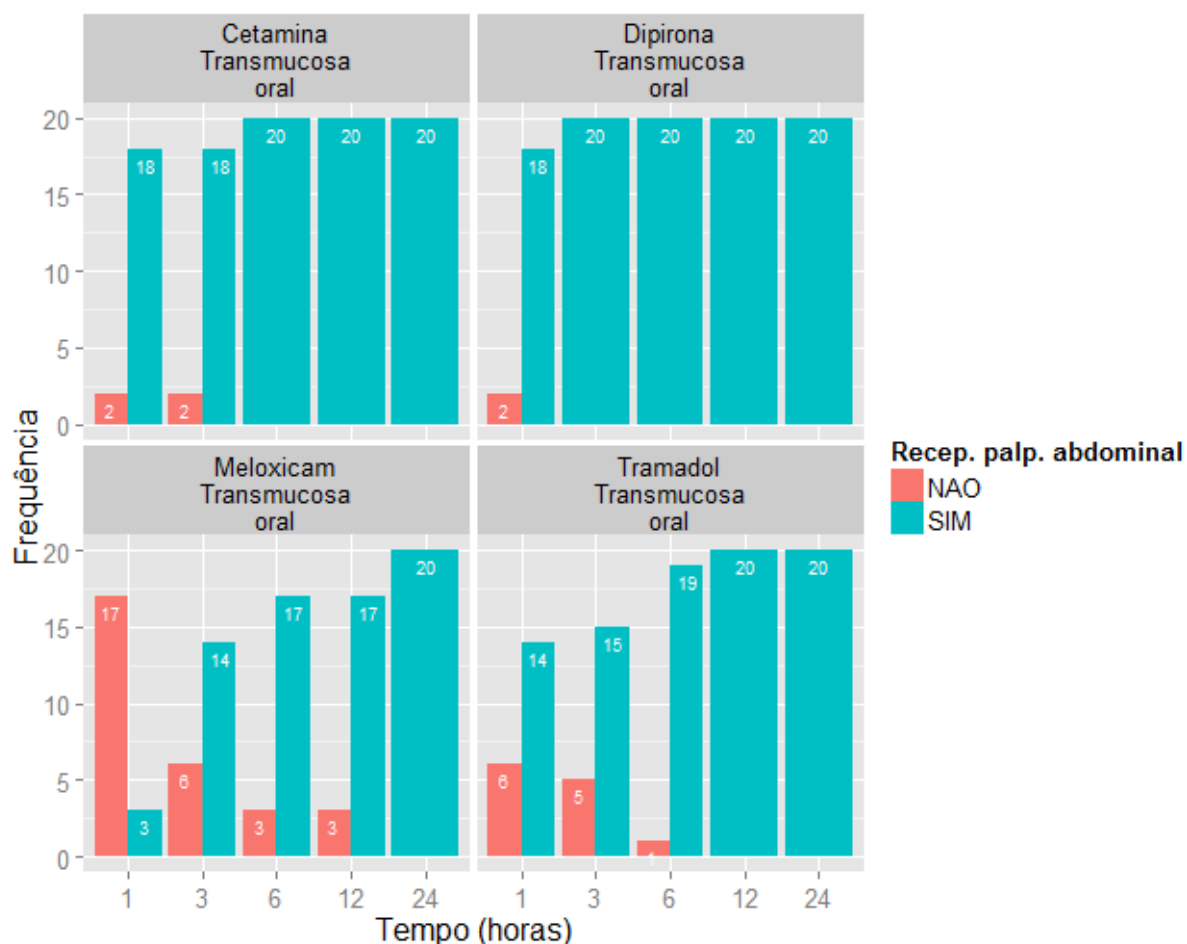


Figura 11 – Receptividade à palpação do abdômen, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).

A RPA foi positiva em 18 pacientes nos dois primeiros momentos de avaliação, M1h e M3h. Nos seguintes momentos, M6h, M12h e M24h a resposta foi positiva em 100% das cadelas para o grupo GKO.

Para as pacientes do grupo GTO, a RPA foi positiva em 16 cadelas e negativa em outras quatro. Esse padrão permaneceu durante os momentos M1h e M3h. Em M6h, 100% das cadelas já permitiam a palpação do abdômen, fato este igual em M12h e M24h.

No grupo GDO, apenas duas pacientes apresentaram em M1h e M3h, resposta negativa para RPA, do decorrer da avaliação, M6h, M12h e M24h 100% das cadelas permitiram a palpação do abdômen.

A RPA no grupo GMO, revelou desconforto na maioria das pacientes, na primeira hora pós-cirurgia, apenas três cadelas apresentaram receptividade

positiva. Em M3h, a resposta positiva elevou para 14 pacientes e progrediu para 17 em M6h e M12h e 100% em M24h.

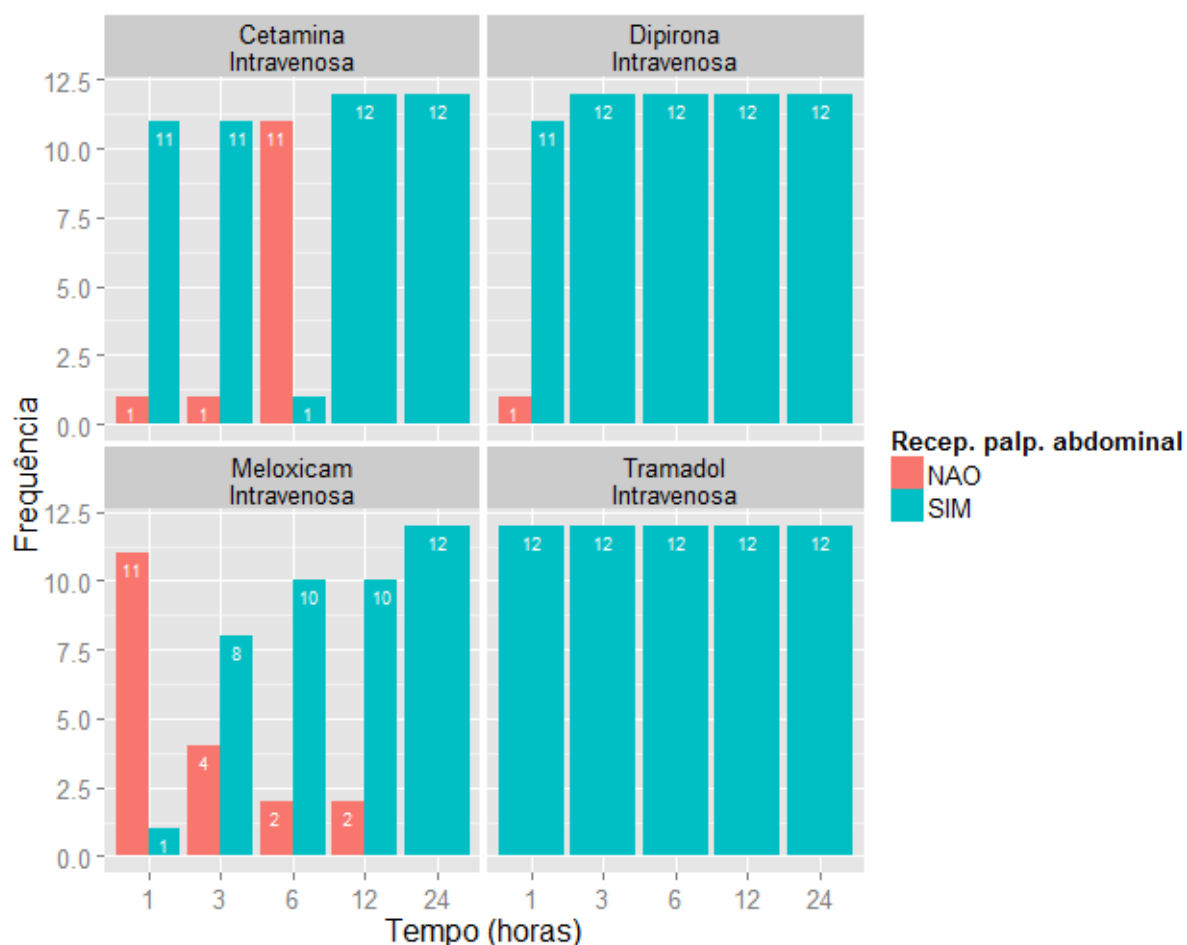


Figura 12 – Receptividade à palpação do abdômen, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).

O GDI demonstra desenho gráfico para RPA semelhante ao GDO. O que acontece com GMI e GMO. Destaca-se o GTI, com 100% de RPA positiva em M1h, M3h, M6h, M12h e M24h. O GKI em M6h, para RPA revela e afirma a presença de dor nas cadelas deste grupo em M6h, já caracterizada pelas variáveis anteriormente avaliadas.

A frequência da resposta para receptividade à palpação da ferida, positiva ou negativa, (SIM ou NÃO) nos grupos (GKO, GTO, GDO e GMO) e (GKI, GTI, GDI e GMI) está representada na Figura 13 e Figura 14 respectivamente.

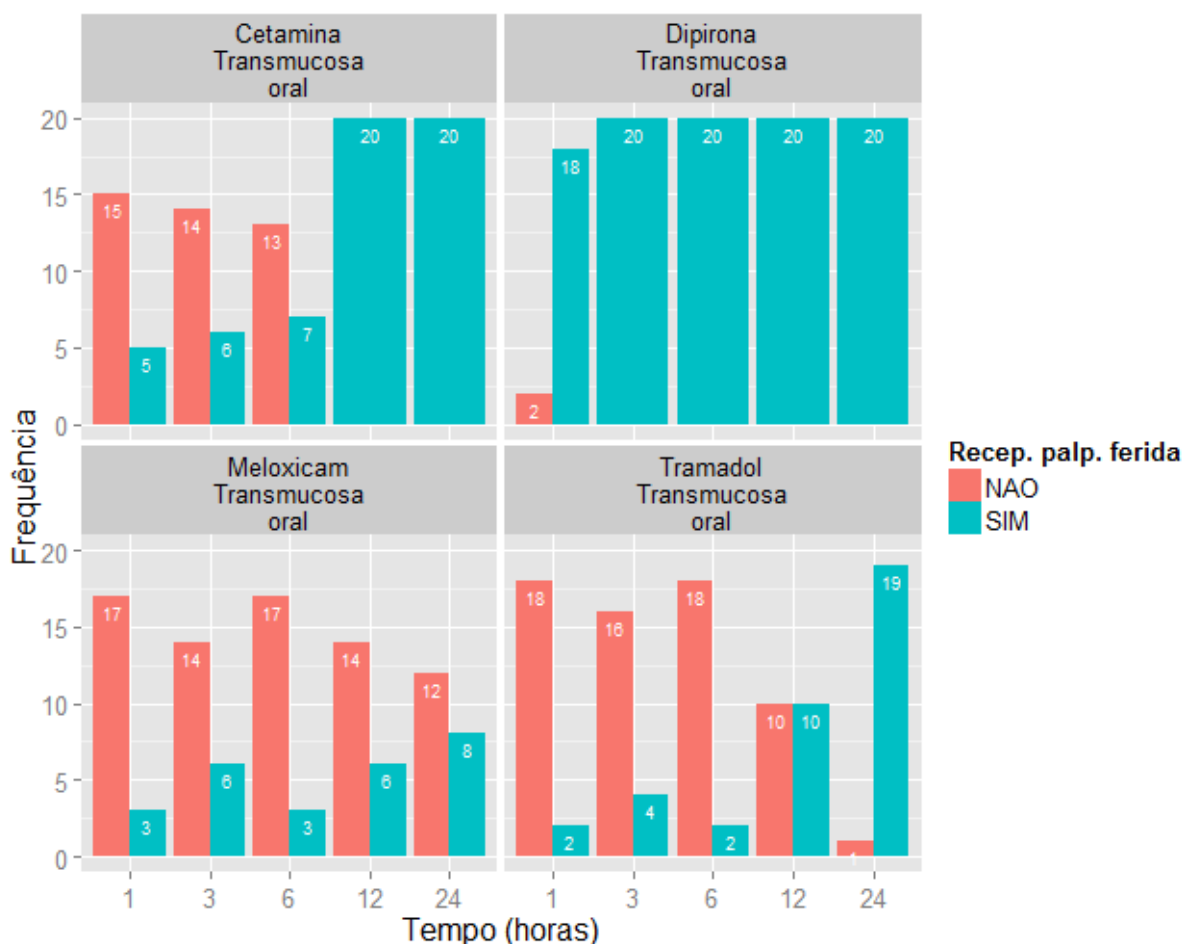


Figura 13 – Receptividade à palpação da ferida, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).

