

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

EFEITOS ANALGÉSICO, HEMOSTÁTICO, RENAL E DIGESTÓRIO
NA ADMINISTRAÇÃO PERIOPERATÓRIA DE VEDAPROFENO,
TRAMADOL OU DE SUA ASSOCIAÇÃO EM FELINOS
SUBMETIDOS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA

JULIANA TABARELLI BRONDANI

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária para
obtenção do título de Doutor

BOTUCATU – SP
Setembro 2007

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

EFEITOS ANALGÉSICO, HEMOSTÁTICO, RENAL E DIGESTÓRIO
NA ADMINISTRAÇÃO PERIOPERATÓRIA DE VEDAPROFENO,
TRAMADOL OU DE SUA ASSOCIAÇÃO EM FELINOS
SUBMETIDOS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA

JULIANA TABARELLI BRONDANI

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária para
obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof.Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna

BOTUCATU – SP
Setembro 2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Brondani, Juliana Tabarelli.

Efeitos analgésico, hemostático, renal e digestório na administração perioperatória de vedaprofeno, tramadol ou de sua associação em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia / Juliana Tabarelli Brondani. – Botucatu [s.n.], 2007.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2007.

Orientador: Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna

Assunto CAPES: 50501011

1. Gato - Anestesia - Estudos experimentais
2. Anestesia animal
3. Analgesia

CDD 636.20824

Palavras-chave: Agregação plaquetária; Analgesia; Gatos; Tramadol; Vedaprofeno

DEDICATÓRIA

Ao meu pai Valmir e minha mãe Elena,

Pela força.....

..... na busca por metas, às vezes, inalcançáveis.

Pelo amparo.....

.....nas quedas inevitáveis.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador

Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna

Agradeço a oportunidade de realização do meu curso de doutorado sob tua orientação, o que propiciou que eu adquirisse não somente conhecimento científico e aprimoramento profissional, mas aprendesse a importância de se conquistar inteligência emocional que é a chave da sabedoria.

Tu és Ph.D. em anestesiologia, especialista em acupuntura e homeopatia veterinária e estás envolvido em questões de bem-estar animal, mas acima de todo este brilhantismo profissional, tu és uma pessoa sábia e sensível, o que o torna um orientador distinto, excepcional.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Dra. Regina Kiomi Takahira

Responsável pelo Laboratório Clínico do HV da FMVZ-Unesp/Botucatu

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani

Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências da Unesp/Botucatu

Ao Prof. Dr. Andrey Borges Teixeira

Faculdades Adamantinenses Integradas

À Profa. Dra. Suzane Lilian Beier

Universidade do Estado de Santa Catarina

Ao pós-graduando Bruno Wanatabe Minto

Doutorando na área de Cirurgia Veterinária – FMVZ-Unesp/Botucatu

Ao pós-graduando Paulo Vinicius Mortensen Steagall

Doutorando na área de Anestesiologia – FMB – Unesp

À ex-residente Gracy Canto Gomes

Laboratório Clínico do HV da FMVZ-Unesp/Botucatu

À residente Renata Kerche Alvaides

Anestesiologia do HV da FMVZ-Unesp/Botucatu

À amiga Ana Maria Sauer Tardevo

Funcionária do Laboratório de Anestesiologia Experimental da FMVZ- Unesp/Botucatu

À amiga Maria Isabel Torres

Associação Protetora dos Animais de Botucatu

Aos proprietários das gatas que participaram deste estudo

AGRADECIMENTOS

Aos Professores

Dr. Flávio Massone

Dr. Francisco Teixeira Neto

Dr. Antonio de Araújo Aguiar

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária – FMVZ- Unesp/Botucatu

Aos Professores

Dra. Eunice Oba

Dr. Nereu Carlos Prestes

Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária – FMVZ-Unesp/Botucatu

À Dra. Isolete Aparecida Thomazini Santos

Responsável pelo Laboratório de Hemostasia da Divisão Hemocentro – FMB - Unesp

Aos pós-graduandos da FMVZ-Unesp/Botucatu

Tatiana Giordano e Tatiana Henriques Ferreira (Anestesiologia Veterinária)

Ana Carolina Mortari (Cirurgia Veterinária)

Veridiana Silveira e Cláudio Mattoso (Laboratório Clínico)

Aos residentes e ex-residentes do HV da FMVZ-Unesp/Botucatu

Natache Arouca Garófalo e Fabio Restitutti (Anestesiologia Veterinária)

Renata Couto, Cynthia Lucidi e Sandra Xú Curotto (Laboratório Clínico)

Aos funcionários da FMVZ-Unesp/Botucatu

Denise Fioravanti Garcia e Maria Almeida Manoel (Pós-graduação)

Maria Clara Chaguri e Leonor Ribeiro (Centro Cirúrgico de Pequenos Animais do HV)

Umbelina Baptista Zelante e João Fogaça (Lavanderia do HV)

Às amigas Roberta Bosco Dellevedove e Marcela Alho Pontes

À Masterfoods South América (Effem Brasil) - Whiskas® (Whaltam)

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp/Botucatu

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq)

EPÍGRAFE

**"NÃO CONFUDA JAMAIS CONHECIMENTO COM SABEDORIA.
UM O AJUDA A GANHAR A VIDA;
O OUTRO A CONSTRUIR UMA VIDA."**

Sandra Carey

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Médias e desvios padrão da frequência cardíaca (bpm), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	63
TABELA 2 - Médias e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	64
TABELA 3 - Médias e desvios padrão da frequência respiratória (mpm), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	66
TABELA 4 - Médias e desvios padrão da saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO_2 - %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)	66
TABELA 5 - Médias e desvios padrão da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ($ETCO_2$ – mmHg), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	67
TABELA 6 - Médias e desvios padrão da fração inspirada de dióxido de carbono (F_iCO_2 – mmHg), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	67
TABELA 7 - Médias e desvios padrão da fração de oxigênio no final da expiração (ETO_2 - %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	68

TABELA 8 - Médias e desvios padrão da fração inspirada de oxigênio (F_{IO_2} - %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	68
TABELA 9 - Médias e desvios padrão da concentração de isoflurano no final da expiração (ET_{iso} - %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	69
TABELA 10 - Médias e desvios padrão da temperatura corporal ($^{\circ}C$), no período pré-operatório (2h antes da cirurgia) e ao término do procedimento cirúrgico (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	71
TABELA 11 - Número de animais avaliados (n°) e porcentagem (%) de animais eufóricos ou disfóricos, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	72
TABELA 12 - Medianas (MED) e semi-amplitudes total (SAT) do escore da escala analógica visual (mm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	74
TABELA 13 - Medianas e semi-amplitudes total da pontuação final da escala de contagem variável, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	77
TABELA 14 - Número de animais avaliados (n°) e porcentagem (%) de presença de comportamentos relacionados com dor pós-operatória (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	79

TABELA 15 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da frequência cardíaca (bpm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	81
TABELA 16 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da frequência respiratória (mpm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	84
TABELA 17 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da pressão arterial sistólica (mmHg), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	87
TABELA 18 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da temperatura corporal (°C), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	90
TABELA 19 - Número de animais avaliados e número com respectiva porcentagem (%) do total de animais resgatados com fármaco analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.	92
TABELA 20 - Número de animais avaliados e número total de resgate analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.	93
TABELA 21 - Número de animais avaliados e porcentagem (%) do número de resgate analgésico por animal, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.	94

TABELA 22 - Número de animais avaliados (nº total) e número de animais que receberam analgesia de resgate (nº), com respectiva porcentagem (%), no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatados com morfina.	95
TABELA 23 - Número de animais resgatados com fármaco analgésico (nº) e médias e desvios padrão da pontuação final (PF) da escala de contagem variável (ECV) dos animais que receberam analgesia de resgate, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.	97
TABELA 24 - Medianas (MED) e semi-amplitudes total (SAT) do limiar mecânico nociceptivo (mN), estabelecido pelos filamentos de von Frey 1 a 3 mm lateral a incisão cirúrgica (ovariosalpingohisterectomia), no período perioperatório, de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	99
TABELA 25 - Medianas (MED) e semi-amplitudes total (SAT) do limiar mecânico nociceptivo (mN), estabelecido pelos filamentos de von Frey 1 a 1,5 cm lateral a incisão cirúrgica (ovariosalpingohisterectomia), no período perioperatório, de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	102
TABELA 26 - Médias e desvios padrão da concentração sérica de cortisol (nmol/L), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10). .	105
TABELA 27 - Correlação entre as variáveis fisiológicas (frequência cardíaca – FC, frequência respiratória – f e pressão arterial sistólica - PAS), as escalas de avaliação de dor (escala de contagem variável – ECV e escala analógica visual – EAV) e a concentração sérica de cortisol, avaliadas no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (n=10) ou vedaprofeno (n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (n=10) ou placebo (n=10).	107

TABELA 28 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do consumo de ração seca (g), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	109
TABELA 29 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do consumo de ração úmida (g), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	112
TABELA 30 - Médias e desvios padrão do peso dos animais (g), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	114
TABELA 31 - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem de animais que defecaram (%), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	116
TABELA 32 - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem de animais que urinaram (%), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	119
TABELA 33 - Número de animais (nº) e respectiva porcentagem da classificação da atenção à ferida cirúrgica (%), no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	121
TABELA 34 - Número de animais (nº) e respectiva porcentagem da classificação da cicatrização (%), avaliada no 7º dia de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	124

TABELA 35 - Médias e desvios padrão da concentração sérica de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), alanina amino-transferase (ALT – UI/L), fosfatase alcalina (FA – UI/L) e gama glutamil-transferase (GGT – UI/L), no período pré-operatório (18h antes da cirurgia) e no 7º dia de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	126
TABELA 36 - Médias e desvios padrão da porcentagem de agregação plaquetária no 5º minuto, em resposta à ADP, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).	128
TABELA 37 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da agregação plaquetária (%) em cada minuto da curva, padronizada em 5 minutos, no período pré-operatório (2h antes da cirurgia) e nas 4, 28 e 52 horas de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).	129
TABELA 38 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do número de plaquetas/ μ L no sangue e no plasma rico em plaquetas (RRP), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).	132
TABELA 39 - Médias e desvios padrão do tempo de sangramento (seg), no período pré-operatório (24h antes da cirurgia) e às 52h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	133
TABELA 40 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria frequência cardíaca (bpm) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	186

TABELA 41 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria frequência respiratória (rpm) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	188
TABELA 42 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais com movimento respiratório abdominal (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	190
TABELA 43 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria pressão arterial sistólica (mmHg) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	191
TABELA 44 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais com temperatura corporal acima de 39°C (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	193
TABELA 45 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais com pupilas dilatadas (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	194

TABELA 46 (ANEXO) - Número de animais avaliados (n) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria expressão facial (e tipo de alteração) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	196
TABELA 47 (ANEXO) - Número de animais avaliados (n) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria postura da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	197
TABELA 48 (ANEXO) - Número de animais avaliados (n) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria conforto da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	198
TABELA 49 (ANEXO) - Número de animais avaliados (n) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria movimento da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	199
TABELA 50 (ANEXO) - Número de animais avaliados (n) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria palpação da ferida cirúrgica da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	201

TABELA 51 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais que vocalizaram (e tipo de vocalização) durante a palpação da ferida cirúrgica (categoria avaliada pela escala de contagem variável – ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	203
TABELA 52 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais que tentaram morder durante a palpação da ferida cirúrgica (categoria avaliada pela escala de contagem variável – ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	205
TABELA 53 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria palpação do abdome e flanco da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	206
TABELA 54 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais que vocalizaram (e tipo de vocalização) durante a palpação do abdome e flanco (categoria avaliada pela escala de contagem variável – ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	208
TABELA 55 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais que tentaram morder durante a palpação do abdome e flanco (categoria avaliada pela escala de contagem variável – ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	209

TABELA 56 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria vocalização (e tipo de vocalização) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	210
TABELA 57 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais com alteração de comportamento (categoria avaliada pela escala de contagem variável – ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	214
TABELA 58 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria estado mental (e tipo de estado mental) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	215
TABELA 59 (ANEXO) - Número de animais avaliados (nº) e respectiva porcentagem (%) de cada pontuação da categoria apetite da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	217
TABELA 60 (ANEXO) - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da temperatura ambiente (°C), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	219

TABELA 61 (ANEXO) - Médias e desvios padrão das hemácias/ μL , hemoglobina (Hb – g/dL), volume globular (VG - %), proteína plasmática (PP – g/dL) e plaquetas/ μL , no período pré-operatório (18h antes de ovariossalpingohisterectomia), de gatas posteriormente tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	220
TABELA 62 (ANEXO) - Médias e desvios padrão de leucócitos/ μL , segmentados (%), linfócitos (%), eosinófilos (%), basófilos (%) e monócitos (%), no período pré-operatório (18h antes de ovariossalpingohisterectomia), de gatas posteriormente tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	220
TABELA 63 (ANEXO) - Valores individuais da concentração sérica de cortisol (nmol/L) no período perioperatório (ovariossalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)	221
TABELA 64 (ANEXO) - Valores individuais do escore da escala analógica visual (mm), no período perioperatório (ovariossalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).....	222
TABELA 65 (ANEXO) - Valores individuais da pontuação final da escala de contagem variável, no período perioperatório (ovariossalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).....	224

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Médias e desvios padrão da frequência cardíaca (bpm), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	63
FIGURA 2 - Médias e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	65
FIGURA 3 - Médias e desvios padrão da concentração de isofluorano no final da expiração (ET_{iso} – %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	70
FIGURA 4 - Medianas e semi-amplitudes total do escore da escala analógica visual (mm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	75
FIGURA 5 - Medianas e semi-amplitudes total da pontuação final da escala de contagem variável, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)...	78
FIGURA 6 - Médias e desvios padrão da frequência cardíaca (bpm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	82
FIGURA 7 - Médias e desvios padrão da frequência respiratória (mpm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	85

- FIGURA 8 - Médias e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10). 88
- FIGURA 9 - Médias e desvios padrão da temperatura corporal (°C), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10). 91
- FIGURA 10 - Número total de animais resgatados com fármaco analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina. 92
- FIGURA 11 - Número total de resgate analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina. 93
- FIGURA 12 - Número de animais e do número de resgate analgésico por animal, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina. 94
- FIGURA 13 - Número de animais que receberam analgesia de resgate no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina. 96
- FIGURA 14 - Médias e desvios padrão da pontuação final da escala de contagem variável dos animais que receberam analgesia de resgate, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina 97

- FIGURA 15 - Medianas e semi-amplitudes total do limiar mecânico nociceptivo (mN), estabelecido pelos filamentos de von Frey 1 a 3 mm lateral a incisão cirúrgica (ovariosalpingohisterectomia), no período perioperatório, de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10). 100
- FIGURA 16 - Medianas e semi-amplitudes total do limiar mecânico nociceptivo (mN), estabelecido pelos filamentos de von Frey 1 a 1,5 cm lateral a incisão cirúrgica (ovariosalpingohisterectomia), no período perioperatório, de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10). 103
- FIGURA 17 - Médias e desvios padrão da concentração sérica de cortisol (nmol/L), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10). . 106
- FIGURA 18 - Médias e desvios padrão do consumo de ração seca (g), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10). 110
- FIGURA 19 - Médias e desvios padrão do consumo de ração úmida (g), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT) ou placebo (GP: n=10). 113
- FIGURA 20 - Médias e desvios padrão do peso dos animais (g), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10). 114
- FIGURA 21 - Número de defecações, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)... 117

- FIGURA 22 - Número de micções, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10)... 120
- FIGURA 23- Médias e desvios padrão da porcentagem de agregação plaquetária no 5º minuto, em resposta à ADP, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8). 128
- FIGURA 24 - Médias e desvios padrão da curva de agregação plaquetária (%) padronizada em 5 minutos, às 2h de pré-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas posteriormente tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8). 130
- FIGURA 25 - Médias e desvios padrão da curva de agregação plaquetária (%) padronizada em 5 minutos, às 4h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8)..... 130
- FIGURA 26 - Médias e desvios padrão da curva de agregação plaquetária (%) padronizada em 5 minutos, às 28h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV; n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8)..... 131
- FIGURA 27 - Médias e desvios padrão da curva de agregação plaquetária (%) padronizada em 5 minutos, às 52h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8)..... 131
- FIGURA 28 - Médias e desvios padrão do tempo de sangramento (seg), no período pré-operatório (24h antes da cirurgia) e às 52h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10). 133

FIGURA 29 (ANEXO) - Porcentagem de animais com pupilas dilatadas, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).	195
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

ADP	adenosina difosfato
AINEs	antiinflamatórios não-esteróides
ALT	alanina amino-transferase
ANOVA	análise de variância
B	valor basal: média das avaliações do período pré-operatório
b.i.d.	<i>bis in die</i> (2x/dia)
bpm	batimentos por minuto
°C	graus Celsius
cm	centímetro
CAM	concentração alveolar mínima
CEEA	câmara de ética em experimentação animal
CI ₅₀	concentração necessária para inibir 50% da atividade da COX
COX	enzima ciclooxygenase
CYP2D6	enzima esparteína oxigenase
EAV	escala analógica visual
ECV	escala de contagem variável
EDTA	ácido etilenodiamino tetracético
ETCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração
ETO ₂	fração de oxigênio no final da expiração
ET _{ISO}	concentração de isoflurano no final da expiração
<i>f</i>	frequência respiratória
F _I CO ₂	fração inspirada de dióxido de carbono
F _I O ₂	fração inspirada de oxigênio
FA	fosfatase alcalina
FC	frequência cardíaca
g	grama
G	<i>gauge</i>
GABA	ácido gama-amino-butírico
GGT	gama glutamil-transferase
GP	grupo placebo
GT	grupo tramadol

GV	grupo vedaprofeno
GVT	grupo associação de vedaprofeno e tramadol
h	hora
Hz	hertz
HPA	eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
IL	interleucina
IM	intramuscular
IV	intravenosa
kg	quilograma
M1 (+)	metabólito O-desmetil-tramadol
M6G	metabólito morfina-6-glicuronídeo
M1	momento após indução
M2	momento antes do início da cirurgia
M3	momento da incisão da musculatura abdominal
M4	momento da ligadura do 1º pedículo ovariano
M5	momento da ligadura do 2º pedículo ovariano
M6	momento da ligadura da cérvix
M7	momento da sutura da musculatura abdominal
M8	momento do fim da cirurgia
mg/kg	miligrama por quilograma
mg/mL	miligrama por mililitro
min	minuto
mL	mililitro
mL/kg/h	mililitro por quilograma por hora
mL/kg/min	mililitro por quilograma por minuto
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
mN	milinewton
ME	mediana
mpm	movimentos por minuto
n	número de animais
nmol/L	nanomol por litro
NMDA	n-metil-d-aspartato
p	significância estatística

PAS	pressão arterial sistólica
PF	pontuação final
PGI ₂	prostaciclina I ₂
PG	prostaglandina
PPP	plasma pobre em plaquetas
PRP	plasma rico em plaquetas
r	coeficiente de correlação
SpO ₂	saturação de oxigênio da hemoglobina
$\bar{x}$	média
RIA	radioimunoensaio
r.p.m.	rotações por minuto
s	desvio padrão
seg	segundo
SAT	semi-amplitude total
s.c.	subcutânea
SNC	sistema nervoso central
T	temperatura
TNF- α	fator de necrose tumoral α
TX	tromboxano
UI/mL	unidade internacional por mililitro
UMPS	<i>University of Melbourne Pain Scale</i> (Escala de dor da Universidade de Melbourne)
μ L	microlitro
μ M	micromolar
μ g/dL	micrograma por decilitro
μ g/mL	micrograma por mililitro
%	porcentagem

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1. Fisiopatologia da dor.....	10
2.1.1. Sensibilização periférica	14
2.1.2. Sensibilização central	15
2.2. Antiinflamatórios não esteróides (AINEs)	17
2.2.1. Principais AINEs utilizados na espécie felina	23
2.2.2. Vedaprofeno	25
2.3. Opióides.....	27
2.3.1. Uso de fármacos opióides na espécie felina.....	29
2.3.2. Tramadol.....	29
2.4. Avaliação da dor aguda pós-operatória em pequenos animais – com ênfase na espécie felina	32
3. OBJETIVOS.....	36
3.1. Objetivo geral	36
3.2. Objetivos específicos	36
4. MATERIAL E MÉTODO	38
4.1. Animais	38
4.2. Critérios de inclusão.....	38
4.3. Delineamento experimental	38
4.4. Grupos experimentais	39
4.5. Período pré-operatório (60 horas antes da cirurgia)	40
4.5.1. Período de adaptação.....	40
4.5.2. Período pré-operatório (24h antes da cirurgia)	40

4.5.3. Inserção de um cateter na veia jugular	40
4.5.4. Período pré-operatório (12h antes da cirurgia)	42
4.5.5. Período pré-operatório (2h antes da cirurgia)	42
4.6. Período transoperatório	42
4.6.1. Procedimento anestésico.....	42
4.6.2. Procedimento cirúrgico	43
4.6.3. Avaliação transoperatória	43
4.7. Período pós-operatório	44
4.8. Avaliação do estado mental.....	44
4.8.1. Avaliação da sedação	44
4.8.2. Avaliação da excitação	45
4.9. Avaliação da dor pós-operatória	45
4.9.1. Escala analógica visual (EAV)	45
4.9.2. Escala de contagem variável (ECV).....	46
4.9.2.1. Escala de contagem variável utilizada para avaliação de dor pós-operatória em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia	47
4.9.2.2. Metodologia utilizada na ECV	50
4.9.2.2.1. Mensuração dos parâmetros fisiológicos da ECV	50
4.9.2.2.2. Avaliação dos parâmetros subjetivos da ECV e da EAV .	51
4.10. Analgesia de resgate	51
4.11. Avaliação de hiperalgesia	52
4.11.1. Filamentos de von Frey.....	52
4.12. Dosagem da concentração sérica de cortisol	53
4.13. Sistema digestório.....	54
4.13.1. Consumo de ração.....	54
4.13.2. Ganho ou perda de peso	54
4.13.3. Controle da defecação.....	54
4.13.4. Vômito.....	54
4.14. Sistema urinário	55
4.15. Atenção à ferida cirúrgica	55
4.16. Cicatrização	55
4.17. Análises laboratoriais	56
4.17.1. Hemograma	56
4.17.2. Testes bioquímicos	56

4.17.3. Agregação plaquetária	57
4.18. Tempo de sangramento	59
4.19. Análise estatística	59
5. RESULTADOS	62
5.1. Animais	62
5.2. Procedimento anestésico e cirúrgico	62
5.3. Avaliação transoperatória	62
5.3.1. Eletrocardiograma.....	62
5.3.2. Frequência cardíaca	62
5.3.3. Pressão arterial sistólica	64
5.3.4. Frequência respiratória	65
5.3.5. Saturação de oxigênio da hemoglobina.....	66
5.3.6. Pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração	67
5.3.7. Fração inspirada de dióxido de carbono	67
5.3.8. Fração de oxigênio no final da expiração	68
5.3.9. Fração inspirada de oxigênio	68
5.3.10. Concentração de isoflurano no final da expiração	69
5.3.11. Temperatura corporal	70
5.4. Avaliação do estado mental.....	71
5.4.1. Avaliação da sedação	71
5.4.2. Avaliação da excitação	72
5.5. Avaliação de dor pós-operatória	73
5.5.1 Escala analógica visual (EAV)	73
5.5.2. Escala de contagem variável (ECV).....	76
5.5.2.1. Avaliação de cada categoria da ECV.....	79
5.5.3. Comportamentos relacionados à dor pós-operatória.....	79
5.6. Parâmetros fisiológicos no período perioperatório.....	80
5.6.1. Frequência cardíaca	80
5.6.2. Frequência respiratória	83
5.6.3. Pressão arterial sistólica	86
5.6.4. Temperatura corporal	89
5.6.4.1 Temperatura ambiente.....	89
5.7. Analgesia de resgate	92

5.8. Avaliação de hiperalgesia	98
5.8.1. Hiperalgesia primária	98
5.8.2. Hiperalgesia secundária.....	101
5.9. Concentração sérica de cortisol.....	104
5.10. Correlação entre escalas de avaliação de dor, concentração sérica de cortisol e variáveis fisiológicas	107
5.11. Sistema digestório.....	108
5.11.1. Consumo de ração.....	108
5.11.1.1. Consumo de ração seca	108
5.11.1.2. Consumo de ração úmida.....	111
5.11.2. Ganho ou perda de peso	114
5.11.3. Controle da defecação	115
5.11.4. Vômito	118
5.12. Sistema urinário	118
5.13. Atenção à ferida cirúrgica	121
5.14. Cicatrização	124
5.15. Análises laboratoriais	125
5.15.1. Hemograma	125
5.15.2. Testes bioquímicos	125
5.15.3. Agregação plaquetária	127
5.16. Tempo de sangramento.....	133
 6. DISCUSSÃO	 135
 7. CONCLUSÕES	 165
 8. REFERÊNCIAS.....	 167
 9. ANEXOS	 186
9.1. Tabelas 40 – 62; Figura 29	186
9.2. Termo de consentimento do proprietário para realização da pesquisa.....	226

BRONDANI, J.T. **Efeitos analgésico, hemostático, renal e digestório na administração perioperatória de vedaprofeno, tramadol ou de sua associação em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia.** Botucatu. 2007. 255f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A eficácia analgésica e a segurança do tramadol, vedaprofeno ou de sua associação foram comparadas em um estudo cego, aleatorizado e placebo controlado, realizado em 40 gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. Os animais foram separados em 4 grupos de igual número: GV – vedaprofeno; GT – tramadol; GVT – vedaprofeno e tramadol; GP – placebo. As gatas foram tratadas com 0,5 mg/kg de vedaprofeno (GV e GVT) ou gel placebo (GT e GP), via oral, uma hora antes da indução anestésica, 24 e 48h após o primeiro tratamento e tramadol 2 mg/kg (GT e GVT) ou solução salina (GV e GP), via subcutânea, uma hora antes da indução anestésica e a cada 8h por 72h. A anestesia foi induzida com propofol (8 mg/kg, IV) e mantida com isoflurano ($1,8 \pm 0,35$ % expirado) em oxigênio. O escore de dor, avaliado pela escala de contagem variável (ECV) e escala analógica visual (EAV), e a hiperalgesia, determinada pelo limiar mecânico nociceptivo por meio dos filamentos de von Frey, foram registrados no período pré-operatório e nas 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 28, 32, 48, 52, 56, 72 e 96 horas e no 7º dia após a cirurgia. Quando o escore da ECV atingiu pontuação acima de 33% do valor máximo da escala foi administrado 0,5 mg/kg de morfina IM, como analgésico de resgate. A concentração sérica de cortisol foi mensurada nos períodos pré, transoperatório e 1, 4, 8, 24 e 48 horas de pós-operatório. A agregação plaquetária *in vitro* em resposta à ADP, o tempo de sangramento *in vivo* e as concentrações séricas de alanina amino-transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil-transferase (GGT), uréia e creatinina foram determinadas no período pré e pós-operatório. A presença de vômito e a consistência das fezes foram monitoradas. A análise estatística foi realizada utilizando análise

de variância não paramétrica e paramétrica, para o esquema de dois fatores, no modelo de medidas repetidas, com os respectivos testes de comparações múltiplas ($p < 0,05$). Os animais do GT necessitaram significativamente menos intervenções analgésicas que os do GP e GV. No GP foram administrados 22 resgates analgésicos, seguidos de 16 no GV e 5 no GT. As gatas do GVT não necessitaram de intervenção analgésica, não desenvolveram hiperalgesia primária nem secundária e os escores de dor da ECV, EAV e o cortisol foram significativamente menores que os do GP até as 56, 72 e 24 horas de pós-operatório, respectivamente. Não foram observadas alterações na agregação plaquetária, tempo de sangramento e nas concentrações séricas de ALT, FA, GGT, uréia e creatinina, em nenhum dos grupos avaliados. Os fármacos testados não produziram vômito nem alteraram a consistência das fezes. O vômito somente foi observado após administração de morfina. O uso isolado de tramadol ou vedaprofeno ou de sua associação, na dose e intervalo de administração utilizado, foi bem tolerado pelas gatas. A administração da associação de vedaprofeno e tramadol, no período pré-operatório e em intervalos regulares por 72h no pós-operatório, promoveu analgesia pós-operatória mais eficiente que o uso destes fármacos isolados em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

Palavras-chave: agregação plaquetária, analgesia, gatos, tramadol, vedaprofeno.

BRONDANI, J.T. **Analgesic, hemostatic, renal and digestive effects of perioperative administration of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy.** Botucatu. 2007. 255f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The analgesic efficacy and the safety of the use of tramadol, vedaprofen or their combination were compared in a blinded, randomized and placebo-controlled study in 40 female cats. The cats were assigned to four groups of same number: GV- vedaprofen; GT – tramadol; GVT – vedaprofen plus tramadol; GP – placebo. Cats were treated with 0.5 mg/kg of vedaprofen (GV and GVT) or gel placebo (GT and GP), orally, one hour before anesthetic induction, 24 and 48 hours after the first treatment and tramadol 2 mg/kg (GT and GVT) or saline (GV and GP), subcutaneous, one hour before anesthetic induction and every eight hours for 72 hours. Anesthesia was induced with propofol (8 mg/kg, IV) and maintained with isoflurane ($1.8 \pm 0.35\%$ end-tidal) in oxygen. The pain scores, evaluated by the numeric rating scale (NRS) and visual analogue scale (VAS), and hyperalgesia, determined by the mechanical nociceptive threshold assessed by applying calibrated von Frey filaments, were recorded before surgery, at 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 28, 32, 48, 52, 56, 72, 96 hours and 7 days after surgery. Rescue analgesia with 0.5 mg/kg of morphine IM, was performed when NRS was above 33% of the maximum value. Serum cortisol concentration was measured before, during, at 1, 4, 8, 24 and 48 hours after surgery. The platelet aggregation (*in vitro* response to ADP), the bleeding time (*in vivo*) and the serum alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyltransferase (GGT), urea and creatinine concentrations were evaluated before and after surgery. Vomit and feces consistency were monitored. Statistical analysis was performed using two-way parametric and nonparametric analyses of variance for repeated measures with respective post hoc test ($p < 0.05$). The animals from GT required significantly less intervention analgesia than GP and GV. The control group required 22

intervention analgesia followed by 16 in vedaprofen and 5 in the tramadol groups. Cats treated with vedaprofen-tramadol did not require rescue analgesia, did not develop secondary and primary hyperalgesia, and the scores of pain of the NRS and VAS and the cortisol were significantly lower when compared to the control group until 56, 72 and 24 hours, respectively. There were no changes in platelet aggregation, bleeding time and in the serum ALT, FA, GGT, urea and creatinine concentration, in none of the groups evaluated. The vedaprofen and tramadol did not produce vomit either altered fezes consistency. Vomit was observed only after of morphine administration. The use of tramadol or vedaprofen or their association, in the dose and administration interval of this study was well tolerated by cats. The combination of tramadol and vedaprofen, before surgery and at regular intervals for 72 hours after surgery, provided better postoperative analgesia than the isolated use of vedaprofen or tramadol in cats undergoing ovariohysterectomy.

Key-words: aggregation platelets, analgesia, cats, tramadol, vedaprofen.

1. INTRODUÇÃO

Durante a última década grandes avanços foram feitos para avaliar e tratar a dor, ou para evitá-la, tanto na medicina humana como na veterinária. Sabe-se que os animais sentem e antecipam a dor por meio de mecanismos semelhantes aos dos seres humanos (MATHEWS, 2002). Considerando todo o conhecimento atual sobre dor e que esta informação é disponível para os médicos veterinários, uma importante questão permanece: porque muitos cães e gatos ainda sofrem desnecessariamente? (HELLYER, 2002b).

Vários estudos já observaram que os médicos veterinários utilizam menos analgésicos em gatos quando comparados aos cães (HANSEN & HARDIE, 1993; DOHOO & DOHOO, 1996; LASCELLES et al., 1999; RAEKALLIO et al., 2003; WILLIAMS et al., 2005), sugerindo que a dor pós-operatória na espécie felina tem sido ainda mais negligenciada. A dificuldade na avaliação da dor, o receio dos efeitos tóxicos dos AINEs e do risco de excitação dos opióides têm sido as justificativas para tal desconsideração. Tais escusas não são infundadas, mas passíveis de discussão.

Os gatos realmente são mais susceptíveis aos efeitos tóxicos dos AINEs, pois apresentam menor capacidade de glicuronização hepática e, conseqüentemente, metabolizam e excretam tais fármacos mais lentamente (WRIGHT, 2002). Os felinos também são mais sensíveis ao desenvolvimento de disforia e hiperexcitabilidade com o uso de opióides, entretanto, os relatos têm sido dose-dependentes (PAPICH, 2000). Portanto, tais limitações são facilmente contornáveis quando se utilizam doses e intervalos de administração adequados para os gatos (ROBERTSON & TAYLOR, 2004a).

A crescente realização de pesquisas de farmacocinética e/ou farmacodinâmica de AINEs (TAYLOR et al., 1994; 1996; LEES et al., 2003; GIRAUDEL et al., 2005a) e opióides (TAYLOR et al., 2001; WEGNER et al., 2004; ROBERTSON et al., 2005a;b), nos felinos, tem ajudado a definir doses, intervalos e vias de administração. Deve-se ressaltar a importância de tais estudos para que os analgésicos possam ser administrados em intervalos regulares e com segurança nesta espécie.

Um dos maiores desafios no manejo da dor em gatos é a sua avaliação (ROBERTSON & TAYLOR, 2004a) e tal dificuldade tem sido cogitada como possível justificativa para menor utilização de analgésicos nesta espécie (LASCELLES et al., 1999). Entretanto, apesar de administrarem menos analgésicos nos felinos, para um determinado procedimento cirúrgico, os médicos veterinários atribuem os mesmos escores de dor para cães e gatos (DOHOO & DOHOO, 1996; LASCELLES et al., 1999), reforçando que o medo dos efeitos adversos pode ser a justificativa mais relevante tratando-se da prática clínica.

Por outro lado, nas pesquisas clínicas que avaliam fármacos analgésicos, a falta de diferença estatística entre os grupos tratados e o grupo controle, em relação aos escores de dor e a necessidade de analgesia de resgate (GASSEL et al., 2005), sugere que a dor é subestimada. A avaliação da dor nos felinos é difícil pelo seu próprio comportamento de ocultar os sinais de dor, principalmente em situações de estresse. Tal dificuldade é associada à falta de uma escala comportamental validada para a espécie.

Além da complexidade da avaliação comportamental, ainda não há consenso sobre a importância de variáveis fisiológicas como a pressão arterial sistólica e de marcadores neuroendócrinos, como o cortisol e as catecolaminas, como indicadores de dor nos felinos (SMITH et al., 1996; CAMBRIDGE, et al., 2000). Portanto, tem se buscado formas objetivas para determinação de hiperalgesia no pós-operatório e para a avaliação da eficácia antinociceptiva de fármacos analgésicos. Para tal, têm sido desenvolvidos, respectivamente, algômetros (SLINGSBY et al., 2001) e analgesiômetros de limiar térmico (DIXON et al., 2002) e mecânico (DIXON et al., 2005), espécie-específicos.

Os estudos clínicos que avaliam analgesia dão sustentação para a determinação da efetividade dos fármacos e dos possíveis efeitos adversos. Nos felinos, a atenção tem sido voltada para investigação da técnica unimodal, onde se busca o AINE, ou opióide, ideais para os gatos, porém tal abordagem parece utópica. Apesar de pertencerem à mesma espécie, cada animal é único, e os estudos de genética estão demonstrando que existe no homem e nos animais variabilidade interindividual de resposta analgésica, principalmente relacionada aos opióides (MOGIL, 1999; KLEPSTAD et al., 2005; STAMER et

al., 2005). O desenvolvimento de pesquisas na área da genética, nos felinos, levará a maiores esclarecimentos e avanços na terapia da dor.

No homem o enfoque atual preconiza o uso de analgesia preventiva multimodal por um período suficiente para prevenir o desenvolvimento de sensibilização central (POGATZKI-ZAHN & ZAHN, 2006). Os benefícios da técnica multimodal já foram comprovados em cães (SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2001). As futuras pesquisas na área de analgesia em felinos deverão seguir o curso da medicina humana e serem direcionadas para a avaliação de diferentes técnicas multimodais e a observação do período mínimo de terapia analgésica no período pós-operatório de diferentes cirurgias.

Procurou-se avaliar a eficácia analgésica do tramadol (opióide atípico) e do vedaprofeno (AINE), tendo em vista a pouca disponibilidade de informação sobre o uso destes fármacos na espécie felina. Como não há dados de farmacocinética nem farmacodinâmica do vedaprofeno e tramadol em gatos, as doses e intervalos de administração foram extrapolados do cão.

Investigou-se a eficácia analgésica dos fármacos isolados e da sua associação, com o intuito de avaliar a técnica multimodal no tratamento analgésico em felinos. Adicionalmente, os analgésicos foram utilizados por período prolongado no pós-operatório, com o objetivo de prevenir a sensibilização central a partir da fase inflamatória, para melhor avaliar os benefícios da analgesia preventiva.

Foram formuladas as seguintes hipóteses:

- 1) O vedaprofeno e o tramadol apresentam diferentes mecanismos de ação, conseqüentemente, presume-se que ao associá-los se obtenha analgesia com eficácia superior ao uso isolado destes fármacos.
- 2) Espera-se que devido ao duplo mecanismo de ação do tramadol e a preferência de inibição pela ciclooxigenase-2 do vedaprofeno, os efeitos adversos destes fármacos sejam minimizados.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Fisiopatologia da dor

A dor é uma qualidade sensorial fundamental que alerta os indivíduos para a ocorrência de lesões teciduais, permitindo que mecanismos de defesa ou de fuga sejam adotados (TEIXEIRA, 1995). Esta dor que decorre, exclusivamente, de estímulos nocivos de alta intensidade e apresenta função protetora, de informar o corpo sobre o risco potencial de dano tecidual e iniciar uma resposta flexora de retirada, tem sido designada *dor fisiológica* (WOOLF, 1991; GOZZANI, 1997).

A *dor patológica ou clínica* ocorre após dano tissular ou nervoso, em resposta a estímulos inócuos ou de baixa intensidade. Quando associada à lesão tissular e inflamação (*dor inflamatória*) tem a função de facilitar a reparação dos tecidos e cura, pela sensibilização da área injuriada (hiperalgesia), que minimiza traumatismos adicionais. Quando associada à lesão em nervos (*dor neuropática*) parece ter perdido sua função adaptativa, sendo puramente patológica (WOOLF, 1991; LAMONT et al., 2000).

Os mecanismos fisiopatológicos que podem interagir na dor pós-operatória são a nocicepção e a desaferentação. Na dor por nocicepção há ativação dos nociceptores pelo estímulo agressor; na desaferentação a dor decorre de uma área que foi desnervada parcial ou totalmente (GOZZANI, 1997).

A nocicepção é o processo de transdução, transmissão e modulação dos sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo, que resulta na percepção consciente da dor (LAMONT, 2002).

Quando um estímulo mecânico, térmico ou químico potencialmente lesivo é aplicado ao organismo, os nociceptores realizam a transdução dessa energia física ou química de alta intensidade em potencial de ação, que é encaminhado ao SNC, via sistema nervoso periférico (fibras nervosas aferentes primárias), e fornecem informações da localização, qualidade e intensidade do estímulo (SIMONE, 1998).

Os nociceptores, que são terminações nervosas livres, são encontrados nos tecidos superficiais, profundos e vísceras e apresentam como principal característica eletrofisiológica o alto limiar de excitabilidade (GOZZANI, 1997).

Após a ativação dos nociceptores na periferia, o potencial de ação gerado é conduzido centralmente por uma classe específica de fibras. As fibras A δ respondem a estimulação térmica ou mecânica, são mielinizadas, transportam sinais em alta velocidade e estão relacionadas com a sensação dolorosa aguda e resposta de retração reflexa, portanto, são responsáveis pela *dor rápida*, aquela que começa abruptamente com o estímulo. Por outro lado, as fibras C respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos, não são mielinizadas, apresentam baixa velocidade de condução e são responsáveis pela *dor lenta*, caracterizada pela intensificação do estímulo original e por sensações de pulsação que podem persistir durante muito tempo após a retirada do estímulo (STOELTING, 1997; HELLEBREKERS, 2002).

Os potenciais de ação gerados na periferia pela ativação de nociceptores são transportados por fibras A δ ou C até o gânglio da raiz dorsal e continuam a propagar-se até atingirem o corno dorsal da medula espinhal, onde realizam sinapses (OCHROCH et al., 2003). Os aferentes primários A δ projetam-se principalmente nas lâminas I e V do corno dorsal da medula espinhal, e os aferentes C na lâmina II (substância gelatinosa) (HUDSPITH et al., 2006).

O processo de modulação nociceptiva (amplificação ou supressão) ocorre na medula espinhal e três populações de neurônios estão envolvidas. Os interneurônios (inibitórios ou excitatórios) regulam e modificam a informação sensorial, os neurônios proprioespinhais estão envolvidos na atividade reflexa segmentar e os neurônios de projeção participam da transmissão do estímulo até centros supraespinhais (LAMONT, 2002).

Os neurônios de projeção são subclassificados em neurônios nociceptivos específicos, que processam estímulos de alto limiar de fibras A δ e C, neurônios nociceptivos não específicos (*neurônios dinâmicos de amplo espectro*), que processam informação de alto e baixo limiar de fibras A δ , C e A β

e neurônios complexos, que realizam a interação entre a atividade aferente somática e visceral (LAMONT et al., 2000; MUIR, 2002).

Neurotransmissores e neuromoduladores estão envolvidos na modulação da informação nociceptiva no corno dorsal da medula espinhal e muitos receptores estão localizados pré e pós-sinápticamente na terminação central do aferente primário nociceptivo (GOZZANI, 1997). Os neurotransmissores excitatórios (aminoácidos, substância P, neurocinina A, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) são liberados da terminação central do aferente primário nociceptivo e de neurônios da medula espinhal; e os neurotransmissores inibitórios (opiídeos endógenos, serotonina, noraepinefrina) são liberados dos interneurônios da medula espinhal e de fontes supraespinhais (HUDSPITH et al., 2006).

A transmissão ascendente dos estímulos nociceptivos do corno dorsal da medula espinhal até os centros supraespinhais é realizada pelos seguintes tratos: espinotalâmico (neoespinotalâmico e paleoespinotalâmico), espinoreticular, espinomesencefálico, espinolímbico, espinocervicotalâmico e fibras pós-sinápticas da coluna dorsal. O feixe neoespinotalâmico (lateral) dirige-se para núcleos talâmicos específicos e está relacionado com os aspectos qualitativos-discriminativos da dor, enquanto que o feixe paleoespinotalâmico (medial) apresenta terminação difusa na formação reticular e está relacionado com os aspectos afetivos, motivacionais, neuroendócrinos e neurovegetativos da dor (TEIXEIRA, 1995; THURMON et al., 1996).

No homem e nos animais primatas o principal caminho nociceptivo ascendente é o neoespinotalâmico. Em animais não primatas a transmissão da informação nociceptiva é mais difusa, ascendendo bilateralmente. Isto sugere que os animais tenham menor capacidade de discriminar a informação nociceptiva quando comparado à uma pessoa, desta forma, apresentando habilidade menos refinada para localizar e determinar o tipo de estímulo nocivo. Por outro lado, nos animais, a ascensão da informação nociceptiva a partir dos tratos mediais é tão desenvolvida quanto nos humanos, sugerindo que eles têm acesso aos aspectos afetivos e motivacionais (sensação desagradável) e respostas neuroendócrinas e autonômicas da dor (THURMON et al., 1996).

Em áreas múltiplas e específicas do cérebro como tálamo, formação reticular, substância cinzenta periaquedutal, sistema límbico (amígdala, giro do cíngulo, hipocampo, hipotálamo e locus cerúleo) e córtex é que ocorre a integração, processamento e reconhecimento da informação nociceptiva (LAMONT et al., 2000; MUIR, 2002).

O tálamo é o principal ponto de transmissão da informação nociceptiva para o córtex cerebral, e esta transmissão é vital para a percepção da dor. O núcleo talâmico lateral está envolvido com as características sensoriais e o medial com a dimensão afetiva da dor (LAMONT et al., 2000). O sistema reticular está relacionado com a motivação e emoção da dor e o sistema límbico com o comportamento e as emoções, memória, estados de vigília e alerta, medo e ansiedade e atividade do sistema simpático autônomo (MUIR, 2002).