Ao teste da RPF, em GKO, cinco pacientes responderam positivamente, não manifestando incomodo ao toque da ferida no momento M1h. Progressivamente ao longo do tempo de avaliação a resposta positiva de receptividade para toque da ferida, foi de seis cadelas em M3h, sete cadelas em M6h e 100% das pacientes em M12h e M24h.

A RPF foi negativa em 18 pacientes (90%), do grupo GTO. Apenas duas cadelas aceitaram o exame de toque da ferida, sem demonstrar desconforto ou sinais de dor. Este padrão de não aceitação do exame da ferida permaneceu durante M3h, M6h, e M12h, somente no período de 24 horas pós-operatório e que todas as cadelas tiveram nota positiva para RPF.

Apenas duas pacientes do GDO apresentaram em M1h, resposta negativa para RPF. Em contrapartida, 90% das cadelas demostraram receptividade

positiva em RPF. Nos demais momentos, M3h, M6h, M12h e M24h todas as pacientes tiveram resposta positiva par RPF.

A avaliação da ferida cirúrgica pela RPF no grupo GMO, revelou desconforto pós-operatório em mais de 50% das pacientes, em todos os momentos de avaliação. Apesar deste alto índice de RPF negativo nas cadelas de GMO, não foi necessário a utilização de analgesia resgate, as mesmas só demonstraram desconforto, no momento específico do teste de toque da ferida, logo após o comportamento clínico foi considerado normal. Em estudo da dor aguda considera-se aceitável a hiperalgesia primária, quando do estímulo mecânico do sítio cirúrgico.

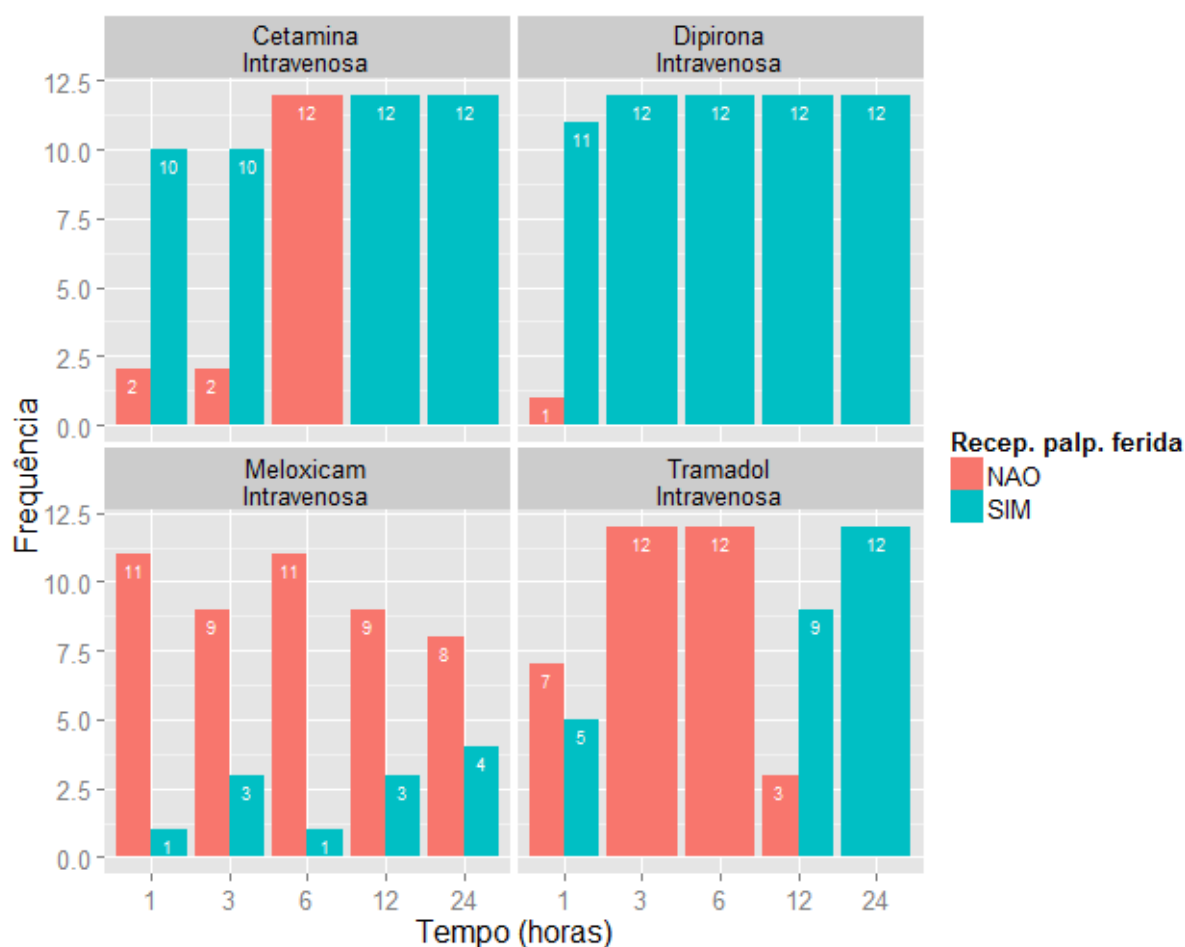


Figura 14 – Receptividade à palpação da ferida, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).

A distribuição de RPF, para os grupos (GKI, GTI, GDI e GMI) ao longo dos períodos de avaliação pós-cirúrgico, M1h, M3h, M6h, M12h e M24h se assemelha as cadelas dos grupos (GKO, GTO, GDO e GMO), salvo pela diferença em M6h,

para GKI, mantendo um padrão de desconforto persistente destas cadelas em M6h.

A frequência da resposta, positiva ou negativa, (SIM ou NÃO) para deambulação, nos grupos (GKO, GTO, GDO e GMO) e (GKI, GTI, GDI e GMI) está representada na Figura 15 e Figura 16 respectivamente.

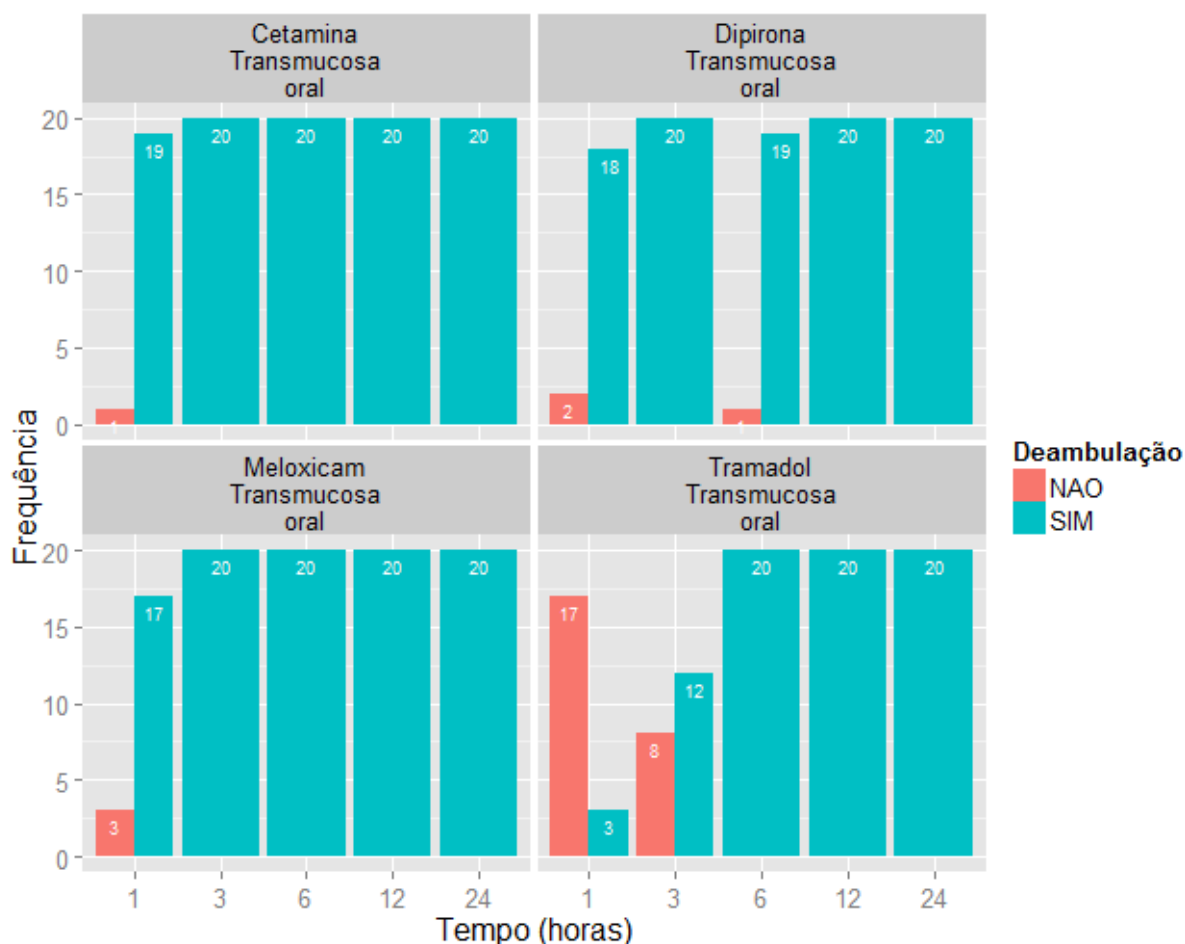


Figura 15 – Atividade locomotora voluntária, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).

Apenas uma paciente, do grupo GKO, em M1h, apresentou relutância em locomover-se. Entretanto nos demais períodos de avaliação, M3h, M6h, M12h e M24h a mesma paciente locomoveu-se normalmente. As demais 19 pacientes deambularam de forma positiva em todos os momentos.

A resposta ao item deambulação, no grupo GDO foi positiva na avaliação dos momentos M3h, M6h, M12h e M24h para todas as cadelas. Somente duas cadelas não deambularam em M1h.

Apenas três cadelas do grupo GMO permaneceram quietas e relutantes em andar no primeiro momento de avaliação. Nos períodos M3h, M6h, M12h e M24h, todos os animais deambularam de forma espontânea e sem sinais clínicos de desconforto ou dor.

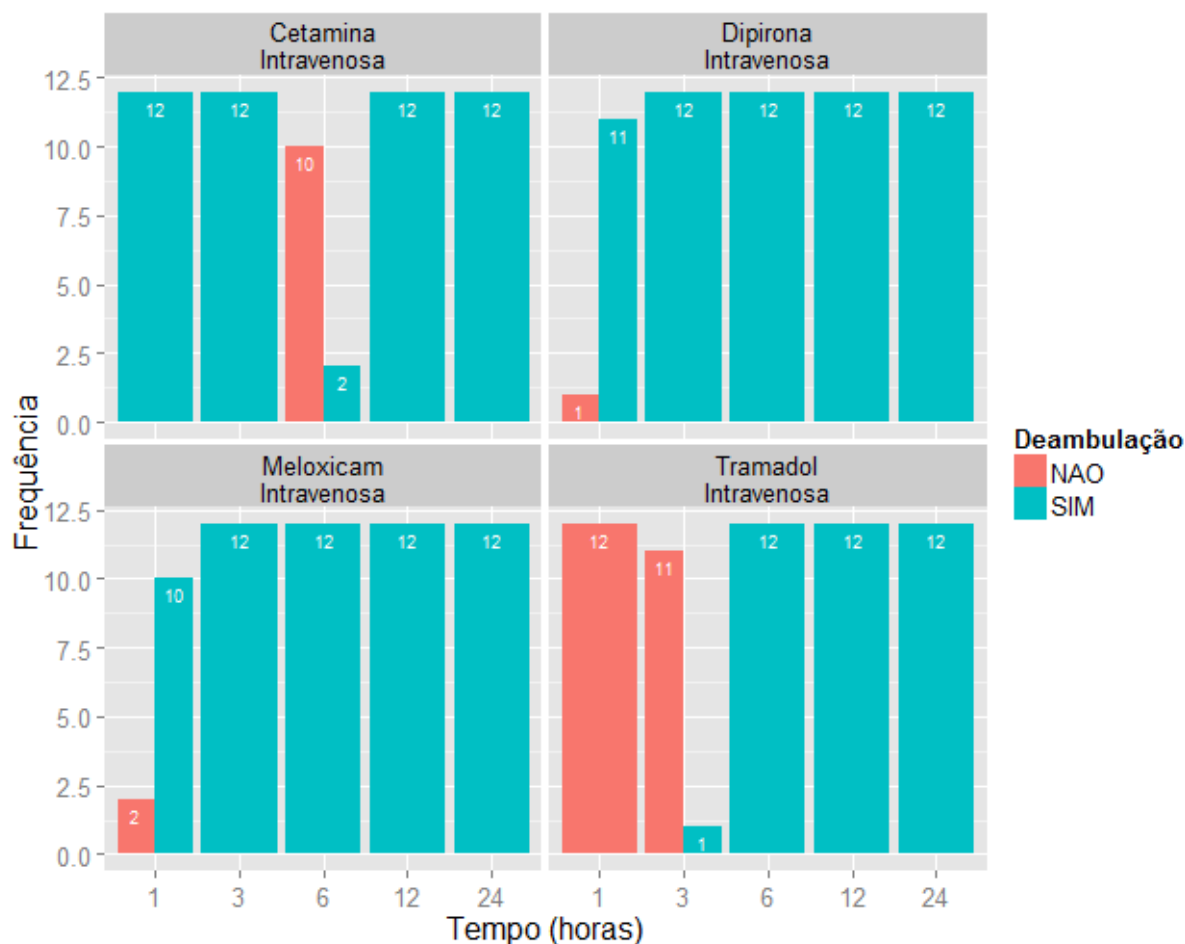


Figura 16 – Atividade locomotora voluntária, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).