Além do sistema ascendente existe um descendente com função inibitória, que se origina em centros supraespinhais e direciona-se para a lâmina II da medula espinhal (GOZZANI, 1997). A substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo é o centro supraespinhal mais importante de inibição nociceptiva descendente, e comunica-se com a medula espinhal através de estruturas como o núcleo magno da rafe e núcleo paragigantocelular. A estimulação do locus cerúleo também resulta em inibição nociceptiva (HUDSPITH et al., 2006).

Os opióides endógenos, a serotonina e a noraepinefrina são importantes neurotransmissores da inibição descendente da nocicepção, bem como a acetilcolina, ácido γ -amino-butírico (GABA), hormônio liberador de tirotropina e somatostatina (HUDSPITH et al., 2006). Os opióides endógenos (encefalinas, β -endorfinas e dinorfinas) agem em receptores opióides localizados em centros supraespinhais (substância cinzenta periaquedutal, núcleo magno da rafe e locus cerúleo), na medula espinhal (receptores pré e pós-sinápticos) e na periferia (MUIR, 2002; HUDSPITH et al., 2006).

2.1.1. Sensibilização Periférica

Após trauma e inflamação os nociceptores podem se sensibilizar e apresentarem uma diminuição no limiar de resposta, e um aumento de resposta a estímulos supralimiâres (SIMONE, 1998). Tal fenômeno ocorre a partir da lesão tissular e conseqüente resposta inflamatória, e é denominado de sensibilização periférica (WOOLF, 1991). Com a sensibilização os nociceptores de alto limiar passam a responder a estímulos de baixa intensidade, e percebê-los como dolorosos (HUDSPITH et al., 2006), além de ocorrer ativação dos *nociceptores silentes* (MUIR, 2002).

A manifestação clínica da sensibilização periférica é a hiperalgesia primária, ou seja, um aumento de resposta a estímulos térmicos e mecânicos no local da lesão (HUDSPITH et al., 2006).

O fenômeno de sensibilização periférica depende da liberação de aminas vasoativas pelos tecidos lesados e pelas células inflamatórias, e da liberação de neuropeptídeos originários dos terminais nervosos nociceptivos excitados presentes na área lesada (HELLEBREKERS, 2002).

Os terminais periféricos das fibras nociceptivas aferentes liberam substância P, neurocinina A e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. Estes peptídeos modificam a excitabilidade de fibras nervosas sensoriais e simpáticas, induzem vasodilatação e extravasamento de proteínas plasmáticas e promovem o recrutamento de células inflamatórias com liberação de seus mediadores químicos (HUDSPITH et al., 2006).

As células lesadas, células inflamatórias (mastócitos, macrófagos e linfócitos) e as plaquetas liberam seus mediadores inflamatórios, tais como, íons hidrogênio, noraepinefrina, bradicinina, histamina, íons potássio, citocinas (interleucina-1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral α), serotonina, fator de crescimento do nervo, óxido nítrico e produtos derivados do metabolismo do ácido araquidônico (CARVALHO & LEMÔNICA, 1998; LAMONT et al., 2000). O ácido araquidônico é liberado pela ação da fosfolipase A₂, a partir da membrana de células lesionadas, e sob ação da ciclooxigenase e lipoxigenase ele origina prostaciclina, prostaglandinas (principalmente PGE₂), tromboxanos e leucotrienos (GOZZANI, 1997).

Os mediadores inflamatórios agem sinergicamente com os neuropeptídeos inflamatórios formando o que é frequentemente chamado de “sopa sensibilizante ou inflamatória”, que diminui o limiar de resposta para a ativação de fibras A δ e C (GOZZANI, 1997; LAMONT et al., 2000; HUDSPITH et al., 2006).

A inflamação também age sobre uma classe de aferentes primários não mielinizados que normalmente não são sensíveis a estímulos térmicos e mecânicos intensos, entretanto, em presença de sensibilização inflamatória ou química, tornam-se responsivos, despolarizando-se vigorosamente. Estes receptores foram identificados em diversas espécies animais e são denominados *nociceptores silentes* (GOZZANI, 1997; CARVALHO & LEMÔNICA, 1998). Estes receptores são particularmente sensíveis a estimulação mecânica e, portanto, são importantes para o desenvolvimento da hiperalgesia (MUIR, 2002).

Com a diminuição do limiar um maior número de estímulos passa a produzir resposta nociceptiva, e este aumento de atividade no SNC propicia o desenvolvimento de sensibilização central (OCHROCH et al., 2003).

2.1.2. Sensibilização Central

A sensibilização central é produzida por uma alteração na excitabilidade de neurônios da medula espinhal e contribui para o desenvolvimento de hiperalgesia primária. Entretanto, ela é primordial no desencadeamento da hiperalgesia secundária, que é uma resposta intensificada ao redor do sítio primário da injúria, e alodínea, que é a produção de dor por estímulos mecânicos que normalmente não são nocivos (MUIR, 2002). A hiperalgesia secundária e a alodínea são manifestações comportamentais da sensibilização central e estão relacionadas com alterações de processamento nos *neurônios dinâmicos de amplo espectro* da medula espinhal (HUDSPITH et al., 2006).

O glutamato é o principal neurotransmissor envolvido na nocicepção no corno dorsal da medula espinhal (HUDSPITH et al., 2006). A ligação do glutamato em receptores AMPA (ácido propiônico α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol), facilita a transmissão nociceptiva evocando um potencial sináptico

rápido (LAMONT et al., 2000). Entretanto, uma liberação prolongada de glutamato e simultânea ativação de receptores de neurocininas (substância P e neurocinina A) proporcionam a ativação de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), pelo deslocamento do íon magnésio. A ativação de receptores NMDA causa grande e prolongada despolarização, associada com mobilização de cálcio (HUDSPITH et al., 2006). O aumento de cálcio intracelular ativa sistemas enzimáticos como a proteína cinase C e a óxido nítrico sintetase, que resultam em alteração na excitabilidade da membrana por períodos prolongados (GOZZANI, 1997).

A duração dos potenciais excitatórios pós-sinápticos rápidos é de 10 a 20 milissegundos (WOOLF, 1991), mas com a ativação de receptores de NMDA as fibras aferentes de pequeno calibre A δ e C produzem potenciais sinápticos lentos nos neurônios espinhais, que podem durar até 20 seg (LAMONT et al., 2000). A duração prolongada dos potenciais evocados, principalmente pela estimulação das fibras C, permite que ao ocorrer estímulo repetitivo haja somação temporal dos potenciais lentos. Essa somação de potenciais lentos é responsável pelo aumento progressivo no número de potenciais de ação produzido nos neurônios da medula espinhal (GOZZANI, 1997). Se a frequência dos estímulos é menor 0,3 Hz, o número de potenciais de ação será constante, mas se a frequência de estímulo for maior que 0,5 Hz, o número de potencial de ação gerado aumenta com cada estímulo produzido (SIMONE, 1998) e ocorre aumento cumulativo de despolarizações (WOOLF, 1991).

O impulso repetido nas fibras C ativa receptores NMDA resultando na somação de potenciais sinápticos lentos, que acarreta em cumulação de despolarizações, fenômeno este conhecido como *windup*. As modificações pós-translacionais dos receptores de NMDA resultam em significativa alteração de sensibilidade nos neurônios do corno dorsal da medula espinhal produzindo sensibilização central, que aumenta a sensibilidade aos impulsos subseqüentes por longo tempo (COSTIGAN & WOOLF, 2000). A sensibilização central depois de desencadeada persiste por período prolongado mesmo com o desaparecimento da causa inicial (GOZZANI, 1997).

As fibras A β são neurônios sensoriais primários associados com mecanoreceptores periféricos de baixo limiar, altamente especializados e sob circunstâncias normais são responsáveis pela geração de sensações inócuas

(LAMONT et al., 2000). A ativação de nociceptores por estímulos de baixa intensidade, após sua sensibilização, produz alterações atividade-dependentes nos neurônios do corno dorsal da medula espinhal (*neurônios dinâmicos de amplo espectro*), e estes começam a responder de modo anormal ou exacerbado aos impulsos aferentes A β (WOOLF, 1991). Após o desenvolvimento de sensibilização central, a ativação de mecanoreceptores fibras A β por estímulos táteis, previamente não dolorosos, passa a evocar reflexos flexores de retirada, respostas autonômicas e sensações de dor (WOOLF, 1991; LAMONT et al., 2000).

As fibras aferentes primárias A β dirigem-se, principalmente, para lâmina profunda IV no corno dorsal da medula espinhal. Entretanto, após injúria pode ocorrer uma reorganização anatômica das terminações nervosas aferentes A β , que passam a ocupar as camadas mais superficiais do corno dorsal da medula espinhal (substância gelatinosa), que estão envolvidas com o processamento da informação nociceptiva. Tal fenômeno é chamado de *brotamento* e contribui para o desenvolvimento de alodínea (HUDSPITH et al., 2006).

Desta forma, a fisiopatologia da hipersensibilidade da dor após injúria envolve alterações dinâmicas na periferia, as quais possibilitam que estímulos de baixa intensidade produzam dor pela ativação de fibras A δ e C sensibilizadas, e alterações no processamento no corno dorsal da medula espinhal, que propiciam que estímulos em fibras sensoriais A β de baixo limiar desencadeiem sensação dolorosa (LAMONT et al., 2000).

2.2. Antiinflamatórios Não-Esteróides (AINEs)

O ácido araquidônico, que é liberado da membrana celular pela ação da fosfolipase A₂, é substrato para numerosas enzimas, mas a ação da ciclooxigenase e 5-lipoxigenase representam a maior rota oxidativa do seu metabolismo (CASHMAN, 1996).

A ciclooxigenase converte o ácido araquidônico em prostaglandina endoperóxido cíclica G₂ (PGG₂), que pela ação de uma peroxidase é transformada em prostaglandina endoperóxido cíclica H₂. A prostaglandina H₂,

pela ação de muitas sintetases, é convertida em tromboxano A_2 (TXA_2), prostaciclina I_2 (PGI_2) e outras prostaglandinas (PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2-\alpha}$) (CASHMAN, 1996; GILRON et al., 2003).

A peroxidação do ácido araquidônico, catalizada pela 5-lipoxigenase, produz uma cadeia seqüencial de ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos (HPETEs), o qual podem ser convertidos a ácidos hidroxieicosatetraenóicos (HETEs) e leucotrienos (CASHMAN, 1996).

Duas formas de ciclooxigenase têm sido identificadas, a COX-1 e a COX-2, denominadas, respectivamente, de forma constitutiva e induzível (JONES & BUDSBERG, 2000). As isoformas COX-1 e 2 apresentam seqüências genéticas diferentes, os genes são regulados por dois sistemas independentes, e o sítio de ligação do agente inibidor da COX-2 é estruturalmente cerca de 25% maior que o da COX-1 (KUMMER & COELHO, 2002).

Foi proposta a existência de uma terceira isoforma desta família enzimática, denominada COX-3, a qual, ao contrário da COX-1 e COX-2, não produziria prostanóides pró-inflamatórios, mas sim substâncias anti-inflamatórias (KUMMER & COELHO, 2002).

A ciclooxigenase-1 é considerada a isoforma constitutiva porque é responsável pela produção de prostaglandinas importantes na manutenção da homeostasia em tecidos, como o estômago, rins, plaquetas, cérebro e trato reprodutivo (BUDSBERG, 2002). Destacam-se a PGE_2 e PGI_2 nos rins e estômago, o TXA_2 nas plaquetas, e a PGE_2 e $PGF_{2-\alpha}$ no miométrio, membranas fetais e cordão umbilical (VANE & BOTTING, 1995; GILRON et al., 2003). Diante de quadros inflamatórios, a atividade da COX-1 parece não ser alterada ou apresenta um aumento discreto, de 2 a 4 vezes na sua expressão (KUMMER & COELHO, 2002).

Nos rins as prostaglandinas apresentam papel na manutenção da hemodinâmica renal, participando na auto-regulação do fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular, modulação da liberação de renina, transporte tubular de íons e metabolismo hídrico (LASCELLES, 2002), e são particularmente importantes na manutenção da perfusão renal durante períodos de isquemia renal potencial (JONES & BUDSBERG, 2000).

As prostaglandinas modulam a produção do ácido gástrico no estômago, promovem a secreção do muco protetor nos intestinos (LASCELLES, 2002), e regulam a motilidade e o fluxo sanguíneo do trato gastrintestinal (JONES & BUDSBERG, 2000). Nas células endoteliais, as PGE_1 e PGD_2 e a prostaciclina I_2 (PGI_2) são inibidoras da agregação plaquetária, enquanto que, o tromboxano A_2 , nas plaquetas, é um forte estimulador da agregação (CARVALHO & LEMÔNICA, 1998).

A ciclooxigenase-2, a isoforma induzível, é expressa em muitos tecidos, como monócitos, sinóvia, macrófagos e células endoteliais, na presença de inflamação (BRAINARD et al., 2007). Tais tecidos expressam a COX-2 quando submetidos à ação de citocinas e fatores de crescimento, como a interleucina- 1α , $IL-1\beta$, fator de necrose tumoral α ($TNF-\alpha$), fator de crescimento derivado das plaquetas, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento transformador β ($TGF-\beta$) (JONES & BUDSBERG, 2000). Em algumas espécies animais a COX-2 está presente constitutivamente em tecidos como rins, SNC, sinovia e trato reprodutivo feminino, entretanto, em condições de inflamação esta enzima é rapidamente induzida (URBAN, 2000; GILRON et al., 2003), e sua expressão chega a ser aumentada cerca de 20 vezes ou mais (KUMMER & COELHO, 2002).

As prostaglandinas e prostaciclinas (PGE_2 e PGI_2) produzidas durante o processo inflamatório pela indução da COX-2, desempenham um papel importante na produção da dor inflamatória sensibilizando os nociceptores à ação, principalmente, da bradicinina e histamina e facilitando a transmissão dos estímulos nociceptivos (LASCELLES, 2002). Estas prostaglandinas também são responsáveis pelo desenvolvimento do edema inflamatório e febre (JONES & BUDSBERG, 2000).

A COX-2 é capaz de gerar grandes quantidades de PGE_2 , mas o pico de produção é atrasado por algumas horas, já que é dependente da síntese de proteínas (LEES et al., 1999). Desta forma, na instalação do processo inflamatório, na periferia, a liberação inicial de prostaglandinas é responsabilidade da COX-1, pois é necessário de 2 a 8 horas para a máxima expressão do RNA mensageiro da COX-2. No SNC, como a COX-2 é expressa constitutivamente, sua indução é rápida. Conseqüentemente, a ativação da

COX-2 é a rota principal para a produção imediata de prostaglandinas e hiperalgesia no SNC (OCHROCH et al., 2003).

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) agem inibindo a enzima ciclooxigenase, o que diminui a liberação de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. Acredita-se, primariamente, que a inibição da COX-2 exerça o benefício terapêutico (analgésico, antiinflamatório e antipirético), enquanto que, a inibição da COX-1 seja responsável pelos efeitos tóxicos associados a estes fármacos (NOLAN, 2000).

Desta forma, fármacos com maior especificidade para COX-2 têm sido desenvolvidos. São denominados COX-2 preferenciais aqueles que possuem uma especificidade parcial para COX-2 e COX-2 seletivos aqueles que apresentam atividade muito pequena em COX-1 (CARROLL & SIMONSON, 2005).

Se a inibição da COX-2 representa o mecanismo de ação dos AINEs para a produção do efeito antiinflamatório e analgésico, com o uso de COX-2 seletivos os efeitos adversos serão minimizados (CASHMAN, 1996). Entretanto, os COX-2 seletivos também inibem a COX-2 constitutiva nos rins, cérebro e trato reprodutivo, podendo produzir efeitos indesejáveis (CARROLL & SIMONSON, 2005). Além disso, a enzima COX-1 pode também produzir prostaglandinas que contribuem com a inflamação (NOLAN, 2000; GILRON et al., 2003).

Os AINEs que inibem a COX-1 e COX-2 tem um maior impacto imediato na dor, porque inibem imediatamente a produção de prostaglandinas na periferia e SNC, desde que penetrem no SNC em quantidade suficiente. Os AINEs designados COX-2 seletivos, provavelmente, previnem de imediato a produção de prostaglandinas no SNC, mas não inibem imediatamente a produção de prostaglandinas na periferia (OCHROCH et al., 2003).

A maioria dos AINEs disponíveis comercialmente e licenciados para uso em animais inibe ambas as enzimas, variando em seu grau de especificidade (NOLAN, 2000). Os dados relacionados a esta seletividade são bastante conflitantes, pois os testes *in vitro* utilizados para determinar a inibição variam consideravelmente entre os estudos (JONES & BUDSBERG, 2000), dependendo dos fármacos terem sido testados diante de células da espécie-alvo ou não, dos testes terem utilizado os mesmos ou diferentes tipos de

células e das condições exatas em que o experimento foi realizado (LASCELLES, 2002). Também ocorrem variações entre os ensaios feitos *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo* (NOLAN, 2000). Em adição, os testes *in vitro* podem não refletir acuradamente a atividade *in vivo* (JONES & BUDSBERG, 2000).

Os resultados de alguns estudos de inibição da COX sugerem que existem importantes diferenças entre as espécies em relação à atividade da enzima, o que influencia a interpretação dos ensaios *in vitro* quando se quer extrapolar para outras espécies (JONES & BUDSBERG, 2000).

A relação COX-2/COX-1 refere-se às proporções da concentração do fármaco que causa 50% de inibição (CI₅₀) de cada isoenzima no sistema de teste utilizado. Portanto, uma relação inferior a 1 sugere uma atividade preferencial do fármaco diante da COX-2, ou seja, é necessária uma concentração menor do fármaco para inibir a COX-2 do que é solicitada para inibir a COX-1. Alguns pesquisadores relatam relações COX-1/COX-2, em que o valor menor que 1 sugere inibição preferencial da COX-1 pelo fármaco e uma relação maior que 1 sugere inibição preferencial da COX-2 (LASCELLES, 2002).

Os problemas mais comuns associados com a administração dos AINEs em pequenos animais envolvem o trato gastrointestinal, entre eles, vômito com hematêmese e diarreia com melena, além de úlceras silenciosas que resultam em perfuração (BUDSBERG, 2002). Os AINEs causam danos na mucosa gastroduodenal, por ação direta, como compostos ácidos ou pela inibição da síntese de prostaglandinas (URBAN, 2000).

Nos rins, sob condições de normovolemia os AINEs parecem não ter grandes efeitos (JONES & BUDSBERG, 2000), mas em condições de fluxo sanguíneo renal reduzido, freqüente em animais anestesiados devido à queda na pressão arterial, e em animais hipovolêmicos, a nefrotoxicidade pode ocorrer. Com a queda no fluxo sanguíneo renal, a PGE₂ e PGI₂ são liberadas e promovem vasodilatação, mantendo o fluxo sanguíneo, entretanto, na presença do AINE e conseqüente inibição na produção de prostaglandinas, o rim pode não conseguir manter o fluxo (NOLAN, 2000).

A manutenção do fluxo sanguíneo renal é primariamente função da COX-1 (JONES & BUDSBERG, 2000), entretanto, a isoforma COX-2 presente constitutivamente parece contribuir para o adequado funcionamento dos rins,

estando envolvida, possivelmente, no sistema renina-angiotensina e filtração glomerular (KUMMER & COELHO, 2002). Desta forma, efeitos adversos renais com o uso de COX-2 seletivos são possíveis de se desenvolver (NOLAN, 2000; KUMMER & COELHO, 2002).

O homem e os animais apresentam diferenças de susceptibilidade à toxicidade renal dos AINEs, o que pode estar associado com a expressão da COX-1 e 2 nos rins. Ambas isoformas estão presentes nos rins da espécie humana e de macacos, ratos e cães e ocorrem diferenças na localização e nível basal de expressão (KHAN et al., 1998). Ainda não existem estudos referentes a expressão da COX-1 e 2 nos rins de felinos (LASCELLES et al., 2007).

Os tromboxanos (TXA₂), responsáveis pela agregação plaquetária, também são inibidos pela ação dos AINEs, e o aumento no risco de sangramento pode levar a relutância ao uso destes fármacos durante o período perioperatório (URBAN, 2000), contudo, apesar do prologamento no tempo de sangramento ser um risco potencial, não é normalmente um problema clínico que impeça o seu uso neste período (TAYLOR, 1999). Entretanto, como os tromboxanos são sintetizados via COX-1, o uso de inibidores preferenciais ou seletivos de COX-2 atenua ou anula este efeito (URBAN, 2000). Por outro lado, apesar dos inibidores COX-2 seletivos não inibirem a produção de TXA₂ plaquetário, eles suprimem a produção de PGI₂ pelas células endoteliais, e este conseqüente desequilíbrio a favor de fatores pró-trombóticos pode levar à agregação plaquetária e vasoconstrição, com maior tendência para oclusão vascular e isquemia tissular (KUMMER & COELHO, 2002).

Os inibidores seletivos da COX-2 são mais seguros que os AINEs tradicionais em relação às alterações gastrintestinais e risco de sangramento, mas isto não ocorre quando se trata de disfunções renais, onde precauções similares às utilizadas com AINEs tradicionais devem ser seguidas (GILRON et al., 2003).

As propriedades analgésicas dos AINEs podem ser atribuídas a inibição da COX e subsequente diminuição das prostaglandinas na periferia e no SNC. A inibição da produção de prostaglandinas periféricas é importante para diminuir a transmissão nociceptiva ao SNC, enquanto que a maior contribuição dos AINEs para diminuir a hiperalgesia está na inibição de

prostaglandinas, particularmente, a prostaglandina E_2 , na medula espinhal (OCHROCH et al., 2003).

O fenômeno de *windup* e a sensibilização central são mediados por receptores, tais como, receptor de substância P, de taquicininas e NMDA. Esses sistemas espinhais de receptores exercem seus efeitos ativando processos intracelulares que incluem a formação de prostaglandinas (GOZZANI, 1997).

A capacidade dos AINEs em reduzir a percepção da dor em estruturas espinhais e supraespinhais diminui o desenvolvimento de sensibilização central em resposta a um estímulo nocivo (LAMONT, 2002). E esta competência em reduzir a hiperexcitabilidade central pode ser susceptível a especificidade de inibição da COX-2 (LIVINGSTON, 2000).

O poder de um AINE de inibir a produção central de prostaglandinas depende da sua habilidade em alcançar o sítio de ação no SNC, que é determinada pela sua concentração plasmática, ligação a proteínas plasmáticas, propriedades físico-químicas e permeabilidade na barreira hematoencefálica (OCHROCH et al., 2003).

Alternativamente, a ação central dos AINEs pode ser mediada, em parte, por peptídeos opióides endógenos ou por mecanismos de inibição de ácidos amino excitatórios ou receptores de NMDA (CASHMAN, 1996). A interferência no sinal de transdução mediado pela proteína G, e a capacidade de alguns AINEs de bloquear a 5-lipoxigenase além da COX, também têm sido relacionados como possíveis mecanismos analgésicos dos AINEs. Os leucotrienos derivados do ácido araquidônico pela ação da 5-lipoxigenase, também mediam os processos inflamatórios (TAYLOR, 1999).

2.2.1. Principais AINEs utilizados na espécie felina

Os AINEs carprofeno, cetoprofeno, meloxicam, ácido tolfenâmico e flunixin meglumine têm sido utilizados em gatos (MATHEWS, 2002). Em geral, estes fármacos são prescritos para tratamento de dor pós-operatória, com duração de 3 a 5 dias, exceção ao carprofeno, que é recomendado em dose única (LAMONT, 2002).

Há pouca diferença na eficácia analgésica quando os diferentes AINEs são comparados no tratamento da dor perioperatória (CARROLL & SIMONSON, 2005). A escolha entre os agentes depende de preferência pessoal, conveniência de administração (via e intervalo) e duração de uso (ROBERTSON, 2005).

O carprofeno (TAYLOR et al., 1996; PARTON et al., 2000), cetoprofeno (LEES et al., 2003), flunixin meglumine (TAYLOR et al., 1994; HORII et al., 2004) e meloxicam (GIRAUDEL et al., 2005a) já apresentam dados disponíveis de farmacocinética na espécie felina.

O carprofeno é um bom antiinflamatório e potente agente analgésico, mas tem pouco efeito na inibição da produção de prostaglandinas, (LASCELLES & WATERMAN, 1997) e seu mecanismo de ação não está bem elucidado (NOLAN, 2000). Por ser um fraco inibidor da COX, tanto em cães, como em gatos, resulta em menor potencial para nefrotoxicidade e é o único AINE licenciado para uso no período pré-operatório (TAYLOR, 1999). Tem demonstrado ser COX-2 preferencial em gatos (GIRAUDEL et al., 2005b). A hepatotoxicidade descrita em cães não tem sido observada em gatos (CARROLL & SIMONSON, 2005).

O cetoprofeno e o ácido tolfenâmico apresentam eficiência analgésica e antiinflamatória e são potentes inibidores da COX (1 e 2) no cão (LASCELLES, 2002), entretanto, não há estudos referentes a seletividade de inibição da COX em gatos (LASCELLES, et al., 2007). O cetoprofeno, além de inibir a COX, inibe também a enzima 5-lipoxigenase e a bradicinina (LASCELLES & WATERMAN, 1997).

O meloxicam é um potente inibidor da síntese de prostaglandinas e considerado inibidor preferencial da COX-2 em gatos (GIRAUDEL et al., 2005b). Estudos realizados em cães e gatos demonstraram que o meloxicam é bem tolerado por estas espécies e pode ser administrado no período pré-operatório. Os efeitos adversos mais prováveis são os gastrintestinais (LASCELLES, 2002).

O flunixin meglumine é um potente inibidor da COX (1 e 2), sendo recomendado para uso no período pós-operatório (NOLAN, 2000). Este AINE é extremamente potente como analgésico e antiinflamatório (LASCELLES, 2002), e os gatos apresentam melhor excreção e tolerância aos efeitos adversos quando comparados aos cães (TAYLOR, 1999).

2.2.2. Vedaprofeno

O vedaprofeno é um AINE, pertencente ao grupo dos derivados do ácido aril-propiónico, que inibe a enzima ciclooxigenase e a síntese de prostaglandinas, o que lhe confere propriedades antiinflamatórias, antipiréticas e analgésicas (EUDRA, 2003). Foi desenvolvido para uso em eqüinos e caninos, principalmente para controle da inflamação e alívio da dor associada a desordens músculoesqueléticas (HOEIJMAKERS et al., 2005). O vedaprofeno não é licenciado para uso em gatos (ROBERTSON & TAYLOR, 2004b), mas a formulação em gel oral para cães está sendo utilizada na espécie felina (HORSPOOL et al., 2001; LOPEZ et al., 2007).

Este fármaco contém um átomo de carbono assimétrico, sendo uma mistura racêmica de um enantiômetro S (+) e um enantiômetro R (-). Estudos *ex vivo* de inibição da ciclooxigenase demonstraram que os enantiômetros são equipotentes na inibição da $\text{PGF}_2\text{-}\alpha$, entretanto, em testes *in vitro*, o enantiômetro S (+) é aproximadamente 70 vezes mais potente na inibição da ciclooxigenase do que o enantiômero R (-) (LEES et al., 1999). O seu modo de ação não está completamente compreendido (EMEA/CVMP/321/97, 2005).

Em modelo *in vitro* de inibição da ciclooxigenase em cães, o vedaprofeno mostrou-se COX-2 preferencial, com CI_{50} COX-1/COX-2 de 9,6 (HELLOT et al., 2001). Entretanto, no estudo de Lees et al. (1999), em eqüinos, utilizando um modelo de inflamação aguda com integração de farmacocinética e farmacodinâmica, o vedaprofeno apresentou seletividade a favor de COX-1, determinada pela prolongada inibição na síntese de TXB_2 no soro. Os modelos de abordagem de AINEs oriundos da integração de farmacocinética e farmacodinâmica não devem ser extrapolados de uma espécie para outra, porque a potência de inibição da COX e o perfil de concentração plasmática variam entre as espécies e dependem de fatores como, formulação, via de

administração e dose (LEES et al., 2004). Não há informação sobre a seletividade de inibição da COX do vedaprofeno em felinos (LASCELLES et al., 2007).

Há disponibilidade de dados de farmacocinética do vedaprofeno na espécie eqüina (LEES et al., 1999) e em cães, após administração de dose única ou múltipla (HOEIJMAKERS et al., 2005), mas não em felinos (LASCELLES et al., 2007).

O vedaprofeno é apresentado na formulação gel para administração oral por meio de uma seringa ajustável com multidoses, para uso em eqüinos (100 mg/mL) e cães (1 e 5 mg/mL), e na forma de solução aquosa para uso intravenoso em eqüinos (EMEA/CVMP/321/97, 2005).

Em cães e eqüinos ele é rapidamente absorvido após administração oral, com uma biodisponibilidade de 80 a 100%. Os níveis plasmáticos são alcançados dentro de 1 a 2h após administração, a meia-vida é de aproximadamente 13h nos cães e de 6 a 8h nos eqüinos e a sua concentração plasmática varia de 0,15 a 11,0 µg/mL. Como os demais AINEs, apresenta alta ligação com as proteínas plasmáticas (> 99%). Após múltiplas administrações o estado de equilíbrio é alcançado rapidamente e não ocorre acumulação (EMEA/CVMP/321/97, 2005).

A absorção e o nível plasmático máximo são significativamente reduzidos se o fármaco é administrado junto com alimentos ou logo após. Os seus principais metabólitos são menos ativos e a excreção urinária corresponde de 71 a 73% da dose total e a excreção fecal de 10 a 14% (EMEA/CVMP/321/97, 2005).

Estudos toxicológicos em eqüinos e cães demonstraram que a margem terapêutica é pequena e que as principais reações adversas são erosão e úlceras na boca e trato gastrointestinal (gel oral em eqüinos), vômito, diarreia e anorexia (gel oral em cães) e sangramento e necrose papilar nos rins (solução injetável em eqüinos) (EMEA/CVMP/321/97, 2005).

O gel oral em eqüinos é recomendado para administração b.i.d., na dose inicial de 2 mg/kg, seguida de manutenção de 1 mg/kg, por período máximo de 14 dias consecutivos. A formulação injetável é recomendada para uso único de 2 mg/kg por via intravenosa lenta (EUDRA, 2003)

Para cães, o gel oral é recomendado na dose de 0,5 mg/kg, diariamente. Estudos toxicológicos demonstraram segurança na administração do fármaco por um período de até 90 dias, mas recomenda-se a reavaliação do animal após o período de uso de 1 mês (EUDRA, 2003).

2.3. Opióides

Os opióides apresentam ação analgésica central e periférica. Produzem seus efeitos farmacológicos pela ligação a receptores presentes no SNC (cérebro e medula espinhal) e periferia (PASTERNAK, 2006). Os receptores opióides periféricos são ativados na presença de reação inflamatória (LASCELLES & WATERMAN, 1997).

Os receptores opióides são classificados em receptor- δ (OP1), receptor- κ (OP2), receptor- μ (OP3) e receptor- σ (GOZZANI, 1997). Os receptores OP1, OP2 e OP3 mediam analgesia (LAMONT, 2002), mas apresentam propriedades farmacológicas diferentes e subtipos destas famílias têm sido propostos tanto pela abordagem farmacológica tradicional quanto pelos estudos de clonagem molecular (PASTERNAK, 2006). A ligação dos opióides a receptores- σ está relacionada com o desenvolvimento de disforia, excitação, inquietação, ansiedade e efeitos alucinógenos (PAPICH, 2000). Alguns autores como Stoelting (1997) e Pasternak (2006), não consideram o receptor- σ como receptor opióide, porque ele não é sensível a naloxona e não pertence à família de receptores acoplados a proteína G.

Na medula espinhal existem receptores opióides pré e pós-sinápticos. O seu mecanismo de ação resulta da abertura de canais de potássio (receptores OP3 e OP1) ou do fechamento de canais de cálcio (receptores OP2), que levam à redução do influxo de cálcio nos terminais das fibras C, diminuindo a liberação de neurotransmissores. Nas regiões supra-espinhais que estão envolvidas com a nocicepção, a ligação com os receptores estimula as vias descendentes inibitórias e promove bloqueio na passagem do estímulo pela medula espinhal. No sistema límbico, os opióides alteram a reação emocional à dor (GOZZANI, 1997).

A interação entre o fármaco opióide e o seu receptor está relacionada com a seletividade do fármaco para o tipo de receptor, atividade ou efeito intrínseco no receptor e a afinidade com o receptor. Em relação à atividade intrínseca os fármacos são classificados em agonistas ou antagonistas puros, agonistas parciais e agonistas-antagonistas (LASCELLES, 2002).

A presença de efeitos adversos após administração dos opióides também está relacionada a sua ligação aos receptores (PAPICH, 2000). Os principais efeitos adversos são bradicardia, retenção urinária, depressão respiratória, estase gastrointestinal, náusea, vômito, sedação, disforia, euforia e excitação (WRIGHT, 2002). O espectro e a gravidade dos efeitos adversos são diferentes entre os seres humanos e animais e entre as espécies animais (LASCELLES, 2002).

Existe uma variabilidade interindividual de resposta aos opióides, e a eficácia destes está parcialmente determinada pela variabilidade genética, relacionada: (1) ao metabolismo opióide (polimorfismo do gene UGT2B7, que codifica a enzima que metaboliza a morfina e polimorfismo genético das enzimas citocromo P450, que influenciam a eficácia analgésica da codeína e tramadol (CYP2D6), e buprenorfina, metadona e fentanil (CYP3A4/5); (2) aos receptores OP3 (polimorfismo do gene OPRM – altera a densidade de receptores e afinidade de ligação aos diferentes opióides; polimorfismo do regulador de transcrição *stat 6* – altera expressão do gene do receptor OP3; polimorfismo da proteína intracelular *β-arrestin2* – importante na dessensibilização do receptor OP3); (3) transporte através das membranas (polimorfismo do gene MDR1 - alguns opióides são substratos da P-glicoproteína) (LOTSCH et al., 2004; KLEPSTAD et al., 2005; ROSS et al., 2005; SAMER et al., 2005). Além disso, a variabilidade genética na enzima que degrada as catecolaminas (gene COMT) altera a eficácia da morfina, demonstrando que variabilidade em sistemas não opióides podem influenciar indiretamente a eficácia clínica dos opióides (KLEPSTAD et al., 2005).

2.3.1. Uso de fármacos opióides na espécie felina

Muito embora os opióides sejam os principais fármacos dos protocolos analgésicos na maioria das espécies, eles têm sido historicamente evitados em gatos devido ao medo de excitação (ROBERTSON, 2005). Grande parte da notória reputação dos opióides em gatos resultou da superdosagem de 20 mg/kg de morfina utilizada no trabalho de Joel & Arndts (1925) apud Lascelles (2002). Estudos mais recentes demonstraram que em doses apropriadas os opióides apresentam efeitos analgésicos benéficos, e que a principal alteração comportamental é euforia (ronronar, rolar e afofar com as patas dianteiras) (ROBERTSON, 2005).

Em gatos, na prática clínica, os fármacos opióides agonistas puros (meperidina, metadona, morfina, oximorfona, hidromorfona e fentanil), agonistas parciais (buprenorfina) e agonistas-antagonistas (butorfanol) são utilizados isolados ou associados a acepromazina, benzodiazepínicos ou agonistas α_2 (LAMONT, 2002; MATHEWS, 2002).

Na espécie felina os opióides produzem marcada midríase, podem elevar a temperatura corporal e causar náusea, vômito e salivação quando administrados isoladamente na medicação pré-anestésica (ROBERTSON & TAYLOR, 2004b).

2.3.2. Tramadol

O tramadol é um agente analgésico de ação central estruturalmente relacionado à codeína e morfina (GROND & SABLITZKI, 2004). Ele é classificado como analgésico de ação central devido ao seu duplo mecanismo de ação, é um agonista opióide com seletividade para receptores μ e inibidor da recaptação neuronal de noradrenalina e serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) (RAFFA et al., 1992), e também estimula a liberação pré-sináptica de serotonina (BAMIGBADE et al., 1997). Apesar deste duplo modo de ação complementar, o mecanismo de ação do tramadol não está completamente entendido (GIBSON, 1996). Em recentes estudos, Yalcin & Aksu (2005), sugerem que o efeito antinociceptivo do tramadol também estaria relacionado com canais de K^+ voltagem-dependente não específicos e sistema

relacionado ao óxido nítrico, mas Ide et al. (2006), sustentam a idéia de que a maioria das propriedades analgésicas do tramadol são mediadas por receptores opióides OP3 e receptores de agonistas α_2 .

As monoaminas (noradrenalina e serotonina), que estão envolvidas nos efeitos antinociceptivos do tramadol, são neurotransmissores da via inibitória descendente do SNC (GROND & SABLLOTZKI, 2004). Ao inibir a recaptação de noradrenalina, indiretamente, o tramadol ativa adrenoreceptores α_2 pós-sinápticos no SNC (DESMEULES et al., 1996).

Este duplo mecanismo de ação do tramadol, associado ao seu efeito antinociceptivo e analgésico, é reflexo da ação dos dois enantiômeros que formam a mistura racêmica terapêutica (SCOTT & PERRY, 2000). O enantiômetro (+) tem maior afinidade para receptores OP3 e é mais eficiente na inibição da recaptação de serotonina, enquanto que o enantiômetro (-) é um inibidor efetivo da recaptação de noradrenalina (RAFFA et al., 1993).

A ligação do tramadol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 20%. Ele é metabolizado pelo fígado e excretado junto com seus metabólitos pelo rim. A biotransformação no fígado segue duas principais vias metabólicas, *N* e *O* desmetilação (reação de fase I) e conjugação dos compostos desmetilados (reação de fase II) (LEE et al., 1993).

A afinidade do tramadol pelos receptores OP3 é 6000 vezes menor que a da morfina e 10 vezes menor que a da codeína. Entretanto um dos metabólitos do enantiômetro (+), o *O*-desmetil-tramadol ou M1 (+), apresenta de 200 a 300 vezes mais afinidade aos receptores OP3 que o racêmico. Desta forma, o M1 (+) parece ser o responsável pelo efeito analgésico opióide (SCOTT & PERRY, 2000; GROND & SABLLOTZKI, 2004).

O mecanismo de ação multimodal (M1 (+) age como um agonista opióide OP3, o enantiômetro (+) inibe a recaptação de serotonina e o enantiômetro (-) inibe a recaptação de noradrenalina) apresenta efeito complementar e sinérgico, que resulta no efeito analgésico do tramadol (RAFFA et al., 1993; DAYER et al., 1997). O efeito analgésico do tramadol é abolido pela administração de naloxona (antagonista opióide), ioimbina (antagonista de adrenoreceptor α_2) e ritanserina (antagonista de receptor de serotonina), reforçando a interação entre o sistema opióide e o

monoaminérgico na modulação da dor (KAYSER et al., 1992; RAFFA et al., 1992; DESMEULES et al., 1996).

Após administração oral de tramadol em cães, a biodisponibilidade é de $65 \pm 35\%$, similar à observada na espécie humana, entretanto, a meia-vida é de aproximadamente 1,7h e do M1 (+) 2,1h, extremamente mais curtas que no homem (5,5 e 6,7h, respectivamente) (KUKANICH & PAPICH, 2004). Na espécie humana a biodisponibilidade após administração intramuscular é quase 100% e a concentração plasmática máxima é alcançada dentro de 0,75h (SCOTT & PERRY, 2000). As propriedades farmacocinéticas do tramadol pela via subcutânea ainda não foram avaliadas, embora sua eficácia analgésica no controle da dor pós-operatória já tenha sido comprovada no homem (GROND & SABLITSKI, 2004).

Após o estudo farmacocinético no cão, Kukanich & Papich (2004) concluíram que a dose de 5 mg/kg, a cada 6h, produz níveis plasmáticos de tramadol e M1 relacionados à analgesia em seres humanos, embora seja necessário confirmar a concentração plasmática adequada para produzir analgesia em cães. A caracterização da farmacocinética/farmacodinâmica do tramadol é difícil, devido às diferenças entre a concentração no plasma e no sítio de ação, e por causa das interações farmacodinâmicas entre os dois enantiômeros e seus metabólitos ativos (GROND & SABLITSKI, 2004).

Após administração oral, o tramadol é metabolizado mais rapidamente em animais (rato e cão) do que no homem (GROND & SABLITSKI, 2004). Nos ratos e nos cães da raça beagle foram identificados 24 metabólitos e com menor produção de M1 nos cães (WU et al., 2001). Kukanich & Papich (2004) confirmaram essa aparente produção limitada de M1 nos cães da raça beagle.

No homem, nas doses clínicas, o tramadol não produz depressão respiratória nem alterações hemodinâmicas relevantes. Diferentemente de outros agonistas OP3, apresenta efeito mínimo no trânsito gastrointestinal e aparenta estimular o sistema imune (GROND & SABLITSKI, 2004).

Os efeitos adversos mais comuns no homem são náusea, tontura, sonolência, fadiga, transpiração, vômito e boca seca, e a incidência de aparecimento destas reações varia com o modo de administração (GROND & SABLITSKI, 2004).

O tramadol está disponível na forma de comprimido, solução em gotas, tablete solúvel, cápsula de liberação lenta, supositório para uso retal e solução de injeção para uso intramuscular, intravenoso e subcutâneo (SCOTT & PERRY, 2000; GROND & SABLITZKI, 2004).

2.4. Avaliação da dor aguda pós-operatória em pequenos animais – com ênfase na espécie felina

O reconhecimento da dor em qualquer espécie animal é difícil e em gatos representa um desafio particular (LAMONT, 2002), além disso, a maioria dos estudos de avaliação de dor aguda pós-operatória em pequenos animais se concentra na espécie canina (ROBERTSON, 2005).

A avaliação da dor nos animais é limitada devido à falta de comunicação verbal, e desta forma, deve basear-se em mudanças comportamentais e respostas fisiológicas (PADDLEFORD, 1999). As respostas comportamentais à dor apresentam uma grande variação entre as espécies e até mesmo dentro da mesma espécie. Assim, os instrumentos para avaliar as alterações comportamentais devem ser espécie-específicos (ROBERTSON, 2003).

As alterações comportamentais dos felinos frente à dor são mais sutis que às dos cães (LAMONT, 2002), pois os gatos demonstram menos que estão com dor (LASCELLES & WATERMAN, 1997). Os principais comportamentos que sugerem dor em gatos são redução de atividade física, depressão, tentativa de se esconder, lamber incessantemente a área da ferida, olhos semi-cerrados, relutância em mover-se ou alterar a posição do corpo, redução do apetite, tentativa de impedir sua manipulação, comportamento agressivo e não corresponder à atenção, portanto, não interagindo com os humanos (SANFORD et al., 1986; LASCELLES & WATERMAN, 1997; LAMONT, 2002; ROBERTSON, 2005). Em casos de dor intensa, o gato pode vocalizar espontaneamente, sendo mais comum rosnar ou chiar (sopro sibilante) quando o local da cirurgia é manipulado. A palpação da área operada produz uma resposta comportamental exagerada de agressão e evitação (LASCELLES & WATERMAN, 1997).

A ativação simpatoadrenal é responsável pelas alterações fisiológicas que podem ser observadas na presença de dor aguda, que incluem, aumento da pressão arterial, do batimento cardíaco e da frequência respiratória, palidez de membranas mucosas e midríase (PADDLEFORD, 1999; LAMONT, 2002). Alterações neuroendócrinas, como o aumento plasmático da concentração de cortisol e catecolaminas (noraepinefrina e epinefrina) e de opióides endógenos, como a β -endorfina, têm sido utilizadas em pesquisas na tentativa de encontrar um indicador de dor (CAMBRIDGE et al., 2000).

Já foram realizados estudos em cães (CONZEMIUS et al., 1997; HOLTON et al., 1998a) e em gatos (SMITH et al., 1996; SMITH et al., 1999; CAMBRIDGE et al., 2000), buscando correlacionar variáveis objetivas com dor. Embora a concentração plasmática de cortisol e a pressão arterial sistólica sejam bons indicadores de presença de dor em gatos (SMITH et al., 1996), deve-se considerar que as alterações fisiológicas e neuroendócrinas são influenciadas por outros fatores além da dor, portanto, possuem uso limitado quando utilizadas isoladamente, mas podem ser úteis quando associadas às escalas de avaliação de dor (DOBROMYLSKYJ et al., 2000).

As escalas para avaliação da intensidade da dor são amplamente utilizadas em pacientes humanos e estão se tornando mais comuns na medicina veterinária (CAMBRIDGE et al., 2000). Segundo Hellyer (2002a) as escalas disponíveis são classificadas em: (1) escala analógica visual (EAV); (2) escala descritiva simples; (3) escala de avaliação numérica; (4) escala da Universidade de Melbourne (FIRTH & HALDANE, 1999) e (5) “*The Glasgow Composite Pain Tool*” (HOLTON et al., 2001). A escala “*The Glasgow Composite Pain Tool*”, está sendo vigorosamente validada em cães (ROBERTSON, 2003). Uma extensão da clássica EAV é a escala analógica visual interativa e dinâmica, neste sistema além de observar e avaliar o comportamento é necessário interagir com o animal (LASCELLES et al., 1998).

A escala de avaliação numérica para Holton et al. (1998b), Hardie (2002) e Dobromylskyj et al. (2000) é um valor de 0 a 10, onde zero representa nenhuma dor e dez a pior dor possível. Entretanto, uma escala de avaliação numérica para Conzemius et al. (1997), Firth & Haldane (1999), Hellyer (2002a), Robertson (2003) e Mollenhoff et al. (2005) é uma escala que aborda a mensuração da dor a partir de múltiplas variáveis comportamentais, embora,

variáveis fisiológicas também possam estar incorporadas. Devido a esta divergência, Hardie (2002) denomina a escala de avaliação numérica que utiliza múltiplas variáveis, de escala de contagem variável.

Em medicina veterinária estas escalas de avaliação de dor dependem de um observador humano, conseqüentemente, são consideradas subjetivas, podendo ocorrer uma sub ou super estimação da dor (ROBERTSON, 2003), e já foi observado variabilidade entre os avaliadores (HOLTON et al., 1998b). O conhecimento do comportamento normal do animal a ser avaliado é essencial (ROBERTSON, 2005).

A avaliação de hiperalgesia pode ser testada a partir do limiar mecânico nociceptivo, e para tal, têm sido utilizados algômetros, após ovariosalpingohisterectomia, em cães (LASCELLES et al., 1997; 1998; SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2001) e em gatos (SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2000) e após castração em gatos (SLINGSBY et al., 2001).

Os filamentos de von Frey também têm sido empregados na avaliação de hiperalgesia e alodínea, após incisão, em ratos (ZAHN et al., 1998; ZAHN & BRENNAN, 1999; POGATZKI et al., 2002) e em cães (VALADÃO et al., 2002; DUQUE et al., 2004) e após ovariosalpingohisterectomia, em ratos (GONZALEZ et al., 2000). Segundo Leem et al. (1993), os filamentos com força na faixa de 6 a 14 mN estimulam mecanorreceptores de baixo limiar (fibras A β), que não apresentam, normalmente, envolvimento direto com a transmissão nociceptiva, e as fibras nociceptivas A δ e C são estimuladas com filamentos com força na faixa de 45 a 187 mN. No estudo de Zahn & Brennan (1999), em ratos, sensibilização periférica foi observada na faixa de 15 a 41 mN e sensibilização central 61 a 522 mN.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a eficácia analgésica e os efeitos adversos da administração perioperatória de vedaprofeno, tramadol ou de sua associação em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia.

3.2. Objetivos Específicos

Determinar por meio da escala de contagem variável, escala analógica visual e concentração sérica de cortisol, que fármaco isolado ou sua associação, apresenta maior eficiência analgésica durante o período perioperatório.

Avaliar pela determinação do limiar mecânico nociceptivo, por meio dos filamentos de von Frey, se os fármacos isolados ou sua associação previnem o desenvolvimento de hiperalgesia mecânica primária e/ou secundária.

Determinar o período necessário de manutenção da terapia analgésica após ovariosalpingohisterectomia.

Correlacionar escalas de dor (EAV e ECV), com concentração sérica de cortisol e variáveis fisiológicas (frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial sistólica) para investigar indicadores de dor pós-operatória.

Avaliar se o uso de vedaprofeno, tramadol ou de sua associação produzem alterações na hemostasia primária (tempo de sangramento *in vivo* e agregação plaquetária *in vitro*, em resposta à ADP), na função renal (uréia e creatinina sérica), na função hepática (ALT, FA e GGT sérica), no sistema gastrointestinal (presença ou ausência de vômito, diarreia ou constipação) e no estado mental (presença ou ausência de sedação ou euforia ou disforia).

Examinar a influência do uso de analgésicos na cicatrização da ferida cirúrgica por meio de escala descritiva simples.

4. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu – SP, sob protocolo nº123/2003-CEEA.

Os proprietários dos animais autorizaram a realização do experimento e estavam cientes de seu delineamento (Termo de Consentimento no Anexo 9.2).

4.1. Animais

Foram utilizadas 40 gatas, sem raça definida, com idade inferior a 4 anos e peso mínimo de 2,5kg, selecionadas através de contato com proprietários interessados na realização de ovariosalpingohisterectomia em seus animais.

4.2. Critérios de Inclusão

Os animais foram visitados em suas residências para avaliação do seu temperamento e estado físico. Posteriormente, foram realizados exames laboratoriais (hemograma completo, uréia, creatinina, ALT, FA e GGT) e ultrassonografia nas gatas em que se suspeitava prenhez.

Somente as gatas saudáveis, dóceis e não prenhes foram selecionadas para o estudo.

4.3. Delineamento Experimental

Este estudo foi placebo-controlado, aleatorizado e cego.

A distribuição dos animais entre os grupos experimentais foi realizada por meio de sorteio aleatório prévio ao experimento. A administração dos fármacos, as colheitas de sangue, a avaliação perioperatória e os testes de

hemostasia (tempo de sangramento e agregação plaquetária) foram sempre realizados pela mesma pessoa, não ciente quanto aos grupos experimentais.

4.4. Grupos Experimentais

Os animais foram distribuídos em quatro grupos de dez animais e tratados com a associação de vedaprofeno¹ e tramadol² (GVT) ou com vedaprofeno (GV) ou com tramadol (GT) ou com placebo (GP). Para o estudo da agregação plaquetária foram avaliados oito animais por grupo, devido a dificuldades na padronização da técnica no início do estudo.

O GVT recebeu 0,5 mg/kg de vedaprofeno, via oral, uma hora antes da indução anestésica, 24 e 48h após o primeiro tratamento e 2 mg/kg de tramadol (diluído em solução fisiológica³ até 0,3 mL), via s.c., uma hora antes da indução anestésica e a cada 8h até as 72 horas.

O GV recebeu 0,5 mg/kg de vedaprofeno, via oral, uma hora antes da indução anestésica, 24 e 48h após o primeiro tratamento e 0,3 mL de solução fisiológica, via s.c., uma hora antes da indução anestésica e a cada 8h até as 72 horas.

O GT recebeu geléia placebo, no mesmo volume que receberia de vedaprofeno, via oral, uma hora antes da indução anestésica, 24 e 48h após o primeiro tratamento e 2 mg/kg de tramadol (diluído em solução fisiológica até 0,3 mL), via s.c., uma hora antes da indução anestésica e a cada 8h até as 72 horas.

O GP recebeu geléia placebo⁴, no mesmo volume que receberia de vedaprofeno, via oral, uma hora antes da indução anestésica, 24 e 48h após o primeiro tratamento e 0,3 mL de solução fisiológica, via s.c., uma hora antes da indução anestésica e a cada 8h até as 72 horas.

¹ Quadrisol® - Vedaprofeno (5 mg/mL) – Intervet International B.V. Boxmeer – Holanda – Importado por Akzo Nobel Ltda – Divisão Intervet, Cruzeiro, SP.

² Tramadon – Cloridrato de Tramadol – ampola (50 mg/mL) - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

³ Fisiológico Cloreto de Sódio (250 mL) - JP Indústria Farmacêutica S.A. – Ribeirão Preto, SP.

⁴ Gel Base – Cruz Vermelha – Farmácia e Manipulação, Botucatu, SP.

O vedaprofeno e a geléia placebo foram administrados pela via oral, com o auxílio de uma seringa de 1mL⁵, inserida entre a bochecha e os dentes. As soluções parenterais também foram aplicadas com seringa de 1mL.

4.5. Período Pré-operatório (60 horas antes da cirurgia)

4.5.1. Período de Adaptação

Antes do início de qualquer tipo de procedimento, os animais selecionados foram submetidos a um período de adaptação de 36 horas. As gatas foram acomodadas em gaiolas individuais, onde receberam ração sólida e pastosa (ração comercial)⁶ e água *ad libitum*. Neste período de adaptação foi observado o comportamento e a interação social dos animais. As gatas que não interagiram com o avaliador e se mostraram agressivas ou assustadas, foram excluídas do estudo.

4.5.2. Período Pré-operatório (24h antes da cirurgia)

Neste período os procedimentos foram iniciados. As gatas foram avaliadas pela escala analógica visual, escala de contagem variável e quanto ao seu estado mental. Foi realizado também o teste do tempo de sangramento.

Ao término das avaliações um cateter foi inserido na veia jugular.

4.5.3. Inserção de um cateter na veia jugular

Devido a necessidade de colheitas de sangue no decorrer do experimento, um cateter foi inserido na veia jugular direita ou esquerda. Para facilitar a introdução do cateter os animais foram anestesiados. Após a veia cefálica ter sido canulada com cateter nº 24G⁷ e iniciado a infusão de solução de ringer lactato⁸ (5 mL/kg/h), a anestesia foi induzida com propofol⁹ na dose

⁵ Seringa Descartável 1 mL Luer Slip – BD Plastipak® - Becton, Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda. – Juiz de Fora, MG

⁶ Whiskas (adulto) – Waltham – Masterfoods Brasil Alimentos Ltda. – Guararema, SP.

⁷ Cateter Intravenoso 24G x ¾" – Nipro Medical Ltda – Sorocaba, SP

⁸ Ringer Lactato de Sódio (250 mL) - JP Indústria Farmacêutica S.A. – Ribeirão Preto, SP.

de 8 mg/kg, pela via IV. A manutenção foi realizada com a administração de propofol (2 mg/kg), quando necessário.

Foram executadas tricotomia da região ventral do pescoço e anti-sepsia da pele com clorexidina degermante 2%¹⁰, seguida de clorexidina alcoólica 0,5%¹¹. Um cateter de vialon nº 20G¹² ou 18G¹³, dependendo do tamanho do animal, foi introduzido na veia jugular direita ou esquerda. Depois de inserido o cateter foi ocluído com um adaptador¹⁴ e fixado a pele do animal através de cola¹⁵ e sutura com pontos isolados simples (mononylon 3-0¹⁶). Após a colocação, a cada 8 horas, e sempre após as colheitas de sangue, o cateter foi heparinizado com solução fisiológica heparinizada (20 UI/mL)¹⁷. O cateter foi mantido até as 52 horas de pós-operatório.

O ponto de inserção do cateter na pele foi recoberto com pomada cicatrizante e antimicrobiana¹⁸. Sobre o cateter foi colocada uma bandagem de atadura simples¹⁹ recoberta por uma atadura elástica²⁰.

Sempre após as colheitas de sangue através do cateter foi infundido o triplo do volume total de sangue removido de solução de ringer lactato ou de solução fisiológica.

Para realização do hemograma e das dosagens bioquímicas (uréia, creatinina, ALT, FA e GGT) as amostras de sangue foram colhidas por meio do cateter, aproximadamente, 5 horas após a inserção deste.

⁹ Propovan – Frasco/ampola (10 mg/mL) – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

¹⁰ Riohex 2% - Digluconato de Clorexidina Solução Degermante – Rioquímica Indústria Farmacêutica, São José do Rio Preto, SP.

¹¹ Riohex 0,5% - Digluconato de Clorexidina Solução Alcoólica - Rioquímica Indústria Farmacêutica, São José do Rio Preto, SP.

¹² BD Insyte™ 20_{GA} x 1,16_{IN} - Becton, Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda. – Juiz de Fora, MG.

¹³ BD Insyte™ 18_{GA} x 1,88_{IN} - Becton, Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda. – Juiz de Fora, MG.

¹⁴ BD Adaptador PRN Luer Lok - Becton, Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda. – Juiz de Fora, MG.

¹⁵ Super Bonder – Adesivo Instantâneo Universal – Henkel Ltda. – Itapevi, SP.

¹⁶ Nylon 3-0 monofilamento preto – Technofio - ACE – Indústria Comércio Ltda. – Goiânia, GO.

¹⁷ 1 mL de heparina (5000 UI/mL) em 1 um frasco de 250 mL de solução fisiológica.

Heparin – heparina sódica – Frasco/ampola (5000 UI/mL) - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

¹⁸ Alantol® - Pomada cicatrizante e antimicrobiana – Vetnil Ind. e Com. de Produtos Veterinários Ltda. – Louveira, SP.

¹⁹ Atadura de crepom Neve – Indústria e Comércio de Produtos Cirúrgicos Ltda. – São Paulo, SP.

²⁰ 3M Vetrap™ (10 cm x 4,5 m) – 3M do Brasil Ltda. – Campinas, SP.

4.5.4. Período Pré-operatório (12h antes da cirurgia)

Neste período foram realizadas as mesmas avaliações de 24h antes da cirurgia (EAV, ECV e estado mental).

Foram instituídos jejum sólido de 12h e hídrico de 2h anteriormente ao procedimento cirúrgico.

4.5.5. Período Pré-operatório (2h antes da cirurgia)

Neste período, além das mesmas avaliações de 12h antes da cirurgia, foi realizado o teste dos filamentos de von Frey e colheita de sangue para dosagem de cortisol sérico e agregação plaquetária.

Após as avaliações e colheita de sangue foi administrado o fármaco analgésico ou placebo, de acordo com o grupo que pertencia cada animal.

Trinta minutos antes da indução anestésica foi administrada cefazolina²¹ (20 mg/kg - diluída até 1,5 mL de solução fisiológica), lentamente, via intravenosa, como antibiótico profilático.

4.6. Período Transoperatório

4.6.1. Procedimento Anestésico

A indução anestésica foi realizada, aproximadamente, 1h após a administração do fármaco analgésico ou placebo, de acordo com o grupo que pertencia cada animal. A anestesia foi induzida com propofol (8 mg/kg), via IV, pelo cateter já inserido na veia jugular. Após a indução, foi administrado ringer lactato na dose de 10 mL/kg/h, pela via IV. A anestesia foi mantida com isoflurano²² em 100% de oxigênio (500 mL/kg/min), administrados pela sonda endotraqueal (nº 3,0 ou 3,5) por meio de um sistema sem reinalação (Baraka). Foi estipulada uma concentração inicial de isoflurano referente a 1 CAM e aumento de concentração para 1,5 CAM quando a FC e/ou a PAS aumentasse 20% do valor anterior ao início da cirurgia.

²¹ Kefazol® – Cefazolina Sódica - Frasco/ampola (1 g) – ABL – Antibióticos do Brasil Ltda. – Cosmópolis, SP. Diluída em 10 mL de água estéril para injeção (100 mg/mL).

²² Isoforine – Isoflurano – Líquido anestésico - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

Os animais permaneceram em respiração espontânea, porém quando os valores de ETCO_2 foram superiores a 45 mmHg, eles foram ventilados manualmente, por meio de pressão no balão reservatório, até os valores de ETCO_2 retornarem a faixa de normalidade.

4.6.2. Procedimento Cirúrgico

Todos os animais foram submetidos à ovariosalpingohisterectomia através de incisão na linha média, de aproximadamente 3 cm. Foram utilizados fios mononylon 2-0²³ para ligadura dos pedículos ovarianos e cérvix e sutura da parede abdominal. Para redução do espaço morto subcutâneo e sutura da pele foram utilizados fios mononylon 3-0. O mesmo cirurgião operou todos os animais, executando a mesma técnica cirúrgica. Durante todo o procedimento cirúrgico as gatas permaneceram sobre um colchão térmico²⁴.

O curativo da ferida cirúrgica foi realizado com polivinil pirrolidona-iodo tópico²⁵, diariamente, até a retirada dos pontos no 7º dia após a cirurgia.

4.6.3. Avaliação Transoperatória

Para facilitar a avaliação, o período transoperatório foi separado em 8 momentos (M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia).

No decorrer destes momentos as seguintes variáveis foram monitoradas: frequência cardíaca²⁶ (FC), frequência respiratória²⁶ (f), saturação de oxigênio da hemoglobina²⁶ (SpO_2), pressão arterial sistólica²⁷ (PAS), pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração²⁶ (ETCO_2), fração inspirada de dióxido de carbono²⁶ (FICO_2), fração de oxigênio no final da expiração²⁶ (ETO_2), fração inspirada de oxigênio²⁶ (FIO_2), concentração de

²³ Nylon 2-0 monofilamento preto – Technofio - ACE – Indústria Comércio Ltda. – Goiânia, GO.

²⁴ T-Pump 500 – Gaymar Industries, Inc – USA.

²⁵ Riodeine Tópico – P.V.P.-I 10% (1% de Iodo ativo) – Indústria Farmacêutica Rioquímica Ltda. – São José do Rio Preto, SP.

²⁶ Datex Engstrom A/S 3 – Helsinki, Finland.

²⁷ Doppler ultrasonic - Model 811-B – Parks Medical Electronics, Inc – Oregon, USA.

isoflurano no final da expiração²⁶ (ET_{ISO}) e eletrocardiograma²⁶ (derivação II). A temperatura retal foi mensurada com termômetro digital²⁸, ao término do procedimento cirúrgico.

4.7. Período Pós-operatório

No período pós-operatório foram realizadas as mesmas avaliações do período pré-operatório (estado mental, EAV, ECV e filamentos de von Frey), mensuração do tempo de sangramento e colheitas de sangue para dosagem de cortisol, agregação plaquetária e testes bioquímicos.

As gatas foram avaliadas nas seguintes horas durante o período pós-operatório: 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 28, 32, 48, 52, 56, 72, e 96h após o término da cirurgia. No 7º dia após a cirurgia quando os pontos cirúrgicos foram retirados, os animais também foram avaliados.

4.8. Avaliação do Estado Mental

4.8.1. Avaliação da Sedação

O grau de sedação foi registrado por meio da escala analógica visual (EAV), utilizando uma linha de 100 mm, onde o extremo esquerdo representou o animal sem sinais de sedação e o extremo direito o máximo de sedação. Foi avaliado o comportamento durante o repouso, sua postura e grau de alerta mental em atividades de interação e a habilidade de ficar em pé e caminhar (SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2002).

²⁸ Termômetro digital haste flexível (TH 198) – Pro Check.

4.8.2. Avaliação da Excitação

Foi avaliada a presença ou ausência de euforia ou disforia.

Comportamentos como ronronar, rolar no chão, afofar com as patas dianteiras e se esfregar em objetos ou pessoas são sugestivos de euforia. Os animais foram considerados eufóricos se em relação ao período pré-operatório uma menor quantidade de carinhos desencadeava resposta positiva (diminuição no limiar) e se ocorresse uma exacerbação de tais comportamentos.

Foram considerados disfóricos os animais que permaneciam estáticos, olhando fixo para o vazio e que na presença de estimulação sonora ou tentativa de interação demonstraram medo, se escondendo embaixo da cama, entre os cobertores, evitando o contato com o avaliador.

4.9. Avaliação de Dor Pós-operatória

4.9.1. Escala Analógica Visual (EAV)

Foi utilizada uma linha de 100mm, onde o extremo esquerdo representou o animal sem sinais de dor e o extremo direito o máximo de dor (CAMBRIDGE et al., 2000).

As informações registradas na EAV de sedação e EAV de dor foram transferidas para uma fórmula numérica, medindo em milímetros da esquerda para direita a distância marcada sobre a linha.

Na EAV foram considerados os três valores basais, resultados das três avaliações do período pré-operatório.

4.9.2. Escala de Contagem Variável (ECV)

Uma escala de contagem variável aborda a avaliação da dor a partir do uso de múltiplas categorias. Cada variável (categoria) apresenta de 2 a 4 definições descritivas às quais se atribui uma pontuação (valor numérico), onde zero reflete normalidade ou não alteração e o mais alto valor reflete severa alteração (FIRTH & HALDANE, 1999; HELLYER, 2002a; MOLLENHOFF et al., 2005).

A ECV utilizada neste estudo está descrita abaixo e foi adaptada das seguintes escalas: Formulário para avaliação de dor usado pelo Hospital Veterinário da Universidade do Estado do Colorado (HELLYER & GAYNOR, 1998), Escala de dor da Universidade de Melbourne – UMPS (FIRTH & HALDANE, 1999), Escala modificada (UMPS e “*Glasgow Composite Pain Tool*”) recomendada para avaliação de dor aguda pós-operatória em cães e gatos (HELLYER, 2002a) e Escala dos critérios usados para determinação do escore cumulativo de dor em gatos após onicotomia e/ou esterilização (DOBBINS et al., 2002).

A escala foi adaptada na tentativa de direcionar as avaliações comportamentais para a espécie felina, já que não existe uma escala validada para uso em gatos.

4.9.2.1. Escala de Contagem Variável utilizada para avaliação de dor pós-operatória em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia

1. Frequência cardíaca (FC)

- (0) Porcentagem de aumento da FC em relação à FC basal de 0 – 15%
- (1) Porcentagem de aumento da FC em relação à FC basal de 16 – 29%
- (2) Porcentagem de aumento da FC em relação à FC basal de 30 – 45%
- (3) Porcentagem de aumento da FC em relação à FC basal maior que 45%

2. Frequência respiratória (*f*)

- (0) Porcentagem de aumento da *f* em relação à *f* basal de 0 – 15%
- (1) Porcentagem de aumento da *f* em relação à *f* basal de 16 – 29%
- (2) Porcentagem de aumento da *f* em relação à *f* basal de 30 – 45%
- (3) Porcentagem de aumento da *f* em relação à *f* basal maior que 45%

3. Movimento respiratório

- (0) Normal (torácico/abdominal)
- (1) Movimento abdominal

4. Pressão arterial sistólica (PAS)

- (0) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal de 0 – 15%
- (1) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal de 16 – 29%
- (2) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal de 30 – 45%
- (3) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal maior que 45%

5. Temperatura corpórea

- (0) Normal (37,5 a 39,0°C)
- (1) Acima 39°C

6. Salivação

- (0) Normal
- (1) Acima do normal

7. Diâmetro de pupila

- (0) Normal
- (1) Dilatada

8. Expressão facial/Aparência

(0) Normal ou nenhuma alteração em relação à expressão facial pré-procedimento

(1) Alterada

A - Testa enrugada

B - Olhos semi-cerrados

C - Aparência deprimida

D - Protusão de 3ª pálpebra

9. Postura

(0) Normal (qualquer posição, aparência de conforto, músculos relaxados)

(1) Rígida (decúbito lateral, patas estendidas em posição fixa)

(2) Tensa (qualquer posição, o animal aparenta estar amedrontado e relutante em mover-se, musculatura tensa)

(3) Diferentes posturas na tentativa de encontrar uma posição confortável

10. Conforto

(0) Adormecido confortável e quando estimulado interessado no ambiente; ou acordado e interessado no ambiente

(1) Adormecido e quando estimulado desinteressado no ambiente; ou acordado e desinteressado no ambiente (deitado quieto, não se move); ou acordado e somente interessado no ambiente quando estimulado

(2) Agitado, desconfortável, inquieto (levanta e deita continuamente)

11. Movimento

(0) Normal quantidade de movimentos

(1) Menor quantidade de movimentos

(2) Freqüente alteração de posição ou relutância em mover-se

12. Palpação da ferida cirúrgica

(0) Sem resposta ou nenhuma alteração em relação a resposta à palpação pré-procedimento do local da ferida cirúrgica

(1) Leve desconforto, não responde quando a área da ferida é tocada, mas quando pressionada retrai-se e pode vocalizar

(2) Retrai-se quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada esquiva-se e vira a cabeça em direção à ferida, podendo vocalizar e/ou tentar morder

(3) Quando a ferida cirúrgica é tocada e pressionada, esquiva-se e vira rápido e intensamente a cabeça em direção à ferida, podendo vocalizar e/ou tentar morder

(4) Vocaliza e/ou tenta morder quando o avaliador se aproxima, não permite tocar nem palpar a ferida cirúrgica

13. Palpação do abdome e flanco

- (0) Tensão abdominal ausente ou nenhuma alteração em relação a resposta à palpação pré-procedimento do abdome e flanco
- (1) Tensão abdominal presente, podendo vocalizar ou tentar morder quando abdome e/ou flanco são palpados
- (2) Vocaliza e/ou tenta morder quando o avaliador se aproxima para palpar

14. Vocalização

- (0) Não vocaliza; Ronrona quando tocado; Mia interagindo com o avaliador
- (1) Vocaliza quando o avaliador se aproxima e acalma quando tocado
- (2) Vocaliza quando a área da ferida é tocada e/ou pressionada
- (3) Vocaliza quando o avaliador se aproxima e não acalma quando tocado

15. Comportamento

- (0) Nenhuma alteração em relação ao comportamento pré-procedimento
- (1) Alteração de comportamento

16. Estado Mental

- (0) Satisfeito (E), ou nenhuma alteração em relação ao estado mental pré-procedimento
- (1) Com alteração no estado mental
 - A – Agressivo
 - B – Desinteressado (não interage com o avaliador)
 - C – Indiferente (não responsivo ao ambiente)
 - D – Nervoso; Ansioso; Assustado (tendência a esconder-se ou tentar escapar/fugir)
 - E – Satisfeito (interessado no ambiente, interação positiva com o avaliador, responsivo, alerta)

17. Appetite

- (0) Normorexia
- (1) Hiporexia
- (2) Anorexia

Nesta escala de contagem variável o valor mínimo obtido é zero e a máxima contagem possível são 34 pontos.

4.9.2.2. Metodologia utilizada na ECV

Na avaliação do período pré-operatório (2h antes da cirurgia), a porcentagem de aumento da FC, *f* e PAS e demais itens da escala foram referentes à média das avaliações de 12 e 24h antes da cirurgia.

Nas avaliações da 1h até o 7º dia de pós-operatório, a porcentagem de aumento da FC, *f* e PAS e demais itens da escala foram referentes à média das avaliações de 2, 12 e 24h antes da cirurgia.

Na categoria comportamento foi considerado alteração de comportamento quando o animal apresentou alteração em pelo menos duas categorias comportamentais da escala.

Os estados mentais de euforia e disforia não foram considerados alterações de estado mental na escala de contagem variável, pois não denotam presença de dor e o aumento na pontuação da ECV poderia levar ao resgate. Estes estados mentais foram avaliados separadamente.

Ao avaliar o comportamento dos animais procurou-se identificar alterações de comportamento que estariam relacionadas com a presença de dor no período pós-operatório, e que não estavam incluídas na avaliação da ECV.

4.9.2.2.1. Mensuração dos parâmetros fisiológicos da ECV

A pressão arterial sistólica foi medida indiretamente através de doppler ultra-sônico. A pressão arterial foi obtida com a colocação do sensor sobre a artéria metacarpiana, na face medial do membro anterior esquerdo ou direito, após prévia tricotomia. Um manguito neonatal nº 2 foi colocado no meio do antebraço. A PAS foi medida em mmHg por meio de um esfigomanômetro.

A frequência cardíaca também foi determinada com o auxílio do doppler ultra-sônico. Foi contado o número de batimentos cardíacos durante 30 segundos e multiplicado por dois.

A frequência respiratória foi monitorada pela observação da expansão torácica. Os movimentos torácicos foram contados durante 30 segundos e multiplicados por dois.

A temperatura retal foi mensurada com um termômetro digital. A temperatura ambiente da sala onde estavam alojados os animais também foi monitorada por um termômetro²⁹.

4.9.2.2.2. Avaliação dos parâmetros subjetivos da ECV e da EAV

A avaliação comportamental foi realizada de forma dinâmica. Inicialmente as gatas foram observadas através da gaiola quanto a sua postura, movimentação, conforto, entre outros. Depois a gaiola foi aberta para a avaliação, ordenadamente, da *f*, FC, PAS, e T corporal.

Ao término destas avaliações objetivas, iniciava-se a fase da interação entre o avaliador e o animal. As gatas foram acariciadas e incentivadas a sair da gaiola e passear pelo ambiente. Após a fase interativa a gata foi estimulada a retornar à gaiola para a palpação da incisão cirúrgica, da área ao redor da ferida, do abdome e flanco.

Desta forma, a execução do EAV ocorreu de forma ativa e comunicativa. Quando a avaliação da escala analógica visual não é apenas observacional, ela é chamada por Lascelles et al. (1995; 1998) de escala analógica visual interativa e dinâmica ou de escala analógica visual interativa por Gassel et al. (2005).

4.10. Analgesia de Resgate

O uso de medicação analgésica de resgate foi orientado pela escala de contagem variável. A pontuação de resgate analgésico estipulada foi de 1/3 da total. Conseqüentemente, durante as avaliações do período pós-operatório, os animais que atingiram uma pontuação igual ou superior a 11 pontos na ECV receberam 0,5 mg/kg de morfina,³⁰ via intramuscular, como analgésico de resgate.

²⁹ Termômetro de ambiente – Incoterm Indústria de Termômetros Ltda. – Porto Alegre, RS.

³⁰ Dimorf® -Sulfato de morfina sem conservante – Ampola (10 mg/mL) - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

As gatas resgatadas com medicação analgésica foram avaliadas três e seis horas após a aplicação da morfina, retornando depois ao esquema regular de avaliações. Na avaliação seguinte à administração do fármaco analgésico de resgate (3 horas após), os animais que permaneceram com uma pontuação igual ou maior que 11, receberam novamente analgésico (0,5 mg/kg morfina, IM), desde que não apresentassem sinais de disforia.

4.11. Avaliação de Hiperalgesia

A presença de hiperalgesia primária e/ou secundária foi avaliada pelo limiar mecânico nociceptivo, determinado pelos filamentos calibrados de von Frey³¹. A avaliação foi realizada no período pré-operatório e nas 1, 4, 8, 12, 24, 28, 32, 48, 52, 56, 72 e 96 horas e no 7º dia de pós-operatório.

4.11.1. Filamentos de von Frey

O limiar mecânico nociceptivo foi estabelecido utilizando cinco filamentos calibrados de von Frey, em ordem progressiva e ascendente de força (0,05; 0,2; 2,0; 4,0 e 10 gramas).

Para evitar o estresse e agitação dos animais durante a realização do teste, as gatas foram avaliadas quando estavam deitadas, bastando a abertura lateral da perna para exposição da ferida cirúrgica.

Cada filamento foi aplicado perpendicularmente à superfície da pele até o náilon se curvar e pressionado por aproximadamente 1 seg. Os filamentos foram aplicados com 3 seg de intervalo, em 6 diferentes pontos laterais a ferida cirúrgica (3 pontos na lateral direita e 3 na lateral esquerda). A hiperalgesia primária foi avaliada 1 a 3 mm adjacente à ferida e a secundária 1 a 1,5 cm distante da ferida cirúrgica (ZAHN & BRENNAN, 1999). Foi estabelecido um intervalo de 5 minutos entre a avaliação da hiperalgesia primária e a secundária.

A resposta positiva foi definida por um movimento brusco do animal, vocalização e/ou tentativa de morder. O limiar foi indicado pela presença de

³¹Estesiômetro – Kit para testes de sensibilidade (Semmes-Weinstein monofilaments) – Sorri – Bauru, SP.

resposta positiva em pelo menos dois pontos avaliados. Na ausência de resposta foi aplicado o próximo filamento da sequência até o último filamento, e caso este não produzisse resposta a avaliação foi finalizada.

Para determinação do limiar mecânico nociceptivo considerou-se o filamento prévio (mais fino) àquele que produziu uma resposta positiva (VALADÃO et al., 2002; DUQUE et al., 2004). Desta maneira, presumiu-se que o limiar de sensibilidade estaria entre o valor do filamento de maior diâmetro que não produziu resposta, e o filamento de menor diâmetro (o filamento seguinte na escala) que produziu resposta aversiva (VALADÃO et al., 2002).

Para análise estatística e apresentação dos resultados o valor de força em grama foi convertido para milinewton (0,5; 2,0; 20,0; 39,0; 98,0 mN), utilizando fórmula apropriada para tal.

4.12. Dosagem da Concentração Sérica de Cortisol

As amostras de sangue para a dosagem de cortisol foram colhidas através do cateter na veia jugular, no período pré-operatório, transoperatório e nas 1, 4, 8, 24 e 48 horas do pós-operatório.

Em cada colheita foi retirado 1 mL de sangue, que foi centrifugado por 10 min a 3000 r.p.m. para obtenção do soro. O soro foi armazenado em alíquotas e congelado a -28°C para posterior análise. Foi utilizado um kit comercial³² que mede a quantidade de cortisol no soro através da técnica de radioimunoensaio em fase sólida (RIA) e expressa o valor em $\mu\text{g/dL}$. Para apresentação dos resultados os valores foram convertidos para nmol/L , por meio de fator de conversão adequado para tal. A sensibilidade analítica do teste é de $0,2 \mu\text{g/dL}$ ($5,5 \text{ nmol/L}$). As dosagens foram realizadas no Laboratório de Endocrinologia do Departamento de Reprodução Animal da FMVZ-Unesp/Botucatu.

³² Coat-A-Cout Cortisol – DPC® Diagnostic Products Corporation, USA.

4.13. Sistema Digestório

Foram avaliados o consumo de ração, a defecação e a presença ou ausência de vômito durante o período perioperatório.

4.13.1. Consumo de Ração

Foi medida a quantidade de ração úmida e seca que os animais consumiram durante o período que eles permaneceram internados, das 60h de pré-operatório até o 7º dia de pós-operatório. A ração foi fornecida por meio de uma colher de dosagens. Para a administração da ração seca foi utilizada uma colher de 30g e para a ração úmida de 60g.

Para facilitar a análise dos resultados, o consumo de ração foi avaliado a cada 12h e separado entre consumo de ração durante o dia e consumo de ração durante a noite.

4.13.2. Ganho ou Perda de Peso

O apetite foi avaliado através da escala de contagem variável. O peso (g) dos animais foi mensurado no pré-operatório (2h antes da cirurgia), às 96 horas e no 7º dia após cirurgia.

4.13.3. Controle da Defecação

Foram avaliadas a frequência, consistência e dificuldade na defecação.

A defecação foi monitorada das 24h antes da cirurgia até as 96h e no 7º dia de pós-operatório.

4.13.4. Vômito

Foi avaliada a presença ou ausência de vômito no decorrer do período pós-operatório e após a administração de morfina.

4.14. Sistema Urinário

Foram avaliados a frequência, conteúdo e a atividade de micção das 24h antes da cirurgia até as 96h e no 7º dia de pós-operatório.

4.15. Atenção à Ferida Cirúrgica

Da 1h até as 96h e no 7º dia de pós-operatório foi observado o comportamento do animal em relação à presença da ferida cirúrgica. Foi utilizada uma classificação de A até E que descreve diferentes comportamentos possíveis.

A – Usa a boca e os dentes na área da ferida, puxando os pontos

B – Lambe a área da ferida

C – Olha em direção a área da ferida

D – Usa a pata para coçar a área da ferida

E – Ignora: não presta atenção na área da ferida

4.16. Cicatrização

No 7º dia de pós-operatório os animais foram avaliados quanto as possíveis complicações pós-operatórias (edema, inflamação, infecção, deiscência e rejeição de pontos), por meio da escala descritiva simples, a seguir:

(0) Ótima cicatrização

(1) Boa cicatrização, mas com formação de crostas e pequena reação inflamatória

(2) Cicatrização regular, com saída de pelo menos um ponto, mas sem deiscência

(3) Cicatrização ruim, com saída de vários ou todos os pontos e conseqüente ocorrência de deiscência parcial ou total

4.17. Análises Laboratoriais

4.17.1. Hemograma

Para realização do hemograma o sangue foi obtido por meio do cateter na jugular, aproximadamente 18h antes da cirurgia e colocado em tubos contendo EDTA.

Foram avaliados o número de hemácias, hemoglobina, volume globular, proteína plasmática total, número de plaquetas e número total de leucócitos com diferencial (segmentados, linfócitos, eosinófilos, basófilos e monócitos).

A contagem do número total de hemácias e leucócitos foi realizada em contador automático³³. A determinação da hemoglobina foi pelo método da cianometahemoglobina³⁴ e o volume globular pelo método do microhematócrito³⁵.

A contagem diferencial de leucócitos e a avaliação da morfologia de eritrócitos, leucócitos e plaquetas foram executadas através de esfregaços sangüíneos corados pelo método Romanowski (JAIN, 1993). A determinação da proteína plasmática total foi por refratometria³⁶.

A contagem total de plaquetas foi efetuada em câmara de Neubauer, utilizando uma solução diluente de oxalato de amônio a 1% (líquido de Brecher).

4.17.2. Testes Bioquímicos

Para as dosagens bioquímicas foram colhidas amostras sangüíneas, por meio do cateter, aproximadamente 18h antes da cirurgia (valor basal) e no 7º dia de pós-operatório, pela punção da veia jugular. Após a colheita, as amostras de sangue foram centrifugadas a 3000 r.p.m. para obtenção do soro e realização dos testes.

³³ CELM CC-510.

³⁴ Hemoglobinômetro CELM –HB 520.

³⁵ FANEM – Mod. 211.

³⁶ Refratômetro ATAGO –SPR – T2.

Os testes bioquímicos da função hepática, alanina amino-transferase (ALT³⁷), fosfatase alcalina (FA³⁸) e gama glutamil-transferase (GGT³⁹) e a creatinina⁴⁰ foram determinados pelo método cinético. Para dosar a uréia⁴¹ foi utilizado o método enzimático colorimétrico.

4.17.3. Agregação Plaquetária

As amostras de sangue para a prova de agregação plaquetária foram obtidas através do cateter inserido na jugular, no período pré-operatório (2h antes da cirurgia) e nas 4, 28 e 52 horas de pós-operatório.

Durante a colheita do sangue as gatas foram manipuladas gentilmente para manterem-se tranqüilas, já que a excitação libera epinefrina, que aumenta a responsividade das plaquetas e, conseqüentemente, leva à formação de coágulos (WELLES et al., 1994). Desta forma, quando foi necessária a colheita de sangue pela punção da jugular, devido à inviabilidade do cateter às 52h de pós-operatório, os animais foram anestesiados com a associação de cloridrato de s(+) cetamina⁴² (2 mg/kg) e acepromazina⁴³ (0,05 mg/kg), pela via IV, na veia cefálica.

Para realização da técnica de agregação plaquetária, 2 mL de sangue foram colhidos com seringa plástica de 3 mL⁴⁴ e colocados em tubo estéril siliconizado com citrato de sódio a 3,2%⁴⁵, seguido de homogeneização lenta por 1 minuto. Nas colheitas através do cateter, 0,5 mL de sangue foi retirado e descartado anteriormente a este procedimento.

³⁷ Kit comercial ALT (GPT) – Método Cinético – UV – Laborlab Produtos para Laboratório Ltda. – Guarulhos, SP.

³⁸ Kit comercial Fosfatase Alcalina – Método Cinético – Laborlab Produtos para Laboratório Ltda. – Guarulhos, SP.

³⁹ Kit comercial Gama-GT – Método Cinético para determinação da γ -Glutamil transferase – Katal Biotecnológica Ind. Com. Ltda. – Belo Horizonte, MG.

⁴⁰ Kit comercial Creatinina Fast – Método Cinético - Laborlab Produtos para Laboratório Ltda. – Guarulhos, SP.

⁴¹ Kit comercial Uréia – Método Enzimático – Laborlab Produtos para Laboratório Ltda. – Guarulhos, SP.

⁴² Ketamin-s(+) – Cloridrato de s(+) Cetamina – Frasco/ampola (50 mg/mL) - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP.

⁴³ Acepran 0,2% - Acepromazina – Frasco/ampola (2 mg/mL) – Univet S.A. – Indústria Veterinária – São Paulo, SP.

⁴⁴ Seringa Descartável 3 mL Luer Slip – Plascalp Produtos Cirúrgicos Ltda. – Feira de Santana, BA.

⁴⁵ Vacuette - Tubo estéril com Citrato de sódio 3,2% - Greiner Bio-one Brasil Prod. Méd. Hosp. Ltda. – Americana, SP.

O início do processamento ocorreu no máximo em 30 min após a colheita e o sangue foi mantido em temperatura ambiente durante este período.

A amostra foi centrifugada a 500 r.p.m. por 10 min e 400 μ L de plasma rico em plaquetas (PRP) foi transferido para um tubo ependorfe, protegido contra a luz com um papel alumínio e mantido em repouso por 30 a 40 min antes do teste. O restante da amostra foi centrifugado a 3000 r.p.m. por 10 min para obtenção de 400 μ L de plasma pobre em plaquetas (PPP).

A contagem de plaquetas no sangue e de plaquetas no PRP foi realizada pela técnica de contagem de plaquetas já descrita. Para execução do teste, o número de plaquetas no PRP deve estar na faixa de 100.000 – 300.000/ μ L. Quando estava acima de 300.000/ μ L, o PRP foi diluído com o PPP, quando abaixo de 100.000/ μ L, o plasma foi desprezado e uma nova amostra de sangue foi colhida.

A agregação plaquetária foi observada pela adição de 50 μ L de adenosina difosfato⁴⁶ (ADP), na concentração de 10 μ M, no plasma rico em plaquetas. O preparo da solução de 200 μ M de ADP foi obtido diluindo o reagente com 1 mL de água destilada. Foram separadas alíquotas com 50 μ L de ADP e congeladas a -28°C .

A leitura foi realizada por um agregômetro digital⁴⁷, estandardizado na temperatura de 37°C . Os resultados foram obtidos em porcentagem de agregação, dentro de um tempo padronizado de 5 minutos. Foi avaliada também a morfologia da curva de agregação.

A agregação plaquetária foi medida por um sistema fotométrico, sendo calibrado no mínimo de transmitância pelo plasma rico em plaquetas e no máximo de transmitância pelo plasma pobre em plaquetas. As plaquetas em suspensão deixam o plasma turvo, diminuindo a passagem de luz, quando se adiciona o agente agregante ocorre a formação de grandes grumos e aumenta a transmitância (GUERRA et al., ?).

⁴⁶ ADP (Adenosine diphosphate) Reagent – Helena Laboratories – USA - Importado por NL Comércio Exterior Ltda. EPP – São Paulo, SP.

⁴⁷ NET LAB 2020.

4.18. Tempo de Sangramento

O tempo de sangramento foi realizado no período pré-operatório (24h antes da cirurgia - valor basal) e às 52h de pós-operatório.

A técnica utilizada foi a punção da face externa da orelha com uma lanceta⁴⁸. Com um papel absorvente efetuou-se a secagem do sangue até seu estancamento. O resultado foi expresso em segundos.

4.19. Análise Estatística

Os dados paramétricos foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA), para o esquema de dois fatores (grupo e tempo), no modelo de medidas repetidas. Quando diferenças significativas foram notadas, foi utilizado o teste de Tukey para múltiplas comparações, e a correção de Bonferroni quando a comparação dos tempos foi realizada somente com o valor basal. A exceção foi os dados do hemograma e o consumo total de ração onde foi utilizada a análise de variância para um fator (grupo), e quando diferenças significativas foram notadas, teste de Bonferroni. Os dados foram registrados como médias e desvios padrão.

Nas variáveis que avaliam escores como o EAV e a ECV e nos dados dispostos em intervalos, como a avaliação da hiperalgesia pelos filamentos de von Frey, foi utilizada a técnica de análise de variância não paramétrica, para o esquema de dois fatores (grupo e tempo), no modelo de medidas repetidas, com os respectivos testes de comparações múltiplas. O procedimento estatístico foi realizado segundo o seguinte roteiro: inicialmente procedeu-se a técnica de ANOVA para o modelo de medidas repetidas e foram estabelecidos os níveis descritivos (p-valor) relativos ao efeito do grupo, tempo e interação grupo-tempo. Quando os resultados do nível descritivo apresentaram valor numérico abaixo de 0,05, procedeu-se a continuidade do teste estatístico, com as comparações múltiplas entre todos os possíveis pares de contrastes, e nível de significância fixado em 5% (ZAR, 1999). Os valores foram apresentados

⁴⁸ Lanceta – Feathet – Imp. Cirúrgica Fernandes Ltda. - São Paulo, SP.

através de medianas e semi-amplitudes total (metade da amplitude do valor mínimo ao máximo).

O coeficiente de correlação não paramétrico de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação de variáveis dispostas em escores como a EAV e a ECV, e o coeficiente de correlação de Pearson para variáveis com distribuição normal, como frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, concentração sérica de cortisol, temperatura corporal retal, temperatura ambiente, agregação plaquetária, contagem de plaquetas e plasma rico em plaquetas.