As repostas obtidas para a variável deambulação, para os grupos (GKI, GTI, GDI e GMI) ao longo dos períodos de avaliação pós-cirúrgico, M1h, M3h, M6h, M12h e M24h se assemelha as cadelas dos grupos (GKO, GTO, GDO e GMO), salvo pela diferença em M6h, para GKI, mantendo um padrão de desconforto destas cadelas em M6h.

A frequência da resposta, positiva ou negativa, (SIM ou NÃO) para ingestão de ração ou água, nos grupos (GKO, GTO, GDO e GMO) e (GKI, GTI, GDI e GMI) está representada na Figura 17 e Figura 18 respectivamente.

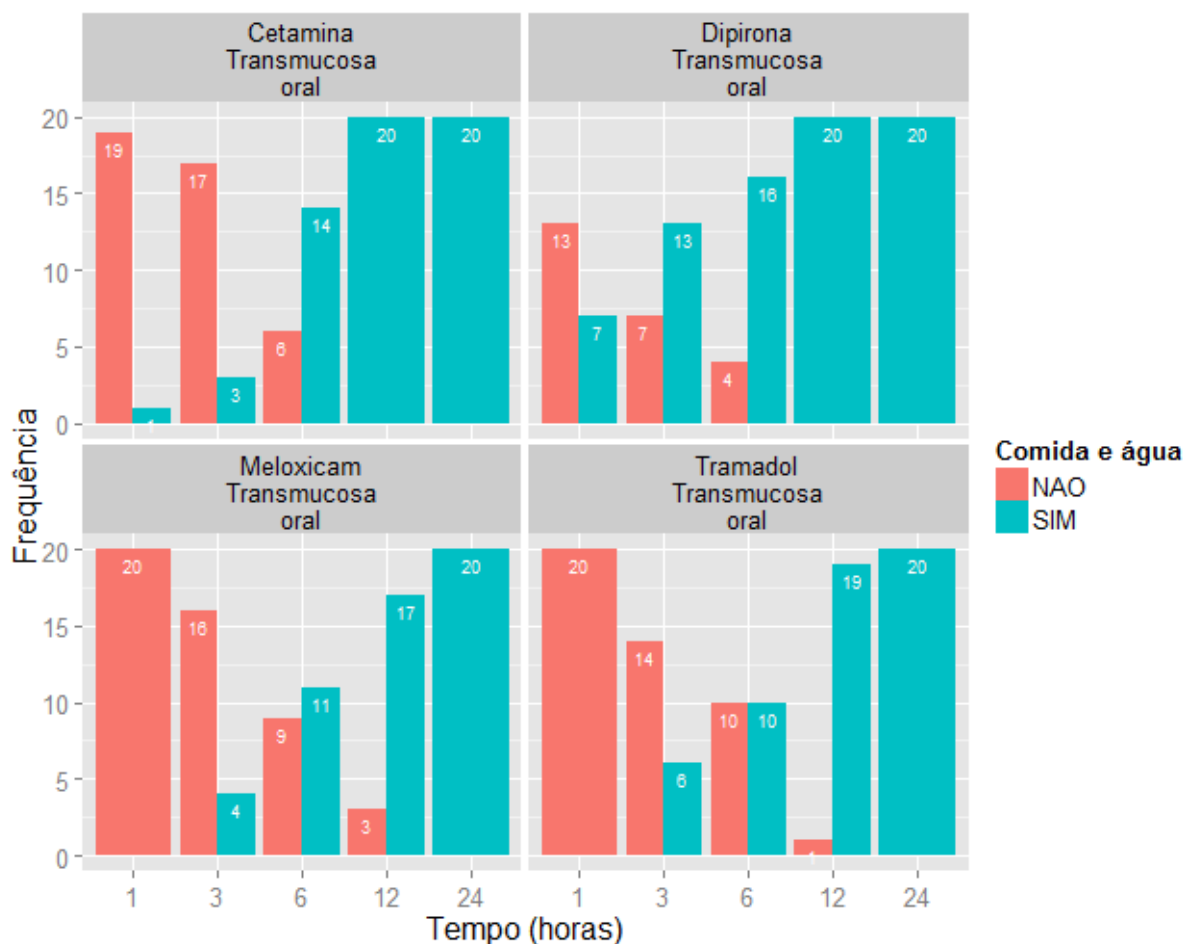


Figura 17 – Ingestão de alimentos e/ou água, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).

Somente uma paciente do grupo GKO demonstrou resposta positiva na avaliação de ingestão de alimentos em M1h. Respectivamente, este número aumentou para três e 14 pacientes nos momentos, M3h e M6h. Nos demais tempos de avaliação 100% das pacientes alimentaram.

O grupo GTO apresentou para a variável, ingestão de ração e ou água, resposta negativa para os momentos M1h e M3h e posteriormente com o decorrer do tempo uma inversão com tendência para resposta positiva para M6h, M12h e finalmente com 100% de resposta positiva em M24h.

A manifestação de apetite no grupo GDO, inicialmente, foi pequena em M1h quando, sete das pacientes alimentaram. Com o decorrer do período pós-operatório, este índice aumentou para 16 cadelas em M3h e M6h e todas as pacientes em M12h e M24h.

A ingestão de alimento e ou água para o grupo GMO, em M1h foi negativa em 100% das cadelas. Já em M3h, quatro cadelas obtiveram resposta positiva para esse item. Em seguida, a reposta positiva progrediu para 11, 17 e 20 pacientes para M6h, M12h e M24h respectivamente.

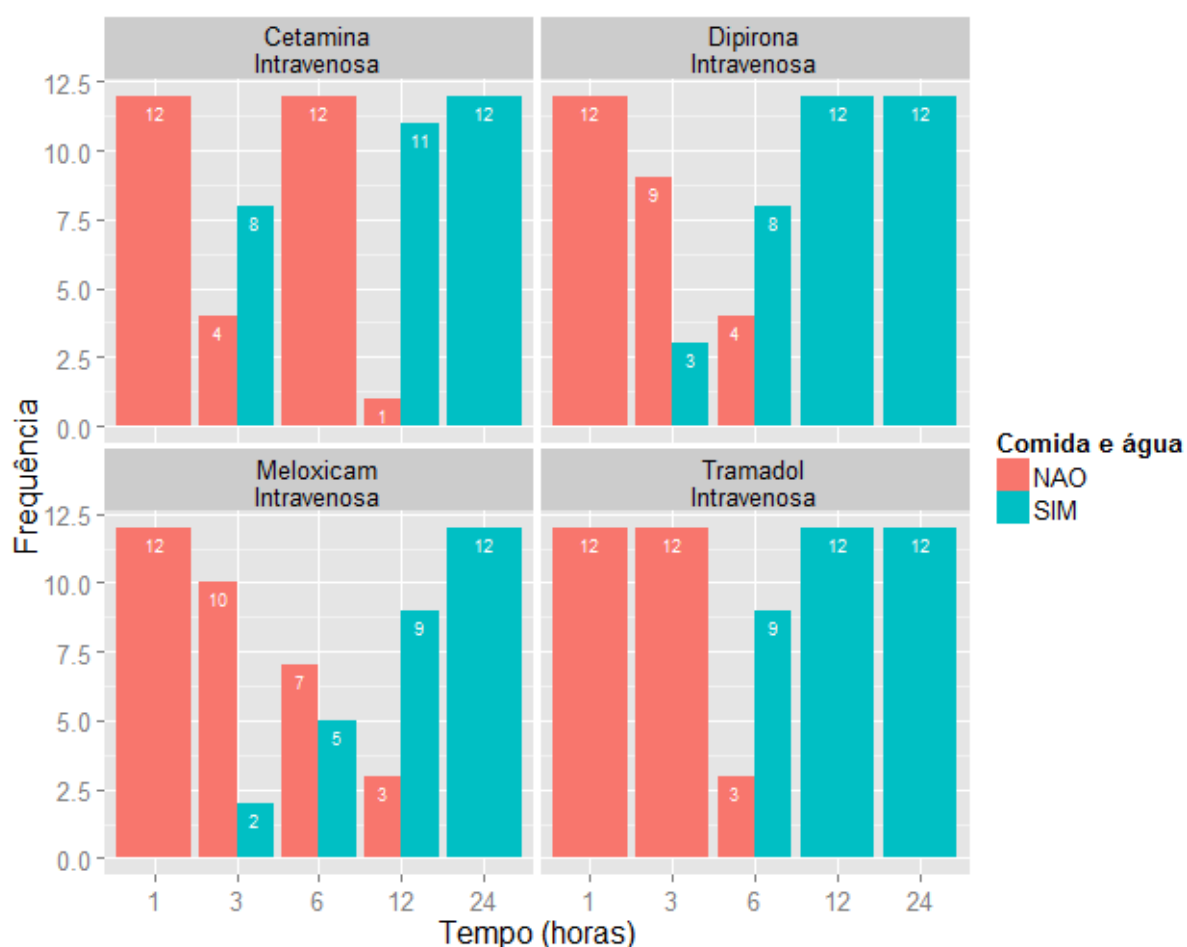


Figura 18 – Ingestão de alimentos e/ou água, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).

As repostas obtidas para a variável ingestão de ração ou água, para os grupos (GKI, GTI, GDI e GMI) ao longo dos períodos de avaliação pós-cirúrgico, M1h, M3h, M6h, M12h e M24h se assemelha as cadelas dos grupos (GKO, GTO,

GDO e GMO), salvo pela diferença em M6h, para GKI, mantendo um padrão de desconforto destas cadelas em M6h.

A frequência da resposta, positiva ou negativa, (SIM ou NÃO) para atos fisiológicos de urinar ou defecar ou ambos, nos grupos (GKO, GTO, GDO e GMO) e (GKI, GTI, GDI e GMI) está representada na Figura 19 e Figura 20 respectivamente.

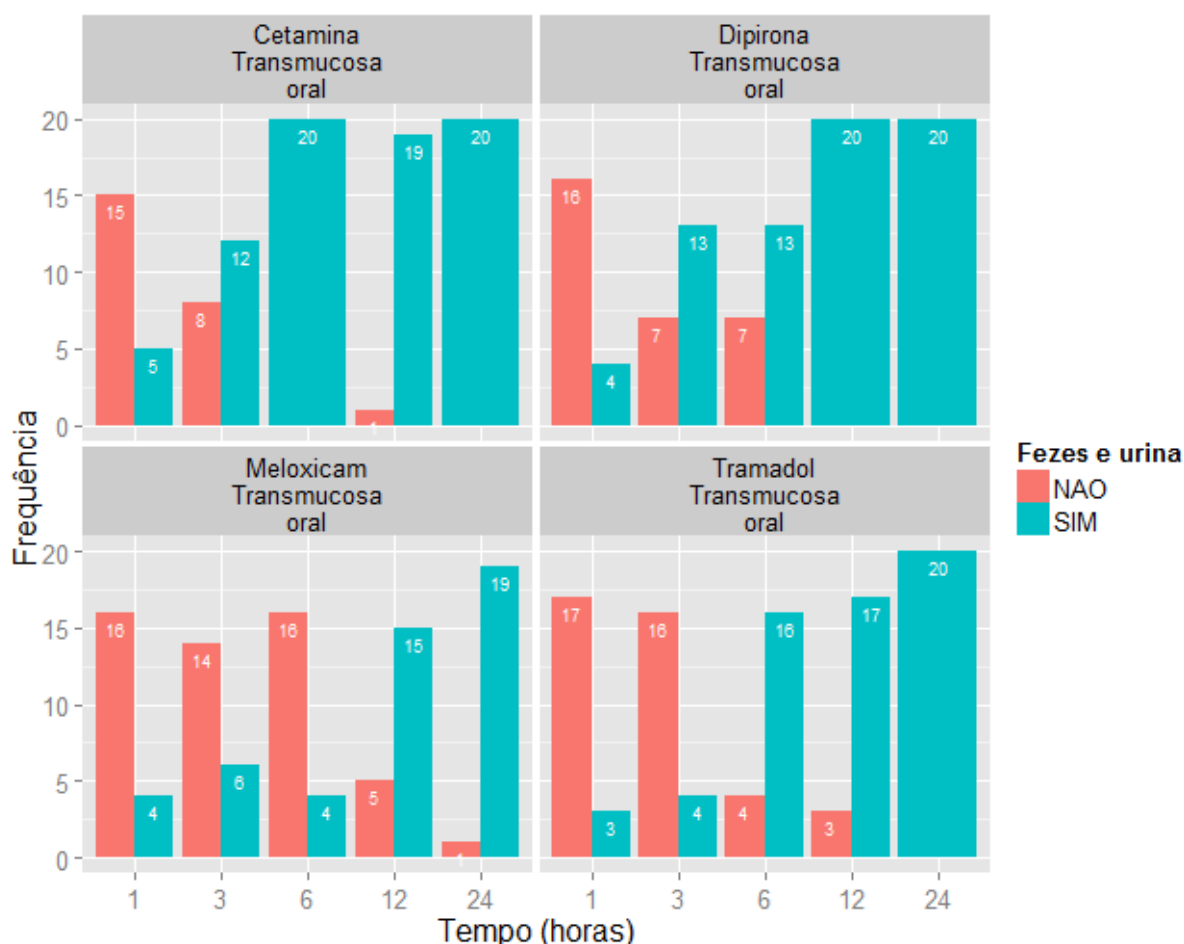


Figura 19 – Produção de fezes e/ou urina, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).