O número total de resgate analgésico por grupo foi analisado pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido de comparações múltiplas realizadas pelo teste Dunn's. Os demais dados relacionados a analgesia de resgate, que estão apresentados em porcentagem, e a pontuação final da ECV dos animais resgatados, não foram analisados estatisticamente.

O nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$). Para indicar as diferenças estatísticas entre os grupos foram utilizadas letras minúsculas em vermelho, e entre os tempos dentro do mesmo grupo, letras maiúsculas em azul. Nas tabelas onde não constam letras, não houve diferença estatística.

Os dados que representam categorias estão apresentados em porcentagem e não foram analisados estatisticamente. Não foi possível a realização do teste do qui-quadrado, porque mais de 20% das células apresentaram frequência esperada abaixo de cinco, o que impossibilita a realização do teste.

Devido ao delineamento de resgate analgésico (avaliação 3 e 6 horas após o resgate), os animais resgatados com fármaco analgésico à 1h de pós-operatório, não foram avaliados nas 2 e 6h de pós-operatório, e os resgatados às 2h não foram avaliados às 4h. Desta forma, para realização da análise estatística foi utilizada a média da avaliação anterior com a posterior. Ou seja, às 2h foi utilizada a média da 1h com às 4h, às 4h, a média das 2h com às 6h, e às 6h, a média das 4h com às 8h.

As análises foram realizadas pelo programa Sigma-Stat 3.1⁴⁹

⁴⁹ SigmaStat – Advisory Statistics for Scientists – Windows version 3.1 – Copyright 2004 Systat Software, Inc.

5. RESULTADOS

5.1. Animais

Os animais apresentaram peso médio de $3,0 \pm 0,32$ kg e idade média de $1,8 \pm 0,7$ anos.

5.2. Procedimento anestésico e cirúrgico

A indução anestésica foi realizada 64 ± 14 min após a administração do fármaco analgésico ou placebo, de acordo com o grupo que pertencia cada animal. A duração da anestesia foi de 36 ± 18 min e da cirurgia de 22 ± 6 min.

5.3. Avaliação transoperatória

5.3.1. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma não apresentou alterações dignas de nota.

5.3.2. Frequência Cardíaca (Tabela 1; Figura 1)

A frequência cardíaca não apresentou diferença significativa entre os grupos, nos momentos avaliados.

Em todos os grupos durante a ligadura dos pedículos ovarianos e cérvix (M4, M5 e M6, respectivamente) ocorreu aumento significativo na frequência cardíaca em relação aos momentos prévios (M1, M2 e M3).

TABELA 1 – Médias e desvios padrão da frequência cardíaca (bpm), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Frequência Cardíaca (bpm)							
	Momento							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GVT	137 ± 23 C	125 ± 27 C	126 ± 28 C	173 ± 26 A	173 ± 30 A	162 ± 33 AB	141 ± 36 BC	139 ± 32 C
GP	136 ± 19 CD	125 ± 16 DE	134 ± 22 CE	182 ± 32 A	179 ± 36 A	169 ± 34 AB	154 ± 33 BC	148 ± 31 BC
GV	140 ± 23 C	130 ± 24 C	135 ± 23 C	180 ± 27 A	180 ± 26 A	162 ± 18 AB	148 ± 14 BC	148 ± 16 BC
GT	144 ± 43 CD	134 ± 33 D	139 ± 36 CD	173 ± 44 AB	178 ± 35 A	171 ± 30 AB	156 ± 30 BC	146 ± 30 CD

M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 - durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia

Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B>C>D>E.

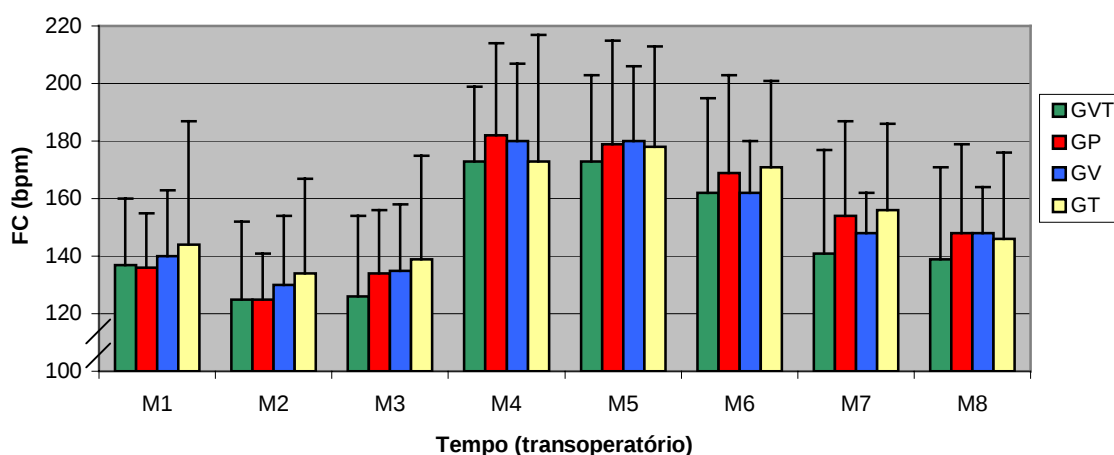


FIGURA 1 - Médias e desvios padrão da frequência cardíaca (bpm), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

5.3.3. Pressão Arterial Sistólica (Tabela 2; Figura 2)

Durante a incisão da musculatura abdominal (M3) e ao término da cirurgia (M8) a PAS no GP foi significativamente maior que no GT. Na ligadura do primeiro pedículo (M4) a PAS no GV foi significativamente maior que no GVT e GT.

Em todos os grupos durante a ligadura dos pedículos ovarianos (M4 e M5) ocorreu aumento significativo na PAS em relação a todos os outros momentos avaliados (M1, M2, M3, M6, M7 e M8), exceto em relação ao M6 no GT.

TABELA 2 - Médias e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GVT	77 ± 12 B	76 ± 13 B	82 ± 16 abB	120 ± 36 bA	125 ± 34 A	95 ± 23 B	82 ± 25 B	87 ± 19 abB
GP	81 ± 9 C	81 ± 14 C	104 ± 19 aB	137 ± 20 abA	140 ± 21 A	116 ± 21 B	96 ± 16 BC	108 ± 16 aB
GV	72 ± 9 C	73 ± 8 C	89 ± 18 abBC	144 ± 32 aA	143 ± 27 A	107 ± 29 B	85 ± 14 C	85 ± 18 abC
GT	76 ± 8 B	74 ± 11 B	77 ± 9 bB	114 ± 21 bA	121 ± 30 A	106 ± 25 A	78 ± 12 B	83 ± 15 bB

M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 - durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b. Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B>C.

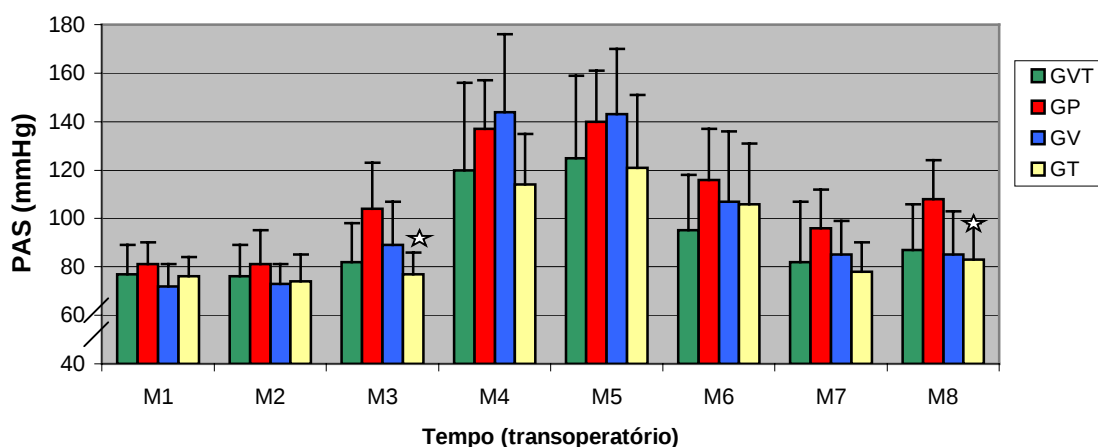


FIGURA 2 – Médias e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.3.4. Frequência Respiratória (Tabela 3)

Não houve diferença significativa entre os grupos, nos momentos avaliados.

O GP e o GT não apresentaram diferença significativa entre os momentos. No GVT a frequência respiratória na ligadura do 1º pedículo (M4) foi significativamente maior que ao término da cirurgia (M8). No GV a frequência respiratória na ligadura do 1º pedículo (M4) foi significativamente maior que no M2, M3, M5, M7 e M8.

TABELA 3 - Médias e desvios padrão da frequência respiratória (mpm), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Frequência Respiratória (mpm)							
	Momento							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GVT	19 ± 7 AB	17 ± 7 AB	17 ± 10 AB	20 ± 7 A	18 ± 6 AB	18 ± 7 AB	14 ± 5 AB	13 ± 4 B
GP	21 ± 6 A	19 ± 5 A	20 ± 7 A	25 ± 7 A	25 ± 8 A	24 ± 6 A	20 ± 5 A	22 ± 8 A
GV	22 ± 6 AB	20 ± 4 B	20 ± 7 B	27 ± 9 A	20 ± 7 B	21 ± 6 AB	19 ± 5 B	19 ± 6 B
GT	21 ± 9 A	18 ± 9 A	18 ± 9 A	21 ± 8 A	22 ± 9 A	22 ± 9 A	19 ± 6 A	17 ± 5 A

M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 - durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia

Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B.

5.3.5. Saturação de Oxigênio da Hemoglobina (Tabela 4)

Não foi observada diferença significativa na saturação de oxigênio da hemoglobina entre os grupos e nem entre os momentos avaliados.

TABELA 4 – Médias e desvios padrão da saturação de oxigênio da hemoglobina (SpO₂ - %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	SpO ₂ (%)							
	Momento							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GVT	99,0±0,8	98,7±1,2	98,6±0,8	98,7±0,8	99,0±0,5	98,6±1,3	99,0±0,5	98,3±0,9
GP	98,9±0,9	99,0±0,8	98,7±1,2	98,9±1,0	99,0±0,8	98,7±1,4	98,9±1,1	99,0±1,1
GV	98,9±0,9	99,2±0,4	99,0±0,5	98,5±0,8	98,8±0,8	98,8±0,8	98,6±1,0	98,9±0,6
GT	99,0±0,9	99,0±0,7	99,0±0,9	99,0±0,8	98,9±1,2	98,9±1,1	99,0±1,2	99,1±1,3

M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 - durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia

5.3.6. Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Final da Expiração

(Tabela 5)

A pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração não apresentou diferença significativa entre os grupos e nem entre os momentos avaliados.

TABELA 5 – Médias e desvios padrão da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂ – mmHg), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	ETCO ₂ (mmHg)							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GVT	36 ± 8	37 ± 9	35 ± 9	35 ± 9	31 ± 5	30 ± 9	32 ± 9	32 ± 8
GP	33 ± 9	33 ± 7	33 ± 7	29 ± 7	31 ± 6	32 ± 7	33 ± 8	32 ± 7
GV	32 ± 9	33 ± 9	33 ± 9	32 ± 9	32 ± 9	30 ± 7	30 ± 9	30 ± 8
GT	35 ± 7	36 ± 9	35 ± 8	35 ± 9	32 ± 8	34 ± 8	32 ± 9	32 ± 9

M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 - durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia

5.3.7. Fração Inspirada de Dióxido de Carbono (Tabela 6)

A fração inspirada de dióxido de carbono não apresentou diferença significativa entre os grupos e nem entre os momentos avaliados.

TABELA 6 – Médias e desvios padrão da fração inspirada de dióxido de carbono (FiCO₂ – mmHg), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	FiCO ₂ (mmHg)							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GVT	1,2 ± 0,8	1,5 ± 1,7	0,7 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1,5 ± 1,5	0,7 ± 0,7	0,8 ± 1,0	0,5 ± 0,5
GP	0,9 ± 0,9	1,0 ± 1,2	0,9 ± 1,2	1,2 ± 0,8	1,6 ± 1,3	1,2 ± 1,1	1,2 ± 0,8	0,9 ± 0,6
GV	1,5 ± 0,5	0,8 ± 0,4	1,0 ± 0,7	1,1 ± 1,4	1,2 ± 0,9	1,0 ± 0,7	1,0 ± 0,0	0,9 ± 0,6
GT	1,0 ± 1,1	1,1 ± 1,0	0,5 ± 0,7	0,9 ± 0,7	1,2 ± 1,0	1,2 ± 1,2	1,0 ± 0,8	0,6 ± 0,7

M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 - durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia

5.3.8. Fração de oxigênio no final da expiração (Tabela 7)

Não houve diferença significativa na fração de oxigênio no final da expiração entre os grupos e nem entre os momentos avaliados.

TABELA 7 – Médias e desvios padrão da fração de oxigênio no final da expiração (ETO_2 – %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	ETO ₂ (%)							
	Momento							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GVT	91 ± 2	92 ± 2	91 ± 2	92 ± 2	92 ± 1	92 ± 1	92 ± 2	92 ± 1
GP	93 ± 2	93 ± 2	94 ± 2	93 ± 2	94 ± 2	93 ± 3	93 ± 2	94 ± 3
GV	93 ± 2	93 ± 2	93 ± 2	95 ± 1	95 ± 2	94 ± 3	93 ± 4	94 ± 3
GT	93 ± 2	93 ± 2	92 ± 2	92 ± 2	93 ± 2	92 ± 2	93 ± 2	93 ± 2

M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 - durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia

5.3.9. Fração Inspirada de Oxigênio (Tabela 8)

Não houve diferença significativa na fração inspirada de oxigênio entre os grupos e nem entre os momentos avaliados.

TABELA 8 – Médias e desvios padrão da fração inspirada de oxigênio (FIO_2 – %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	FIO ₂ (%)							
	Momento							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GVT	96 ± 2	96 ± 1	96 ± 1	96 ± 2	96 ± 2	96 ± 1	96 ± 1	96 ± 2
GP	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2
GV	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2	97 ± 2
GT	97 ± 1	97 ± 2	97 ± 1	96 ± 2	96 ± 1	96 ± 2	96 ± 1	97 ± 1

M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 - durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia

5.1.10. Concentração de isofluorano no final da expiração

(Tabela 9; Figura 3)

A concentração de isofluorano no final da expiração não apresentou diferença significativa entre os grupos, nos momentos avaliados.

Em todos dos grupos houve aumento significativo na concentração de isofluorano no final da expiração durante a ligadura dos pedículos ovarianos e cérvix (M4, M5 e M6, respectivamente), em relação ao término da cirurgia (M8) e aos momentos prévios (M1, M2 e M3), exceto o M4, no GT em relação ao M3, e no GV em relação ao M3 e M2.

TABELA 9 – Médias e desvios padrão da concentração de isofluorano no final da expiração (ET_{iso} – %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	ET _{iso} (%)							
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
GVT	1,6 ± 0,2 B	1,7 ± 0,2 B	1,7 ± 0,2 B	2,0 ± 0,3 A	2,2 ± 0,2 A	2,2 ± 0,2 A	1,7 ± 0,3 B	1,5 ± 0,2 B
GP	1,6 ± 0,4 B	1,6 ± 0,2 B	1,6 ± 0,2 B	2,0 ± 0,3 A	2,1 ± 0,3 A	2,0 ± 0,3 A	2,0 ± 0,3 A	1,6 ± 0,5 B
GV	1,6 ± 0,3 C	1,7 ± 0,3 BC	1,8 ± 0,2 BC	2,0 ± 0,2 AB	2,2 ± 0,2 A	2,2 ± 0,2 A	2,0 ± 0,3 AB	1,7 ± 0,2 BC
GT	1,5 ± 0,3 D	1,6 ± 0,1 CD	1,7 ± 0,1 BCD	2,0 ± 0,3 AB	2,1 ± 0,2 A	2,0 ± 0,2 A	1,9 ± 0,2 ABC	1,4 ± 0,2 D

M1 - após indução; M2 - antes do início da cirurgia; M3 - durante a incisão da musculatura abdominal; M4 - ligadura do 1º pedículo ovariano; M5 - ligadura do 2º pedículo ovariano; M6 - ligadura da cérvix; M7 - sutura da musculatura abdominal; M8 - fim da cirurgia

Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B>C>D.

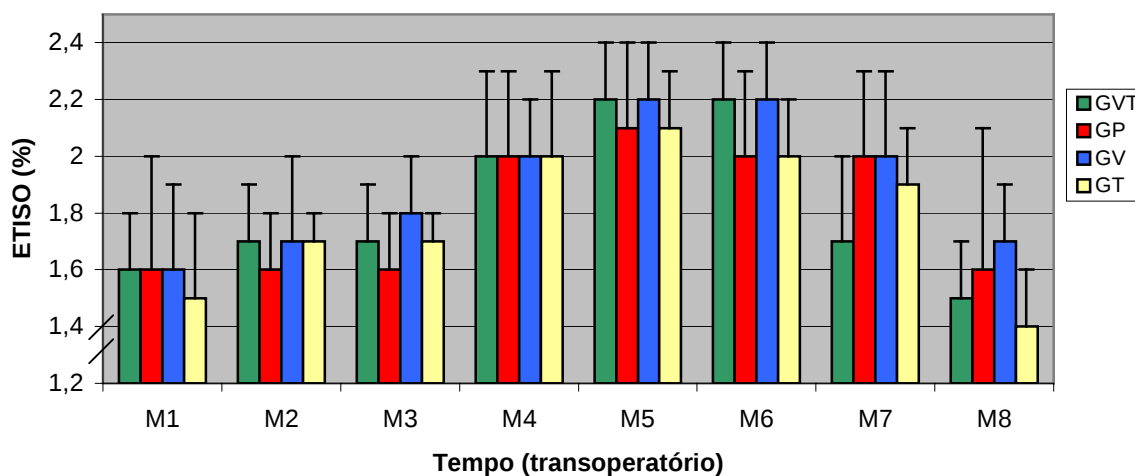


FIGURA 3 – Médias e desvios padrão da concentração de isoflurano no final da expiração (ET_{iso} – %), no período transoperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

5.1.11. Temperatura Corporal (Tabela 10)

Não foi observada diferença significativa na temperatura corporal entre os grupos, no período pré-operatório (2h antes da cirurgia) e ao término da cirurgia.

Em todos os grupos houve diminuição significativa da temperatura corporal do período pré-operatório em relação à temperatura ao término da cirurgia.

TABELA 10 – Médias e desvios padrão da temperatura corporal (°C), no período pré-operatório (2h antes da cirurgia) e ao término do procedimento cirúrgico (ovariosalpingohisterectomia), de gatas pré-tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Temperatura Corporal (°C)	
	2h antes cirurgia	Término cirurgia
GVT	38,3±0,4 A	36,9±0,9 B
GP	38,2±0,3 A	37,2±0,6 B
GV	38,2±0,5 A	37,3±0,5 B
GT	38,2±0,4 A	37,1±0,3 B

Letras maiúsculas, em azul, diferentes expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B.

5.4. Avaliação do Estado Mental

5.4.1. Avaliação da Sedação

Todos os animais apresentaram escore de sedação 0 (zero) em todos dos tempos de avaliação pré e pós-operatória.

5.4.2. Avaliação da Excitação (Tabela 11)

Sessenta por cento (60%) dos animais do GVT e do GT apresentaram euforia após administração de tramadol. Dos animais resgatados com morfina do GP, GV e GT, 40% apresentaram euforia após administração desta.

Vinte por cento (20%) dos animais resgatados com morfina do GP apresentaram disforia após administração desta, seguido de euforia, e 20% apresentaram disforia após a 2ª dose consecutiva de morfina.

Dos animais resgatados com morfina do GT, 40% apresentaram disforia após administração desta.

TABELA 11 – Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais eufóricos ou disfóricos, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Variável	% Animais Eufóricos ou Disfóricos							
	Grupo							
	GVT		GP		GV		GT	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Euforia após Tramadol	10	60,0	x	x	x	x	10	60,0
Euforia após Morfina	x	x	10	40,0 ¹	10	40,0	5	40,0 ³
Disforia após Morfina	x	x	10	40,0 ²	10	0,0	5	40,0

¹ 20% precedido por disforia

² 20% após 2ª dose de morfina consecutiva

³ 20% já estavam eufóricos, mas aumentou a magnitude da euforia após a morfina

A euforia somente se manifestou durante a interação do avaliador com o animal, quando a estimulação cessava a gata retornava ao seu comportamento normal. Com a administração regular do tramadol a euforia foi perdendo a grandeza.

5.5. Avaliação da Dor Pós-operatória

5.5.1. Escala Analógica Visual (EAV) (Tabela 12; Figura 4)

Ocorreu diferença significativa entre os grupos da 1h até as 72h de pós-operatório, exceto às 6h.

Na 1h de pós-operatório o escore da escala analógica visual foi significativamente maior no GP e GV em relação ao GVT; e foi significativamente maior no GP em relação ao GT.

Nas 2, 12, 32, 48, 52 e 56 horas de pós-operatório o escore da EAV foi significativamente maior no GP e GV em relação ao GVT.

Nas 4h de pós-operatório o escore da EAV foi significativamente maior no GV em relação ao GVT.

Nas 8, 24, 28 e 72 horas de pós-operatório o escore da EAV foi significativamente maior no GP em relação ao GVT.

No GVT, o escore da EAV nas 1 e 2h de pós-operatório foi significativamente maior que no período pré-operatório (2, 12 e 24 horas).

No GP, o escore da EAV nas 1 e 2h e das 24h até as 56h de pós-operatório foi significativamente maior que no período pré-operatório.

No GV, o escore da EAV nas 1, 2, 4, 8, 12, 24 e 32 horas de pós-operatório foi significativamente maior que no período pré-operatório.

No GT, o escore da EAV da 1h às 4h de pós-operatório foi significativamente maior que no período pré-operatório.

TABELA 12 – Medianas (MED) e semi-amplitudes total (SAT) do escore da escala analógica visual (mm), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedapropeno (GV: n=10) ou associação de vedapropeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Escore da Escala Analógica Visual (mm)																		
	Pré-operatório					Tempo													
	24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	Pós-operatório			48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT																			
ME	0,0	0,0	0,0	20,0	15,0	10,0	5,0	2,5	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5	5,0	0,0
SAT	2,5	10,0	2,5	12,5	15,0	15,0	12,5	12,5	7,5	7,5	10,0	2,5	2,5	2,5	5,0	2,5	7,5	7,5	7,5
	C	C	C	C	AB	C	ABC	BC	C	C	BC	C	C	C	C	C	C	BC	C
GP																			
ME	0,0	0,0	0,0	75,0	55,0	27,5	25,0	27,5	25,0	35,0	35,0	35,0	30,0	30,0	30,0	30,0	20,0	17,5	2,5
SAT	2,5	2,5	2,5	25,0	22,5	30,0	27,5	25,0	20,0	32,5	30,0	32,5	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	17,5
	D	D	D	a	b	bc	DC	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b	DC	D
GV																			
ME	2,5	0,0	0,0	62,5	52,5	35,0	15,0	22,5	22,5	20,0	17,5	20,0	17,5	17,5	12,5	10,0	10,0	2,5	0,0
SAT	5,0	5,0	5,0	27,5	12,5	20,0	22,5	30,0	25,0	30,0	22,5	30,0	17,5	17,5	17,5	7,5	15,0	10,0	7,5
	E	E	E	ab	b	b	CDE	bc	b	bc	bc	CD	CDE	b	b	b	bc	E	E
GT																			
ME	0,0	0,0	0,0	25,0	30,0	27,5	12,5	10,0	10,0	17,5	17,5	15,0	10,0	10,0	7,5	7,5	7,5	7,5	0,0
SAT	5,0	5,0	2,5	40,0	27,5	22,5	17,5	17,5	17,5	15,0	20,0	20,0	20,0	20,0	12,5	12,5	15,0	20,0	15,0
	C	C	C	bc	bc	bc	ABC	bc	bc	ABC	bc	bc	ABC	bc	bc	bc	bc	BC	C

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b>c. Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B>C>D>E.

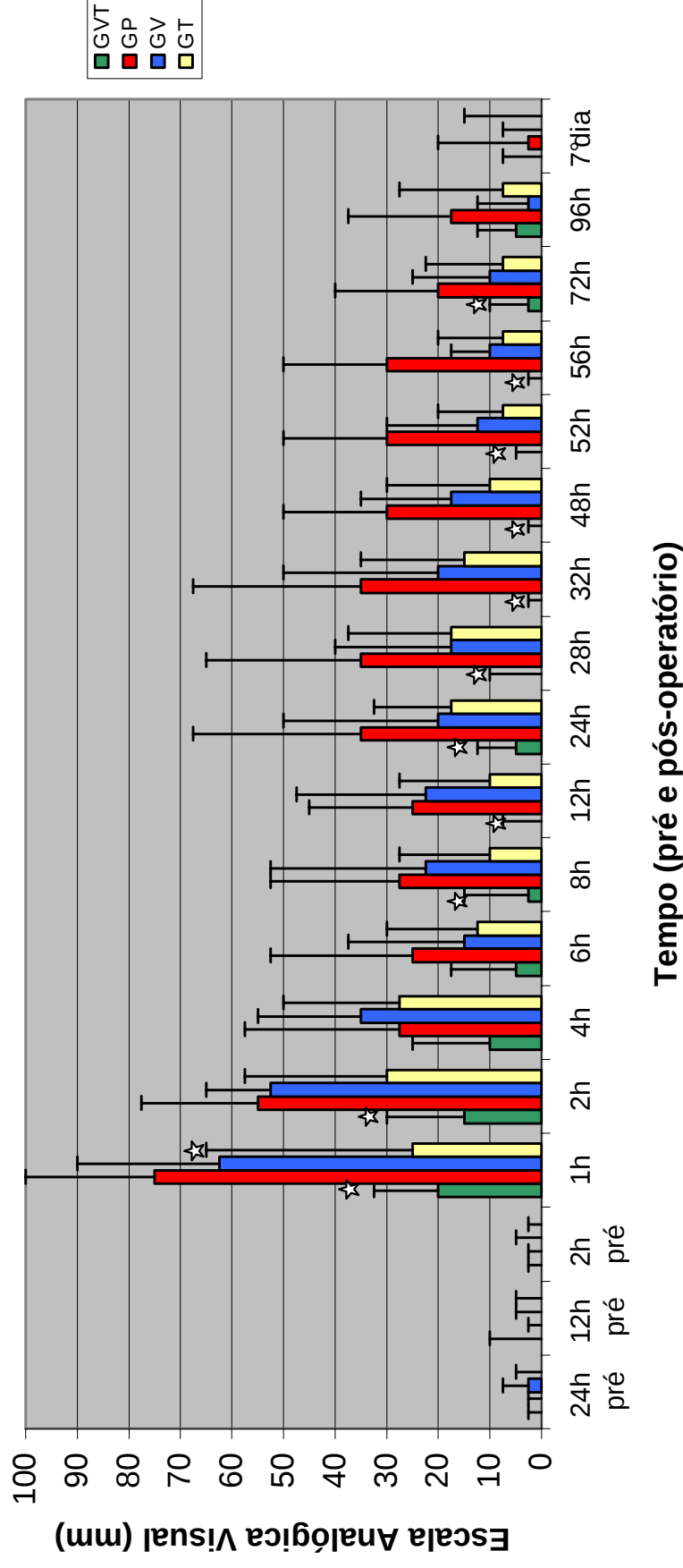


FIGURA 4 - Medianas e semi-amplitudes total do escore da escala analógica visual (mm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.5.2. Escala de Contagem Variável (ECV) (Tabela 13; Figura 5)

Houve diferença significativa na pontuação final da ECV entre os grupos, da 1h até as 56h de pós-operatório.

Na 1h de pós-operatório a pontuação final da ECV foi significativamente maior no GP e GV em relação ao GVT e GT.

Nas 2, 4, 8, 12, 32 e 48 horas de pós-operatório a pontuação final da ECV foi significativamente maior no GV em relação ao GVT.

Das 1h até as 56 horas de pós-operatório a pontuação final da ECV foi significativamente maior no GP em relação ao GVT.

No GVT e GT, a pontuação final da ECV da 1h às 4h de pós-operatório foi significativamente maior que a média das avaliações do pré-operatório.

No GP e GV, a pontuação final da ECV da 1h até as 32h de pós-operatório foi significativamente maior que a média das avaliações do pré-operatório, exceto às 12h no GP.

TABELA 13 – Medianas e semi-amplitudes total da pontuação final da escala de contagem variável, no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo Pré-operatório		Pontuação Final da Escala de Contagem Variável													
		Tempo						Pós-operatório							
B	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	0,0±1,0 C	5,0±2,5 bA	5,0±3,0 bAB	3,0±3,0 bAB	2,0±2,0 bABC	1,5±2,5 bBC	1,5±2,0 bBC	1,0±2,5 bBC	1,0±1,0 bBC	1,0±1,0 bBC	1,0±1,0 bBC	1,0±1,0 bBC	1,5±2,5 BC	1,0±2,0 BC	0,5±1,0 C
GP	1,0±1,5 D	21,5±7,5 aA	14,0±7,0 aAB	9,0±11,0 aBC	6,5±6,5 aC	7,0±7,0 aC	6,0±6,5 aCD	7,0±6,5 aC	9,0±6,5 aBC	5,5±3,5 aCD	6,0±3,5 aCD	6,0±3,0 aCD	4,5±3,0 CD	4,0±4,0 CD	0,5±3,5 D
GV	1,0±1,5 D	14,5±7,0 aA	13,0±3,0 aA	8,5±5,5 aAB	5,0±4,5 abBC	7,0±6,0 aABC	6,5±6,0 aABC	5,0±4,5 abBC	5,0±7,0 aBC	4,0±3,5 aBCD	2,5±3,5 abCD	2,5±2,0 abCD	2,5±3,0 CD	0,5±2,5 D	0,0±2,0 D
GT	0,0±1,0 B	6,0±9,0 bA	8,0±7,0 abA	7,0±6,0 abA	4,5±5,0 abAB	3,0±4,5 abAB	4,0±3,5 abAB	4,0±3,5 abAB	4,5±3,5 abAB	2,5±4,0 abAB	2,5±3,0 abAB	2,5±3,0 abAB	2,0±3,5 B	2,0±4,0 B	0,0±3,0 B

B - valor basal: média das avaliações nas 2, 12 e 24 horas antes da cirurgia.

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b. Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B>C>D.

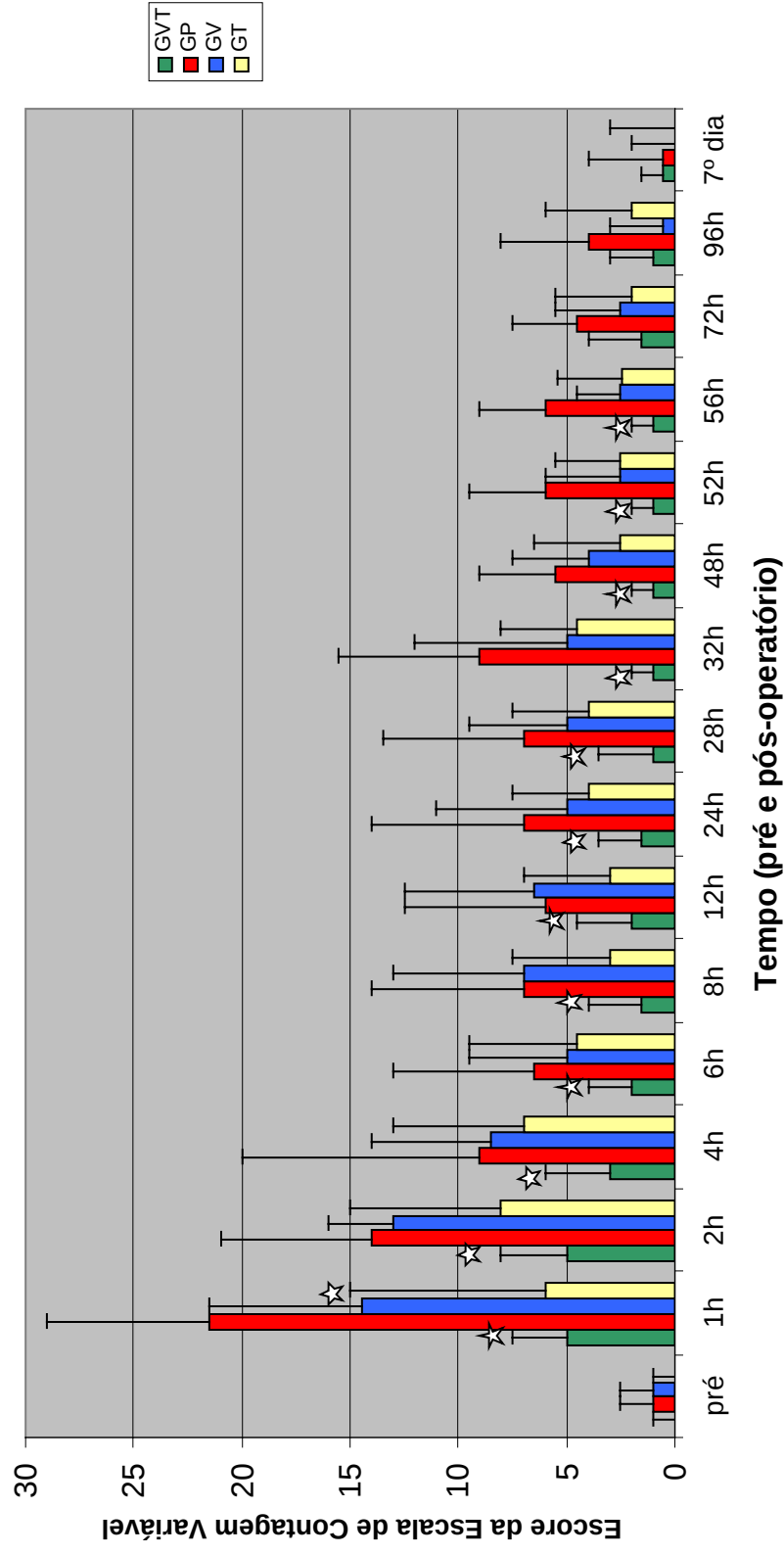


FIGURA 5 – Medianas e semi-amplitudes total da pontuação final da escala de contagem variável, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.5.2.1. Avaliação de cada categoria da ECV

Os resultados encontram-se nas Tabelas 40 a 59, em anexo. Como não foi possível realização do teste estatístico os dados foram apresentados em porcentagem.

5.5.3. Comportamentos relacionados à dor pós-operatória

(Tabela 14)

Foram observados três comportamentos relacionados à presença de dor no período pós-operatório de ovariosalpingohisterectomia e que não estavam incluídos na avaliação da escala de contagem variável. A movimentação contínua e rápida da cauda, a vocalização espontânea (gemido/rosnado) e a extensão e contração das patas traseiras, foram comportamentos observados em animais com altos escores de dor. Quarenta por cento (40%) dos animais do GP e GV e 20% do GT, movimentaram rápido e continuamente a cauda. Trinta por cento (30%) do GP e GV estenderam e contraíram as patas traseiras. Trinta por cento (30%) do GP e 10% do GV vocalizaram espontaneamente.

TABELA 14 - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de presença de comportamentos relacionados com dor pós-operatória (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Comportamento	% Presença de Comportamentos relacionados à dor pós-operatória								
	Grupo								
	GVT		GP		GV		GT		
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	
Movimentar a cauda	10	0,0	10	40,0	10	40,0	10	20,0	
Vocalização espontânea	10	0,0	10	30,0	10	10,0	10	0,0	
Estender e contrair patas traseiras	10	0,0	10	30,0	10	30,0	10	0,0	

5.6. Parâmetros Fisiológicos no Período Perioperatório

5.6.1. Frequência Cardíaca (Tabela 15; Figura 6)

A frequência cardíaca do GVT foi significativamente maior que a do GP às 2h antes da cirurgia e às 72h de pós-operatório.

No GVT e GV foi observado aumento significativo da FC nas 1 e 2h de pós-operatório em relação à FC basal (média da frequência cardíaca nas 2, 12 e 24 horas antes da cirurgia).

No GP foi observado aumento significativo da FC nas 1, 2, 12, 24 e 56 horas de pós-operatório em relação à FC basal.

No GT foi observado aumento significativo da FC nas 1, 2, 4, 12 e 32 horas de pós-operatório em relação à FC basal.

TABELA 15 – Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da frequência cardíaca (bpm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Frequência Cardíaca (bpm)																		
	Pré-operatório					Tempo													
	24h	12h	2h	B	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7ºdia
GVT	184	177	187	182	230	207	196	190	187	190	198	192	186	185	192	192	201	195	185
	27	30	20	22	20	18	29	24	25	24	18	27	23	22	26	18	27	16	17
			a	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	aB	B	B
GP	168	167	158	164	221	202	182	175	184	194	187	183	174	182	180	188	171	175	167
	24	18	20	18	24	24	34	24	18	16	22	15	12	18	20	17	25	20	15
			b	B	A	A	B	B	B	A	A	B	B	B	B	A	bB	B	B
GV	177	175	171	174	211	199	187	186	188	190	184	178	185	185	182	185	184	179	180
	21	32	30	26	27	19	19	18	18	24	17	25	21	19	22	25	25	26	33
			ab	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	abB	B	B
GT	177	169	173	173	224	209	201	191	190	194	190	192	199	185	186	183	187	173	170
	33	26	33	29	17	16	20	25	20	22	24	25	20	20	23	26	24	23	21
			ab	B	A	A	A	B	B	A	B	B	A	B	B	B	abB	B	B

B – FC Basal: média das 3 avaliações do período pré-operatório.

Avaliação estatística ao longo do tempo foi realizada somente em relação ao valor basal.

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b. Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B.

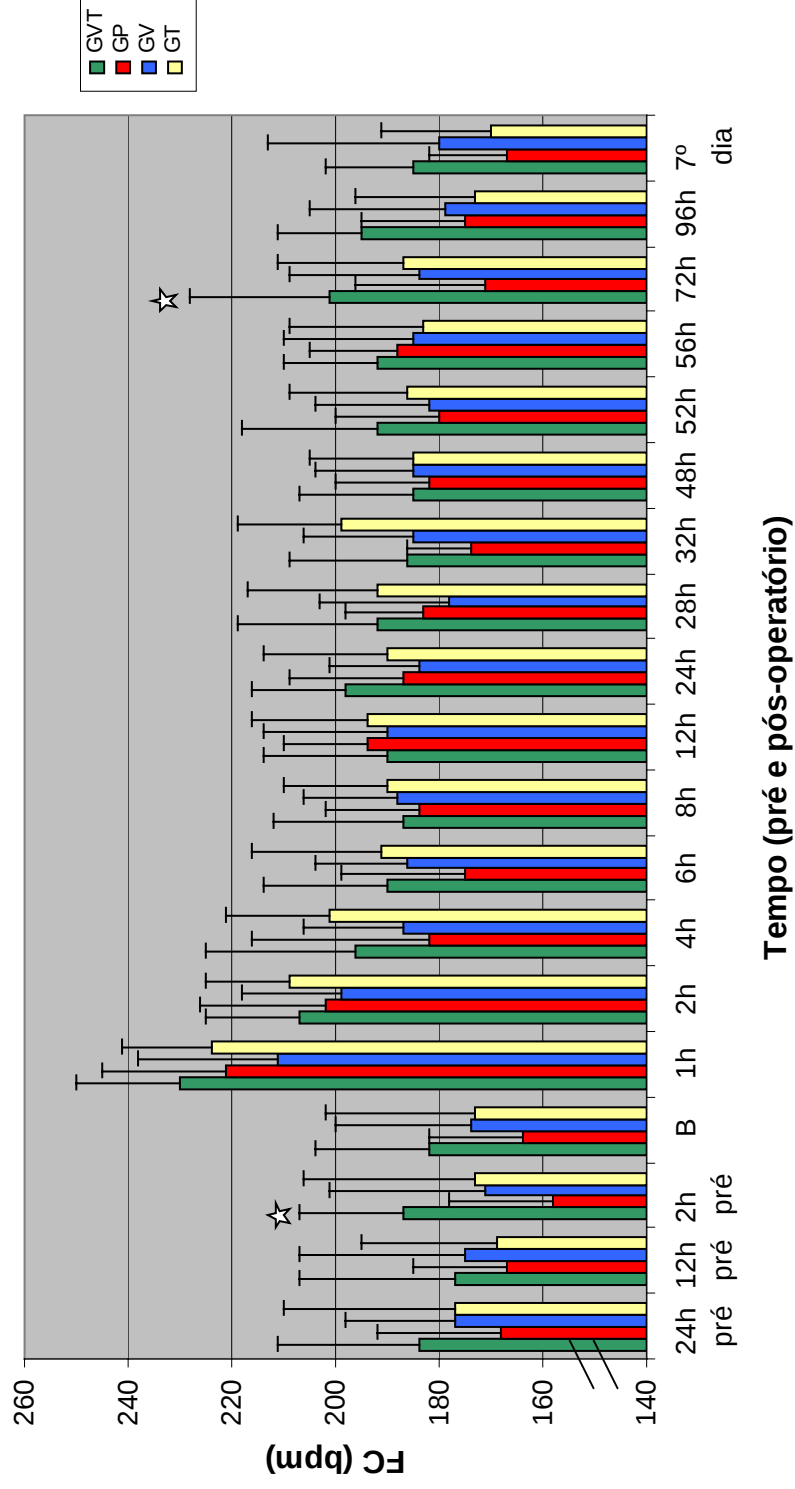


FIGURA 6 – Médias e desvios padrão da frequência cardíaca (bpm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).
 B – FC Basal: média das 3 avaliações do período pré-operatório.
 ☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.6.2. Frequência Respiratória (Tabela 16; Figura 7)

A frequência respiratória não apresentou diferença significativa entre os grupos, nos tempos avaliados.

No GVT, a frequência respiratória às 2h de pós-operatório diminuiu significativamente em relação à frequência respiratória basal (média da frequência respiratória nas 2, 12 e 24 horas antes da cirurgia).

No GP, a frequência respiratória às 6h de pós-operatório diminuiu significativamente em relação à frequência respiratória basal.

No GV, a frequência respiratória nas 4, 6, 8, 12, 24, 28 e 52 horas de pós-operatório diminuiu significativamente em relação à frequência respiratória basal.

No GT, a frequência respiratória nas 4, 6, 8, 12, 28 e 32 horas de pós-operatório diminuiu significativamente em relação à frequência respiratória basal.

TABELA 16 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da frequência respiratória (mpm), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Frequência Respiratória (mpm)																					
						Tempo																
	Pré-operatório					Pós-operatório																
	24h	12h	2h	B		1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7ºdia		
GVT																						
$\bar{x}$	47	42	43	44	39	35	38	38	38	39	38	37	36	42	40	42	44	39	40	46		
s	9	10	9	8	7	7	9	9	7	8	9	4	5	10	11	8	8	8	11	8		
				A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A		
GP																						
$\bar{x}$	42	38	42	41	44	39	34	34	31	33	38	35	34	38	36	39	39	40	39	38		
s	10	15	11	11	12	5	6	6	6	7	8	10	9	10	11	10	10	11	8	9		
				A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A		
GV																						
$\bar{x}$	50	43	46	46	43	39	38	38	35	38	37	37	35	40	39	36	43	43	45	43		
s	6	11	11	8	9	8	5	5	5	7	9	6	7	9	8	8	9	8	10	6		
				A	A	A	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A		
GT																						
$\bar{x}$	47	41	44	44	39	36	34	34	35	34	35	37	35	35	38	36	38	40	42	44		
s	7	10	9	8	9	9	9	11	10	9	9	9	7	6	12	7	10	12	11	10		
				A	A	A	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A		

B – f Basal: média das 3 avaliações do período pré-operatório.

Avaliação estatística ao longo do tempo foi realizada somente em relação ao valor basal.

Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B.