A resposta observada na variável urinar e ou defecar para GKO foi positiva em 100% das pacientes nos momentos M6h e M24h. Em M1h apenas cinco cadelas tiveram resposta positiva e em M3h um total de 12 cadelas apresentaram resposta positiva.

O grupo GTO apresentou resposta negativa para os momentos M1h, M3h e M6h, sendo estas, 17, 15 e 16 respectivamente a frequência observada, ao longo

do período de pós operatório, em M12h e M24h a frequência inverteu apresentando 16 respostas positivas para M12h e 20 para M24h.

Durante o período de observação no pátio, os animais o grupo GDO, tiveram resposta positiva para o ato de urinar e ou defecar para quatro cadelas em M1h, 13 cadelas em M3h e M6h e 20 cadelas (100%) em M12 e M24.

Sobre o ato de urinar e defecar, foi observado frequência positiva de quatro cadelas par M1h, seis em M3h, quatro em M6h, 15 em M12h e 19 em M24h, para o grupo GMO.

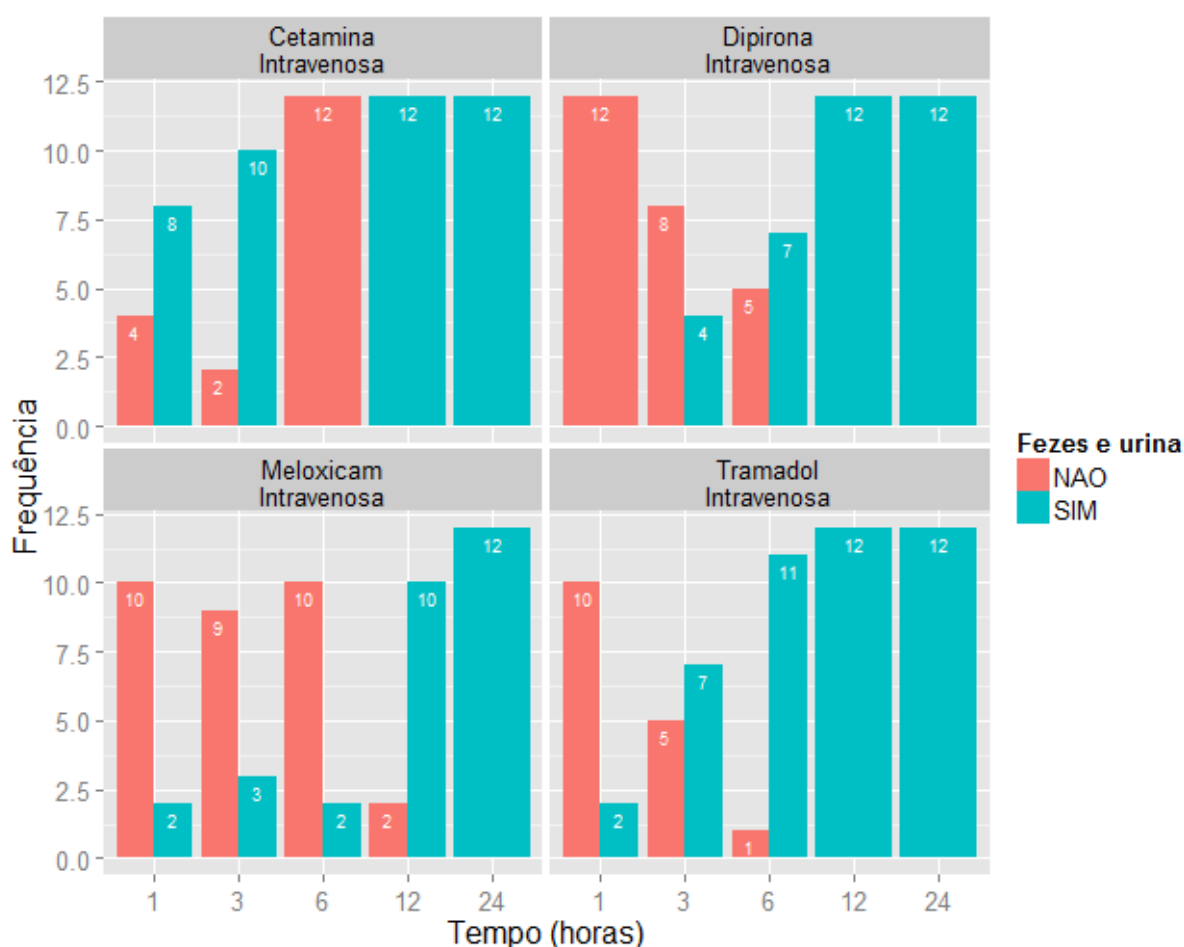


Figura 20 – Produção de fezes e/ou urina, no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).

As repostas obtidas para a variável micção e defecação, para os grupos (GKI, GTI, GDI e GMI) ao longo dos períodos de avaliação pós-cirúrgico, M1h, M3h, M6h, M12h e M24h se assemelha as cadelas dos grupos (GKO, GTO, GDO e GMO), salvo pela diferença em M6h, para GKI, mantendo um padrão de desconforto destas cadelas em M6h.

Devido às alterações contínuas das pacientes de GKI em M6h, todos os animais deste grupo foram medicados com medicação analgésica de resgate, uma vez que os resultados dos testes de parâmetros fisiológicos apresentaram alteração, como taquicardia e taquipnéia, somados ao desconforto persistente durante a avaliação de RG, RPA e RPF. Esta decisão dos avaliadores foi tomada mediante normas do comitê de ética, a qual recomenda a analgesia de resgate sempre que houver discrepância no comportamento de animais em experimento que envolva avaliação da dor.

Na análise longitudinal (medidas repetidas no tempo) dos escores de dor por grupo e interpretação do modelo GEE foram analisados dados de 80 cadelas, somatório dos grupos, GKO, GDO, GMO, e GTO. Não houve perda de acompanhamento em nenhum dos grupos analisados.

Na análise longitudinal (medidas repetidas no tempo) foram analisados dados de 48 cadelas, somatório dos grupos, GKI, GDI, GMI, e GTI. No grupo GKI, em M6h os animais apresentaram níveis de dor elevado e receberam medicação analgésica de resgate, portanto, foram excluídos da análise do modelo GEE.

O modelo de equações de estimação generalizadas (GEE) foi utilizado para modelar o comportamento médio do escore de dor, e para estimar o efeito do tempo e do grupo de medicação na média do escore de dor. Os efeitos foram considerados significativos ao nível de 5%.

Nesta seção são apresentados os resultados da variável Escore de dor ao longo do tempo e entre os grupos (GKO, GDO, GMO, e GTO) e (GKI, GDI, GMI, e GTI) Diferenças entre grupos em cada tempo, e dentro de cada grupo ao longo do tempo foram testadas através do teste de Kruskal-Wallis e foram detectadas diferenças significativas em todas as combinações (valor $p < 0,001$).

A figura 21 apresenta os perfis dos escores de dor para os grupos, GKO, GDO, GMO e GTO. Na primeira hora após o procedimento cirúrgico os animais atingem os níveis mais altos para o escore de dor, e com o passar das horas, os níveis dos escores de dor decaem.

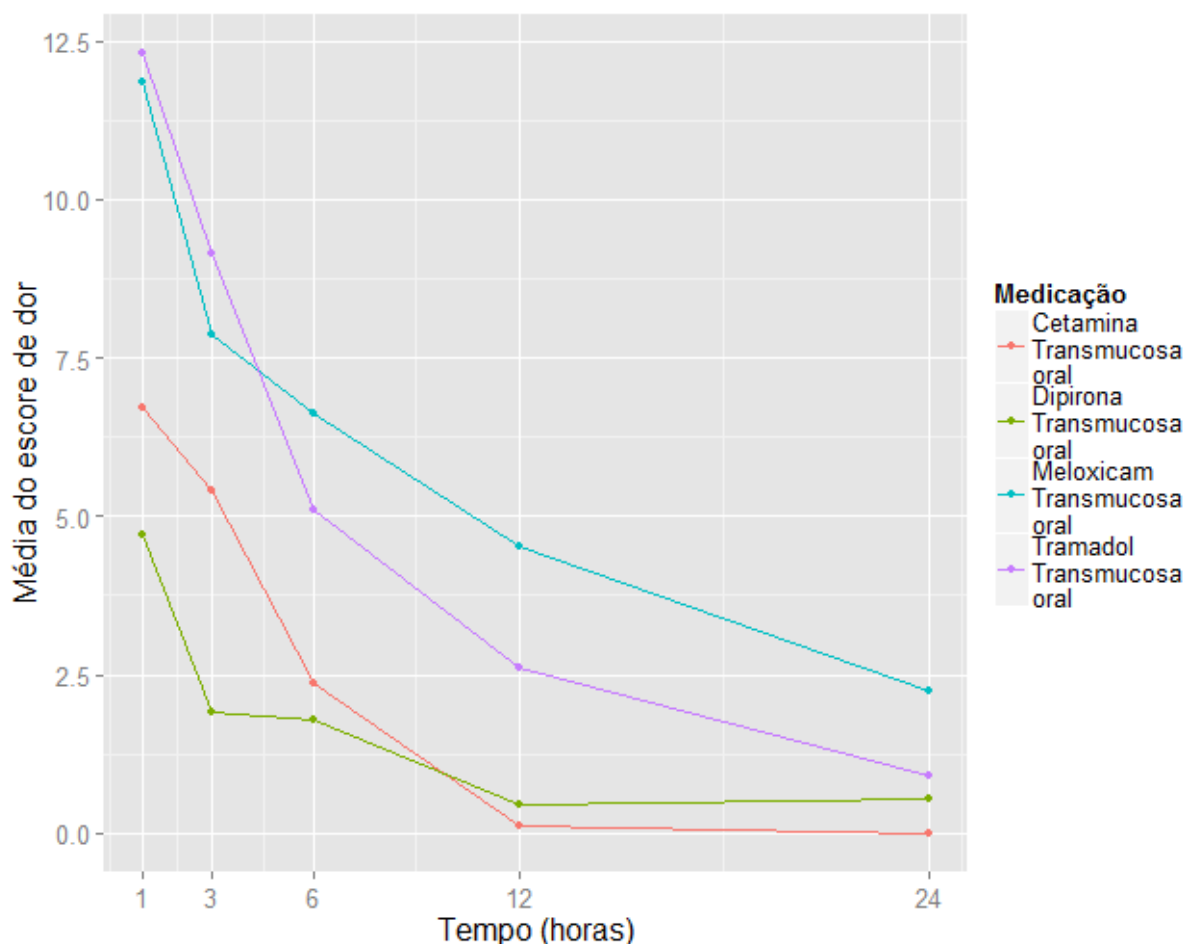


Figura 21 – Escores de dor (pontuação média) anotados no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).

A tabela 7 apresenta os valores médios de escore de dor e desvio padrão dos grupos GKO, GDO, GMO, e GTO.