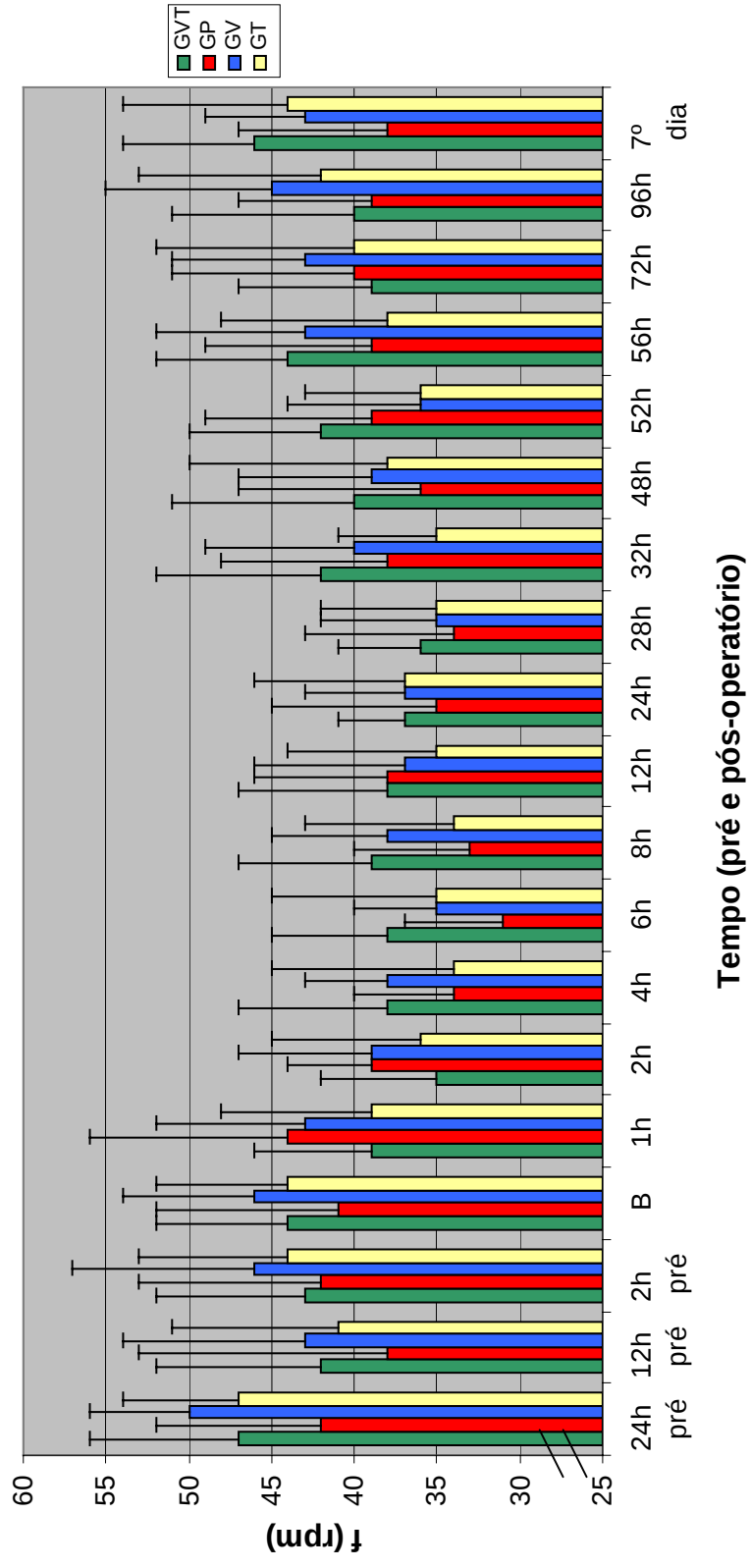


FIGURA 7 – Médias e desvios padrão da frequência respiratória (mpm), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).
 B – f Basal: média das 3 avaliações do período pré-operatório.

5.6.3. Pressão Arterial Sistólica (Tabela 17; Figura 8)

Na 1h de pós-operatório a PAS do GP e GV foi significativamente maior que a do GVT e GT.

O GT apresentou aumento significativo da PAS à 1h de pós-operatório em relação à PAS basal (média da pressão arterial nas 2, 12 e 24 horas antes da cirurgia).

O GP e GV apresentaram aumento significativo da PAS nas 1 e 2h de pós-operatório em relação à PAS basal.

TABELA 17 – Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da pressão arterial sistólica (mmHg), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)																		
	Pré-operatório								Pós-operatório										
	24h	12h	2h	B	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7ºdia
GVT																			
$\bar{x}$	133	131	137	133	149	134	133	126	126	123	126	123	120	119	122	124	123	129	125
s	27	18	19	20	24	25	17	17	25	16	21	21	20	16	16	16	16	22	17
				B	bA	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
GP																			
$\bar{x}$	122	133	137	130	169	152	137	129	127	132	134	131	134	136	136	131	121	123	125
s	7	6	14	5	16	15	18	10	13	15	14	14	22	20	12	19	14	16	12
				B	aA	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
GV																			
$\bar{x}$	131	128	130	129	168	153	139	132	129	131	139	133	136	136	131	127	126	119	120
s	14	10	17	11	19	16	17	19	17	19	22	14	18	15	16	17	14	15	16
				B	aA	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
GT																			
$\bar{x}$	121	123	126	123	148	136	122	124	126	128	132	134	132	120	120	118	115	117	121
s	12	10	10	8	20	16	16	15	14	13	17	14	15	16	11	10	10	17	19
				B	bA	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B

B – PAS Basal: média das 3 avaliações do período pré-operatório.

Avaliação estatística ao longo do tempo foi realizada somente em relação ao valor basal.

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b. Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B.

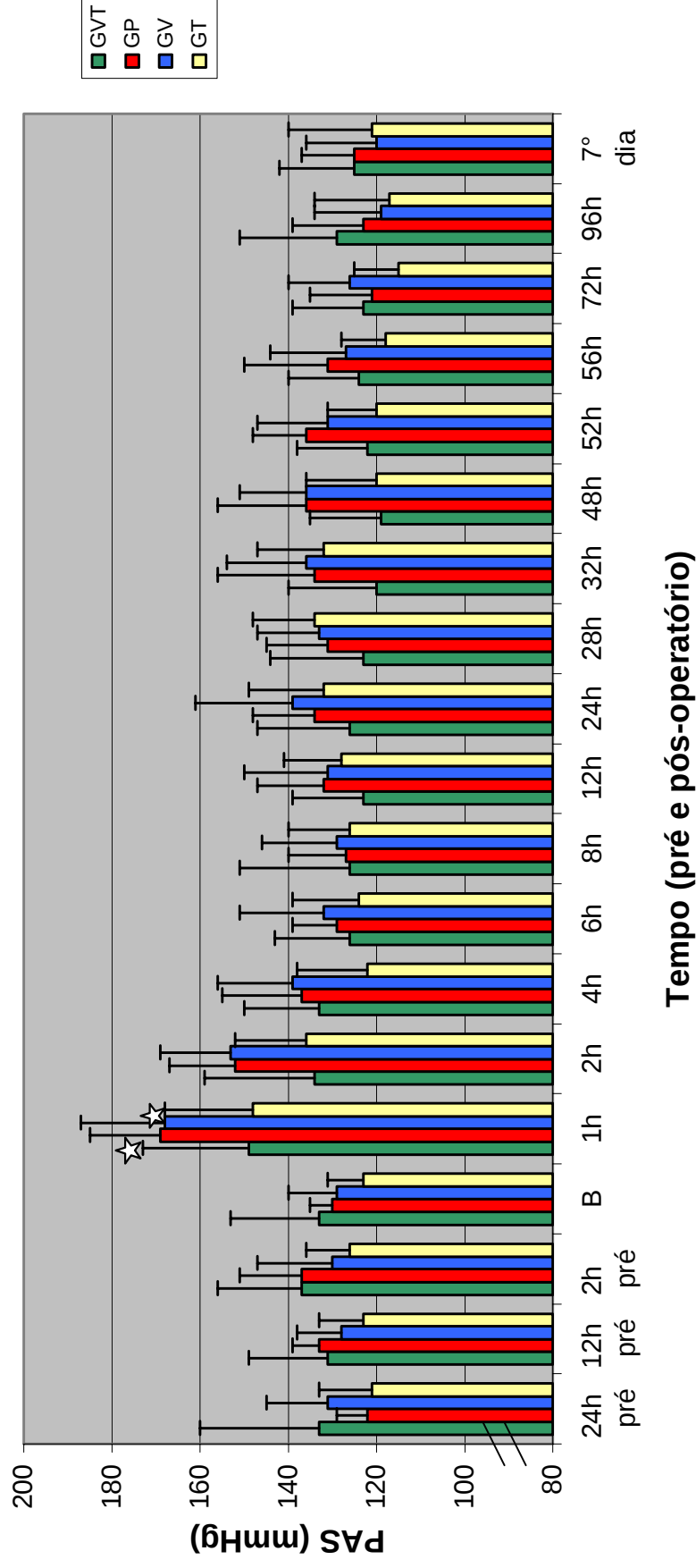


FIGURA 8 – Médias e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

B – PAS Basal: média das 3 avaliações do período pré-operatório.
 ☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.6.4. Temperatura Corporal (Tabela 18; Figura 9)

Na 1h de pós-operatório a temperatura corporal do GT foi significativamente maior que a do GP. Nas 2h de pós-operatório a T corporal do GVT e GT foi significativamente maior que a do GP.

No GVT ocorreu aumento significativo da temperatura corporal das 2h até as 8h de pós-operatório em relação à temperatura corporal basal (média da temperatura nas 2, 12 e 24 horas antes da cirurgia).

No GP e GV ocorreu aumento significativo da temperatura corporal das 4h até as 12h de pós-operatório em relação à temperatura corporal basal.

No GT ocorreu aumento significativo da temperatura corporal das 2h até as 12h e às 32h de pós-operatório em relação à temperatura corporal basal.

A temperatura corporal retal apresentou fraca correlação positiva ($r = 0,189$; $p = 0,000$) com a temperatura ambiente.

5.6.4.1. Temperatura Ambiente

Não houve diferença significativa na temperatura ambiente, entre os grupos e nem entre os tempos avaliados. Os valores de temperatura ambiente (°C) observados durante o período perioperatório podem ser conferidos na Tabela 60, em anexo.

TABELA 18 – Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da temperatura corporal (°C), no período perioperatório (ovarioalpinghisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Temperatura Corporal (°C)																			
	Pré-operatório					Pós-operatório														
	24h	12h	2h	B		1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7ºdia
GVT	$\bar{x}$	38,4	38,7	38,3	38,4	38,4	39,0	39,4	39,1	39,0	38,9	38,6	38,5	38,6	38,4	38,3	38,5	38,6	38,5	38,4
	s	0,6	0,2	0,4	0,4	1,1	0,8	0,6	0,4	0,4	0,3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3	0,2
GP	$\bar{x}$	38,0	38,4	38,2	38,2	38,0	38,4	38,9	39,0	39,1	38,8	38,3	38,5	38,6	38,2	38,3	38,3	38,3	38,1	38,2
	s	0,4	0,4	0,3	0,3	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	0,5	0,4	0,5	0,6	0,4	0,4	0,6	0,4	0,3	0,3
GV	$\bar{x}$	38,4	38,4	38,2	38,3	38,3	38,5	38,9	39,2	39,2	38,9	38,2	38,4	38,4	38,2	38,2	38,3	38,2	38,3	38,1
	s	0,3	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,5	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3
GT	$\bar{x}$	38,3	38,6	38,2	38,3	38,5	38,9	39,2	39,4	39,1	38,9	38,7	38,6	38,9	38,6	38,5	38,6	38,5	38,3	38,3
	s	0,4	0,3	0,4	0,3	0,5	0,4	0,6	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1

B – T Corporal Basal: média das 3 avaliações do período pré-operatório.

Avaliação estatística ao longo do tempo foi realizada somente em relação ao valor basal.

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b. Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B.

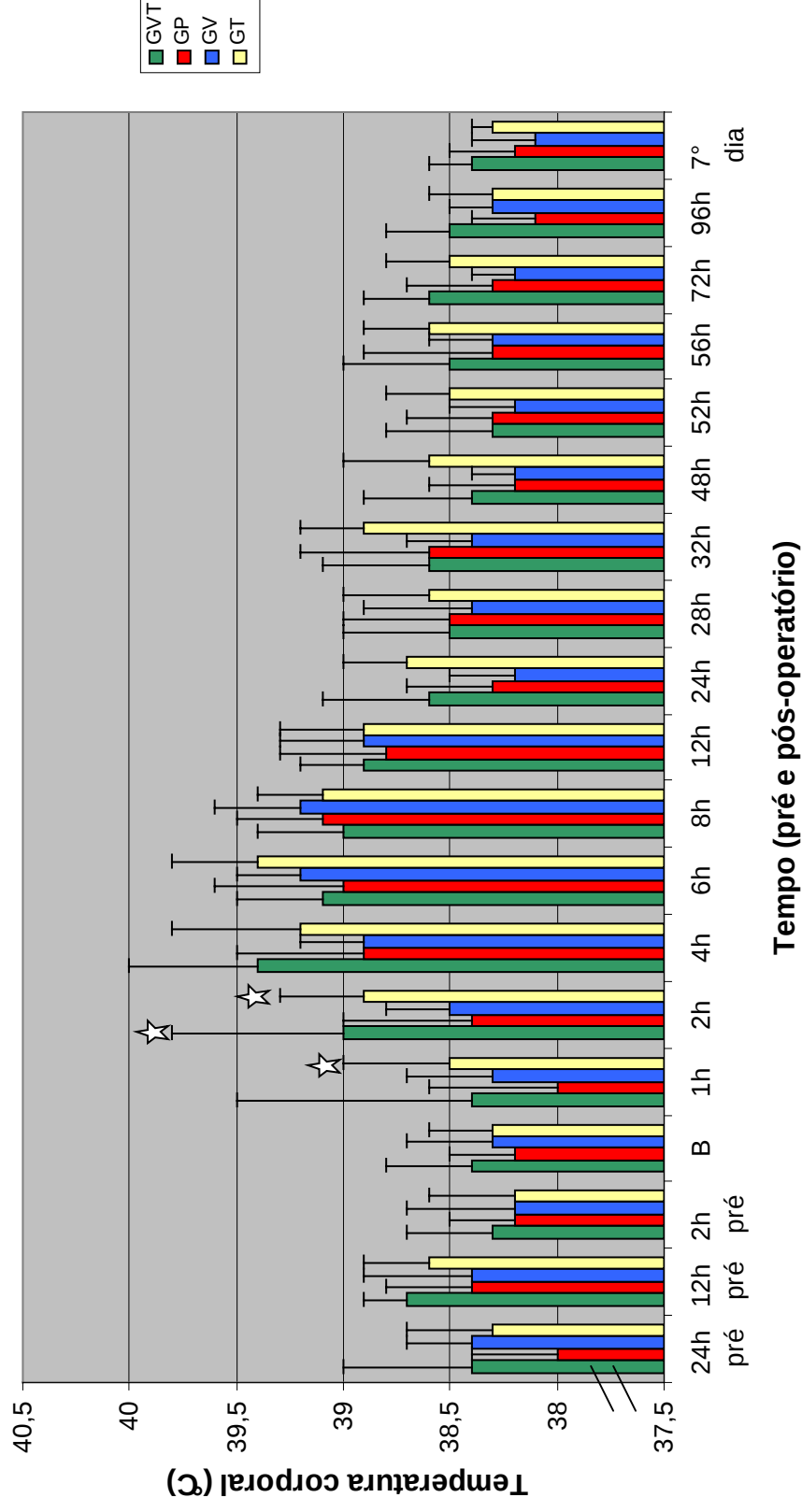


FIGURA 9 – Médias e desvios padrão da temperatura corporal (°C), no período perioperatório (ovariotomia inguinal), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

B – T Corporal Basal: média das 3 avaliações do período pré-operatório.
 ☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.7. Analgesia de Resgate

Nenhum animal do GVT foi resgatado com fármaco analgésico. Cem por cento (100%) dos animais do GP e GV e cinquenta por cento (50%) dos animais do GT, receberam medicação analgésica de resgate (morfina). (Tabela 19; Figura 10).

TABELA 19 - Número de animais avaliados e número com respectiva porcentagem (%) do total de animais resgatados com fármaco analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10), ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

Número e Porcentagem do total de Animais Resgatados com Fármaco Analgésico por Grupo			
Grupo	nº animais	nº animais resgatados com fármaco analgésico	%
GVT	10	0	0,0
GP	10	10	100,0
GV	10	10	100,0
GT	10	5	50,0



FIGURA 10 - Número total de animais resgatados com fármaco analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

No GP foram realizadas 22 analgesias de resgate, no GV, 16 analgesias de resgate e no GT, 5 analgesias de resgate. O número total de resgate analgésico do GP foi significativamente maior que o do GVT e GT. O número total de resgate analgésico do GV foi significativamente maior que o do GVT (Tabela 20; Figura 11).

TABELA 20 – Número de animais avaliados e número total de resgate analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

Grupo	Número Total de Resgate Analgésico por Grupo	
	nº animais	nº resgate analgésico
GVT	10	0 c
GP	10	22 a
GV	10	16 ab
GT	10	5 bc

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b>c.

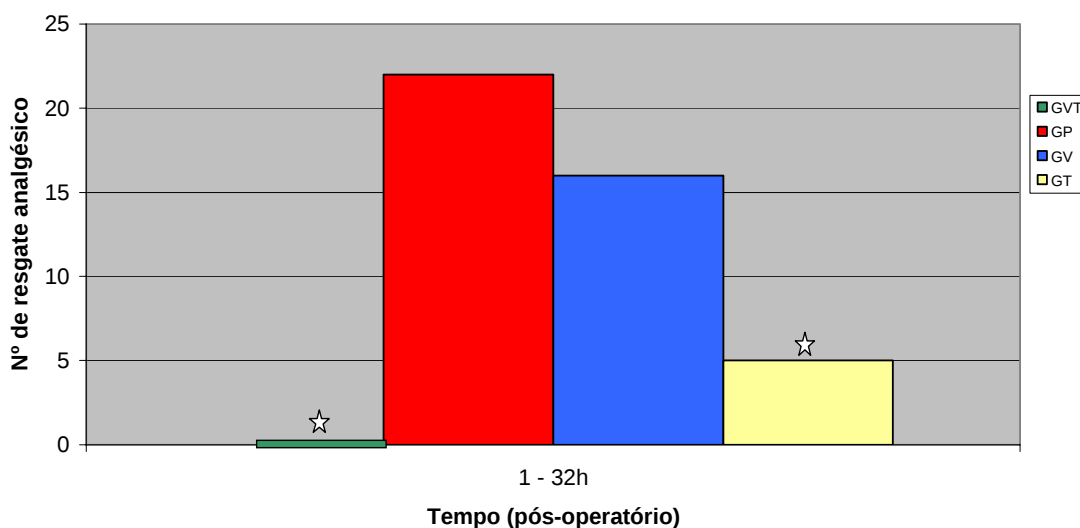


FIGURA 11 - Número total de resgate analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

No GP, 70% dos animais receberam analgesia de resgate duas vezes, 10% uma vez, 10% três vezes e 10% quatro vezes. No GV, 60% dos animais foram resgatados com fármaco analgésico duas vezes e 40% uma vez. No GT, 50% dos animais receberam analgesia de resgate uma vez e 50% não necessitaram de analgesia de resgate. No GVT 100% dos animais não receberam fármaco analgésico de resgate (Tabela 21; Figura 12).

TABELA 21 - Número de animais avaliados e porcentagem (%) do número de resgate analgésico por animal, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

Grupo	nº animais	% Número de Resgate Analgésico por Animal				
		Número de resgate				
		0	1	2	3	4
GVT	10	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GP	10	0,0	10,0	70,0	10,0	10,0
GV	10	0,0	40,0	60,0	0,0	0,0
GT	10	50,0	50,0	0,0	0,0	0,0

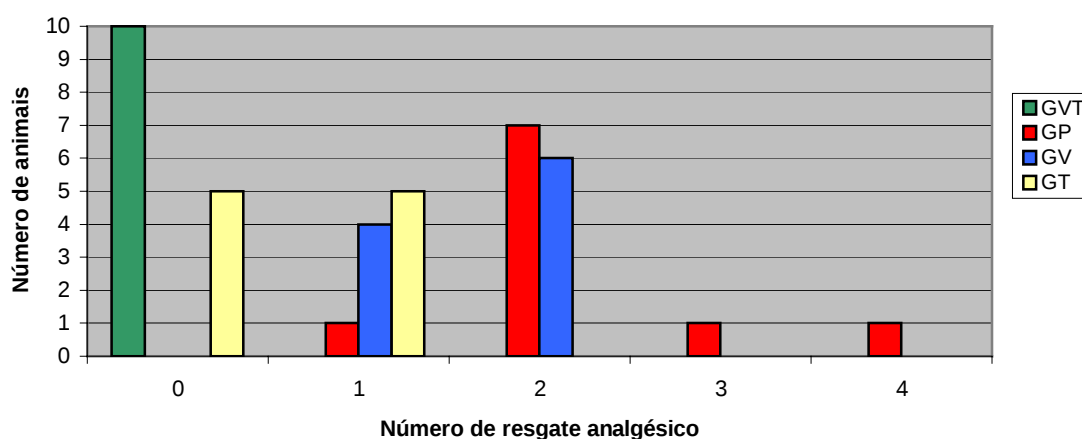


FIGURA 12 - Número animais e do número de resgate analgésico por animal, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

No GP, dos animais avaliados nas 1, 4, 6, 8, 24, 28 e 32 horas, receberam analgesia de resgate 90%, 30%, 25%, 10%, 20%, 40% e 20%, respectivamente. No GV, dos animais avaliados nas 1, 2, 4, 8, 12, 24 e 32 horas, foram resgatados com fármaco analgésico 60%, 75%, 28,6%, 10%, 10%, 10% e 20%, respectivamente. No GT, dos animais avaliados nas 1, 2 e 4 horas, receberam analgesia de resgate 30%, 14,3% e 11,1%, respectivamente. No GP, GV e GT, nos demais tempos de avaliação pós-operatória, 0% (zero) dos animais avaliados foram resgatados com fármaco analgésico (Tabela 22; Figura 13).

TABELA 22 - Número de animais avaliados (nº total) e número de animais que receberam analgesia de resgate (nº), com respectiva porcentagem (%), no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

Grupo	Número e % de Animais que receberam Analgesia de Resgate									
	Tempo (Pós-operatório)									
	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h
GVT										
nº total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
nº	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GP										
nº total	10	1	10	4	10	10	10	10	10	10
nº	9	0	3	1	1	0	2	4	2	0
%	90,0	0,0	30,0	25,0	10,0	0,0	20,0	40,0	20,0	0,0
GV										
nº total	10	4	7	5	10	10	10	10	10	10
nº	6	3	2	0	1	1	1	0	2	0
%	60,0	75,0	28,6	0,0	10,0	10,0	10,0	0,0	20,0	0,0
GT										
nº total	10	7	9	6	10	10	10	10	10	10
nº	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
%	30,0	14,3	11,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

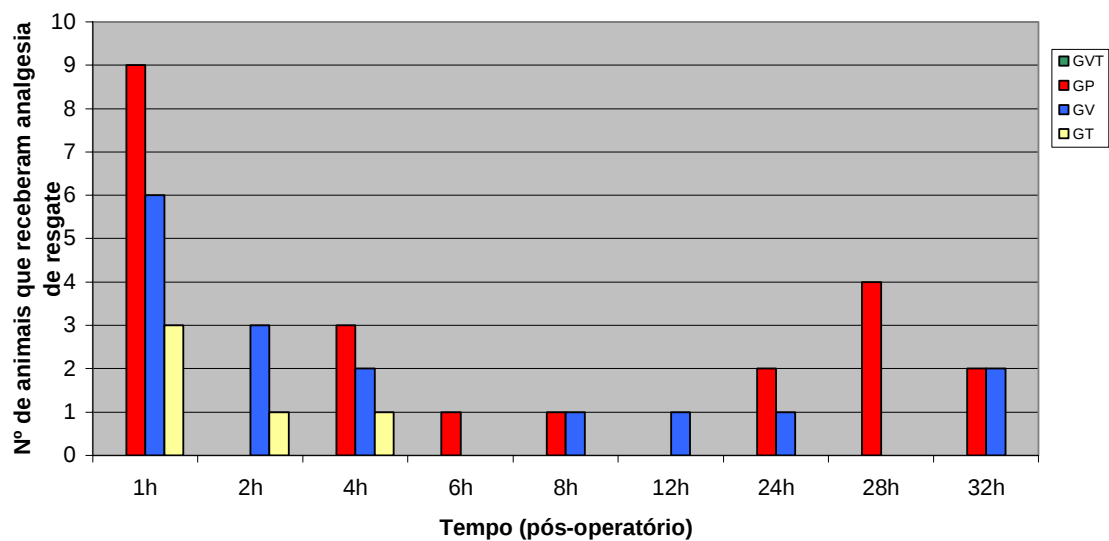


FIGURA 13 – Número de animais que receberam analgesia de resgate no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

A pontuação final média da escala de contagem variável nos animais resgatados com fármaco analgésico do GP, GV e GT, encontram-se na Tabela 23 e Figura 14, a seguir.

TABELA 23 - Número de animais resgatados com fármaco analgésico (nº) e médias e desvios padrão da pontuação final (PF) da escala de contagem variável (ECV) dos animais que receberam analgesia de resgate, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

Grupo	Pontuação Final da ECV dos animais resgatados com fármaco analgésico									
	Tempo (Pós-operatório)									
	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h
GP										
nº	9	0	3	1	1	0	2	4	2	0
PF	21±2	X	18±4	13	12	X	16±3	13±2	14±1	X
GV										
nº	6	3	2	0	1	1	1	0	2	0
PF	18±3	14±1	14±1	X	14	14	12	X	13±1	X
GT										
nº	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
PF	16±4	12	12	X	X	X	X	X	X	X

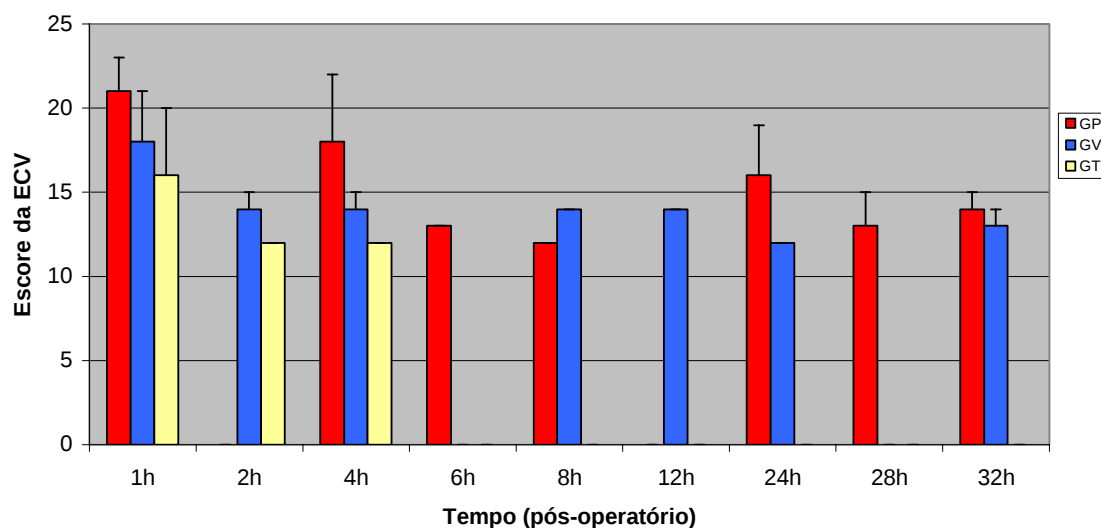


FIGURA 14 - Médias e desvios padrão da pontuação final da escala de contagem variável (ECV) dos animais que receberam analgesia de resgate, no período pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou placebo (GP: n=10) e resgatadas com morfina.

5.8. Avaliação de Hiperálgia

Na 1h de pós-operatório dois animais do GP não permitiram a avaliação de hiperálgia, pois na tentativa de abertura lateral da perna as gatas revelaram-se agressivas, impedindo a realização do teste.

5.8.1. Hiperálgia Primária (Tabela 24; Figura 15)

Nas 1 e 4 horas de pós-operatório o limiar mecânico nociceptivo (mN) foi significativamente menor no GP e GV em relação ao GVT e GT.

Nas 12, 24 e 32 horas de pós-operatório o limiar mecânico nociceptivo foi significativamente menor no GV em relação ao GVT.

No GVT e GT não houve diferença significativa no limiar mecânico nociceptivo entre os tempos avaliados.

No GP, o limiar mecânico nociceptivo à 1h de pós-operatório foi significativamente menor do que nos demais tempos avaliados, exceto às 4h.

No GV, o limiar mecânico nociceptivo nas 1, 4 e 32 horas de pós-operatório foi significativamente menor do que nos demais tempos avaliados, exceto nas 12 e 24h.

TABELA 24 – Medianas (MED) e semi-amplitudes total (SAT) do limiar mecânico nociceptivo(mN), estabelecido pelos filamentos de von Frey 1 a 3 mm lateral a incisão cirúrgica (ovariosalpingohisterectomia), no período perioperatório, de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Hiperalgesia Primária – Filamentos de von Frey (mN)															
Grupo	Tempo														
	Pré-operatório			Pós-operatório											
	2h	1h	4h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia	
GVT															
ME	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	
SAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29,5	29,5	0	
	A	aA	aA	A	aA	aA	A	aA	A	A	A	A	A	A	
GP															
ME	98	2	39	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	
SAT	0	48	48	48	39	48	48	29,5	39	39	39	29,5	48	29,5	
	A	bB	bAB	A	abA	abA	A	abA	A	A	A	A	A	A	
GV															
ME	98	2	11	98	59	39	68,5	11	98	98	98	98	98	98	
SAT	0	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	
	A	bB	bB	A	bAB	bAB	A	bB	A	A	A	A	A	A	
GT															
ME	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	
SAT	0	48	39	48	48	39	29,5	39	29,5	29,5	0	29,5	39	0	
	A	aA	aA	A	abA	abA	A	abA	A	A	A	A	A	A	

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b. Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B.

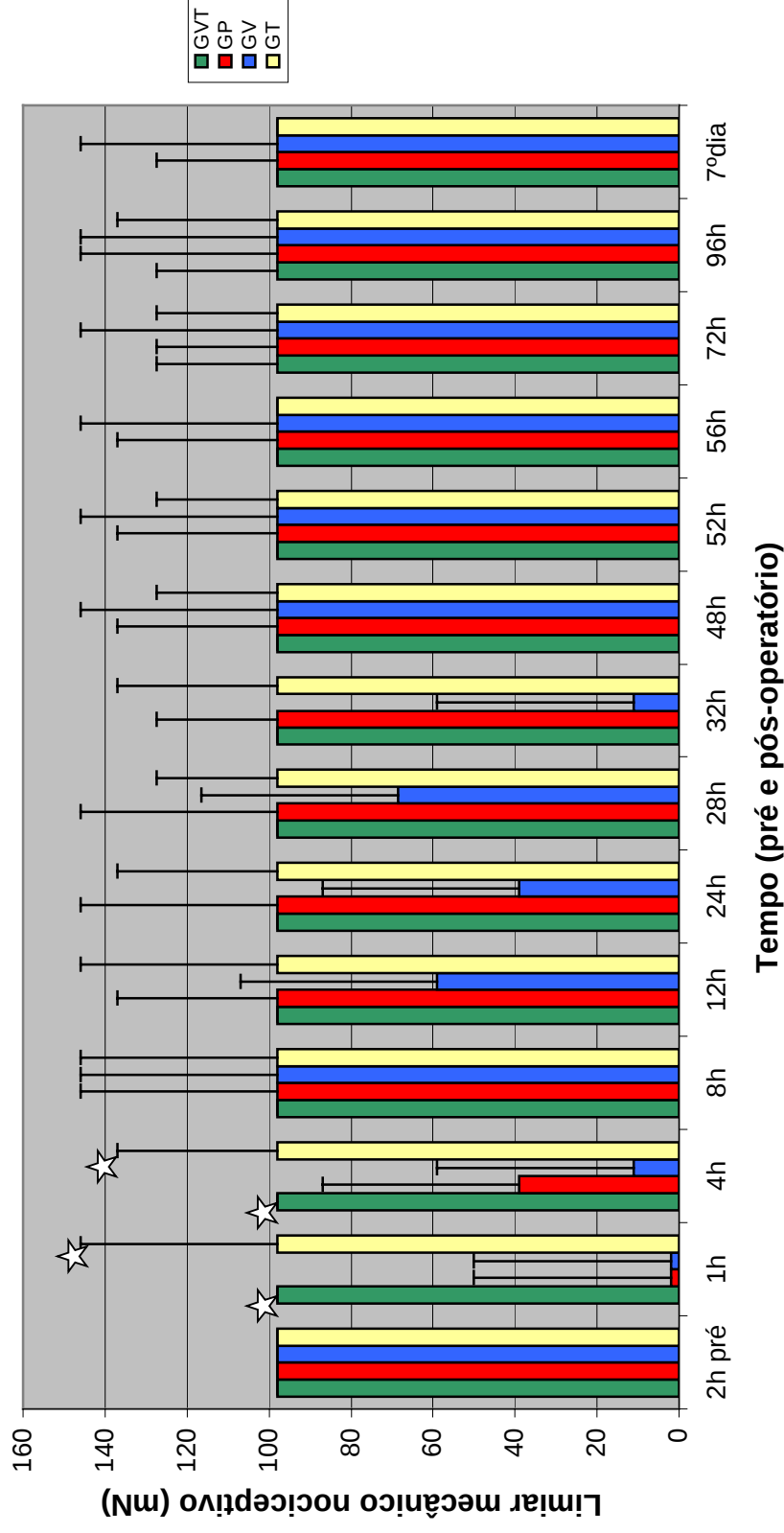


FIGURA 15 – Medianas e semi-amplitudes total do limiar mecânico nociceptivo (mN), estabelecido pelos filamentos de von Frey 1 a 3 mm lateral a incisão cirúrgica (ovarioalpingohisterectomia), no período perioperatório, de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedapropeno (GV: n=10) ou associação de vedapropeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.8.2. Hiperalgisia Secundária (Tabela 25; Figura 16)

Na 1h de pós-operatório o limiar mecânico nociceptivo (mN) foi significativamente menor no GP e GV em relação ao GVT e GT.

Nas 4h de pós-operatório o limiar mecânico nociceptivo foi significativamente menor no GV em relação ao GVT.

Nas 32h de pós-operatório o limiar mecânico nociceptivo foi significativamente menor no GV em relação ao GVT e GT.

No GVT e GT não houve diferença significativa no limiar mecânico nociceptivo entre os tempos avaliados.

No GP, o limiar nociceptivo mecânico à 1h de pós-operatório foi significativamente menor do que nos demais tempos avaliados.

No GV, o limiar nociceptivo mecânico à 1h de pós-operatório foi significativamente menor do que nos demais tempos avaliados, exceto nas 4, 12 e 32h.

TABELA 25 – Medianas (MED) e semi-amplitudes total (SAT) do limiar mecânico nociceptivo (mN), estabelecido pelos filamentos de von Frey 1 a 1,5 cm lateral a incisão cirúrgica (ovariosalpingohisterectomia), no período perioperatório, de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Hiperalgesia Secundária – Filamentos de von Frey (mN)													
	Pré-operatório							Tempo Pós-operatório						
	2h	1h	4h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98
ME	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAT	A	aA	aA	A	A	A	A	aA	A	A	A	A	A	A
GP	98	20	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98
ME	0	48	48	39	29,5	48	39	29,5	39	29,5	29,5	29,5	0	0
SAT	A	bB	abA	A	A	A	A	abA	A	A	A	A	A	A
GV	98	20	29,5	98	68,5	98	98	39	98	98	98	98	98	98
ME	0	48	48	48	48	48	48	48	39	39	39	48	0	0
SAT	A	bB	bAB	A	AB	A	A	bAB	A	A	A	A	A	A
GT	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98
ME	0	39	29,5	29,5	29,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAT	A	aA	abA	A	A	A	A	aA	A	A	A	A	A	A

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b. Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B.

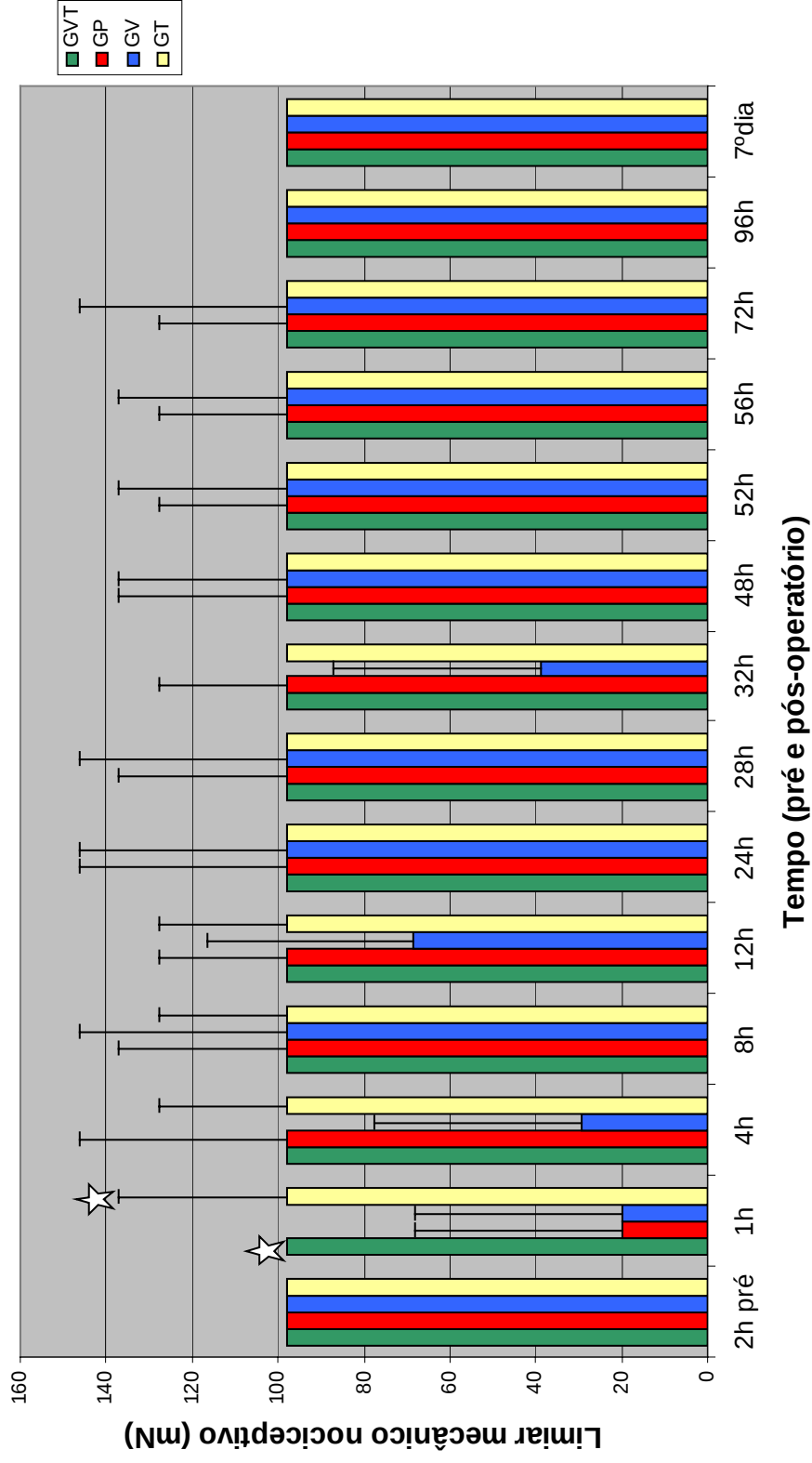


FIGURA 16 –

Medianas e semi-amplitudes total do limiar mecânico nociceptivo (mN), estabelecido pelos filamentos de von Frey 1 a 1,5 cm lateral a incisão cirúrgica (ovarioalpingohisterectomia), no período perioperatório, de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.9. Concentração Sérica de Cortisol (Tabela 26; Figura 17)

No período transoperatório o cortisol foi significativamente maior no GV em relação ao GVT e GT. Na 1h de pós-operatório o cortisol foi significativamente maior no GP, GV e GT em relação ao GVT e significativamente maior no GP em relação ao GT. Nas 4h de pós-operatório o cortisol foi significativamente maior no GP em relação ao GVT, GV e GT. Nas 8 e 24h de pós-operatório o cortisol foi significativamente maior no GP em relação ao GVT.

No GVT não houve diferença significativa na concentração sérica de cortisol entre os tempos avaliados.

No GP houve aumento significativo na concentração sérica de cortisol nas 1 e 4h de pós-operatório em relação aos demais tempos avaliados.

No GV houve aumento significativo na concentração sérica de cortisol à 1h de pós-operatório em relação aos demais tempos de avaliados.

No GT houve aumento significativo na concentração sérica de cortisol à 1h de pós-operatório em relação aos demais tempos avaliados; e aumento significativo no cortisol às 4h de pós-operatório em relação ao período transoperatório e às 48h de pós-operatório.

TABELA 26 – Médias e desvios padrão da concentração sérica de cortisol (nmol/L), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Concentração Sérica de Cortisol (nmol/L)						
	Pré-operatório 2h	Transoperatório *	Tempo				Pós-operatório 8h
			1h	4h	24h	48h	
GVT	40,0 ± 41,4 A	30,4 ± 19,3 bA	52,4 ± 46,9 cA	35,9 ± 19,3 bA	11,0 ± 5,5 bA	13,8 ± 8,3 bA	16,6 ± 22,0 A
GP	41,4 ± 22,0 B	66,2 ± 33,1 abB	220,8 ± 63,5 aA	129,7 ± 60,7 aA	71,8 ± 58,0 aB	63,5 ± 22,0 aB	60,7 ± 41,4 B
GV	49,7 ± 24,8 B	77,3 ± 52,4 aB	179,4 ± 52,4 abA	71,8 ± 80,0 bB	35,9 ± 13,8 abB	33,1 ± 22,0 abB	41,4 ± 33,1 B
GT	52,4 ± 27,6 BC	30,4 ± 24,8 bC	135,2 ± 52,4 bA	80,0 ± 46,9 bB	46,9 ± 35,9 abBC	35,9 ± 24,8 abBC	24,8 ± 24,8 C

* Intervalo de tempo entre o pinçamento do 1° e 2° pedículo.

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b. Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B>C.

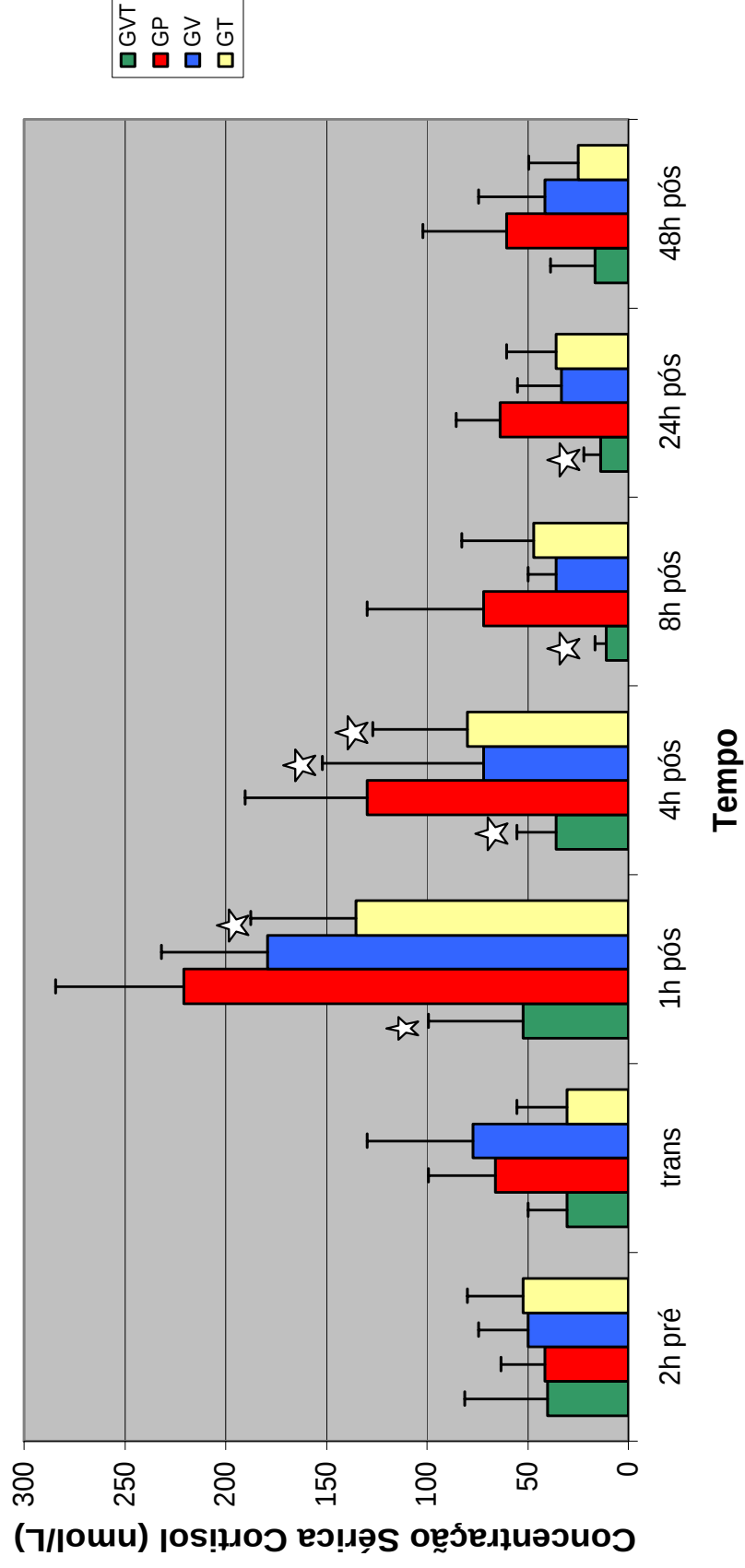


FIGURA 17 - Médias e desvios padrão da concentração sérica de cortisol (nmol/L), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.10. Correlação entre escalas de avaliação de dor, concentração sérica de cortisol e variáveis fisiológicas (Tabela 27)

A escala analógica visual e a escala de contagem variável apresentaram alta correlação positiva entre si ($r = 0,955$). As escalas de dor apresentaram média correlação positiva ($r = 0,423$ e $0,424$) com a concentração sérica de cortisol e baixa correlação positiva ($r = 0,315$ e $0,307$) com a pressão arterial sistólica e com a frequência cardíaca ($r = 0,117$ e $0,159$).

A concentração sérica de cortisol apresentou média correlação positiva ($r = 0,405$) com a pressão arterial sistólica e baixa correlação positiva com a frequência cardíaca ($r = 0,193$).

A frequência respiratória não apresentou correlação com as escalas de dor, concentração sérica de cortisol e pressão arterial sistólica.

TABELA 27 - Correlação entre as variáveis fisiológicas (frequência cardíaca – FC, frequência respiratória – f e pressão arterial sistólica – PAS), as escalas de avaliação de dor (escala de contagem variável – ECV e escala analógica visual – EAV) e a concentração sérica de cortisol, avaliadas no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol ($n=10$) ou vedaprofeno ($n=10$) ou associação de vedaprofeno e tramadol ($n=10$) ou placebo ($n=10$).

Variável	Correlação entre Variáveis Fisiológicas, Escalas de Dor e Concentração Sérica de Cortisol					
	Variável					
	FC	PAS	f	ECV	EAV	Cortisol
FC		0,270 (r)	0,098 (r)	0,159 (r)	0,117 (r)	0,193 (r)
PAS	0,000 (p)		0,038 (r)	0,307 (r)	0,315 (r)	0,405 (r)
f	0,012 (p)	0,336 (p)		-0,07 (r)	-0,06 (r)	0,114 (r)
ECV	0,000 (p)	0,000 (p)	0,067 (p)		0,955 (r)	0,424 (r)
EAV	0,003 (p)	0,000 (p)	0,112 (p)	0,000 (p)		0,423 (r)
Cortisol	0,002 (p)	0,000 (p)	0,110 (p)	0,000 (p)	0,000 (p)	

(p\ r)

r – coeficiente de correlação (-1 a +1); de 0 a 0,35 correlação baixa; de 0,35 a 0,7 correlação média; de 0,7 a 1,0 correlação alta.

p – significância estatística $p < 0,05$.

5.11. Sistema Digestório

5.11.1. Consumo de Ração

Para apresentação dos resultados, o consumo de ração foi separado entre o consumo de ração durante o dia e o consumo de ração durante a noite.

5.11.1.1. Consumo de Ração Seca (Tabela 28; Figura 18)

O consumo médio total de ração seca durante o pós-operatório não apresentou diferença significativa entre os grupos.

No primeiro dia de pós-operatório o consumo de ração seca no GP foi significativamente menor que no GVT, GT e GV.

O GVT, GV e GT não apresentaram diferença significativa no consumo de ração seca durante o dia e nem durante a noite.

O GP não apresentou diferença significativa no consumo de ração seca durante a noite, mas apresentou diferença significativa no consumo de ração seca durante o dia (o consumo de ração seca no 1º dia de pós-operatório foi significativamente menor que no 1º e 2º dia de pré-operatório e que no 4º, 5º, 6º e 7º dia de pós-operatório; o consumo de ração seca no 2º dia de pós-operatório foi significativamente menor que no 2º dia de pré-operatório).

TABELA 28 – Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do consumo de ração seca (g), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Consumo de Ração Seca (g)																	
	Tempo (horas)																	
	Pré-operatório			Pós-operatório														
	60-48	48-36*	24-12*	0 – 12	12-24	24-36	36-48	48-60	60-72	72-84	84-96	96-108	108-120	120-132	132-144	144-156	156-168	TOTAL
GVT	27,0	48,0	48,0	45,0	28,5	39,0	25,5	42,0	24,0	45,0	24,0	46,5	27,0	42,0	28,5	42,0	30,0	489
	6,3	15,5	15,5	14,0	5,0	14,5	7,2	20,1	7,7	21,2	7,7	20,5	6,3	15,5	5,0	21,0	0,0	127,7
	A	A	A	aA	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
GP	28,5	40,5	46,5	19,5	27,0	28,5	25,5	31,5	33,0	37,5	28,5	40,5	28,5	45,0	28,5	40,5	28,5	442,5
	8,5	17,3	17,9	10,1	6,3	14,9	7,2	16,5	9,4	16,2	4,7	17,3	4,7	17,3	4,7	17,3	4,7	98,8
	A	AB	A	bC	A	BC	A	ABC	A	AB	A	AB	A	AB	A	AB	A	
GV	25,5	45,0	43,5	36,0	28,5	39,0	25,5	39,0	33,0	37,5	27,0	40,5	28,5	39,0	27,0	39,0	27,0	466,5
	7,2	17,3	17,9	19,0	13,1	19,0	7,2	14,5	15,5	17,7	6,3	17,4	4,7	19,0	6,3	19,0	6,3	142,3
	A	A	A	aA	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
GT	30,0	45,0	46,5	40,5	30,0	42,0	30,0	45,0	31,5	45,0	31,5	45,0	28,5	43,5	28,5	43,5	28,5	513
	0,0	15,8	17,9	17,4	12,2	17,0	12,2	15,8	11,0	15,8	11,0	17,3	4,7	17,9	4,7	17,9	4,7	98,4
	A	A	A	aA	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	

*Jejum: 36 – 24h e 12h – 0h de pré-operatório

0 – início do pós-operatório

TOTAL – referente ao período pós-operatório

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b.

Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo no consumo de ração durante a dia, com A>B>C.

Letras maiúsculas, em verde, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo no consumo de ração durante a noite.

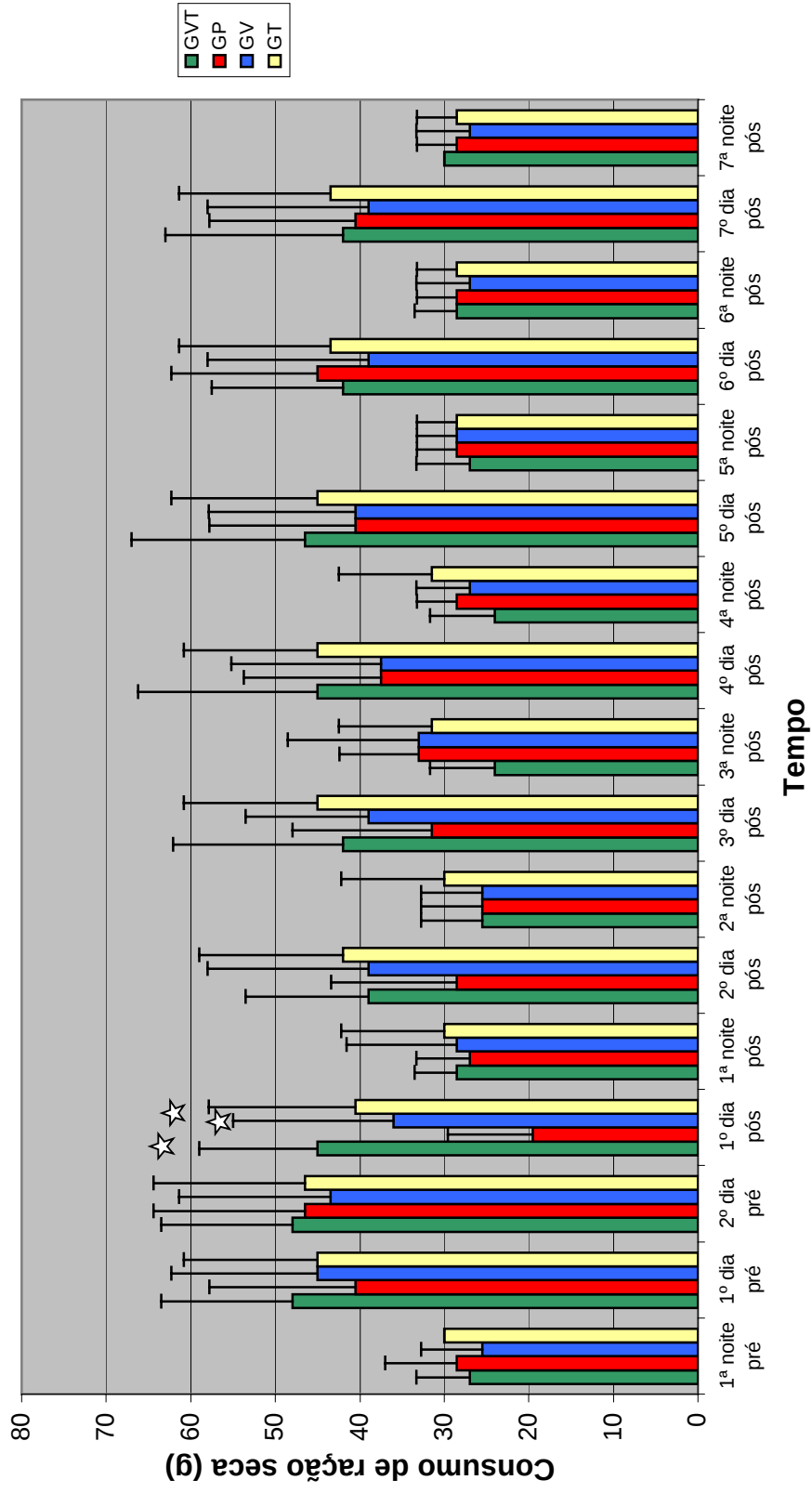


FIGURA 18 – Médias e desvios padrão do consumo de ração seca (g), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.11.1.2. Consumo de Ração Úmida (Tabela 29; Figura 19)

O consumo médio total de ração úmida durante o pós-operatório foi significativamente menor no GP em relação aos demais grupos.

No 1º e 3º dia de pós-operatório o consumo de ração úmida no GP foi significativamente menor que no GVT e GT.

No 2º, 4º, 5º e 6º dia de pós-operatório o consumo de ração úmida no GP foi significativamente menor que GVT, GV e GT.

O GVT, GV e GT não apresentaram diferença significativa no consumo de ração úmida durante o dia e nem durante a noite.

O GP apresentou diferença significativa no consumo de ração úmida durante a noite (o consumo de ração úmida na 1ª noite de pós-operatório foi significativamente menor que na 6ª e 7ª noite de pós-operatório), e no consumo de ração úmida durante o dia (o consumo de ração úmida no 1º, 2º, 3º, 4º, 5º e 6º dia de pós-operatório foi significativamente menor que no 1º e 2º dia de pré-operatório; e no 2º dia pós-operatório foi significativamente menor que no 7º dia de pós-operatório).

TABELA 29 – Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do consumo de ração úmida (g), no período perioperatório (ovariotomias e ovariectomias), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Consumo de Ração Úmida (g)																	
	Tempo (horas)																	
	Pré-operatório								Pós-operatório									
	60-48	48-36	24-12	0-12	12-24	24-36	36-48	48-60	60-72	72-84	84-96	96-108	108-120	120-132	132-144	144-156	156-168	TOTAL
GVT	$\bar{x}$	51,0	75,0	78,0	87,0	51,0	48,0	87,0	51,0	81,0	42,0	81,0	51,0	78,0	48,0	84,0	48,0	918
	s	14,5	15,8	15,5	26,3	14,5	15,5	22,1	14,5	20,2	15,5	24,7	14,5	25,3	15,5	23,7	15,5	197,5
		A	A	A	aA	A	A	aA	A	aA	A	aA	A	aA	A	A	A	a
GP	$\bar{x}$	48,0	81,0	84,0	48,0	42,0	48,0	51,0	48,0	54,0	48,0	54,0	54,0	54,0	57,0	66,0	60,0	720
	s	15,5	24,7	23,7	25,3	15,5	15,5	15,5	15,5	19,0	15,5	12,6	12,6	12,6	9,4	12,6	0,0	93,8
		AB	A	A	bBC	B	AB	bBC	AB	bBC	AB	bBC	AB	bBC	A	AB	A	b
GV	$\bar{x}$	51,0	87,0	84,0	69,0	48,0	57,0	72,0	54,0	78,0	54,0	87,0	57,0	84,0	60,0	81,0	60,0	927
	s	20,2	26,3	23,7	14,5	15,5	17,0	21,0	12,6	25,3	12,6	26,2	9,4	23,7	0,0	24,7	0,0	145,2
		A	A	A	abA	A	A	abA	A	aA	A	aA	A	aA	A	A	A	a
GT	$\bar{x}$	48,0	81,0	87,0	75,0	57,0	45,0	78,0	54,0	81,0	51,0	78,0	45,0	84,0	54,0	87,0	57,0	924
	s	21,0	24,7	26,3	15,8	9,5	15,8	25,3	12,6	24,7	14,5	21,0	15,8	23,7	19,0	26,3	17,0	168,4
		A	A	A	aA	A	A	aA	A	aA	A	aA	A	aA	A	A	A	a

*Jejum: 36 – 24h e 12h – 0h de pré-operatório

0 – início do pós-operatório

TOTAL – referente ao período pós-operatório

Letras minúsculas, em vermelho, expressam diferenças entre os grupos, com a>b.

Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo no consumo de ração durante a noite, com A>B>C.

Letras maiúsculas, em verde, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo no consumo de ração durante a noite, com A>B.

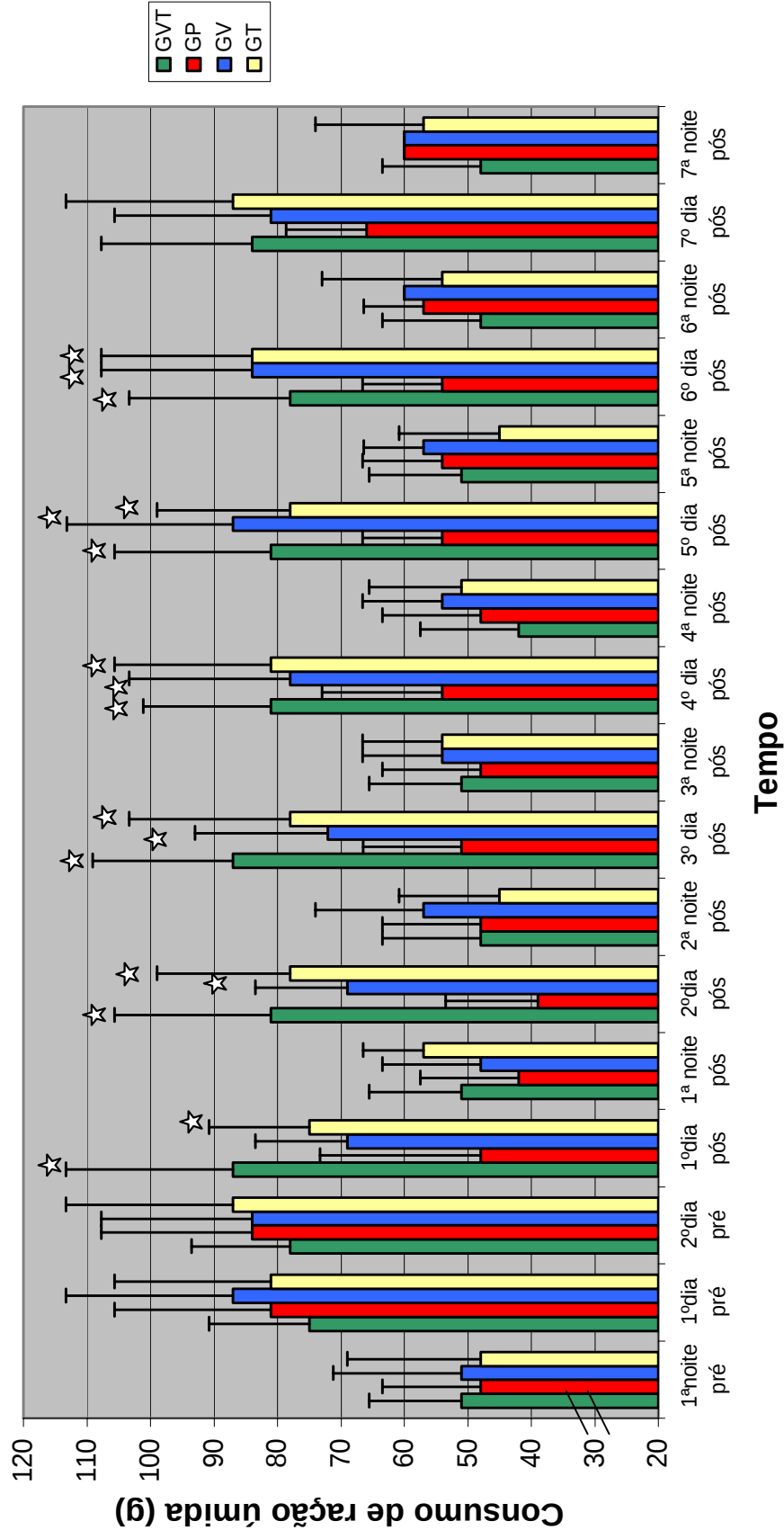


FIGURA 19 – Médias e desvios padrão do consumo de ração úmida (g), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

☆ Somente estão demonstradas as diferenças significativas em relação ao grupo placebo.

5.11.2. Ganho ou perda de peso (Tabela 30; Figura 20)

O peso dos animais não apresentou diferença significativa entre os grupos, em nenhum dos tempos avaliados.

No GP não houve diferença significativa entre os tempos. No GVT, GV e GT houve aumento significativo no peso dos animais entre o período pré-operatório (2h antes da cirurgia) e o 7º dia de pós-operatório. Os animais do GVT engordaram em média 120g, do GV e GT, 110g e do GP, 40g.

TABELA 30 - Médias e desvios padrão do peso dos animais (g), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Peso (g)		
	Pré-operatório 2h	Tempo 96h	Pós-operatório 7º dia
GVT	3040 ± 241 B	3090 ± 280 B	3160 ± 327 A
GP	3260 ± 284 B	3260 ± 287 B	3300 ± 275 B
GV	3060 ± 356 B	3090 ± 366 B	3170 ± 350 A
GT	2960 ± 369 B	2990 ± 375 B	3070 ± 400 A

Letras maiúsculas, em azul, expressam diferenças ao longo do tempo em cada grupo, com A>B.

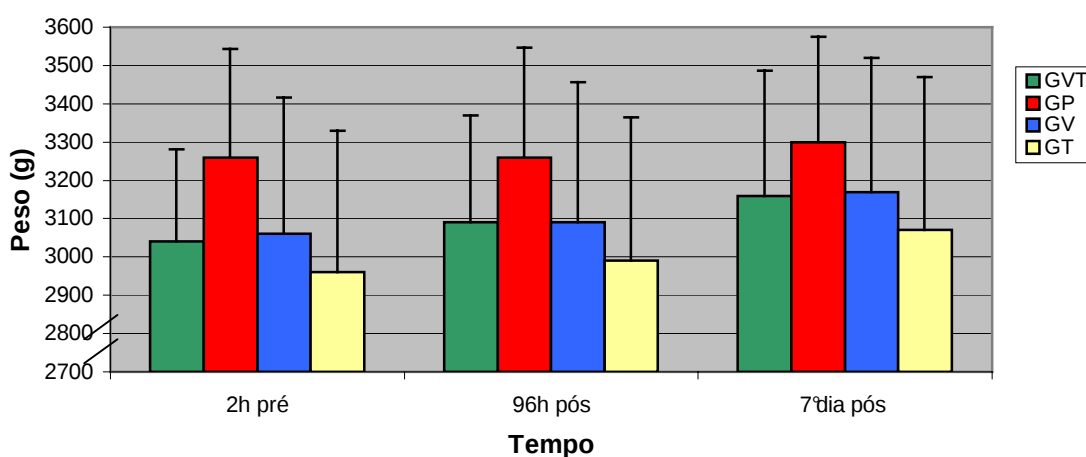


FIGURA 20 - Médias e desvios padrão do peso dos animais (g), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

5.11.3. Controle da Defecação (Tabela 31; Figura 21)

Nenhum animal apresentou dificuldade para defecar no período perioperatório avaliado. A consistência das fezes foi considerada normal em todos os animais, em todos os tempos avaliados, exceto, um (1) animal do GT que apresentou fezes amolecidas desde o período pré-operatório (24h antes da cirurgia) até o 2º dia de pós-operatório.

No dia anterior a cirurgia no GVT e GP ocorreram 8 evacuações e no GV e GT, 12 evacuações (2 animais evacuaram 2 vezes ao dia, considerando que cada animal evacua pelo menos uma vez ao dia).

Nas 24 horas que correspondem 12h de pré-operatório e primeiras 12h de pós-operatório no GVT ocorreram 9 evacuações, no GP, 12 evacuações, no GV e GT, 10 evacuações. No GVT 55,6% das evacuações foram no período pré-operatório e 44,4% nas 12 primeiras horas de pós-operatório. No GP 33,3% das evacuações foram no período pré-operatório e 66,7% nas 12h de pós-operatório. No GV 50% das evacuações foram no pré-operatório e 50% nas primeiras 12h de pós-operatório. No GT 60% das evacuações foram no pré-operatório e 40% nas 12h de pós-operatório.

No 2º dia de pós-operatório no GVT e GV ocorreram 8 evacuações, no GP, 5 evacuações e no GT, 10 evacuações.

No 3º dia de pós-operatório no GVT e GP ocorreram 9 evacuações e no GV e GT ocorreram 12 evacuações.

No 4º dia de pós-operatório 80% dos animais do GVT evacuaram, 70% dos animais GP e 100% dos animais do GV e GT.

No 5º dia de pós-operatório 80% dos animais do GVT evacuaram, 90% dos animais GP e GT e 100% dos animais do GV.

No 7º dia de pós-operatório 90% dos animais do GVT evacuaram e 100% dos animais do GP, GV e GT.

TABELA 31 – Número de animais avaliados (nº) e porcentagem de animais que defecaram (%), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	% de Animais que Defecaram																	
	Pré-operatório					Pós-operatório												
	24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	nº	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	60,0	20,0	50,0	0,0	10,0	10,0	0,0	20,0	60,0	10,0	10,0	70,0	10,0	10,0	80,0	80,0	90,0
GP	nº	10	10	10	10	10	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	80,0	0,0	40,0	10,0	0,0	25,0	20,0	0,0	30,0	10,0	10,0	60,0	10,0	20,0	70,0	90,0	100,0
GV	nº	10	10	10	10	4	7	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	90,0	30,0	50,0	10,0	0,0	28,6	20,0	0,0	10,0	20,0	10,0	90,0	0,0	30,0	100,0	100,0	100,0
GT	nº	10	10	10	10	7	9	6	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	100,0	20,0	60,0	20,0	14,3	0,0	0,0	0,0	10,0	60,0	10,0	60,0	10,0	50,0	100,0	90,0	100,0

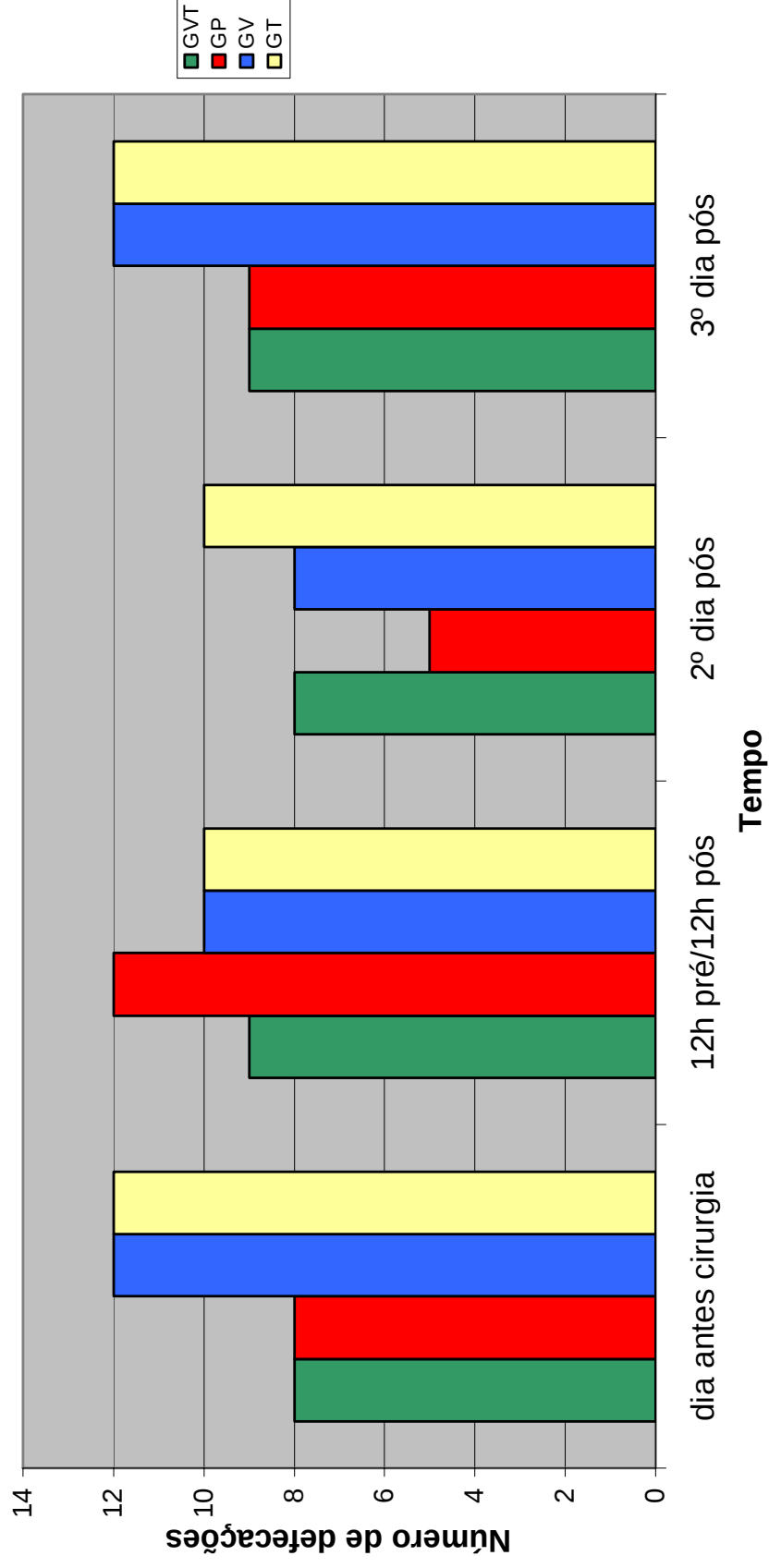


FIGURA 21 – Número de defecações, no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

5.11.4. Vômito

Nenhum animal apresentou náusea ou vômito, exceto os resgatados com morfina.

Dos animais que receberam analgesia de resgate do GP e GV, 90% e 100%, respectivamente, vomitaram logo após a administração de morfina (0,5 mg/kg, IM). Vinte por cento (20%) dos animais resgatados com morfina do GT apresentaram náusea após administração desta.

5.12. Sistema Urinário (Tabela 32; Figura 22)

Nenhum animal apresentou dificuldade para urinar.

No dia anterior a cirurgia os animais urinaram em média 1,8 vezes no GVT, GP e GV e 1,9 vezes GT.

Nas 24 horas que correspondem 12h de pré-operatório e as primeiras 12h de pós-operatório a média de micções por animal foi 2,7 no GVT e GT, 2,2 no GP e 2,5 no GV. No GVT e GT 33,3% das micções foram no período pré-operatório e 66,7% nas primeiras 12h de pós-operatório. No GP 45,4% das micções foram no pré-operatório e 54,5% nas primeiras 12h de pós-operatório. No GV 32% das micções ocorreram nas 12h de pré-operatório e 68% nas primeiras 12h de pós-operatório.

No 2º dia de pós-operatório a média de micções por animal foi 2,3 no GVT, 2,0 no GP, 2,1 no GV e 2,2 no GT. No 3º dia de pós-operatório a média de micções por animal foi 2,1 no GVT e 2,2 no GP, GV e GT.

No 4º, 5º e 7º dia de pós-operatório 100% dos animais de todos os grupos urinaram.

TABELA 32 – Número de animais avaliados (nº) e porcentagem de animais que urinaram (%), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	% de Animais que Urinaram																	
	Pré-operatório							Pós-operatório										
	24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	nº	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	90,0	90,0	90,0	10,0	40,0	30,0	30,0	20,0	50,0	100,0	60,0	100,0	60,0	50,0	100,0	100,0	100,0
GP	nº	10	10	10	10	1	10	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	100,0	80,0	100,0	40,0	100,0	20,0	25,0	20,0	20,0	100,0	60,0	100,0	50,0	70,0	100,0	100,0	100,0
GV	nº	10	10	10	10	4	7	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	100,0	80,0	80,0	60,0	0,0	42,9	20,0	30,0	40,0	100,0	40,0	100,0	30,0	90,0	100,0	100,0	100,0
GT	nº	10	10	10	10	7	9	6	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	100,0	90,0	90,0	50,0	14,3	11,1	33,3	40,0	50,0	90,0	90,0	100,0	70,0	50,0	100,0	100,0	100,0

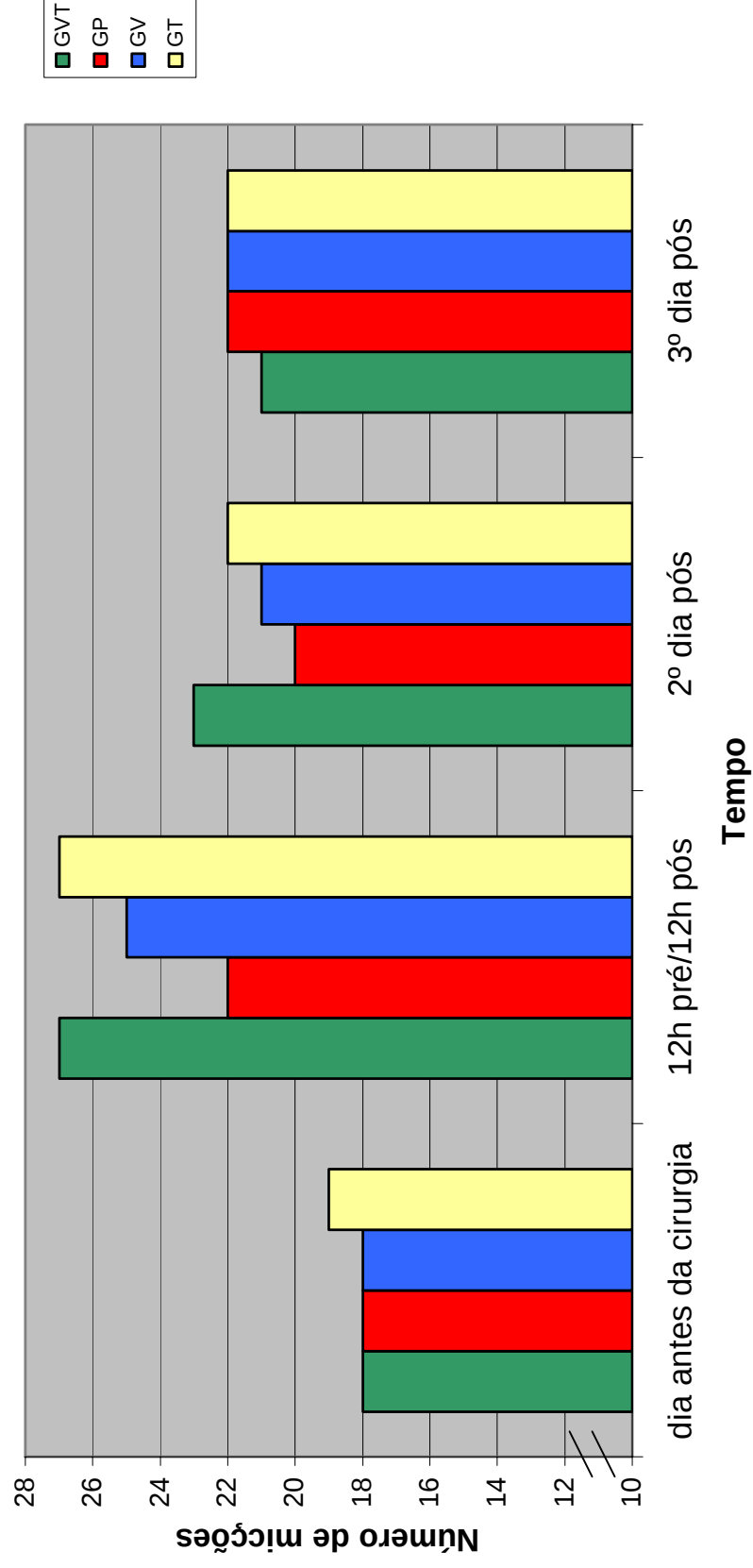


FIGURA 22 – Número de micções, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

5.13. Atenção à ferida cirúrgica (Tabela 33)

A maior diferença entre os grupos em relação a atenção à ferida cirúrgica ocorreu à 1h de pós-operatório, enquanto 80% dos animais do GVT e GT ignoraram a presença da ferida, no GP somente 30% dos animais apresentaram tal comportamento. Na 1h de pós-operatório os comportamentos de lamber e/ou morder a área da ferida foram observados em 70% dos animais do GP, 50% do GV e 20% do GVT e GT, podendo, desta forma, estar relacionado com possível sensação desagradável no local.

Com o decorrer do período pós-operatório e o uso de analgesia de resgate as manifestações de tais comportamentos foram diminuindo. No 7º dia de pós-operatório lambiam e/ou mordiam a área da ferida, 10% dos animais do GVT e 20% dos animais do GP, GV e GT.

Os resultados das demais horas de avaliação encontram-se na Tabela 33, a seguir.

TABELA 33 – Número de animais (nº) e respectiva porcentagem da classificação da atenção à ferida cirúrgica (%), no período pós-operatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP).

Tempo	Classificação	% da Classificação da Atenção à Ferida Cirúrgica							
		Grupo							
		GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
1h	(A)	0	0,0	1	10,0	2	20,0	0	0,0
	(B)	2	20,0	5	50,0	2	20,0	1	10,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	8	80,0	3	30,0	5	50,0	8	80,0
	(A + B)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0
2h	(A)	0	0,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0
	(B)	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	10	100,0	0	0,0	3	75,0	7	100,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4h	(A)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(B)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	10	100,0	9	90,0	7	100,0	9	100,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

continuação									
Tempo	Classificação	% da Classificação da Atenção à Ferida Cirúrgica							
		Grupo							
		GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
6h	(A)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(B)	0	0,0	1	25,0	0	0,0	1	14,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	10	100,0	3	75,0	5	100,0	6	86,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
8h	(A)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(B)	1	10,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	9	90,0	9	100,0	9	90,0	10	100,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
12h	(A)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
	(B)	1	10,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	9	90,0	9	90,0	9	90,0	10	100,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
24h	(A)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
	(B)	2	20,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	8	80,0	10	100,0	9	90,0	9	90,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
28h	(A)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
	(B)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	1	10,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	10	100,0	8	80,0	8	80,0	9	90,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
32h	(A)	0	0,0	0	0,0	2	20,0	0	0,0
	(B)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	10	100,0	9	90,0	7	70,0	9	90,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
48h	(A)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
	(B)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	10	100,0	9	90,0	9	90,0	10	100,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

continuação		% da Classificação da Atenção à Ferida Cirúrgica							
Tempo	Classificação	Grupo							
		GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
52h	(A)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(B)	0	0,0	1	10,0	2	20,0	0	0,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	10	100,0	9	90,0	8	80,0	10	100,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
56h	(A)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
	(B)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	1	10,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	10	100,0	8	80,0	8	80,0	9	90,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
72h	(A)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(B)	0	0,0	2	20,0	3	30,0	0	0,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	9	90,0	8	80,0	7	70,0	10	100,0
	(A + B)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
96h	(A)	2	20,0	0	0,0	1	10,0	2	20,0
	(B)	0	0,0	2	20,0	3	30,0	0	0,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	8	80,0	7	70,0	6	60,0	7	70,0
	(A + B)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	10,0
7º dia	(A)	1	10,0	0	0,0	1	10,0	1	10,0
	(B)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0
	(C)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(D)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(E)	9	90,0	8	80,0	8	80,0	8	80,0
	(A + B)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0

Classificação

A – Usa a boca e os dentes na área da ferida, puxando os pontos

B – Lambe a área da ferida

C – Olha em direção a área da ferida

D – Usa a pata para coçar a área da ferida

E – Ignora: não presta atenção na área da ferida

5.14. Cicatrização (Tabela 34)

Oitenta por cento (80%) dos animais do GVT, GP, GT e 90% do GV apresentaram ótima cicatrização.

Vinte por cento (20%) dos animais do GVT e GT e 10% dos animais do GP e GV apresentaram boa cicatrização, mas com formação de crostas e pequena reação inflamatória.

Dez por cento (10%) dos animais do GP apresentaram cicatrização regular, com saída de pelo menos um ponto, mas sem deiscência.

TABELA 34 - Número de animais (nº) e respectiva porcentagem da classificação da cicatrização (%), avaliada no 7º dia de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP).

Tempo	Classificação	% da Classificação da Cicatrização							
		GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
7º dia	(0)	8	80,0	8	80,0	9	90,0	8	80,0
	(1)	2	20,0	1	10,0	1	10,0	2	20,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Classificação

(0) Ótima cicatrização

(1) Boa cicatrização, mas com formação de crostas e pequena reação inflamatória

(2) Cicatrização regular, com saída de pelo menos um ponto, mas sem deiscência

(3) Cicatrização ruim, com saída de vários ou todos os pontos e conseqüente ocorrência de deiscência parcial ou total

5.15. Análises Laboratoriais

5.15.1. Hemograma (Tabelas 61 e 62, em anexo)

Não foi observada diferença significativa nas hemácias, hemoglobina, volume globular, proteína plasmática total, plaquetas, leucócitos e diferencial, entre os grupos, no período pré-operatório.

5.15.2. Testes Bioquímicos (Tabela 35)

Não houve diferença significativa na concentração sanguínea de uréia, creatinina, alanina amino-transferase, fosfatase alcalina e gama glutamil-transferase, entre os grupos e nem entre os tempos (período pré-operatório e 7º dia de pós-operatório).

TABELA 35 - Médias e desvios padrão da concentração sérica de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), alanina amino-transferase (ALT – UI/L), fosfatase alcalina (FA - UI/L) e gama glutamil-transferase (GGT - UI/L), no período pré-operatório (18h antes da cirurgia) e no 7º dia de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Uréia (mg/dL)		Creatinina (mg/dL)		ALT (UI/L) Tempo		FA (UI/L)		GGT (UI/L)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
GVT	55,0 ± 12,8	54,2 ± 6,7	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	64,2 ± 19,0	53,4 ± 21,9	73,3 ± 13,8	56,3 ± 19,5	5,0 ± 2,3	4,9 ± 1,7
GP	53,7 ± 8,1	58,6 ± 8,9	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	51,0 ± 18,6	52,3 ± 11,9	56,5 ± 19,8	56,6 ± 17,6	4,8 ± 2,4	4,6 ± 2,5
GV	57,7 ± 14,4	59,3 ± 10,0	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2	56,9 ± 16,5	45,6 ± 18,5	63,2 ± 19,6	55,1 ± 9,4	4,4 ± 2,1	4,0 ± 2,2
GT	52,5 ± 6,6	61,0 ± 9,3	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	46,3 ± 12,0	52,0 ± 12,9	70,8 ± 16,1	71,7 ± 14,3	4,5 ± 1,2	4,3 ± 1,8

5.15.3. Agregação Plaquetária

A agregação plaquetária, em resposta à ADP, não apresentou diferença significativa entre os grupos e nem entre os tempos avaliados (2h de pré-operatório e 4, 28 e 52 horas de pós-operatório) (Tabela 36; Figura 23).

Não foi observada diferença significativa, dentro de cada minuto da curva de agregação plaquetária, entre os grupos e nem entre os tempos avaliados (Tabela 37; Figuras 24, 25, 26, 27).

Foram observadas curvas monofásicas de agregação plaquetária.

O número de plaquetas no sangue e o número de plaquetas no plasma rico em plaquetas não apresentaram diferença significativa entre os grupos e nem entre os tempos avaliados (Tabela 38).

Não foi observado correlação positiva entre a porcentagem de agregação plaquetária, em resposta à ADP e contagem de plaquetas no sangue ($r = 0,094$; $p = 0,291$) e plasma rico em plaquetas ($r = 0,124$; $p = 0,164$).

Devido à inviabilidade do cateter às 52h de pós-operatório, 3 animais do GT, 2 do GP e GVT e 1 animal do GV foram anestesiados para colheita de sangue por meio de punção direta da veia jugular.

TABELA 36 – Médias e desvios padrão da porcentagem de agregação plaquetária no 5º minuto, em resposta à ADP, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).

Grupo	Agregação Plaquetária (%)			
	Pré-operatório 2h	4h	Pós-operatório 28h	52h
GVT	83,6 ± 9,6	85,5 ± 6,3	88,1 ± 4,0	85,1 ± 10,3
GP	88,1 ± 9,6	86,3 ± 8,8	85,3 ± 7,3	85,1 ± 8,4
GV	87,6 ± 7,2	89,1 ± 9,1	85,5 ± 10,5	90,5 ± 7,0
GT	83,0 ± 9,5	90,5 ± 6,7	80,1 ± 6,1	81,7 ± 7,4

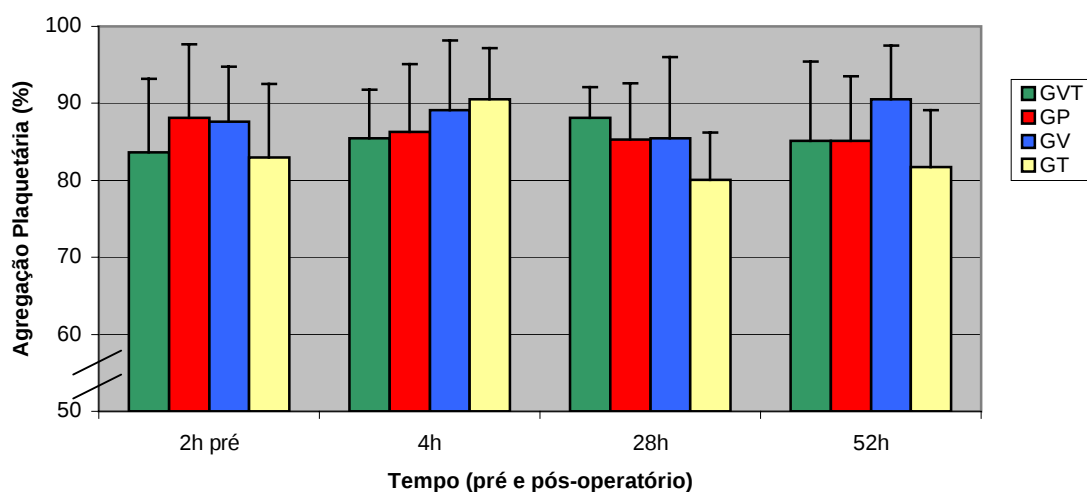


FIGURA 23 - Médias e desvios padrão da porcentagem de agregação plaquetária no 5º minuto, em resposta à ADP, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).