Tabela 7 - Valores médios do escore de dor (desvio padrão), por grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO) ao longo dos períodos de avaliação (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

Tempo	Cetamina Transmucosa oral	Dipirona Transmucosa oral	Meloxicam Transmucosa oral	Tramadol Transmucosa oral	Valor p
PO	1,3 ± 0,98	1,55 ± 1,61	1,4 ± 1,6	2,4 ± 2,19	<0,001
1h	6,7 ± 2,7	4,7 ± 3,84	11,86 ± 2,95	12,3 ± 5,67	<0,001
3h	5,4 ± 2,89	1,9 ± 1,77	7,86 ± 3,45	9,15 ± 5,03	<0,001
6h	2,35 ± 2,18	1,8 ± 2,38	6,62 ± 2,91	5,1 ± 2,57	<0,001
12h	0,1 ± 0,45	0,45 ± 0,6	4,52 ± 2,62	2,6 ± 1,23	<0,001
24h	0 ± 0	0,55 ± 0,76	2,24 ± 0,89	0,9 ± 0,79	<0,001
Valor p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

A figura 22 apresenta os perfis dos escores de dor para os grupos, GKI, GDI, GMI e GTI. Em M6h o grupo GKI, apresenta escore médio de dor elevado em todos os animais, neste momento os animais receberam medicação analgésica de resgate.

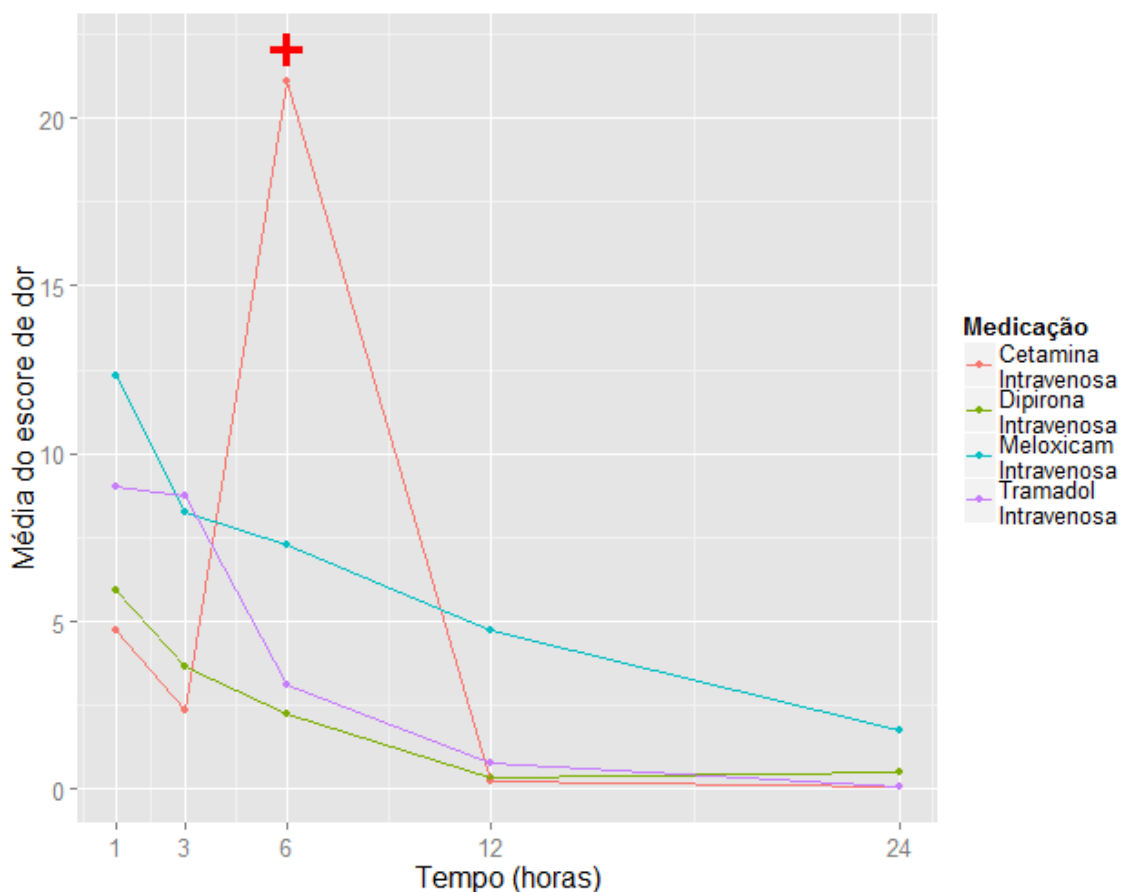


Figura 22 – Escores de dor (pontuação média) anotados no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).

A tabela 8 apresenta os valores médios de escore de dor e desvio padrão dos grupos GKI, GDI, GMI, e GTI.

Tabela 8 - Valores médios do escore de dor (desvio padrão), por grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI) ao longo dos períodos de avaliação (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

Tempo	Cetamina Intravenosa	Dipirona Intravenosa	Meloxicam Intravenosa	Tramadol Intravenosa	Valor p
PO	0,08 ± 0,29	0,83 ± 0,83	0,42 ± 0,51	0,67± 1,23	<0,001
1h	4,75 ± 2,3	5,92 ± 2,87	12,33 ± 2,64	9 ± 1,28	<0,001
3h	2,33 ± 3,37	3,67 ± 1,23	8,25 ± 3,93	8,75 ± 1,29	<0,001
6h	21,08 ± 5,18	2,25 ± 2,14	7,25 ± 3,08	3,08 ± 1,93	<0,001
12h	0,25 ± 0,87	0,33 ± 0,49	4,75 ± 2,96	0,75 ± 1,06	<0,001
24h	0,08 ± 0,29	0,5 ± 0,52	1,75 ± 0,75	0,08 ± 0,29	<0,001
Valor p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

A figura 23 apresenta os perfis dos escores de dor para os grupos, GKO, GDO, GMO e GTO em diagrama de caixa.

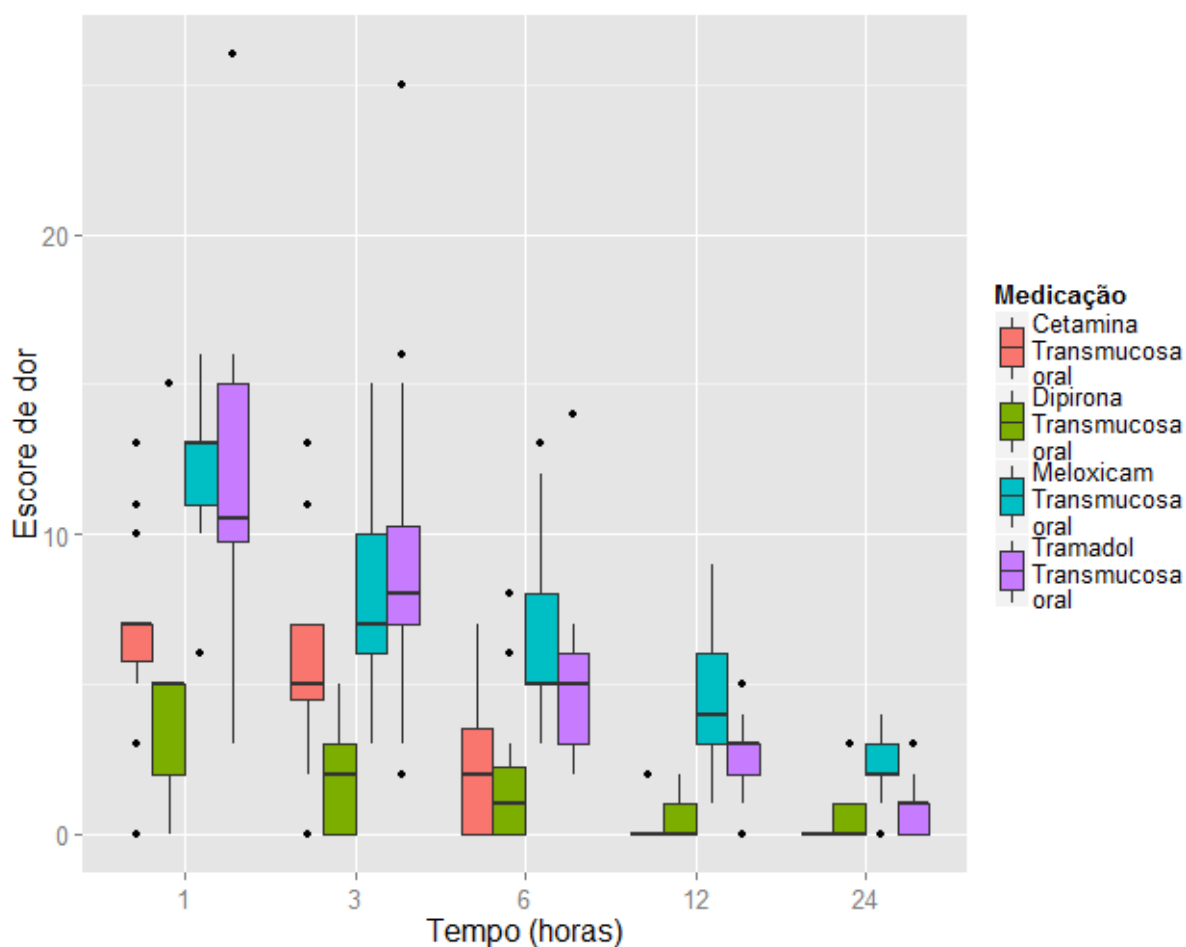


Figura 23 – Representação da mediana dos escores de dor anotados no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO).

A figura 24 apresenta os perfis dos escores de dor para os grupos, GKI, GDI, GMI e GTI em diagrama de caixa.

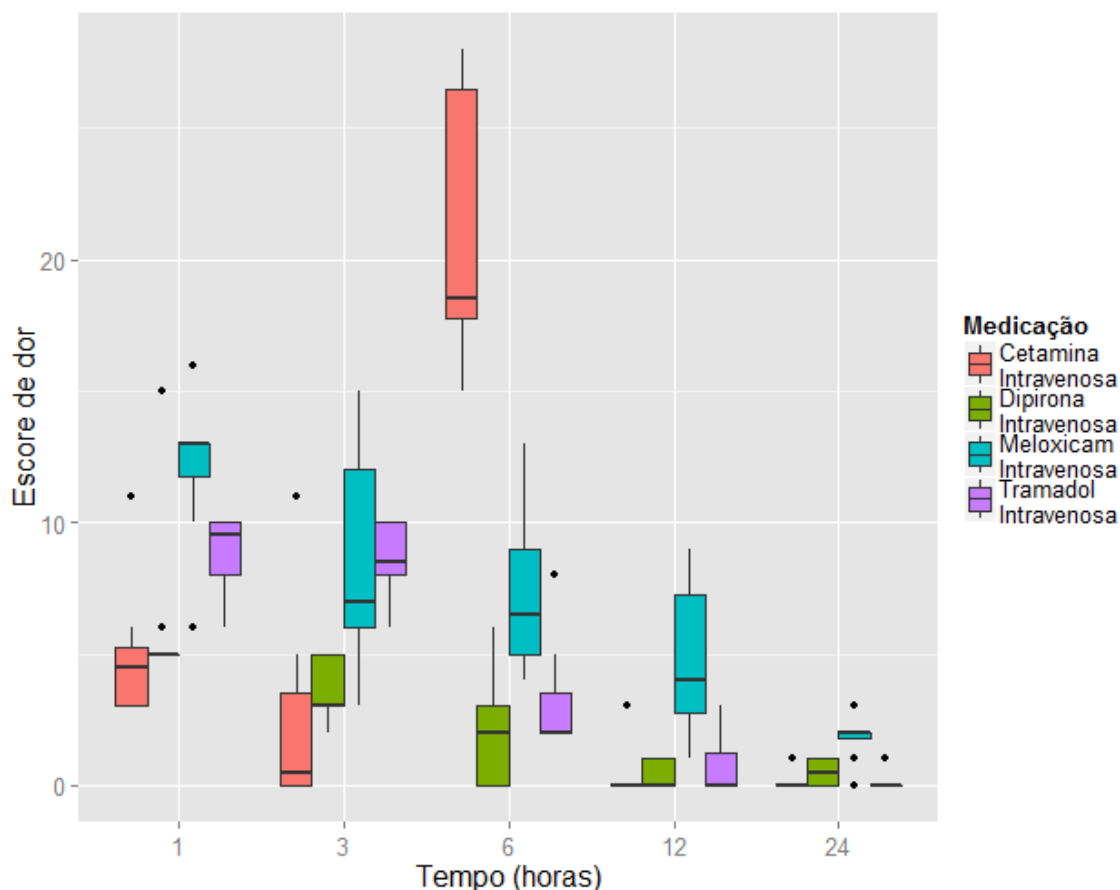


Figura 24 – Representação da mediana dos escores de dor anotados no período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h), de cadelas submetidas à OSH distribuídas nos grupos cetamina (GKI), dipirona (GDI), meloxicam (GMI) e tramadol (GTI).