TABELA 37 – Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da agregação plaquetária (%) em cada minuto da curva, padronizada em 5 min, no período pré-operatório (2h antes da cirurgia) e nas 4, 28 e 52h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).

Grupo	Curva de Agregação Plaquetária (%)																	
	Tempo																	
	1 minuto			2 minutos			3 minutos			4 minutos			5 minutos					
	Pré	4h	28h	52h	Pré	4h	28h	52h	Pré	4h	28h	52h	Pré	4h	28h	52h	Pré	52h
GVT	65,7	64,6	69,8	68,0	80,3	79,0	82,6	80,1	82,2	83,1	85,5	83,8	83,1	85,0	87,1	84,8	83,6	85,1
	10,3	15,7	8,0	13,1	9,5	8,4	5,2	10,9	9,5	6,4	4,7	10,6	9,6	6,3	4,2	10,3	9,6	10,3
GP	62,3	56,1	59,8	61,6	80,8	76,5	76,0	77,6	84,8	84,0	81,1	82,3	86,7	85,3	83,7	84,0	88,1	85,1
	21,8	18,2	12,3	16,5	15,0	6,8	5,0	10,8	12,0	9,4	4,0	8,2	10,7	8,7	6,1	8,1	9,6	8,4
GV	62,7	54,7	70,2	62,1	79,0	75,5	82,2	77,6	84,0	83,5	84,2	85,6	86,2	87,0	84,8	89,5	87,6	90,5
	14,2	18,5	13,3	24,0	12,1	18,6	9,5	17,7	10,3	13,7	9,8	7,3	8,2	10,6	10,1	6,4	7,2	7,0
GT	67,8	65,3	54,0	58,1	80,0	79,0	69,0	69,2	81,6	83,0	75,8	74,6	82,5	87,0	78,7	80,0	83,0	81,7
	10,8	25,6	16,2	26,6	8,6	23,0	10,0	24,1	8,7	21,8	7,5	18,9	9,2	12,9	6,2	9,1	9,5	7,4

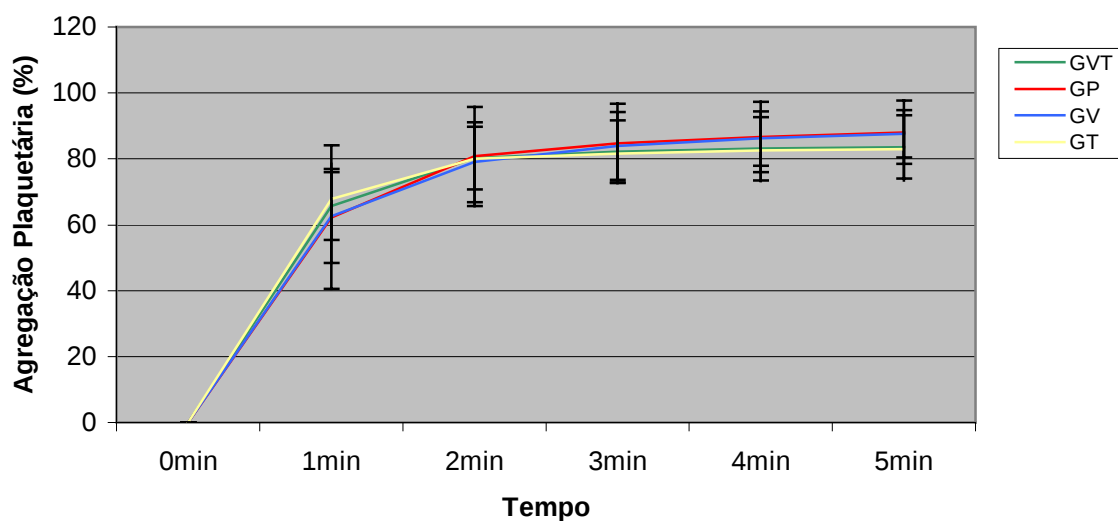


FIGURA 24 - Médias e desvios padrão da curva de agregação plaquetária (%) padronizada em 5 minutos, às 2h de pré-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas posteriormente tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).

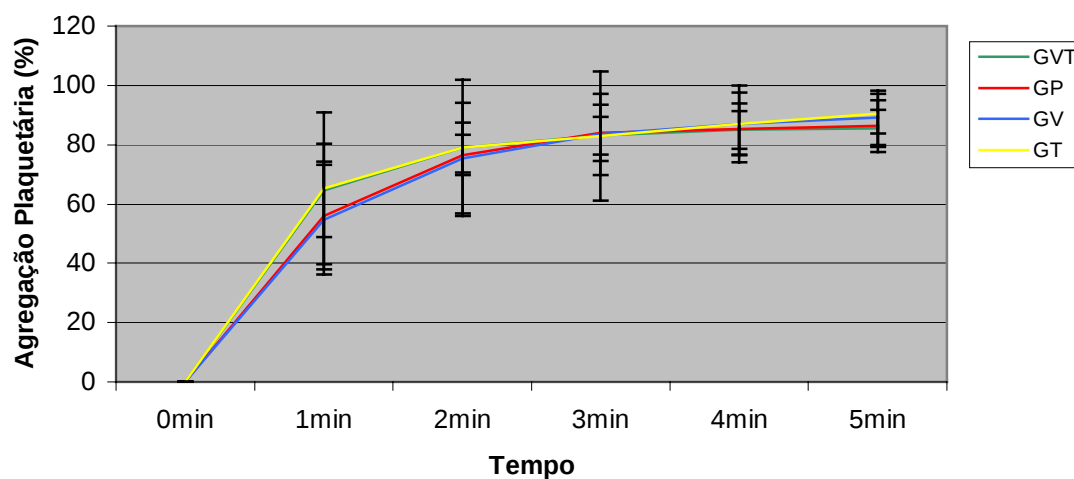


FIGURA 25 - Médias e desvios padrão da curva de agregação plaquetária (%) padronizada em 5 minutos, às 4h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).

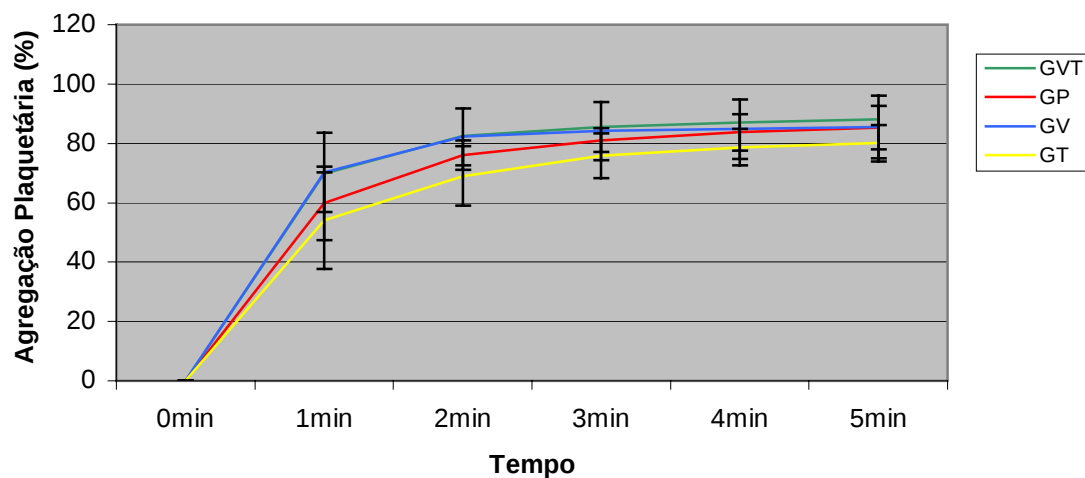


FIGURA 26 - Médias e desvios padrão da curva de agregação plaquetária (%) padronizada em 5 minutos, às 28h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).

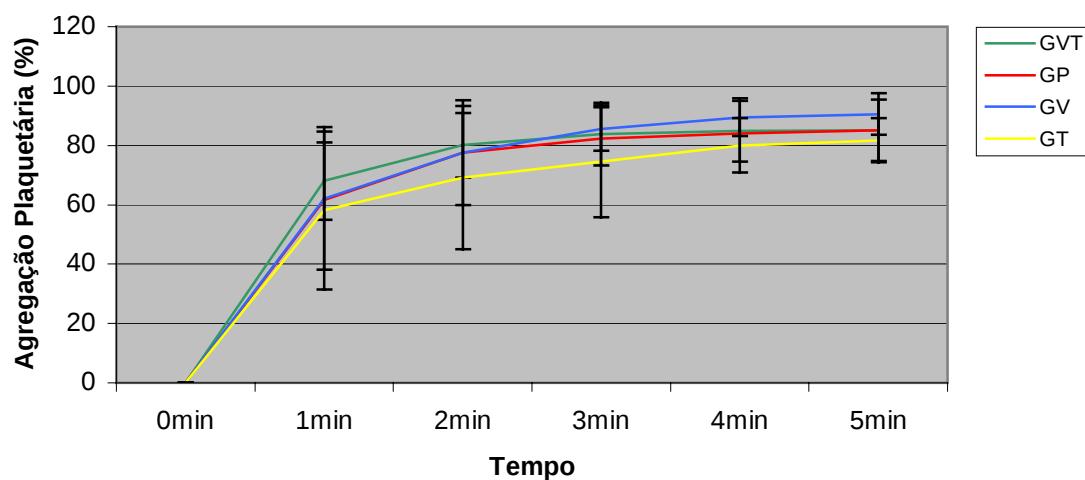


FIGURA 27 - Médias e desvios padrão da curva de agregação plaquetária (%) padronizada em 5 minutos, às 52h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).

TABELA 38 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do número de plaquetas/ μL no sangue e no plasma rico em plaquetas (PRP), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=8) ou vedaprofeno (GV: n=8) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=8) ou placebo (GP: n=8).

Grupo	Nº de Plaquetas/ μL no Sangue					Nº de Plaquetas/ μL no PRP				
	Tempo					Pré 2h	4h	Pós-operatório		52h
	Pré 2h	4h	Pós-operatório 28h	52h						
GVT	$\bar{x}$	238.349,2	232.936,3	244.925,0	212.415,6	305.634,2	348.851,0	329.764,2	276.471,3	
	s	61.160,0	82.282,5	60.974,5	52.053,1	84.329,2	67.394,6	79.338,5	80.384,6	
GP	$\bar{x}$	298.706,2	297.950,0	285.640,6	255.021,8	387.496,8	410.000,0	412.715,6	371.517,6	
	s	84.658,7	93.273,7	86.362,3	49.954,3	88.850,8	56.325,5	76.410,0	45.379,8	
GV	$\bar{x}$	257.664,3	271.526,0	243.346,8	296.271,8	381.169,7	394.220,6	327.421,8	345.925,5	
	s	76.126,8	84.575,8	75.616,8	89.149,2	90.541,2	82.140,1	87.376,6	60.434,4	
GT	$\bar{x}$	263.556,2	276.120,2	230.620,2	238.300,6	353.645,0	389.838,7	317.685,87	342.642,5	
	s	59.572,6	60.186,5	56.009,7	61.153,1	98.640,4	91.793,4	97.634,9	72.881,0	

5.16. Tempo de Sangramento (Tabela 39; Figura 28)

Não houve diferença significativa no tempo de sangramento entre os grupos e nem entre os tempos avaliados (24h de pré-operatório e 52h de pós-operatório).

TABELA 39 – Médias e desvios padrão do tempo de sangramento (seg), no período pré-operatório (24h antes da cirurgia) e às 52h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Tempo de Sangramento (seg)	
	24h pré	52h pós
GVT	68 ± 15	62 ± 14
GP	59 ± 12	66 ± 15
GV	69 ± 12	69 ± 21
GT	58 ± 13	63 ± 21

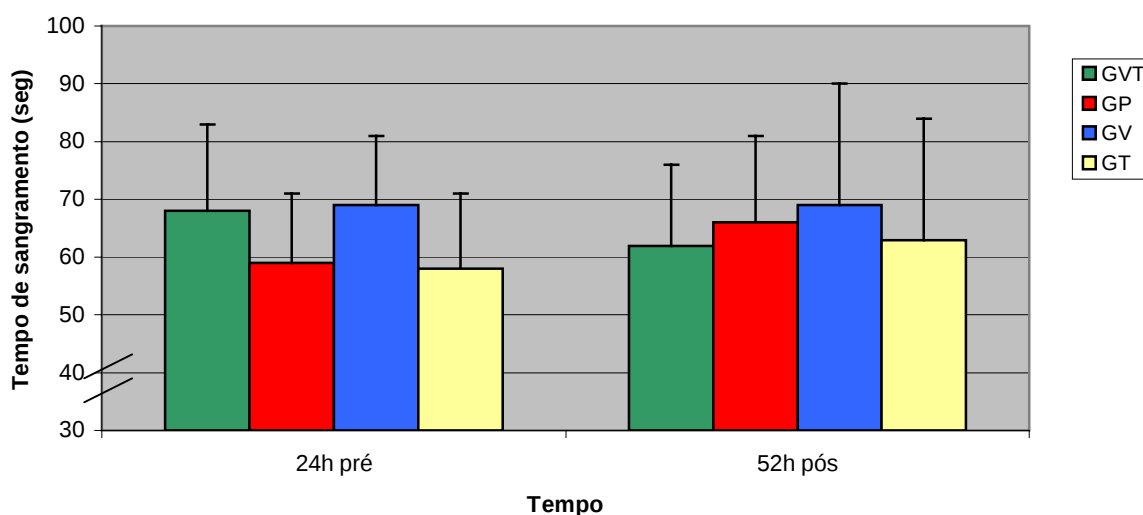


FIGURA 28 - Médias e desvios padrão do tempo de sangramento (seg), no período pré-operatório (24h antes da cirurgia) e às 52h de pós-operatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

6. DISCUSSÃO

Segundo Kissin (1994; 1996; 2000) *analgesia preemptiva* é o tratamento antinociceptivo que previne o desenvolvimento de um processamento central alterado, denominado de hiperexcitabilidade central ou sensibilização central ou plasticidade neural central, à qual amplifica a dor pós-operatória.

Se o procedimento cirúrgico induz sensibilização central em duas fases, incisional e inflamatória (reação à lesão tecidual), a analgesia preemptiva deve começar antes da cirurgia e cobrir o período trans e pós-operatório (KISSIN, 2000). Os estudos que avaliam simplesmente qual o momento ideal para o início do tratamento, modelo pré *versus* pós-incisional, ignoram o desenvolvimento de sensibilização central a partir da fase inflamatória pós-operatória (KISSIN, 1994), e acarretam resultados contraditórios sobre a eficiência da analgesia preemptiva, observado em estudos no homem, pelas conclusões divergentes entre as revisões sistemáticas de Moiniche et al. (2002) e Dahl & Moiniche (2004) e a meta-análise de Ong et al. (2005).

Como a ênfase na avaliação da eficácia da analgesia preemptiva não deve ser o momento da administração do fármaco (pré *versus* pós), mas a capacidade de prevenir o desenvolvimento de hiperexcitabilidade central, Kissin (1994; 1996) propôs o termo “*analgesia preventiva*”. Segundo Pogatzki-Zahn & Zahn (2006) a analgesia preventiva deve utilizar técnica multimodal, ou seja, a associação de fármacos analgésicos, e se prolongar por um período suficientemente capaz de atenuar a hipersensibilidade central e periférica. Embora o momento de início da intervenção não seja soberano, a abordagem pré-incisional pode bloquear a resposta de estresse durante a cirurgia.

Em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia os fármacos analgésicos têm sido testados a partir do seu uso isolado e de uma única administração: (1) no período pré-operatório (GLERUM et al., 2001; SLINGSBY & WATERMAN PEARSON, 2002; GASSEL et al., 2005; TOBIAS et al., 2006), (2) no pós-operatório (LASCELLES et al., 1995; SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 1998; 2000; ANSAH et al., 2002; LOPEZ et al., 2007) e (3) comparando um fármaco no pré e outro no pós-operatório (BALMER et al.,

1998; AL-GIZAWIY & RUDÉ, 2004). Os estudos de Glerum et al. (2001) e Lopez et al. (2007) utilizaram um único fármaco, mas prolongaram a analgesia por 72h.

A partir do conceito de analgesia preventiva e observando os estudos já realizados para o tratamento da dor pós-operatória em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia, propôs-se a avaliação da eficácia analgésica do vedaprofeno e tramadol, comparando a abordagem convencional, uso destes fármacos isolados, com a técnica multimodal. Adicionalmente, os fármacos foram administrados no período pré-operatório e regularmente no pós-operatório, por tempo prolongado de 72h.

Concordando com Katz (1995), para avaliar somente a eficácia analgésica dos fármacos a serem estudados, não foram utilizados analgésicos adicionais no protocolo anestésico, pois o uso destes poderia contribuir para atenuar a sensibilização central e dificultar a avaliação dos fármacos em questão. Segundo Slingsby et al. (1998), em felinos, a presença de um protocolo anestésico e analgésico diminui a dor pós-operatória após ovariosalpingohisterectomia, quando comparado a um regime simplesmente anestésico.

Para Katz & McCartney (2002) e Pogatzki-Zahn & Zahn (2006) o tratamento preventivo reduz o escore de dor no pós-operatório e o consumo de analgesia de resgate em relação a outro tratamento (convencional) e em relação a um grupo placebo ou não tratado. Concordando com o modelo, administração pré-incisional *versus* não tratamento, proposto por Kissin (2002), incluiu-se um grupo placebo e, conseqüentemente, adotou-se um delineamento rígido de intervenção analgésica com alta dose de opióide. O objetivo da inclusão de um grupo placebo foi melhor avaliar os benefícios da analgesia preventiva, abordagem esta, confirmada por Katz et al. (2003). Entretanto, em alguns estudos em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia (GLERUM et al., 2001; AL-GIZAWIY & RUDÉ, 2004; GASSEL et al., 2005; LOPEZ et al., 2007) a presença do grupo placebo não sustentou vantagens na avaliação, pois o escore de dor pós-operatória e o número de resgate analgésico foram baixos e não diferiram do grupo tratado. Como a eficácia analgésica do tramadol e vedaprofeno tem sido muito pouco estudada nos felinos, a inclusão

do grupo placebo também se fez necessária, para melhor avaliar da ação destes fármacos nesta espécie.

Para avaliação da intensidade da dor foram utilizadas escalas de avaliação de dor pós-operatória (escala de contagem variável - ECV e escala analógica visual interativa e dinâmica - EAV), sendo que a pontuação da ECV (1/3 da total) foi empregada como guia para administração do fármaco analgésico de resgate.

Os critérios para administração de medicação de resgate nos estudos de avaliação de fármacos analgésicos para tratamento de dor pós-operatória de ovariosalpingohisterectomia em felinos, têm sido: (1) pontuação na EAV maior ou igual a 50 mm (BALMER et al., 1998; SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 1998; GASSEL et al., 2005; TOBIAS et al., 2006); (2) desconforto (SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2000; 2002; ANSAH et al., 2002); (3) escore maior que 12, em escala de avaliação de dor com pontuação total de 21 (AL-GIZAWIY & RUDÉ, 2004).

Diferindo destes estudos, onde a pontuação de resgate analgésico é em média 50% da total, utilizou-se uma pontuação mais baixa (33% da total), porque se inferiu que a avaliação da dor nos felinos é subestimada, devido ao comportamento da espécie e ao uso de escalas subjetivas e não validadas. Desta forma, presumiu-se que critério subjetivo (desconforto do animal) ou uma pontuação de resgate analgésico muito alta (metade da pontuação total), poderia não beneficiar todos os animais com dor, principalmente aqueles que manifestam o desconforto por alterações sutis que não induzem um aumento significativo no escore. Concordando com tal ponderação, Al-Gizawiy & Rudé (2004) observaram que gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia apresentaram dor moderada com uma pontuação final na escala de 38 a 48% da total, mas não se beneficiaram da analgesia de resgate que era estipulada em 57%.

Como o tempo de avaliação da dor pós-operatória foi prolongado quando comparado à maioria das pesquisas (tempo médio de 24hs) e os analgésicos foram utilizados regularmente no pós-operatório, as avaliações posteriores ao resgate analgésico foram incluídas no estudo e submetidas à estatística, para observação da evolução da dor e do período necessário de terapia analgésica no pós-operatório de ovariosalpingohisterectomia. Tal

procedimento discorda de Ansah et al. (2002), Al-Gizawiy & Rudé (2004), Gassel et al. (2005) e Tobias et al. (2006) que não incluíram as avaliações subseqüentes ao resgate na análise estatística, e de Balmer et al. (1998) e Slingsby & Waterman-Pearson (2002) que retiraram os animais resgatados com fármaco analgésico do estudo, e de Slingsby & Waterman-Pearson (1998) que admitiram um valor máximo de escala nas avaliações posteriores a analgesia de resgate.

Apesar de se saber que a inclusão dos animais que receberam analgesia de resgate comprometeria a significância estatística, de acordo com Gozzani (1997), quando a sensibilização central é desenvolvida, ela persiste por período prolongado e é de difícil reversão. Segundo Kissin (2000), para reversão de hiperexcitabilidade central são necessárias várias abordagens terapêuticas, associando anestesia local com antagonistas de NMDA e doses altas de opióides agonistas OP3, por um período prolongado, para que ocorra bloqueio completo dos impulsos das fibras nervosas aferentes da injúria, responsáveis pela manutenção da sensibilização. Desta forma, presumiu-se que se analgesia preventiva eficiente fosse alcançada com os fármacos testados, ocorreria diferença significativa em relação ao grupo placebo, apesar do resgate analgésico com morfina.

A escolha pela morfina como fármaco de resgate analgésico, baseou-se em Lascelles & Waterman (1997) que a recomendam para o tratamento da dor intensa em felinos. A dose de morfina para gatos é de 0,1 a 0,2 mg/kg (LASCELLES & WATERMAN, 1997; LAMONT, 2002; ROBERTSON & TAYLOR, 2004b; ROBERTSON, 2005) ou de 0,1 a 0,5 mg/kg (HELLYER & GAYNOR, 1998; WAGNER, 2002; WRIGHT, 2002). Foi utilizada a dose mais alta, de 0,5 mg/kg, apesar do risco de disforia e/ou excitação, porque o objetivo era tentar reverter, pelo menos parcialmente, a sensibilização central. Segundo Woolf & Chong (1993), doses baixas de morfina previnem o desenvolvimento de sensibilização central, entretanto, uma vez estabelecida, doses altas são necessárias para suprimi-la. A determinação de reavaliar os animais 3 e 6 horas após a administração da morfina, foi devido ao seu lento início de ação (ROBERTSON, 2005) e sua prolongada duração em felinos, de 6 a 8 horas segundo Lascelles & Waterman (1997) ou de 2 a 6 horas, de acordo com Hellyer & Gaynor (1998) e Mathews (2002). A meia-vida da morfina é mais

longa nesta espécie, porque sua metabolização requer glicuronização hepática e os gatos são deficientes em algumas destas enzimas (PAPICH, 2000).

A escala de contagem variável utilizada é uma adaptação de várias outras escalas recomendadas para avaliação da dor pós-operatória em cães e gatos, portanto, não é uma escala validada para espécie, embora tenha havido esforço para que as alterações comportamentais focalizassem os felinos. Como os animais do grupo placebo necessitaram de maior número de analgesia de resgate que os grupos tratados com tramadol ou tramadol associado ao vedaprofeno, e apresentaram escores de dor mais alto que os grupos tratados até as 96h de pós-operatório, sendo este aumento significativo em relação ao GVT até as 56h de pós, a escala utilizada foi considerada sensível para identificação de dor após ovariosalpingohisterectomia em felinos.

Como um dos fármacos avaliados (tramadol) e o analgésico de resgate (morfina) são agonistas OP3, conseqüentemente, poderiam produzir alterações nos itens “temperatura corporal” e “diâmetro de pupila” da ECV, que aumentariam os escores de dor, superestimando-a. Desta forma, quando um animal atingiu pontuação limite de resgate analgésico (11 pontos), devido à alteração nestas variáveis, ele não recebeu analgesia de resgate. Como a interferência de tais fármacos nestas variáveis foi confirmada, observou-se que para maior sensibilidade da escala quando se avalia opióides, principalmente, agonistas OP3, em felinos, é interessante não incluir os itens “temperatura corporal” e “diâmetro de pupila” na ECV.

A interação entre o animal e o avaliador, e o conhecimento prévio do comportamento específico de cada animal, obtido com a convivência no período de adaptação, foram imprescindíveis para avaliação adequada da dor, o que é confirmando por Lascelles & Waterman (1997) e Robertson (2005).

Sinais sugestivos de dor em gatos, segundo Lamont (2002) e Robertson (2005), como olhos semi-cerrados e lamber e/ou morder a área cirúrgica, foram confirmados neste estudo. Além disso, comportamentos como contrair e estender as patas traseiras, movimentar a cauda rapidamente e vocalizar espontaneamente foram observados nas gatas com altos escores de dor. Segundo Lascelles & Waterman (1997) vocalizar espontaneamente indica dor intensa em gatos. Concordando com Muir & Gaynor (2002), as gatas apresentaram sinais de desconforto, como freqüente alteração de posição

(levantar e deitar continuamente) ou relutância em mover-se. Os animais manifestaram também desinteresse (falta de interação com o avaliador) e indiferença (falta de reação ao ambiente).

Em relação à palpação da ferida cirúrgica, abdome e flanco, maior sensibilidade e conseqüente vocalização (principalmente gemidos/rosnados) e tentativa de morder foram observadas nos animais do GP, seguido do GV, GT e GVT. Confirmando Lascelles & Waterman (1997) e Grint et al. (2006) que a palpação da ferida cirúrgica é uma ferramenta útil na avaliação da dor pós-operatória. Na 1h de pós-operatório 20% dos animais do GP nem permitiram a palpação, pois se tornaram extremamente agressivos com o simples movimento de aproximação ao local da ferida.

A redução na ingestão de alimentos tem sido considerada uma alteração comportamental relacionada à dor pós-operatória (MORTON & GRIFFITHS, 1985; LAMONT, 2002; MUIR & GAYNOR, 2002). Desta forma, os animais do grupo placebo apresentaram redução significativa no consumo de ração seca nas primeiras 12h de pós-operatório, diferindo dos grupos tratados. O GP também apresentou um consumo total de ração úmida significativamente menor que os demais grupos. Tais comportamentos refletiram em diferença significativa de ganho de peso no 7º dia de pós-operatório. Segundo Robertson & Taylor (2004a) a resposta de estresse e a reparação tecidual após a cirurgia aumentam as necessidades energéticas do paciente, e se isto não é acompanhado de aumento na ingestão calórica, ocorrerá perda de peso com balanço nitrogenado negativo.

A resposta de estresse cirúrgico associado ao balanço energético negativo pode levar à imunodeficiência e conseqüente alteração no processo de cicatrização, com aumento na incidência de complicações pós-cirúrgicas (HELLEBREKERS, 2002). Não foi observada diferença na qualidade da cicatrização entre os animais dos grupos tratados e placebo. Talvez o resgate analgésico tenha minimizado os efeitos deletérios da dor nestes animais.

A dor pós-operatória é a causa mais comum de desenvolvimento de hiperalgesia, sendo a hiperalgesia primária produzida pelo aumento de responsividade das fibras aferentes primárias nociceptivas (sensibilização periférica) e a hiperalgesia secundária, por uma resposta exagerada dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal a estimulação periférica

(sensibilização central) (ZAHN & BRENNAN, 1999; KAWAMATA et al., 2002), entretanto, a hiperalgesia primária mecânica pode resultar, em parte, de sensibilização central (ZAHN & BRENNAN, 1999) e a hiperalgesia secundária pode ser mantida, também, por mecanismos periféricos (KAWAMATA et al., 2002).

Os filamentos de von Frey utilizados para avaliação de hiperalgesia, a partir da determinação do limiar mecânico nociceptivo, são principalmente empregados em modelo de dor pós-operatória em ratos (ZAHN & BRENNAN, 1998; ZAHN et al., 1998; ZAHN & BRENNAN, 1999; POGATZKI et al., 2002), e estudos nesta espécie usam no mínimo nove filamentos, com força mínima e máxima variando, respectivamente, entre 6 – 15 mN e 198 – 522 mN. Como foi utilizado um menor número de filamentos (cinco), com força máxima de 98 mN e nenhum animal apresentou reação positiva com o uso do filamento de força máxima no período pré-operatório, julga-se que ocorreu menor precisão na determinação exata do valor de força do limiar nociceptivo, além de comprometimento na avaliação da hiperalgesia se a redução do limiar nociceptivo estivesse presente em valores acima de 98 mN. Em virtude das limitações acima citadas, para a realização do teste estatístico foi aplicado o recurso descrito por Valadão et al. (2002) e Duque et al. (2004), que consideraram o filamento prévio àquele que produziu uma resposta positiva como o limiar mecânico nociceptivo.

Na tentativa de determinar uma variável objetiva relacionada à dor pós-operatória em gatos, têm sido estudadas as respostas neuroendócrinas, como a concentração plasmática de cortisol e catecolaminas e a liberação de opióides endógenos (β -endorfinas), e as alterações metabólicas, como a concentração plasmática de glicose (Smith et al., 1996; Cambridge et al., 2000). Entre estes, segundo Smith et al. (1996) o cortisol tem se mostrado o método mais acurado.

Quando felinos submetidos à cirurgia foram comparados com animais somente anestesiados, Cambridge et al. (2000) não observaram entre eles, diferença significativa na concentração de cortisol, diferentemente de Smith et al. (1996; 1999) e Glerum et al. (2001). Entretanto, no estudo Smith et al. (1999) gatas tratadas com analgésicos apresentaram maiores concentrações de cortisol que animais placebo.

Por outro lado, Smith et al. (1996), Glerum et al. (2001) e Dobbins et al. (2002) observaram, em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia ou ovariosalpingohisterectomia e onicotomia, concentrações significativamente maiores de cortisol no grupo placebo quando comparadas a grupos tratados, o que concorda com este estudo. Além disso, como o cortisol teve correlação positiva média com as escalas de dor, foi considerado um bom indicador de dor pós-operatória em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, confirmando o estudo de Smith et al. (1996). Em felinos submetidos à cirurgia ortopédica, Mollenhoff et al. (2005) também observaram correlação positiva entre concentração de cortisol e escores de dor.

De acordo com Cambridge et al. (2000) os resultados divergentes que correlacionam cortisol e dor pós-operatória refletem diferentes metodologias. É passível de crítica o estudo de Smith et al. (1999) que reutilizou o grupo controle de estudos anteriores, tendo em vista que a efetiva aclimação do animal ao ambiente e a pessoa que os manipula é fundamental para obtenção de resultados confiáveis de correlação de cortisol e dor pós-operatória, pois os felinos se estressam facilmente em contato com local e pessoas estranhas. Desta forma, além de um prolongado período de adaptação (60h), somente foram incluídas na pesquisa as gatas confortáveis com o ambiente e que interagem com o avaliador. Pode-se supor que adequada adaptação seja refletida em baixa concentração de cortisol no período pré-operatório. Os animais apresentaram concentrações basais de cortisol dentro da faixa de referência (0,5 a 3,5 µg/dL ou 14 nmol/L a 97nmol/L), assim como nos estudos de Smith et al. (1996), Glerum et al. (2001) e Dobbins et al. (2002), e divergindo do observado por Cambridge et al. (2000).

Na busca por indicadores objetivos de dor pós-operatória em felinos têm se tentado correlacionar variáveis fisiológicas com dor. Segundo Smith et al. (1996), a pressão arterial sistólica prediz a concentração de cortisol em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia, portanto, podendo ser útil na identificação da dor pós-operatória. Entretanto, tal resultado não foi confirmado por Smith et al. (1999) e Mollenhoff et al. (2005). A pressão arterial sistólica apresentou correlação positiva média com a concentração de cortisol e correlação baixa com as escalas de avaliação de dor, desta forma, maiores

investigações são necessárias para comprovar a importância da pressão arterial sistólica na avaliação da dor pós-operatória em felinos.

Por outro lado, a frequência cardíaca e a respiratória não foram bons indicadores de dor pós-operatória em felinos (SMITH et al., 1996; 1999; CAMBRIDGE et al., 2000; MOLLENHOFF et al., 2005) e em caninos (HOLTON et al., 1998a), o que concorda com este estudo, onde a frequência cardíaca apresentou correlação baixa com as escalas de avaliação de dor, concentração de cortisol e pressão arterial sistólica, e a frequência respiratória não apresentou correlação com tais variáveis. A escala analógica visual e a escala de contagem variável apresentaram alta correlação positiva entre si, confirmando a observação de Conzemius et al. (1997) em cães.

A ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal pelas fibras nervosas aferentes da injúria, desencadeia a resposta de estresse cirúrgico que é caracterizada pelo aumento na secreção dos hormônios da hipófise e ativação do sistema nervoso simpático (DESBOROUGH, 2000). Durante o período transoperatório e pós-operatório inicial, os fármacos avaliados, aparentemente não foram capazes de bloquear a ativação do sistema nervoso simpático.

Segundo Desborough (2006) a ativação do sistema nervoso simpático promove a liberação de adrenalina da medula adrenal e de noradrenalina dos terminais nervosos pré-sinápticos adrenérgicos, e este aumento de catecolaminas na circulação produz taquicardia, hipertensão e aumento da resistência vascular sistêmica. No período transoperatório ocorreu aumento da frequência cardíaca durante a ligadura dos pedículos ovarianos e cérvix e da pressão arterial sistólica durante a ligadura dos pedículos, em todos os grupos, não ocorrendo diferença significativa entre eles. Nas 1 e 2h de pós-operatório a frequência cardíaca aumentou significativamente em todos os grupos e a pressão arterial sistólica apresentou aumento significativo no GVT e GT, na 1h de pós-operatório, e no GV e GP nas 1 e 2h de pós-operatório. Convém ressaltar que entre às 1 e 2h de pós-operatório já haviam sido administrados 9 resgates analgésicos no GP e GV e 4 no GT, desta forma, a manutenção do aumento significativo além das 2h de pós-operatório pode não ter ocorrido, nestes grupos, devido à administração da morfina.

A ativação do hipotálamo pelas fibras nervosas aferentes da injúria e conseqüente liberação de corticotropina (ACTH) pela hipófise estimula a secreção de cortisol pelo córtex da adrenal (DESBOROUGH, 2000). Além desta ativação neural, segundo Navarra et al. (1991), em resposta a liberação periférica de interleucinas (IL1 e IL6) o cérebro produz prostaglandinas, principalmente PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$, que são capazes de aumentar a atividade secretora do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Desta forma, os AINEs apresentam a capacidade de diminuir a liberação de cortisol, por ação indireta, inibindo a ação das cininas. Entretanto, os animais do grupo vedaprofeno apresentaram aumento significativo na concentração sérica de cortisol à 1h de pós-operatório, não diferindo do grupo placebo.

A atividade da COX-2 é de fundamental importância para mediar o efeito das interleucinas no eixo HPA, entretanto, o aumento do cortisol também é estimulado pela ação direta das interleucinas no córtex adrenal, via prostaglandinas liberadas pela COX-1 (PARSADANIAN et al., 2000). Desta forma, o efeito modesto do vedaprofeno na inibição do cortisol pode em parte ser explicado pelo fato de ser COX-2 preferencial, segundo o estudo *in vitro*, em cães, de Hellot et al. (2001).

Além disso, se concentrações adequadas do vedaprofeno no SNC não foram alcançadas durante o procedimento cirúrgico e pós-operatório inicial, a sua capacidade de inibir a produção de prostaglandinas e, conseqüentemente, o cortisol, estava comprometida. Segundo Ochroch et al. (2003) a habilidade de um AINE em penetrar no SNC depende das propriedades do fármaco e de tempo de ação, e somente se o AINE estiver presente em quantidade suficiente nos tecidos alvos durante todo o período de intervenção cirúrgica, ele terá capacidade de prevenir a sensibilização pelos estímulos nocivos, caso contrário esta ocorrerá.

De acordo com Kelly et al. (2001b) é difícil obter uma evidência objetiva do estabelecimento de adequado bloqueio nociceptivo antes do trauma cirúrgico com o uso de AINEs. O vedaprofeno foi administrado, via oral, aproximadamente 1h antes da cirurgia, porque na avaliação da sua farmacocinética, por esta via, em cães, a concentração plasmática máxima foi alcançada dentro de 1h (HOEIJMAKERS et al., 2005). Mas, com os resultados obtidos, pode-se presumir que este tempo pode ter sido insuficiente para

permitir uma concentração adequada do fármaco nos tecidos alvos durante o procedimento cirúrgico e pós-operatório inicial. Tobias et al. (2006) também consideraram que a absorção lenta pela via oral e o atraso no início de ação poderiam ser os responsáveis pelo aumento significativo do cortisol à 1h de pós-operatório de ovariosalpingohisterectomia, em felinos pré-tratados com carprofeno pela via oral. Tais resultados corroboram com a observação de Gramke et al. (2006) que uma possível explicação para o efeito preemptivo negativo com o uso de AINEs pode ser a via e o tempo de início de ação, visto que, podem requerer tempo prolongado para se tornarem ativos.

Por outro lado, como à 1h de pós-operatório a associação de tramadol e vedaprofeno foi significativamente mais eficiente no bloqueio da secreção de cortisol que o uso isolado do tramadol, pode-se conjecturar que a ineficiência no bloqueio com o uso do vedaprofeno isolado possa não ter sido por falta de concentrações adequadas, mas sim, pela sua própria capacidade limitada em gerar tal bloqueio. Um bloqueio nociceptivo insuficiente e a conseqüente falta de analgesia preventiva eficiente com o uso isolado de AINEs não é improvável de acontecer. Segundo Ochroch et al. (2003), embora os AINEs tenham a capacidade de limitar a sensibilização periférica e central, quando utilizados como analgésico primário para dor aguda pós-operatória, o efeito analgésico preemptivo é difícil de ser demonstrado e quando presente é modesto.

Além do aumento na concentração de cortisol, o uso isolado do vedaprofeno não preveniu o desenvolvimento de hiperalgesia primária e secundária, os escores de dor avaliados pela ECV foram significativamente maiores que o basal até as 32h de pós-operatório e o número de resgate analgésico não diferiu do placebo durante este período, sendo necessário pelo menos uma intervenção por animal. Estes resultados demonstram que o uso de vedaprofeno isolado não produziu analgesia preventiva efetiva.

Nas 4h de pós-operatório o mesmo número de animais (9 gatas) do GV e GP já haviam recebido analgésico de resgate, entretanto, o aumento na concentração sérica de cortisol no GV não era mais significativo, enquanto que o GP mantinha a significância no aumento. Neste momento ocorreu diferença significativa na concentração de cortisol entre o GV e o GP. De forma diferente dos AINEs, os opióides apresentam uma ação direta na inibição da secreção dos hormônios do hipotálamo e hipófise (DESBOROUGH, 2006), e

conseqüentemente a associação do opióide (morfina), que apresenta ação direta no eixo HPA, com o AINE, que apresenta ação indireta no eixo HPA e córtex adrenal, foi mais eficiente no bloqueio da secreção de cortisol do que o uso isolado de cada fármaco. Sendo assim, observou-se que a morfina na presença de vedaprofeno foi mais eficiente no bloqueio nociceptivo que seu uso isolado no grupo placebo. Isto também foi observado quando o vedaprofeno foi associado ao tramadol.

Além da administração no pré-operatório, o vedaprofeno foi reaplicado 24 e 48h após, e apesar do cortisol ter diminuído significativamente após as 4h de pós-operatório, o escore de dor permaneceu significativamente aumentado até as 32h de pós-operatório e sem diferir do grupo placebo. Isto provavelmente ocorreu porque se desenvolveu sensibilização periférica e central durante o período transoperatório e pós-operatório inicial e a morfina não foi capaz de reverter completamente tal sensibilização. Isto é confirmado pela diminuição significativa de limiar mecânico nociceptivo no local da injúria até as 32h de pós-operatório (hiperalgesia primária), e em área adjacente até as 12h de pós-operatório (hiperalgesia secundária). Tal resultado está de acordo com Slingsby & Waterman-Pearson (2000), que observaram hiperalgesia até as 18h de pós-operatório em gatas tratadas com AINEs (carprofeno ou cetoprofeno ou meloxicam ou ácido tolfenâmico) e submetidas à ovariossalpingohisterectomia. Segundo Slingsby & Waterman-Pearson (2001), também ocorre maior sensibilização central em cães tratados com AINE isolado (carprofeno), quando comparado ao uso de opióide isolado (meperidina) ou associado ao AINE, em cirurgia de ovariossalpingohisterectomia.

Segundo o estudo de Zahn & Brennan (1999), em ratos, com modelo de dor pós-operatória e avaliação por meio dos filamentos de von Frey, a hiperalgesia primária é caracterizada por menor limiar nociceptivo e maior tempo de duração que a hiperalgesia secundária. Isto ocorreu neste estudo, pois a hiperalgesia primária esteve presente até o 7º dia de pós-operatório no GP e GV e até as 96h de pós no GT, e a hiperalgesia secundária até as 72h de pós no GP e GV e até as 12h de pós-operatório no GT, além dos menores limiares observados na hiperalgesia primária.

A dose de 0,5 mg/kg de vedaprofeno já tem eficiência antiinflamatória, analgésica e tolerância comprovada em cães para tratamento de doença músculoesquelética, aguda ou crônica, e duração de administração que variam de 3 a 56 dias (BERGMAN & VAN LAAR, 1996; BERGMAN et al., 1997; 1998; HORSPOOL & VAN LAAR, 2000; NELL et al., 2002) e no tratamento de dor pós-operatória de cirurgia ortopédica (ALMEIDA, 2002; OLIVA et al., 2004).

Segundo Horspool et al. (2001) e Lopez et al. (2007) o uso do vedaprofeno em felinos, na dose de 0,5 mg/kg, administrado 4h após a cirurgia e por mais dois dias de pós-operatório, é um analgésico efetivo e seguro para dor pós-operatória de ovariosalpingohisterectomia. Tais autores concluem a efetividade do analgésico devido os animais do grupo vedaprofeno retornarem mais rápido ao comportamento normal quando comparados ao grupo placebo. Entretanto, é interessante observar, no estudo de Lopez et al. (2007), que no grupo vedaprofeno, retornaram ao comportamento normal, aproximadamente, 20%, 40% e 70% dos animais, no 1º, 2º e 3º dia de pós-operatório, respectivamente. Pode-se questionar se apesar da diferença significativa com o grupo placebo é possível considerar um analgésico efetivo quando às 24h de pós-operatório somente 20% dos animais retornaram ao seu comportamento normal.

O uso do vedaprofeno isolado não foi um analgésico preventivo eficiente para o tratamento de dor após ovariosalpingohisterectomia em felinos e este resultado difere de vários estudos que notaram eficiência no uso isolado de AINEs como, carprofeno, cetoprofeno, meloxicam e ácido tolfenâmico (LASCELLES et al., 1995; BALMER et al., 1998; SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 1998; 2000; 2002; AL-GIZAWIY & RUDÉ, 2004; GASSEL et al., 2005; TOBIAS et al., 2006). Pode-se pressupor que esta disparidade não tenha sido observada pelo fato do vedaprofeno produzir analgesia menos eficiente que os demais AINEs, mas devido a diferenças no delineamento dos estudos que poderiam estar superestimando a eficiência dos AINEs como único analgésico em cirurgias de ovariosalpingohisterectomia.

Estudos que utilizam acepromazina na MPA (SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 1998; 2000; 2002; BALMER et al., 1998; TOBIAS et al., 2006) podem subestimar a dor em animais sedados. Já os que empregam alto limiar de resgate analgésico (AL-GIZAWIY & RUDÉ, 2004) ou critério

subjetivo (SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2000; 2002) ou não fazem uso de fármaco de resgate (LASCELLES et al., 1995), superestimam a eficiência de um fármaco. Pode-se questionar alguns estudos que concluem eficiência analgésica, tendo em vista que houve: (1) diminuição significativa no limiar nociceptivo mecânico em todos os tempos de avaliação (até 18h de pós-operatório) (SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2000), (2) o escore de dor pós-operatória e a necessidade de analgesia de resgate do grupo tratado não diferir do grupo placebo (GASSEL et al., 2005), (3) aumento significativo no escore de dor em relação ao basal até as 12h de pós-operatório e sem diferença no uso de analgesia de resgate entre grupo tratado e placebo (AL-GIZAWIY & RUDÉ, 2004).