A tabela 9 apresenta o resultado do ajuste do modelo de equações de estimação generalizadas (GEE). Foram avaliados os efeitos do tempo de acompanhamento e grupo de medicação na média do escore de dor. Também foi testado o efeito de interação entre tempo e grupo de medicação grupo (GKO, GDO, GTO e GMO) durante o período de 24 horas nos momentos (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h). Todos os efeitos foram significativos.

Tabela 9 - Dados obtidos após o ajuste dos escores segundo modelo GEE, nos grupos cetamina (GKO), dipirona (GDO), meloxicam (GMO) e tramadol (GTO) de cadelas submetidas à OSH durante o período pós-cirúrgico (M1h, M3h, M6h, M12h e M24h).

Variável	Estimativa	EP	Wald	Valor p
Intercepto (cetamina)	5,386	0,526	104,923	< 0,001
Tempo	-0,253	0,024	109,006	< 0,001
Dipirona	-2,194	0,743	8,727	< 0,003
Meloxicam	4,588	0,776	34,97	< 0,001
Tramadol	4,722	0,933	25,6	< 0,001
Tempo*Dipirona	0,125	0,036	12,054	< 0,001
Tempo*Meloxicam	-0,092	0,034	7,409	< 0,006
Tempo*Tramadol	-0,167	0,044	14,702	< 0,001

A análise e interpretação do modelo GEE para os grupos GKO, GTO, GDO e GMO evidenciou na primeira hora após a cirurgia do grupo GKO, em média, escore de dor de 5,386 e uma queda média dos níveis de dor de 0,253 por hora. O grupo GDO teve em média, escore, 2,194 pontos menor do que o grupo GKO na primeira hora do pós-cirúrgico, porém teve queda média dos níveis de dor mais lenta do que o grupo GKO (-0,128 por hora). O grupo GMO teve, em média, escore, 4,588 pontos maior que o grupo GKO na primeira hora após a cirurgia, porém teve queda média dos níveis de dor mais rápida do que o grupo GKO (-0,345 por hora). O grupo GTO teve, em média, escore, 4,722 pontos maior que o grupo GKO na primeira hora do pós-cirúrgico e teve queda média dos níveis de dor mais rápida do que o grupo GKO (-0,42 por hora).

Devido à necessidade da analgesia de resgate em M6h, para GKI, conforme já descrito, não foi realizado a análise GEE, dos grupos medicados pela via intravenosa, uma vez que os escores de dor para GKI após M6h, sofreram ação de um novo fármaco (metadona, 0,5mg/kg pela via SC).

5. DISCUSSÃO

O estudo da dor em animais, fármacos analgésicos e a forma de avaliar estes animais, principalmente cães e gatos é motivo de pesquisa nacional e internacional (MATHEWS, 2000; MATHEWS, 2005; LUNA, 2006; HELLYER et al., 2007; LUNA, 2008).

Parâmetros fisiológicos e comportamentais são utilizados para compor escalas para avaliação da dor em animais domésticos (MATHEWS, 2000; MATHEWS, 2005; HELLYER et al., 2007).

A utilização dos parâmetros fisiológicos bem como a dosagem plasmática de cortisol, glicose e catecolaminas, apresenta controvérsias na literatura (IMAGAWA, 2006; LUNA, 2008). Autores através de suas pesquisas concordam com a correlação direta da alteração destes parâmetros com o processo de nocicepção nos animais (HELLYER et al., 2007). Em contrapartida, existem pesquisas que discordam desta correlação (CONZEMIUS et al. 1997).

Apesar da escala utilizada neste estudo não ser validada, foi construída com dados e referências do guia de 2007, publicado pela AAHA/AAFP (American Animal Hospital Association/American Association of Feline Practitioners). De acordo com esse guia os sinais gerais de dor são: alteração de comportamento, manifestação anormal de comportamento, reação ao toque e alteração de parâmetros fisiológicos. Respectivamente, podem ser exemplificados como letargia, relutância em andar e falta de apetite. Vocalização, agressividade e alteração de postura. Aumento da tensão muscular ao toque e ou palpação da área incisada (hiperalgesia primária) ou mesmo da área próxima (hiperalgesia secundária). Aumento da frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal e dilatação da pupila (HANSEN, 2003; HELLYER et al., 2007). Partindo destes princípios e que se elaboraram os valores de pontuação da escala deste trabalho. Por exemplo: a dor ou o desconforto apresentado em RPF pode ser considerado normal, se este for somente durante o exame e por tal razão não ser um item de pontuação elevada. Em contrapartida a pontuação para RG e RPA são as de maior valor na escala, pois refletem a presença de dor secundária e sentimento constante de desconforto.

As 128 pacientes deste estudo apresentaram-se sociáveis e não agressivas no momento de adaptação ao novo ambiente, 24 horas antes do procedimento cirúrgico, bem como no momento pré-cirúrgico. Este dado se torna

importante, pois a literatura enfatiza a análise comportamental de cães estressados e agressivos, uma vez que este tipo de comportamento pode ser confundido com quadro clínico de dor, e alterar os resultados de quando da análise de escores para dor (HELLEBREKERS, 2002, HANSEN et al., 2003). Contudo no período pós-cirúrgico do processo de avaliação da eficácia analgésica dos fármacos deste estudo em especial no grupo GKI, a partir de M6, as 12 cadelas (100%) deste grupo estavam apreensivas e apresentavam sinais de desconforto, não permitindo a realização desejada do processo de avaliação, sendo necessária a utilização da medicação analgésica de resgate conforme previamente descrito.

Os resultados do escore médio de dor do grupo GKO, são compostos principalmente pelas respostas positivas do Quadro 2 nos itens, RG, RPA, RPF, deambulação e ingestão de alimento. Tais observações positivas, consideradas no presente trabalho como ausência de dor pós-operatória estão de acordo com o trabalho de Slingsby-Waterman-Pearson (2000), que utilizaram cetamina 2,5 mg/kg/IM, no pré-cirúrgico de cadelas submetidas à OSH e relataram escore mínimo de dor na escala visual analógica e ausência de hiperalgesia no sítio cirúrgico. A mesma observação e concordância com os resultados de GKO estão presentes no trabalho de Sarrau et al. (2007) no qual o efeito da infusão contínua de cetamina durante seis horas em cadelas submetidas à mastectomia foi avaliada. Como padrão de avaliação, foi utilizado o comportamento de ingestão de alimento no pós-operatório. Observou-se neste estudo um melhor consumo de alimento nos animais tratados com cetamina. Outro trabalho semelhante foi realizado por Wagner et al. (2002) com administração de cetamina no trans e pós-cirúrgico de cães. Os resultados obtidos por comparação com grupo controle que recebeu solução salina como placebo, demonstraram melhor apetite, disposição e ausência de dor ao toque da ferida cirúrgica nos animais tratados com cetamina. Blonk et al. (2010) em revisão de literatura do uso oral da cetamina no controle da dor crônica em seres humanos, ressaltam sua eficácia como analgésico e como opção nos casos de intolerância e ou ineficácia da utilização de opióides, anti-inflamatórias não esteróides e corticóides. Relata também a maior duração do efeito analgésico da cetamina, quando administrada por via oral do que pelas vias, intravenosa, intramuscular e subcutânea. A justificativa para tal duração se dá pela maior concentração sérica da norcetamina pós-utilização oral. Os animais do GKO apresentaram parâmetros fisiológicos e comportamentais, durante o

período de avaliação de 24 horas, incompatíveis com os sinais de dor moderada ou grave. Nenhuma das pacientes precisou receber complemento analgésico neste período. Tais observações do grupo GKO, diferem dos resultados obtidos no grupo GKI, o qual obteve escore médio para dor, na escala deste estudo, satisfatório até o momento M6h. Em M6h o escore médio de dor elevou-se de forma significativa, a interpretação destes resultados para GKI é de que pela via intravenosa a cetamina na dose de 2 mg/kg aplicada no pós-cirúrgico possui eficácia analgésica somente durante as primeiras quatro e cinco horas, evidenciando seu rápido efeito quanto aplicada pela via intravenosa, corroborando com o trabalho de Amorim et al. (2008). Estes resultados concordam com os achados de Ferreira et al. (2011) quando compararam a eficácia analgésica da metadona pela via intravenosa e transmucosa oral em gatos.

Os grupos GDO e GDI apresentaram o menor escore de dor na primeira hora pós-cirúrgica, M1h, com evolução decrescente do escore, resultando em um baixo escore médio de dor, no presente estudo. Este fato é consequência dos resultados das respostas positivas para os itens do quadro 2, RG, RPA, RPF, deambulação, ingestão de alimento e urinar ou defecar, somados à pouca variação dos valores dos parâmetros fisiológicos. Existem poucos estudos de dor em cães utilizando a dipirona como analgésico, contudo no estudo realizado por Imagawa (2006) foram comparadas três doses (15; 25 e 35 mg/kg) de dipirona na analgesia pós-operatória de cadelas submetidas a OSH. Foi possível concluir que a dose de 15 mg/kg não obteve boa analgesia, e 100% dos animais desse grupo tiveram que receber analgésico complementar, assim como os animais do grupo placebo. Contudo, os grupos que receberam 25 e 35 mg/kg não diferiram entre si quanto à eficácia analgésica, ou seja, 25 mg/kg de dipirona promove analgesia suficiente por 8 horas em cadelas submetidas à OSH. Os resultados de GDO e GDI são semelhantes ao do estudo de Imagawa (2006) e de Rudolff (2011) uma vez a dose utilizada nos grupos GDO e GDI foi de 30 mg/kg. O resultado deste trabalho tanto no grupo GDO e GDI, sinaliza para um efeito anti-inflamatório e analgésico da dipirona satisfatório para a espécie canina em processos de dor moderada envolvendo tecidos moles, concordando com os resultados de diversas pesquisas. (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2000; GOZZANI, 2001; ALVES e DUARTE, 2002; HERNÁNDEZ-DELGADILHO e CRUZ, 2006).

Apesar do escore médio para dor na primeira hora, M1h, após o evento cirúrgico dos grupos GTO e GTI, serem de 12,3 e 9,0 pontos respectivamente,

não foi necessária a utilização de analgesia complementar, uma vez que rapidamente este valor do escore médio declinou. Na observação geral dos parâmetros fisiológicos e comportamentais das pacientes destes grupos não foi detectado quadro clínico álgico significativo. Este valor de 12,3 pontos para GTO é consequência das respostas negativas para os itens, RPA e RPF, do Quadro 2. Contudo considerou-se satisfatória a eficácia analgésica do tramadol via transmucosa oral, concordando com os estudos de Mastrocinque e Fantoni (2003), Ko et al. (2008) e de Vettoratto et al. (2010).

Em cadelas avaliadas mediante escalas descritiva numérica e analógica visual, foi demonstrado efeito analgésico com o uso de tramadol (2 mg/kg) ou morfina (0,2 mg/kg), sugerindo que ambos os tratamentos conferem analgesia adequada para o alívio da dor decorrente da OSH (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). Em estudo semelhante, porém com o emprego da Escala Composta de Glasgow para a avaliação da dor, Vettoratto et al. (2010) relataram analgesia favorável durante as primeiras 8 horas de avaliação após OSH, com baixos escores de dor em todos os animais avaliados.

Foi marcante em GTO a relutância dos animais em locomover-se nos momentos de avaliação M1h e M3h, apesar de os outros parâmetros não evidenciarem sinais de dor grave. A marcação das planilhas, no item deambulação em M1h e M3h foi de negativo, gerando pontuação no escore para dor. Contudo após consulta à literatura, creditou-se esta relutância em andar ao possível efeito sedativo do tramadol, somado ao efeito residual da pré-medicação (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002). Este mesmo efeito de sedação foi relatado por outros autores. (MCMILLAN et al., 2008; PAOLOZZI et al., 2011). Este fato justifica o fato destes grupos terem apresentados escores superiores, porém sem que os animais dos mesmos demonstrassem quadro clínico de dor que indicasse os avaliadores a utilizarem a medicação analgésica de resgate. Diferente do que foi relatado para as pacientes do grupo GKI no momento M6h, como já descrito.

Os valores médios do escore de dor para GMO e GMI, foram 11,86 e 12,32 pontos respectivamente em M1h e o comportamento do efeito clínico do fármaco meloxicam foi semelhante nos dois grupos, GMO e GMI.

A média do escore de dor em M1h de GMO e GMI esta próximo à média do grupo GTO em M1h. Mesmo que estes valores estejam superiores aos valores dos grupos GDO, GDI e GKO não foi necessária analgesia complementar em

nenhuma das cadelas destes grupos. Este índice de 11,86 pontos para GMO é produto da pontuação nas respostas negativa nos itens, RPA e RPF, o que se repete em GMI. Como estas respostas negativas em RPA e RPF foram somente nos momento da avaliação, não persistindo após a realização do exame, considerou-se aceitável, porém demonstrando quadro de hiperalgesia primária e secundária.

Este presente estudo, envolvendo o fármaco meloxicam, nos grupos GMO e GMI assemelha-se ao estudo de Caulkett et al. (2003), quando testou-se a eficácia analgésica do meloxicam e butorfanol em cadelas submetidas à OSH eletiva. Os dados obtidos por meio da escala visual analógica (VAS) mostraram escores menores para o grupo de cadelas tratadas com meloxicam em comparação com o grupo butorfanol. Assim, o meloxicam foi classificado como opção analgésica para tratar a dor pós-operatória da OSH em cadelas. Os autores concluíram que o meloxicam tem poder analgésico superior e mais duradouro em comparação ao butorfanol.

Quanto ao teste de analgesia local no sitio cirúrgico, através de estímulo mecânico direto na ferida cirúrgica, realizado por Caulkett et al. (2003) observou-se a presença de hiperalgesia primária em ambos os grupos meloxicam e butorfanol, o mesmo aconteceu nas análises dos grupos GMO e GMI. Este resultado da ausência de dor local na ferida (analgesia primaria) concorda com a pesquisa de Slingsby e Waterman-Pearson, (2000) quando compararam os efeitos analgésicos do meloxicam, carprofeno, cetoprofeno e ácido tolfenâmico em gatas submetidas à OSH eletiva. A análise da VAS como escala comparativa entre os fármacos, conclui que todos proporcionam analgesia pós-operatória satisfatória. Contudo, à análise dos testes de analgesia ao toque da ferida cirúrgica, nenhum dos fármacos proporcionou anulação da dor local primária. Vibora et al. (2008) em estudo sobre analgesia pós-cirúrgica em gatas, avaliaram-se os resultados obtidos pela VAS e estudo de analgesia ao toque da ferida em 65 gatas submetidas à OSH eletiva. Foram testados os fármacos meloxicam e ácido tolfenâmico. Os autores concluíram que ambos os fármacos possibilitam analgesia satisfatória por 24 horas e reduziram a dor local quanto ao toque da ferida. A analgesia primária observada por Víbora et al. (2008) não foi resultado em acordo com este estudo.

A melhor resposta clínica do fármaco meloxicam em GMO quando comparada à GMI, possui concordância relevante com o trabalho de Less et al.

(2012) que demonstrou eficiência da absorção deste fármaco pela via transmucosa oral, quando comparada com a via oral. A via transmucosa oral também apresentou resultado superior à via intravenosa em estudo da eficácia analgésica da metadona por estas vias (FERREIRA et al., 2011).

6. CONCLUSÕES

Os fármacos cetamina, dipirona, tramadol e meloxicam quando administradas pela via transmucosa oral proporcionam analgesia pós-operatória na OSH em cadelas.

A cetamina e a dipirona produzem efeito analgésico mais precoce quando comparadas ao efeito analgésico do tramadol e do meloxicam administrados por via transmucosa oral.

O tramadol e o meloxicam são analgésicos mais eficazes, no pós-operatório imediato (24h), se comparados à cetamina e à dipirona, administrados pela via transmucosa oral na OSH em cadelas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBATE, R.; GORI, A.M.; PINTO, S.; ATTANASO, M.; PANICCIA, R.; COPPO, M.; CASTELLANI, S.; GIUSTI, B.; BODDI, M.; NERI, S.G.G. Cyclooxygenase and lipoxygenase metabolite synthesis by polymorphonuclear neutrophils: in vitro effect of dipyrrone. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**. v. 41, n. 2, p. 89-93, 1990.
- ABBO, L. A.; KO, J. C.; MAXWELL, L. K.; GALINSKY, R. E.; MOODY, D. E.; JOHNSON, B. M.; FANG, W. B. Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous and oral transmucosal administration in dogs. **Veterinary Therapeutics**. v. 9, n. 2, p. 83-93, 2008.
- ALMEIDA, T. P.; MAIA, J. Z.; FISCHER, C. D. B.; PINTO, V. M.; PULZ, R. S.; RODRIGUES, P. R. C. Classificação dos processos dolorosos em medicina veterinária. **Veterinária em Foco**, v. 3, n. 2, p. 107-118, 2006.
- ALVES, D.; DUARTE, I. Involvement of ATP-sensitive K(+) channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrrone. **European Journal of Pharmacology**. v. 444, n. 1-2, p. 47-52, 2002.
- AMORIM, R.; GALHARDO, A.; VALADÃO, C. A. A.; PECCININI, R. G. Determinação de cetamina em plasma por HPLC: aplicação em um estudo de farmacocinética de associação medicamentosa em cães. **Revista Ciência Farmacêutica Básica e Aplicada**. v. 29, n. 1, p. 69-76, 2008.
- BARAKA, A.; JABBOUR, S.; GHABASH, M.; NADER, A.; KHOORY, G.; SIBAI, A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. **Canadian Journal of Anaesthesiology**, v. 40, n. 4, p. 308-313, 1993.
- BASSANEZI, B. S. B.; OLIVEIRA FILHO, A. G. D. E. Analgesia pós-operatória. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, v. 33 n. 2, p. 116-122, 2006.
- BESSON, J.M. The complexity of physiopharmacologic aspects of pain. **Drugs**, v. 53, Suppl. 2, p.1-9, 1997.
- BLONK, M. I.; KODER, B. G.; VAN DEN BEMT, P. M. L. A.; HUYGEN, F. J. P. M. Use of oral ketamine in chronic pain management: A review. **European Journal of Pain**, v. 14, n. 5, p. 466-472, 2010. doi:10.1016.
- BUSCH, U.; SCHMID, J.; HEINZEL, G.; SCHMAUS, H.; BAIERL, J.; HUBER, C.; ROTH, W. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. **American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**. V.26, N.6. p. 576-584. 1998.
- CALDEIRA, F. M. C. **Tramadol pelas vias epidural e intravenosa em cadelas submetidas à ovariectomia**. 2003. 35f. Dissertação (mestrado em medicina veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.
- CAMPAGNOL, D.; LUNA, S.P.L.; MONTEIRO, E.R.; LOPES, M.D.; PRESTES, N.C. Efeitos cardiorespiratórios e analgésico da clonidina e do tramadol

associados à lidocaína, em anestesia epidural de cães. **Ver. Bras. Ciênc. Vet.**, v. 9, n. 1, p. 286-288, 2002.

CAMPAGNOL, D.; MONTEIRO, E. R.; LUNA, S. P. L.; CAPORALLI, E. H. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da clonidina, butorfanol, buprenorfina e tramadol, associados a lidocaína, na anestesia epidural de cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 41, suplemento, p. 41-42, 2004.

CAMPOS, C.; DE GREGORIO, R.; GARCIA-NETO, R.; GAGO, F.; ORTIZ, P.; ALEMANY, S. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. **European Journal of Pharmacology**, v. 378, n. 3, p. 339-347, 1999.

CARLSSON, K.H.; HELMREICH, J.; JURNA, I. Activation of inhibition from the periaqueductal gray matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrone). **Pain**, v. 27, n. 3, p. 373-390, 1986.

CASSU, R.N.; LUNA, S.P.L. Tramadol. **Medvep**, v. 1, n. 4, p. 295-301, 2003.

CASTRO, D.S. **Comparação entre o efeito analgésico da morfina e do tramadol epidural em gatos (felis catus domesticus)**. Rio de Janeiro, 2008. 48f. Dissertação. (Mestrado em Ciências Veterinárias). Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: <<http://www.ufrj.br/posgrad/cpmv/teses/teses2008.html>>. Acesso em: 10/10/2011.

CAULKETT, N.; READ, M.; FOWLER, D.; WALDNER, C. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, n. 7, p. 565-570. 2003

CHANDRASEKHARAN, N.V.; DAI, H.; ROOS, K.L.; EVANSON, N.K.; TOMSIK, J.; ELTON, T.S.; SIMMONS, D.L. Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 99, n. 21, p. 13926-13931, 2002.

CIOACA, R.; CANAVEA, I. Oral transmucosal ketamine: an effective premedication in children. **Pediatric Anesthesia**, v. 6, n. 5, p. 361-365, 1996. Disponível em: <<http://www.onlinelibrary.wiley.com>> Acesso em 10/10/2013. doi: 10.1046/j.

CONZEMIUS, M. G.; HILL, C. M.; SAMMARCO, J.L.; PERKOWSKI, S. Z.; Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs.. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 11, p. 1619-1622, 1997.

CÔRTEZ, L.A. **Avaliação do perfil analgésico do tramadol através da verificação temporal de sua concentração plasmática em cadelas submetidas à ovariopalingohisterectomia**. São Paulo, 2006. 88f. Dissertação. (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em:<<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10133/tde-05012007-181030/pt-br.php>>. Acesso em: 10/10/2011

COLANTINO, D. Evaluation of postoperative pain in dogs. Disponível em: <http://vip.vetsci.usyd.edu.au/contentUpload/content_3077/colantonio.pdf> acessado em 26 de setembro de 2013.

DOMINO, E. F. Taming the Ketamine Tiger. **Anesthesiology**. V.113, n.3, p. 678-686, 2010.

DREWES, A. M. The physiology of pain. **Ugeskrift for Laeger**, v. 168, n. 20, p. 1941-1943, 2006.

DUQUE, M. J. C.; SOUZA, A. P.; NUNES, N.; HONSHO, C. S.; TALIERI, J. C. Continuous infusion of ketamine in hypovolemic dogs anesthetized with desflurane. **Journal of the Veterinary Emergency and Critical Care**, v.15, n.2, p.92-99, 2005. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118715845/PDFSTART>>. Acesso em: 13 jun. 2010. doi: 10.1111/j.1476-4431.2005.00133.x.

DUQUE, M. J. C.; VALADÃO, C. A. A.; FARIAS, A.; DE ALMEIDA, R. M.; OLESKOVICZ, N. Pre-emptive epidural Ketamine or S(+)-Ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. **Veterinary Surgery**, v.33, p.361-367, 2004. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118771331/PDFSTART>>. Acesso em: 13 jun. 2011. doi:10.1111/j.1532-950X.2004.04052.x. [Links]

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Terapêutica do sistema nervosa - Anestésicos dissociativos. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária** (2008). São Paulo: Roca. Cap. 17. p. 434-518.

FANTONI, D. T.; KRUMENERL, J. L. J.; GALEGO, M. P. Utilização de analgésicos em pequenos animais. **Clínica. Veterinária**. v. 5, n.28, p. 23–33, 2000.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e Controle da Dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Rocca, 2002. p. 323-334.

FERREIRA, T. H.; REZENDE, M. L.; MAMA, K. R.; HUDACHEK, S. F.; AGUIAR, A. J. A. Plasma concentrations and behavioral, antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. **American Journal of Veterinary Research**. v. 72, n. 6, p. 764-771, 2011.

FORSS, N.; RAIJ, T. T.; SEPPA, M.; HARI, R. Common cortical network for first and second pain. **Neuroimage**. v. 24, n. 1, p. 132-142, 2005.

FRAGATA, F. S.; IMAGAWA, V. I. Analgesia na Terapia Intensiva. In: SANTOS, M. M.; FRAGATA, F. S. **Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais**: Bases para o atendimento hospitalar. 2ªed. São Paulo: Roca, 2008. Cap.41, p. 817 – 836.

GASSEL, A. D.; TOBIAS, K. M.; EGGER, C. M.; ROHRBACH, B. W. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 227, n. 12, p. 1937-1944, 2005.

GIORGI, M.; DEL CARLO, S.; SACCOMANNI, G.; LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B.; KOWALSKI, C. J. Pharmacokinetics of tramadol and its major metabolites following rectal and intravenous administration in dogs. **New Zealand Veterinary Journal**. V. 57, n. 3, p. 146-152, 2009,

GLEED, R. D.; LUDDERS, J. W. Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals. International Veterinary Information Service, A1404.0906 2006, disponível em: www.ivis.org, p.1-9 2006.

GOMES, D.; BORGES, D.; PEREZ, D.; DE SOUZA, E.; ANTONIO, F.; CHIERICI, F. Dor, Trabalho de fisiologia – Faculdade de Medicina – USP, 2002.

GOZZANI, J. L. Fisiopatologia e neurofarmacologia da dor. In: Yamashita AM, Takaoka F, Auler Junior JOC, Iwata NM. Anestesiologia SAESP. 5a ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.1151-5.

GUEDES, A. G. P.; NATALINI, C. C.; ALVES, S. D. L.; OLIVEIRA, S. T. Tramadol via epidural em cães submetidos à substituição do ligamento cruzado cranial. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 32, n. 2, p. 345-346, 2002.

HANSEN, B. D. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. **ILAR Journal**, v. 44, n.3, p.197-205, 2003.

HELLEBREKERS, L. J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: HELLEBREKERS, L. J. **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, 2002. p. 69-80.

HELLYER, P. W.; ROBERTSON, S. A.; FAILS, A. D. Pain and its management. In: Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. **Veterinary Anesthesia and analgesia**. 4 ed. 2007. Iowa: Blackwell. Cap. 3. P. 31-60.

HERNÁNDEZ-DELGADILLO, G. P.; CRUZ, S. L.; Endogenous opioids are involved in morphine and dipyrrone analgesic potentiation in the tail flick test in rats. **European Journal of Pharmacology**. v. 546, n. 1-3, p. 54-59, 2006.

HINZ, B.; CHEREMINA, O.; BACHMAKOV, J.; RENNER, B.; ZOLK, O.; FROMM, M. F.; BRUNE, K. Dipyrrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. **The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology**. v. 21, n. 10, p. 2343-2351, 2007.

HONSHO, C. S.; TALIERI, I. C.; NUNES, N.; MORENO, J. C. D.; SOUZA, A. P. Efeitos da infusão contínua de cetamina sobre a pressão intra-ocular em cães hipovolêmicos anestesiados com desflurano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.56, n.5, p.610-617, 2004.

IMAGAWA, V. H. **Avaliação da eficácia analgésica de três doses diferentes da dipirone sódica em cadelas submetidas à ovarioparingohisterectomia**. São Paulo, 2006. 122f. Tese. (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em: < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5152/tde-06022007-091127/pt-br.php> >. Acesso em: 12/11/2010.

JAMES, M. F. M.; HEIJKE, S. A. M.; GORDON, P. C. Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief: A placebocontrolled doubleblind trial. **Anaesthesia and Analgesia**, v. 83, n. 1, p. 87 - 91, 1996.

Ji, R. R.; WOOLF, C. J. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. **Neurobiology of Disease**. v. 8, n. 1, p. 1-10, 2001.

KAYSER, V.; BESSON, J. GUILBAUD, G. Effects of the analgesic agent tramadol in normal and arthritic rats: comparison with the effects of different opioids, including tolerance and cross-tolerance to morphine. **European Journal of Pharmacology**, v. 195, n. 1, p. 37-45, 1991.

KO, J. C.; ABBO, L. A.; WEIL, A. B.; JOHNSON, B. M.; INOUE, T.; PAYTON, M. E. Effect of orally administered tramadol alone or with an intravenously administered opioid on minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 232, n. 12, p. 1834-1840, 2008.

KO, J. C.; FREEMAN, L. J.; BARLETTA, M.; WEIL, A. B.; PAYTON, M.E.; JOHNSON, B. M.; INOUE, T. Efficacy of oral transmucosal and intravenous administration of buprenorphine before surgery for post operativeanalgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the American veterinary Medical Association**. v. 238, n. 3, p. 318-328, 2011.

KONGARA, K.; CHAMBERS, J. P.; JOHNSON, C. B. Electroencephalographic responses of tramadol, parecoxib and morphine to acute noxious electricalstimulation in anaesthetised dogs. **Research Veterinary Science**, v. 88, n. 1, p.127-133, 2010.

KUKANICK, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of tramadol and metabolite O-desmethyl tramadol in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy**, v. 27, n. 4, p. 239-246, 2004.

KUMAZAWA, T. Primitivism and plasticity of pain – implication of polymodal receptors. **Neuroscience Research**, v. 32, n. 1, p. 9-31. 1998.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J. Physiology of Pain. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia:Saunders, v. 30, n. 4, p. 703-728, 2000.

LASCELLES, B. D.; BUTTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. **Veterinary Record**, v. 134, n. 7, p. 187-91, 1994.

LEECE, E. A.; BREARLEY, M. A.; HARDING, E. F. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 32, n. 4, p. 184-192, 2005.

LEES, P., CHENG, Z., KEEFE, T. J., WEICH, E., BRYD, J., CEDERGREN, R., COZZI, E. Bioequivalence in dogs of a meloxicam formulation administered as a transmucosal oral mist with an orally administered pioneer suspension product.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. v. 36, n. 1, p. 78–84, 2012.

LEVY, M. ; ZYLBER-KATZ, E.; ROSENKRANZ, B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its mebolites. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 28, n.3, p. 216-233, 1995.

LUNA, S. P. L. Dor, analgesia e bem estar animal. **ANAIS - I Congresso Internacional de Conceitos em Bem-estar Animal**, p. 16-18, 2006.

LUNA, S. P.L. Dor, sensibilidade e bem-estar em animais: sensibilidade e dor. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v.11, p. 17-21, 2008. Suplemento 1.

MARRIETA, M. P.; WALTER, L. W.; JR, N. C.; TREVOR, A. J. On the pharmacology of the ketamine enantiomorphs in the rat. **The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics**. v. 202, n. 1, p. 157-165, 1977.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in bitches submitted to ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.30, n. 4, p.220-228, 2003.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. Modulação da resposta neuroendócrina à dor pós-operatória em cães (Estudo comparativo entre tramadol e morfina). **Clínica Veterinária**, n.31, p.25-29, 2001.

MATHEWS K. A. Management of pain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 30, n.4, p. 729-755, 2000.

MATHEWS, K. A. Dor origem e efeito. In: RABELO, R. C.;CROWE JR, D. T. **Fundamentos de terapia intensiva veterinária em pequenos animais – Condutas no paciente crítico**. Rio de Janeiro: L F livros, 2005. p. 519-527.

MCMILLAN, C. J; LIVINGSTON, A.; CLARK, C. R.; DOWLING, P. M.; TAYLOR, S. M.; DUKE, T.; TERLINDER, R. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **Canadian Journal Veterinary Research**, v. 72, p. 325-331, 2008.

MESSLINGER, K. What is a nociceptor? **Anaesthesist**, v. 46, n. 2, p. 142-53, 1997.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, p.1-164, 1999.

MORO, E, T.; MÓDULO, N. S. P. Ansiedade, a Criança e os Pais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v. 54, n. 5, p. 728-738, 2004.

MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E.; SKARDA, R. T.; BEDNARSKI, R. M. **Manual de anestesia veterinária**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 242-249.

MUIR III, W. W. Fisiologia e fisiopatologia da dor. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. São Paulo, Roca. 2009. Ed. MedVet. Cap. 2. p. 13-41.

MURTHY, B. V. S.; PANDYA, K. S.; BOOKER, P. D.; MURRAY, A.; LINTZ, W.; TERLINDEN, R. Pharmacokinetics of tramadol in children after iv. or caudal epidural administration. **British Journal of Anaesthesia**, v. 84, n. 3, p. 346-349, 2000.

NAKAGAWA, K.; MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N.; HIROSE, H. Influence of preemptive analgesia with meloxicam before resection of the unilateral mammary gland on postoperative cardiovascular parameters in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**. v. 69, n. 9, p. 939-944, 2007.

NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v. 61, n. 12, p. 1579-1586, 2000.

NEDDERMANN, E., ROHDEWALD, P. Dose-dependent pharmacokinetics of metabolites of dipyrone in saliva. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**. v.12, n. 2, p. 105-111, 1988.

PAOLOZZI, R. J.; CASSU, R. N.; CRUZ, F. S.; PARRILHA, L. R. Diferentes doses de tramadol em cães: ações analgésicas, sedativas e sobre o sistema cardiorrespiratório. **Ciência Rural**. Santa Maria. v.41, n. 8, p. 1417-1423, 2011.

PISERA, D. Fisiologia da dor. In: **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. OTERO, P. E. São Paulo:Interbook, 2005. p. 30-74.

PLONER, M.; GROSS, J.; TIMMERMAN, L.; SCHNITZLER, A. Pain processing is faster than tactile processing in the human brain. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 42, p. 1079-1082, 2006.

RHODA LEE, C.; McTAVISH, D.; SORKIN, E. M. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. **Drugs**, v. 46, n. 2, p. 313-340, 1993.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 5, p. 644-651, 2002.

ROBERTSON, S. A. Current concepts in postoperative pain management for companion animal – myths and facts. **Proceedings of the 9 World Congress of Veterinary Anaesthesia**. p. 41, 2006.

ROBES, R. R. **Avaliação do cetorolaco de trometamina e parecoxib para analgesia preemptiva em gatas**. Dissertação de mestrado, Pós Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

RUDOLFF, A. S. **Evaluation of Metamizole and Carprofen as postoperative analgesics in canine total hip replacement**. 2011. 101f. (tese: Doutorado). München. Der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität. München; 2011.

RYGH, L. J.; HOLE, K.; TJOLSEN, A. Molecular Mechanisms in Acute and Chronic Pain States. **Tidsskrift for den Norske Laegeforening**, v. 125, n. 17, p. 2374-2377, 2005.

SALMAN, M. A.; SAHINI, A.; ONUR, M. A.; ÖGE, K.; KASSAB, A.; AYPAR, U. Tramadol encapsulated into polyhydroxybutyrate microspheres: in vitro release and epidural analgesic effect in rats. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 47, n. 6, p. 1006-1012, 2003.

SARRAU, S; JOURDAN; DUPUIS-SOVRIS, F; VERWAERDE, P. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. **Journal of Small Animal Practice** v. 48, p. 670-676, 2007.

SCHAIBLE, H. G. Pathophysiology of pain. **Orthopade**. v. 36, n. 1, p. 8-16, 2006.

SCHAIBLE, H.G. Peripheral and central mechanisms of pain generation. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v.177, n.3, p.28, 2007.

SEAR, J. W. Intravenous hypnotics: propofol, ketamine and eltanolone. **Current Opinion in Anesthesiology**. v. 9, p. 289-294, 1996.

SHAFFORD, H. L.; LASCELLES, B. D.; HELLYER, P. W. Preemptive analgesia: managing pain before it begins. **Veterinary Medicine**. v. 194, p. 478-491, 2001.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. The postoperative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy – a comparison between pre and postoperative administration. **Research in Veterinary Science**. v .69, n. 2, p. 147-152, 2000.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC , S. L.; BERNARDI, M. M. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: Spinosa HS, Górníak SL, Bernardi MM. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 225-38.

STONE, E. A. Ovário e útero. In: SLATTER,D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Manole, 1998. Cap.93, p.1540 – 1558.

TAYLOR, R.; McGEHEE, R. **Manual of small animal postoperative care**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p. 74 – 81.

TEIXEIRA, M. W. Dor em pequenos animais. **Revista Conselho Federal de Medicina Veterinária**, n. 34, p. 31-40. 2005.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Lumb&Jone's **Veterinary Anesthesia**. 3ed. Baltimore:Williams& Wilkins, 1996. p. 40-57.

TRANQUILLI, W. J. Fisiologia da dor aguda. In: GREENE, S. A. **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 399-402.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia de Cães e Gatos**. 2a ed. São Paulo: Roca, p.237-245, 2010.

VETTORATO, E.; ZONCA, A.; ISOLA, M.; VILLA, R.; GALLO, M.; RAVASIO, G.; BECCAGLIA, M.; MONTESISSA, C.; CAGNARDI, P. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **Veterinary Journal**,

v.183, n. 3, p.310-315, 2010. Disponível em: <<http://www.elsevier.com/locate/tvjl>>. Acesso em: 23 jan. 2010.

VÍBORA, J. B.; LASCELLES B. D.; FERNANDES, P. G.; FREIRE, M.; DE SEGURA, I. G. Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat **Veterinary Anaesthesia Analgesia** v. 35, n. 6, p. 501-510, 2008.

WAGNER, A. E.; WALTON, J. A.; HELLYER, P. W.; GAYNOR, J. S.; MAMA, K. R. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 221, n.1, p. 72-75, 2002.

WILSON, J. A.; NIMMO, A. F.; FLEETWOOD-WALKER, S. M.; COLVIN, L. A. A randomized double blind trial of the effect of preemptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. **Pain**. v. 135, n. 1-2, p. 108-118, 2008.

WU, C.T.; YEH, C. C.; YU, J. C.; LEE, M. M.; TAO, P. L.; HO, S. T.; WONG, C. S. Pré-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 44, n. 1, p. 63-68, 2000.

ZAKINE, J.; SAMARCQ, D.; LORNE, E.; MOUBARAK, M.; MONTRAVERS, P.; BELOUCIF, S.; DUPONT, H. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. **Anesthesia Analgesia**. v. 106, n. 6, p.1856-1861, 2008.

ZYLBER-KATZ, E.; GRANIT, L.; LEVY, M. Plasma protein binding of dipyrone metabolites in man. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 29, v. 1, p. 67-71, 1985.