Para Gassel et al. (2005) a falta de diferença significativa entre os grupos tratados e placebo pode ser explicada pelo fato de ovariosalpingohisterectomia não induzir dor suficiente para detectar diferenças pequenas a moderadas entre os gatos. Isto não concorda com os resultados deste estudo. Desta forma, assim como Ochroch et al. (2003), acredita-se que os AINEs como único analgésico no período perioperatório não são suficientemente potentes para reduzir significativamente a dor pós-operatória, entretanto, apresentam sua importância quando incluídos na analgesia preventiva multimodal.

No período transoperatório o uso do tramadol isolado ou associado ao vedaprofeno apresentou a mesma eficiência no bloqueio nociceptivo, observado pelas menores concentrações de cortisol quando comparados com vedaprofeno (diferença significativa) e grupo placebo. Entretanto, na 1h de pós-operatório quando há maior contribuição da fase inflamatória para o desenvolvimento de sensibilização, a associação de vedaprofeno e tramadol foi mais eficiente no bloqueio nociceptivo, apresentando concentração de cortisol significativamente menor que o uso do tramadol isolado. Como é na fase inflamatória que as citocinas tem sua maior importância (DESBOROUGH, 2006), é de se esperar que com a associação de AINEs aos opióides o bloqueio da secreção de cortisol seja mais eficiente.

O escore de dor no GT, pela ECV, apresentou aumento significativo em relação ao basal até as 4h de pós-operatório e apesar de cinco animais necessitarem de analgesia de resgate, o número de resgate analgésico foi

significativamente menor que o do GP. Dois animais que foram resgatados com fármaco analgésico à 1h de pós-operatório, apresentaram escores de dor elevados (15 e 20 pontos na ECV). Os outros três animais receberam analgesia de resgate, nas 1, 2 e 4h de pós-operatório, e estavam no limiar de resgate (12 pontos). Caso um limiar de resgate analgésico de 50% tivesse sido utilizado, como na maioria dos estudos, somente um animal teria recebido analgésico de resgate no GT, entretanto, estariam privadas de analgesia gatas com dor e a eficiência deste fármaco teria sido superestimada quando utilizado isoladamente.

Em cães submetidos à ovariosalpingohisterectomia o tramadol se mostrou tão efetivo quanto a morfina para analgesia pós-operatória (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003). No homem o tramadol promove analgesia pós-operatória efetiva, sendo superior a placebo e comparável a outros analgésicos opióides ou não, e sua eficácia é exaltada quando associado a AINEs ou paracetamol ou dipirona (GROND & SABLITZKI, 2004). O uso do tramadol isolado, nos felinos, apresentou eficiência moderada, pois apesar do aumento significativo na concentração do cortisol à 1h de pós-operatório, este foi significativamente menor o do GP até as 4h de pós-operatório e os escores de dor foram menores que os do GP até as 96h de pós-operatório, sendo significativo à 1h de pós-operatório. Também ocorreu menor desenvolvimento de sensibilização periférica e central em relação ao GP e a necessidade de analgesia de resgate foi significativamente menor que a do GP.

A eficácia antinociceptiva do tramadol em gatos foi avaliada por Steagall et al. (2005), por meio de estímulo térmico e mecânico a partir do uso de um analgesiômetro. Não foram observadas diferenças de limiares entre o grupo tramadol e placebo. Este resultado diverge dos apresentados, entretanto, deve-se observar, segundo Conceição (1997), que ao contrário de uma estimulação bem localizada, térmica, química ou mecânica, o impulso aferente cirúrgico é intenso e amplo, com componentes cutâneos, musculares e viscerais simultâneos. Adicionalmente, Steagall et al. (2005) utilizaram a dose de 1mg/kg de tramadol, metade da dose usada neste estudo.

Para Kissin (1994) a presença ou não de bloqueio nociceptivo satisfatório pode ser indicado pela concentração plasmática de cortisol e

respostas metabólicas. Para serem observados clinicamente os benefícios da analgesia preventiva é necessário um bloqueio adequado dos estímulos nocivos no transoperatório, e extensão deste para o período pós-operatório (KISSIN, 1996). Com a associação de vedaprofeno e tramadol não foi observado aumento significativo na concentração sérica de cortisol em todos os tempos avaliados (até as 48h de pós-operatório), e esta concentração foi significativamente menor que a do grupo placebo até as 24h de pós-operatório, o que aparentemente indica um bloqueio nociceptivo satisfatório.

O uso da associação preveniu o desenvolvimento de hiperalgesia primária e secundária, concordando com Kelly et al. (2001b) e Brennan & Kehlet (2005), que recomendam a técnica multimodal para prevenção de sensibilização central e periférica e de conseqüente hiperalgesia. Os AINEs apresentam maior ação na prevenção da sensibilização periférica, devido à inibição das prostaglandinas, já os opióides sistêmicos impedem a neuroplasticidade central, pois agem em receptores pré-sinápticos reduzindo a liberação de neurotransmissores (substância P e glutamato) e pós-sinápticos, hiperpolarizando a membrana dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal e, conseqüentemente, reduzindo a atividade de nocicepção (WOOLF & CHONG, 1993; KELLY et al., 2001a). A eficiência da técnica multimodal, associação de um opióide e AINE, em relação ao uso isolado de cada fármaco, também foi confirmada pelo estudo de Slingsby & Waterman-Pearson (2001) em cães submetidos à ovariosalpingohisterectomia.

No GVT, apesar do aumento significativo nos escores de dor (ECV) da 1 às 4h de pós-operatório, nenhum animal atingiu pontuação de resgate, o que diferiu, significativamente, do GP e GV. Além disso, os escores de dor do GVT, avaliados pela ECV e EAV, foram significativamente menores que os do GP até as 56 e 72h de pós-operatório, respectivamente, apesar das 22 analgesias de resgate administradas neste. Desta forma, com utilização de técnica multimodal, associação de tramadol e vedaprofeno, e administração prolongada destes analgésicos no pós-operatório (72h), produziu-se bloqueio nociceptivo satisfatório e os benefícios clínicos da analgesia preventiva foram demonstrados.

Tais resultados corroboram com as opiniões de (1) Kehlet & Dahl (1993) de que o controle ideal da dor pós-operatória não é alcançado com um

único fármaco, mas com o uso da analgesia multimodal (balanceada); (2) Pogatzki-Zahn & Zahn (2006) de que o importante para o tratamento da dor e hiperalgesia no pós-operatório é a eficácia e a duração da intervenção analgésica e (3) Robertson (2006) de que analgesia preemptiva efetiva requer completo bloqueio das fibras nervosas aferentes do sítio cirúrgico no momento da incisão e até o término do processo inflamatório, e talvez até completa cicatrização da ferida, e que para isto é necessário intervenção intensa e multimodal.

O aumento significativo no escore de dor até as 32h de pós-operatório pela avaliação da ECV e 56h de pós-operatório, pela EAV, observado no grupo placebo, apesar dos 22 resgates analgésicos, pode sugerir que analgesia pós-operatória deve ser administrada por um período mínimo de 56h após ovariossalpingohisterectomia em felinos. Entretanto, a diferença significativa entre grupo placebo e grupo tratado com vedaprofeno e tramadol até as 56h de pós-operatório, pela avaliação da ECV e até as 72h pela EAV, demonstrou que benefícios são alcançados quando a analgesia é prolongada por um período de 72h de pós-operatório.

As gatas do GT que receberam analgesia de resgate à 1h de pós-operatório, apresentaram altos escores de dor e importantes alterações comportamentais, semelhantes às aquelas exibidas pelos animais do GP, e desenvolveram sensibilização periférica e central. Estas gatas, também alcançaram as mais altas concentrações de cortisol do grupo (218 e 220 nmol/L), atingindo a média do GP (220 nmol/L). O animal que apresentou escore de dor de 20 pontos, à 1h de pós-operatório, manteve escores maiores que a média do grupo até o 7º dia de pós-operatório. Desta forma, dos 20 animais que receberam tramadol (isolado ou associado ao vedaprofeno), 10% não apresentaram resposta positiva, com escore de dor e concentração de cortisol semelhantes ao grupo placebo. Pode-se inferir que o fato dos animais pertencerem ao grupo tramadol isolado ocorreu pelo acaso, devido ao pequeno número da amostra.

A resposta individual dos felinos aos opióides é extremamente variável e determinada geneticamente (ROBERTSON, 2006). Esta variabilidade interindividual aos opióides também é observada na espécie humana (KLEPSTAD et al., 2005). Presume-se que ocorra nos felinos, uma

variabilidade interindividual na eficácia analgésica do tramadol. Nesta espécie já foi observada variabilidade individual com o uso de buprenorfina (LASCELLES & WATERMAN, 1997), butorfanol (LASCELLES & ROBERTSON, 2004) e na produção do metabólito morfina-6-glicuronídeo (M6G), que apresenta alta potência analgésica (TAYLOR et al., 2001).

O metabólito *O*-desmetil-tramadol M1 (+) é o responsável pelo efeito analgésico opióide do tramadol, e apresenta afinidade de 200 a 300 vezes maior pelos receptores OP3 que o racêmico (GROND & SABLITZKI, 2004). A *O*-desmetilação do tramadol, para formação do metabólito M1 (+), é dependente da enzima esparteína oxigenase (CYP2D6), que faz parte do sistema citocromo P450 (STAMER et al., 2003). O polimorfismo genético da CYP2D6 já tem sido bem documentado no homem e se observa uma variabilidade interétnica (SAMER et al., 2005). Indivíduos deficientes nesta enzima (“pobres metabolizadores”) apresentam redução no efeito analgésico do tramadol quando comparados a indivíduos “extensivos metabolizadores” (SCOTT & PERRY, 2000). O polimorfismo genético da enzima CYP2D6 tem impacto no efeito analgésico do tramadol e deve ser considerado se pacientes não respondem adequadamente a este (STAMER et al., 2003).

Foi observada uma produção limitada de M1 (+) em cães da raça beagle (WU et al., 2001; KUKANICH & PAPICH, 2004), mas não se sabe, se esta produção limitada de M1 (+), que pode tornar o tramadol menos efetivo no cão do que no homem, ocorra em cães de outras raças, visto que, o tramadol se mostrou tão efetivo quanto à morfina para analgesia pós-operatória de ovariosalpingohisterectomia (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003).

Na espécie felina não se têm dados de farmacocinética do tramadol e nem relacionados à produção de seus metabólitos, contudo, a ação do tramadol em receptores OP3 e, conseqüentemente a formação de M1 (+), é sugerida, nesta espécie, pelo estudo de Teppema et al. (2003), que observaram a reversão pela naloxona de depressão respiratória dose-dependente produzida pelo tramadol. Além disso, 60% dos animais tratados com tramadol apresentaram euforia, e este efeito, segundo Papich (2000) é característico de opióides que são agonistas de receptores OP3. Desta forma, supomos que os felinos apresentem produção adequada de M1 (+), mas assim

como o homem e os cães estejam sujeitos à variabilidade individual na magnitude de tal produção.

Mesmo que concentrações adequadas de M1 (+) sejam produzidas, existem outros fatores que podem provocar variabilidade interindividual e estarem relacionados com a falta de efeito analgésico efetivo com o uso de opióides. Segundo Robertson (2005), apesar de ocorrer variação na resposta analgésica aos opióides nos felinos, o que sugere que eles também expressem variabilidade genética, a morfologia e o seqüenciamento dos receptores opióides não têm sido amplamente estudados em comparação com as outras espécies. Para Ross et al. (2005), a modificação na densidade do receptor opióide OP3, devido a alterações no gene que expressa o receptor, produz alteração na resposta nociceptiva, pois afeta a afinidade de ligação do receptor OP3 aos diferentes opióides.

Também foi observada uma variabilidade individual de resposta à administração de morfina, pois 30% dos animais do GP e 10% do GV, não diminuíram os seus escores de dor para abaixo do limiar (11 pontos) após a 1ª dose de morfina. Estes animais que não apresentaram resposta satisfatória com o uso da morfina exibiram, dentro de cada grupo, os maiores escores de dor. Já foi observado em ratos, que existe uma correlação negativa entre sensibilidade nociceptiva e subsequente analgesia pela morfina (MOGIL, 1999). Como após a 2ª dose de morfina (3h após a 1ª), a maioria dos animais diminuiu seus escores, estes resultados concordam Woolf & Chong (1993), que após o estabelecimento da sensibilização central são necessárias doses altas de morfina para suprimi-la.

Por outro lado, a conversão da morfina no metabólito morfina-6-glicuronídeo (M6G), que apresenta alta potência analgésica, é dependente da enzima UDP-glicuroniltransferase 2B7 (UGT2B7), e a maior ou menor produção deste metabólito pode alterar a eficácia da resposta à morfina (KLEPSTAD et al., 2005). No estudo de Taylor et al. (2001) somente 27% dos gatos avaliados produziram M6G, e Davis & Donelly (1968) apud Taylor et al. (2001) observaram a falta ou a deficiência parcial de UDPG transferase no gato. No homem, as alterações genéticas no gene OPRM1, que codifica o receptor OP3, e do gene de resistência múltipla aos fármacos (MDR1), que codifica a P-glicoproteína (transportador de membrana) também estão

relacionados com a variabilidade individual de resposta à morfina (KLEPSTAD et al., 2005; SAMER et al., 2005).

As alterações de comportamento como disforia e excitação, observadas com o uso de opióides são mediadas por receptor- σ e estão relacionadas com excesso de dosagem (EVANS, 1994; PAPICH, 2000). Concordando com tais autores, os animais que se tornaram disfóricos haviam recebido dose alta de morfina ou a associação de morfina com o tramadol. Dos seis animais que ficaram disfóricos, dois pertenciam ao grupo placebo e receberam dose de 0,5 mg/kg de morfina com intervalo de 3h e dois animais pertenciam ao grupo tramadol e foram resgatados com morfina. Os outros dois animais (GP) apresentaram um breve período de disforia após resgate com morfina, mas seguido de euforia.

A excitação e a disforia são efeitos que podem ser observados com a administração de opióides, sendo os gatos mais susceptíveis quando comparados aos cães e ao homem. A explicação para esta maior sensibilidade desta espécie está provavelmente relacionada com a distribuição dos receptores opióides em certas regiões do cérebro, sendo independente da farmacocinética do fármaco. A distribuição de receptores opióides no cérebro de animais que se tornam sedados após administração de opióides, como os caninos, é maior do que no cérebro de animais que são mais susceptíveis à excitação, como felinos e eqüinos (PAPICH, 2000).

Após administração de opióides, euforia é a alteração comportamental mais comum em gatos (ROBERTSON & TAYLOR, 2004b), e foi observada em 40% dos animais que receberam morfina e 60% dos que receberam tramadol. A magnitude da euforia promovida pelo uso do tramadol foi diminuindo com as administrações repetidas do fármaco (a cada 8h por 72h). Mollenhoff et al. (2005) observaram desenvolvimento de excitação após administração de buprenorfina e levometadona em felinos, e concordando com o presente estudo, o uso regular (a cada 8h por 5 dias) diminuiu os sintomas de tais alterações, o que indica, segundo tais autores, que tolerância é desenvolvida rapidamente após administração de opióide.

Não foi observada sedação em nenhum dos grupos avaliados, o que confirma Papich (2000) de que gatos comumente não se tornam sedados após

administração de opióides, exceto quando combinados com tranqüilizantes, tais como, acepromazina.

A faixa de temperatura retal normal em gatos é de 37,8 a 39,2°C (MUIR et al., 2000). Niedfeldt & Robertson (2006) consideram hipertermia valores acima de 40,0°C. O uso do tramadol isolado ou associado ao vedaprofeno produziu aumento significativo da temperatura retal, na média de 0,75°C, das 2h até as 12h de pós-operatório e foi observada correlação baixa com o aumento da temperatura ambiente. O uso do tramadol associado ao vedaprofeno atingiu $39,4 \pm 0,6^\circ\text{C}$ às 4h e o tramadol isolado $39,4 \pm 0,4^\circ\text{C}$ às 6h de pós-operatório. O uso de morfina no GP e GV também elevou a temperatura retal dos animais em média 0,75°C das 4h até as 12h de pós-operatório, atingindo no GP, às 6h, $39,0^\circ\text{C} \pm 0,6$ e no GV, às 8h, $39,2^\circ\text{C} \pm 0,4$.

Gatos podem desenvolver hipertermia após administração de opióides agonistas OP3 (WAGNER, 2002) e embora tal fenômeno pareça ser dose-dependente, doses clínicas podem também resultar em elevação da temperatura corporal (ROBERTSON, 2005). Em felinos, doses altas de morfina (CLARK & CUMBY, 1978) e de meperidina (BOOTH & RANKIN, 1954 apud ROBERTSON & TAYLOR, 2004b) produziram hipertermia. Também há relatos que infusão de alfentanil (ILKIW et al., 1997), adesivos de fentanil (GLERUM et al., 2001; GELLASCH et al., 2002) e hidromorfona (NIEDFELDT & ROBERTSON, 2006; POSNER et al., 2007) promovam aumento da temperatura corporal em felinos.

A administração do vedaprofeno associado ao tramadol não preveniu a elevação da temperatura, concordando com Niedfeldt & Robertson (2006) que sugerem que não há um componente pirogênico associado a tal aumento. Em estudo em ratos, Cox et al. (1976), concluíram que a hipertermia produzida pela morfina é devido à ação em centros termoreguladores no hipotálamo e segundo Clark & Cumby (1978), o efeito da morfina, agonista OP3, na temperatura corporal em felinos é prevenida ou revertida pela naloxona.

Segundo Niedfeldt & Robertson (2006) a administração de acepromazina, que promove vasodilatação e perda de calor, o uso de ventiladores e aplicações de compressas geladas e álcool, além do uso de naloxona, são os tratamentos utilizados no intuito de diminuir a temperatura corporal de felinos tratados com opióides. Neste estudo, não foi realizado

nenhum tipo de intervenção para redução da temperatura, porque os animais não chegaram a atingir valores acima de 40°C e, apesar do uso regular do tramadol por 72h, não ocorreu manutenção de aumento significativo além das 12h de pós-operatório, observando, que da mesma forma que a euforia, a grandeza da alteração diminuiu com a administração repetida do fármaco.

Diferentemente de outras espécies, os opióides em gatos causam midríase (ROBERTSON & TAYLOR, 2004b; ROBERTSON, 2005). Confirmando tais autores, foi observado midríase com o uso de tramadol isolado ou associado ao vedaprofeno, na faixa de 40 a 80% dos animais nas primeiras 12h de administração do fármaco, e na média de 40% das 24h até as 56h de pós-operatório. Também foi observado desenvolvimento de midríase nos animais do GP e GV que foram resgatados com morfina.

No GP, nas primeiras 12h de pós-operatório ocorreu um maior número de defecações, seguido, no 2º dia de pós por uma diminuição. A morfina utilizada como fármaco de resgate analgésico pode estar relacionada com esta alteração, pois após administração de opióides agonistas OP3 pode-se observar um período de hipermotilidade gastrointestinal, seguida de um período de estase (LASCELLES, 2002) associado a aumento do tônus da musculatura lisa e esfíncteres, com conseqüente efeito constipante (NOLAN, 2000; PAPICH, 2000). Os animais do GV e GT, que foram resgatados com morfina, não apresentaram aumento no número de defecações, mas diminuição até o 2º dia de pós-operatório. Nos animais do GVT e GT, que não foram resgatados com morfina, não foram observadas alterações no número de defecações diárias em relação ao período pré-operatório, confirmando Grond & Sablotzki (2004) que o tramadol, em contraste com outros agonistas OP3, como a morfina, apresenta pequena ação no trânsito gastrointestinal.

A morfina e outros opióides induzem vômito por ativarem centros do vômito na zona quimiorreceptora do gatilho, provavelmente, devido à ação em receptores OP3 (EVANS, 1994). São comumente observados salivação, náusea e vômito após administração de morfina e hidromorfona na premedicação de gatos sem dor (ROBERTSON & TAYLOR, 2004b), entretanto, são raramente induzidos no período pós-operatório (LAMONT, 2002). A via de administração parece estar relacionada com a taxa de incidência, pois vômito após hidromorfona pela via subcutânea é mais

freqüente que pela via intravenosa ou intramuscular (ROBERTSON, 2005). Pode-se supor que a dose alta de morfina (0,5 mg/kg), via intramuscular, possa estar relacionada com maior incidência de vômito em felinos. Visto que, discordando de Lamont (2002) e Robertson (2005), as gatas com dor no período pós-operatório e que foram resgatadas com morfina, vomitaram logo após administração desta (90% dos animais do GP e 100% do GV), exceto os animais do GT que apresentaram somente náusea (20%).

O uso do tramadol, pela via subcutânea, isolado ou associado ao vedaprofeno não induziu náusea nem vômito nas gatas avaliadas. Náusea apenas foi observada nas gatas que receberam tramadol e foram resgatadas com morfina. Tal resultado contrasta com o que é observado no homem, pois segundo Scott & Perry (2000) e Grond & Sablotzki (2004) náusea e vômito estão entre os efeitos adversos mais freqüentes com o uso do tramadol, e a incidência é significativamente maior com a administração parenteral comparada à oral.

Em todos os grupos ocorreu aumento no número de micções até as 72h de pós-operatório em relação ao período pré-operatório. Presume-se que este aumento se deva a constante reposição de fluidos após cada colheita de sangue durante este período, pois o maior aumento no número de micções ocorreu nas primeiras 12h de pós-operatório, justamente quando foi realizado um maior número de colheitas. O GP apresentou menor aumento no número de micções nas primeiras 12h de pós-operatório, comparado aos demais grupos, e pode-se inferir que o responsável por tal fato tenha sido: (1) o resgate analgésico, pois a morfina está relacionada à liberação de hormônio antidiurético (WAGNER, 2002) e também altera mecanismos na bexiga, tais como, aumento na capacidade desta e inibição do reflexo de esvaziamento (PASCOE, 2000) (2) resposta de estresse a cirurgia mais vigorosa, conseqüentemente, maior liberação de hormônio antidiurético e aldosterona (DESBOROUGH, 2006) (3) menor movimentação do animal em virtude da dor, acarretou em menor número de micções durante o dia.

Os efeitos adversos oriundos do uso de AINEs incluem alterações gastrintestinais, disfunções renais e hemorragia causada pela inibição da agregação plaquetária (PADDLEFORD, 1999). Estes efeitos tóxicos estão principalmente relacionados com a inibição das prostaglandinas produzidas

pela COX-1 (JONES & BUDSBERG, 2000), portanto, a seletividade COX-2 do vedaprofeno (HELLOT et al., 2001) pode contribuir para menor produção de tais efeitos.

Com o uso de vedaprofeno em cães a incidência de alterações gastrintestinais é baixa, em administrações de curto (3 dias) (HORSPOOL & VAN LAAR, 2000) e longo prazo (30 a 56 dias) (BERGMAN et al., 1997; GUÉRIOS et al., 2002; NELL et al., 2002). Entretanto, como os felinos apresentam menor capacidade de glicuronização hepática, são mais susceptíveis aos efeitos tóxicos dos AINEs, particularmente dos compostos fenólicos (ROBERSTON & TAYLOR, 2004b). A administração de três doses consecutivas com intervalo de 24h de vedaprofeno isolado ou associado ao tramadol, foi bem tolerada pelos animais, pois não foram observadas alterações gastrintestinais nas gatas avaliadas, sendo que estas apenas vomitaram logo após a administração de morfina. Nos estudos de Horspool et al. (2001) e Lopez et al. (2007) o uso de vedaprofeno por 3 ou 5 dias, também foi bem tolerado pelos felinos, pois foram observados somente efeitos gastrintestinais pequenos e transitórios, como vômito e diarreia, e a incidência foi baixa (3 a 4% dos animais avaliados) e menor que a do grupo placebo (5 a 6%).

O uso de vedaprofeno, tramadol ou sua associação não induziu alterações significativas nas enzimas hepáticas ALT, FA e GGT, avaliadas no período pré-operatório e no 7º dia de pós-operatório, portanto, tais fármacos não foram relacionados com hepatotoxicidade. Também não foram observadas alterações na concentração sérica de uréia e creatinina, o que pode sugerir que estes fármacos preservem a função renal. A concentração sanguínea de creatinina e uréia ou nitrogênio uréico têm sido os testes utilizados para avaliação da função renal em felinos tratados com AINEs como carprofeno (LASCELLES et al., 1995; BALMER et al., 1998; PARTON et al., 2000; SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2002; MOLLENHOFF et al., 2005; TOBIAS et al., 2006), meloxicam (SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2002; CARROLL et al., 2005) e cetoprofeno (TOBIAS et al., 2006). Entretanto, tais indicadores apresentam baixa sensibilidade, pois segundo Dibartola (2000) é necessária uma perda da função renal maior que 75% para que alterações sanguíneas de uréia e creatinina sejam observadas em gatos.

Por outro lado, em cães, para avaliação da função renal após uso de cetoprofeno (FORSYTH et al., 2000) carprofeno (FORSYTH et al., 2000; BOSTROM et al., 2002; CRANDELL et al., 2004) e meloxicam (CRANDELL et al., 2004; BOSTROM et al., 2006) já estão sendo utilizados testes mais específicos de avaliação, como o clearance de creatinina e a taxa de filtração glomerular.

Os AINEs por inibirem a ciclooxygenase plaquetária levam à redução na síntese de TXA_2 , que é um potente agente agregante e vasoconstritor, conseqüentemente, podem inibir a função plaquetária (DORDONI et al., 1994). A aspirina inibe irreversivelmente a COX, entretanto, os demais AINEs produzem uma inibição reversível da enzima, sendo a duração de inibição da síntese de TXA_2 dependente da metabolização do fármaco (SCHAFFER, 1999).

No homem, o cetoprofeno, ceterolac, diclofenaco (DORDONI et al., 1994; NIEMI et al., 1997) e o naproxeno (LEESE et al., 2000) inibiram a função plaquetária, por outro lado, como as plaquetas não produzem COX-2, somente COX-1 (POWER, 2006), os inibidores preferenciais da COX-2, meloxicam (RINDER et al., 2002), ou seletivos COX-2, como o celecoxibe (LEESE et al., 2000) e rofecoxibe (SILVERMAN et al., 2003), não aumentaram o tempo de sangramento *in vivo*, nem inibiram a agregação plaquetária *in vitro*. Entretanto, tem sido levantada a possibilidade dos COX-2 seletivos produzirem tendência à trombose, visto que, inibem a produção de prostaciclina endoteliais relacionadas à ação anti-agregante (POWER, 2006). Resultados de tromboelastograma de cães tratados com deracoxibe revelaram alterações compatíveis com hipercoagulabilidade, e variação interindividual foi observada (BRAINARD et al., 2007).

O meloxicam (MATHEWS et al., 2001; FRESNO et al., 2005) e o firocoxibe (STEAGALL et al., 2007) não têm sido relacionados às alterações no tempo de sangramento *in vivo*, nem na agregação plaquetária *in vitro*, em cães. Já nas avaliações do cetoprofeno (GRISNEAUX et al., 1999; CRUZ et al., 2000; MATHEWS et al., 2001) e do carprofeno (CRUZ et al., 2000; HICKFORD et al., 2001; BRAINARD et al., 2007) foram observadas conclusões divergentes. Nos felinos, o meloxicam não alterou o tempo de sangramento *in vivo* (CARROL et al., 2005).

O vedaprofeno apresentou uma IC_{50} COX-1/COX-2 de 9,6 em caninos (HELLOT et al., 2001), mas manifestou seletividade em favor de COX-1, em eqüinos (LEES et al., 1999). Em felinos, o uso do vedaprofeno isolado ou associado ao tramadol não alterou o tempo de sangramento *in vivo*, nem inibiu a agregação plaquetária frente à 10 μ M ADP *in vitro*. Além disso, os valores de agregação observados no GV e GVT não diferiram do grupo placebo em nenhum dos tempos avaliados. Tais resultados podem apenas sugerir, que como nos cães, na espécie felina, o vedaprofeno apresente preferência pela COX-2. Também não foram observadas alterações na hemostasia primária, avaliada pelos parâmetros acima citados, com o uso do tramadol isolado. Na literatura consultada não foi mencionada relação entre tramadol e alteração na função plaquetária.

Vários agentes agregantes como adenosina difosfato (ADP), colágeno, adrenalina (ADR), trombina e ácido araquidônico (AA) têm sido utilizados na prova de agregação plaquetária (BERNARDI & MOREIRA, 2004). Optou-se pela ADP, já que esta é comumente utilizada no homem (DORDONI et al., 1994; NIEMI et al., 1997; RINDER et al., 2002; SILVERMAN et al., 2003) e no cão (HICKFORD et al., 2001; FRESNO et al., 2005; STEAGALL et al., 2007; BRAINARD et al., 2007), para monitorar a interferência de diferentes AINEs na função plaquetária.

Ao expor as plaquetas à ADP, esta se une aos receptores específicos na membrana plaquetária, causando ativação da plaqueta e resultando na liberação do ácido araquidônico dos fosfolipídeos da membrana através das fosfolipases e na metabolização a TXA_2 , com conseqüente contração e liberação do conteúdo plaquetário ao meio (KANAYAMA, 2003). No homem, a concentração utilizada de ADP varia de 2 a 10 μ M (DORDONI et al., 1994; NIEMI et al., 1997; RINDER et al., 2002; SILVERMAN et al., 2003) e nos estudos em cães, de 5 a 20 μ M (HICKFORD et al., 2001; BRAINARD et al., 2007). Entretanto, a concentração de ADP empregada para indução de agregação plaquetária irreversível em felinos varia amplamente, de 1 a 100 μ M (HELENSKI & ROSS, 1987), 0,61 a 1,25 μ M (WELLES et al., 1994), 2,0 μ M (BEHREND et al., 1996), 50 μ M (SAKER et al., 1998) e 5 a 10 μ M (HOGAN et al., 2004). Utilizou-se a adenosina difosfato em concentração de 10 μ M, que na

literatura consultada é a concentração máxima utilizada em estudos no homem, e a média em estudos no cão. Como foi testada uma concentração fixa, não foi avaliado se diferentes concentrações de ADP modificariam a resposta dos fármacos.

As plaquetas, ao serem estimuladas com ADP, fornecem uma curva de agregação plaquetária bifásica, sendo a 1ª onda (agregação primária ou reversível) relacionada à formação de pontes de fibrinogênio entre as plaquetas, e a 2ª onda (agregação secundária ou irreversível) correspondente à secreção do conteúdo dos grânulos e dependente da formação de endoperóxidos e tromboxana A₂ a partir do ácido araquidônico. As curvas de agregação bifásicas são obtidas com concentrações baixas de ADP, já com a utilização de alta concentração de ADP, não é possível distinguir a 1ª da 2ª onda, ocorrendo a integração e, conseqüentemente, formação da curva de agregação monofásica (BERNARDI & MOREIRA, 2004). Foram observadas curvas monofásicas de agregação, desta forma, pode-se concordar com Welles et al. (1994), que a concentração de 10 µM de ADP é alta para produção de agregação plaquetária irreversível em felinos.

A agregação plaquetária foi realizada no período pré-operatório (valor basal) e em três tempos no pós-operatório (4, 28 e 52h), aproximadamente 6h após administração do AINE. No primeiro dia de pós-operatório como nove animais do GP e GV e 4 do GT receberam morfina como fármaco analgésico de resgate nas duas horas anteriores a realização do teste, a avaliação da agregação pode ter sido comprometida nestes grupos, pois existe a possibilidade de interferência da morfina na função plaquetária. Segundo Hsiao et al. (2003), no homem, a morfina potencializa a agregação plaquetária *in vitro* induzida por um agonista, por ativar adrenoreceptores α_2 e mobilizar Ca⁺⁺ intracelular. Não foi observada diferença significativa na agregação plaquetária, neste tempo, com a presença da morfina, em relação aos demais tempos avaliados em nenhum dos grupos.

Em todos os grupos avaliados o número de plaquetas no sangue permaneceu próximo ao limite inferior dos valores normais para a espécie (300.000 a 800.000/µL), segundo Garcia-Navarro & Pachaly (1994). Concordando com Helenski & Ross (1987) que relatam que a magnitude da

agregação plaquetária em resposta à ADP não é influenciada pelo número de plaquetas, não foi observada correlação positiva significativa entre a porcentagem de agregação plaquetária e contagem de plaquetas no sangue e no plasma rico em plaquetas.

Embora haja relatos de colheita de sangue para o teste de agregação plaquetária, em gatos, por venopunção direta da jugular (HELENSKI & ROSS, 1987; BEHREND et al., 1996), tal técnica não foi utilizada porque se observou que a contenção do animal e conseqüente excitação levam a formação de coágulos nas amostras, tornando-as impróprias para estudos de hemostasia. Segundo Welles et al. (1994) a formação de coágulos é devido a liberação de epinefrina que aumenta a responsividade das plaquetas aos agentes agregantes. Além disso, sabe-se que existem diferenças entre as espécies em relação à atividade plaquetária, sendo as plaquetas da espécie felina intrinsecamente mais reativas que a de outras espécies (BEHREND et al., 1996).

Segundo Hogan et al. (2004), para colheita de sangue em estudos de agregação plaquetária a anestesia dos felinos é essencial, porque proporciona uma venopunção atraumática que minimiza a ativação plaquetária. Desta forma, as colheitas de sangue foram realizadas por meio de cateter previamente inserido na jugular, e na inviabilidade deste, às 52h de pós-operatório, as gatas foram anestesiadas com doses baixas de cetamina e acepromazina, para realização de venopunção direta da veia jugular. Tais fármacos são utilizados na contenção química para colheita de sangue nos estudos de agregação plaquetária em felinos (GREENE, 1985; WELLES et al., 1993; 1994) e não se tem observado interferência nos resultados, o que concorda com este estudo. Como às 56h de pós-operatório os animais que haviam sido anestesiados estavam completamente recuperados, não ocorreu interferência com a avaliação da dor.

O tempo de sangramento é o teste *in vivo* mais comumente utilizado para avaliar anormalidades na função plaquetária, e pode apresentar-se prolongado tratando-se do bloqueio da COX produzido por AINEs convencionais ou aspirina (SCHAFER, 1999). Segundo Peterson et al. (1998) o tempo de sangramento pode não ser um teste confiável para prever o risco de sangramento associado com o uso de AINEs.

O tempo de sangramento foi realizado na face externa da orelha, diferindo de estudos em felinos (CARROLL et al., 2005) e caninos (MATHEWS et al., 2001; FRESNO et al., 2005) que utilizaram a mucosa oral. Entretanto, observou-se um tempo de sangramento médio de 60 a 70 seg, o que confirma os valores de Carroll et al. (2005) da mucosa oral de felinos.

O comportamento dos felinos, a variabilidade interindividual na habilidade de reconhecimento da dor e a falta de uma escala de avaliação validada para os gatos contribuem para a dificuldade na avaliação e conseqüente subestimação da dor nesta espécie. A diminuição do limiar de resgate analgésico, a partir do uso das escalas disponíveis, é uma alternativa para amenizar o impacto da subestimação da dor. Desta forma, neste estudo, com a utilização de menor limiar para a administração de analgesia de resgate, um maior número de animais se beneficiaram com terapia analgésica no pós-operatório.

Apesar do conceito de *analgesia multimodal ou balanceada* ser relativamente antigo, da década de 90, o uso da técnica multimodal, no tratamento analgésico pós-operatório na espécie felina, até o momento, não tinha sido investigado, nem comprovado cientificamente. Os resultados obtidos com a associação de tramadol e vedaprofeno no controle da dor após ovariossalpingohisterectomia nos felinos, demonstraram a superioridade da analgesia multimodal quando comparada à técnica unimodal. A supremacia da técnica multimodal, além de ter sido observada clinicamente, pelos menores escores de dor e falta de necessidade de analgesia de resgate, foi também confirmada por baixas concentrações de cortisol. Os animais que receberam a associação dos fármacos se beneficiaram do tratamento analgésico até as 72hs de pós-operatório, demonstrando que adicionalmente ao uso da analgesia balanceada, a administração preventiva, ou seja, no período pré-operatório e por tempo prolongado no pós-operatório, é essencial para eficiente prevenção da sensibilização central.

Em conclusão para que ocorra progresso no alívio da dor nos felinos é necessário que métodos de avaliação espécie-específicos sejam aperfeiçoados e que a terapia analgésica seja direcionada para administração de técnicas multimodais de forma preventiva.

7. CONCLUSÕES

Nas condições em que este estudo foi realizado, pode-se concluir que:

1. A associação de vedaprofeno e tramadol produz analgesia pós-operatória mais eficiente que o uso destes fármacos isolados e previne o desenvolvimento de hiperalgesia primária e secundária.
2. A terapia analgésica após ovariosalpingohisterectomia em felinos deve ser realizada por 72h de pós-operatório.
3. A concentração sérica de cortisol é o melhor indicador objetivo de dor pós-operatória.
4. O vedaprofeno, tramadol ou sua associação não produzem alterações nos sistemas hemostático, renal e digestório.
5. O tramadol isolado ou associado ao vedaprofeno pode produzir euforia e associado à morfina, disforia.
6. O vedaprofeno, tramadol ou sua associação não interferem na cicatrização da ferida cirúrgica.

8. REFERÊNCIAS⁵⁰

AL-GIZAWIY, M.M.; RUDÉ, E.P. Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.31, p.164-174, 2004.

ALMEIDA, T.I. **Avaliação do emprego de vedaprofeno em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos**. 2002. 97p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

ANSAH, O.B.; VAINIO, O.; HELLSTEN, C.; RAEKALLIO, M. Postoperative pain control in cats: clinical trials with medetomidine and butorphanol. **Vet. Surg.**, v.31, p.99–103, 2002.

BALMER, T.V.; IRVINE, D.; JONES, R.S.; ROBERTS, M.J.; SLINGSBY, L.; TAYLOR, P.M.; WATERMAN, A.E.; WATERS, C. Comparison of carprofen and pethidine as postoperative analgesic in the cat. **J. Small Anim. Pract.**, v.39, p.158-164, 1998.

BAMIGBADE, T.A.; DAVIDSON, C.; LANGFORD, R.M.; STAMFORD, J.A. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. **Br. J. Anaesth.**, v.79, n.3, p.352-356, 1997.

BEHREND, E.N.; GRAUER, G.F.; GRECO, D.S.; ROSE, B.J.; THRALL, M.A.H. Comparison of the effects of diltiazem and aspirin on platelet aggregation in cats. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v.32, p.11-18, 1996.

BERGMAN, J.G.H.E.; VAN LAAR, P. Field trials with vedaprofen, a new non-steroidal anti-inflammatory drug. **Vet. Q.**, v.18, p.s20, 1996.

BERGMAN, J.G.H.E.; VAN LAAR, P.; HOEIJMAKERS, M. Clinical efficacy of vedaprofen in dogs suffering from disorders of the musculoskeletal system. **Vet. Q.**, v.19, p.s28-s29, 1997.

BERGMAN, J.; VAN LAAR, P.; WOOD, G.N. A clinical study to compare the efficacy of vedaprofen and meloxicam in providing pain relief to dogs with chronic musculoskeletal disorders. **Intervet International**, 1998. Disponível em: <<http://www.intervet.com/publications/>>. Acesso em: 11 out. 2003.

BERNARDI, P.S.M.; MOREIRA, H.W. Análise dos traçados de ondas da agregação plaquetária em pacientes com doenças cardiovasculares em uso do ácido acetil salicílico comparados a doadores de sangue. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.26, n.4, p.239-244, 2004.

⁵⁰ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação – Referências – Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 22p.

BIOSIS. **Serial sources for the BIOSIS preview database**. Philadelphia, 1996. 468p.

BOSTROM, I.M.; NYMAN, G.C.; LORD, P.E.; HAGGSTROM, J.; JONES, B.E.; BOHLIN, H.P. Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. **Am. J. Vet. Res.**, v.63, n.5, p.712-721, 2002.

BOSTROM, I.M.; NYMAN, G.; HOPPE, A.; LORD, P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.33, n.1, p.62-69, 2006.

BRAINARD, B.M.; MEREDITH, C.P.; CALLAN, M.B.; BUDSBERG, S.C.; SHOFR, F.S.; DRIESSEN, B.; OTTO, C.M. Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.68, n.3, p.251-257, 2007.

BRENNAN, T.J.; KEHLET, H.K. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain. **Anesthesiology**, v.102, n.4, p.681-683, 2005.

BUDSBERG, S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management**. Missouri: Mosby, 2002. p.184–198.

CAMBRIDGE, A.J.; TOBIAS, K.M.; NEWBERRY, R.C.; SARKAR, D.K. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.217, n.5, p.685–690, 2000.

CARROLL, G.L.; SIMONSON, S.M. Recent developments in nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v.41, p.347-354, 2005.

CARROLL, G.L.; HOWE, L.B.; PETERSON, K.D. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.226, n.6, p.913–919, 2005.

CARVALHO, W.A.; LEMÔNICA L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v.48, n.2, p.137–158, 1998.

CASHMAN, J.N. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. **Drugs**, v.52, suppl.5, p.13-23, 1996.

CLARK, W.G.; CUMBY, H.R. Hyperthermic responses to central and peripheral injections of morphine sulphate in the cat. **Br. J. Pharmacol.**, v.63, n.1, p.63-71, 1978.

CONCEIÇÃO, M.J. Analgesia preemptiva. In: MANICA, J.T. et al. **Anestesiologia: princípios e técnicas**. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p.775–779.

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. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.210, n.11, p.1619-1622, 1997.

COSTIGAN, M.; WOOLF, C.J. Pain: molecular mechanisms. **J. Pain**, v.1, n.3, suppl.1, p.35-44, 2000.

COX, B.; CHESAREK, W.; LOMAX, P. Morphine hyperthermia in the rat: an action on the central thermostats. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 36, n.1, p.33-39, 1976.

CRANDELL, D.E.; MATHEWS, K.A.; DYSON, D.H. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. **Am. J. Vet. Res.**, v.65, n.10, p.1384-1390, 2004.

CRUZ, M.L.; LUNA, S.P.L.; JUNIOR, J.R.S.; IAMAGUTI, P.; CROCCI, A.; TAKAHIRA, R.K. Efeitos do flunixin, ketoprofeno, carprofeno, buprenorfina e placebo para analgesia pós-operatória em cães submetidos à osteossíntese de fêmur. **Hora Vet.**, v.114, p.19-25, 2000.

DAHL, J.B.; MOINICHE, S. Preemptive analgesia. **Br. Med. Bull.**, v.71, p.13-27, 2004.

DAYER, P.; DESMEULES, J.; COLLART, L. Pharmacologie du tramadol. **Drugs**, v.53, suppl.2, p.18-24, 1997.

DESBOROUGH, J.P. The stress response to trauma and surgery. **Br. J. Anaesth.**, v.85, p.109-117, 2000.

DESBOROUGH, J.P. Physiologic responses to surgery and trauma. In: HEMMINGS JR., H.C.; HOPKINS, P.M. **Foundations of anesthesia: basic sciences for clinical practice**. 2.ed. Philadelphia: Mosby, 2006. p.867-873.

DESMEULES, J.A.; PIGUET, V.; COLLART, L.; DAYER, P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v.41, n.1, p.7-12, 1996.

DIBARTOLA, S.P. Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Eds.). **Textbook of internal medicine**. 5.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p.1600-1624.

DIXON, M.J.; ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M. A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. **Res. Vet. Sci.**, v.72, p.205-210, 2002.

DIXON, M.J.; TAYLOR, P.M.; STEAGALL, P.V.M.; BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L. Development of a pressure threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. THE AUTUMM MEETING OF THE ASSOCIATION OF VETERINARY ANAESTHETISTS, 2005, Newmarket. **Proceedings...** Newmarket, 2005. p.76.

DOBBINS, S.; BROWN, N.O.; SHOFER, F.S. Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v.38, p.507–514, 2002.

DOBROMYLSKYJ, P.A.; FLECKNELL, P.A.; LASCELLES, B.D.; LIVINGSTON, A.; TAYLOR, P.; WATERMAN-PEARSON, A. Pain assessment. In: FLECKNELL, P.; WATERMAN-PEARSON, A. (Eds.). **Pain management in animals**. London: W.B. Saunders, 2000. p.53 –79.

DOHOO, S.E.; DOHOO, I.R. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by canadian veterinarians. **Can. Vet. J.**, v.37, p.546-551, 1996.

DORDONI, P.L.; VENTURA, M.D.; STEFANELLI, A.; IANNACE, E.; PAPARELLA, P.; ROCCA, B.; ACCORRA, F. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function. **Anaesthesia**, v.49, p.1046-1049, 1994.

DUQUE, J.C.; VALADÃO, C.A.A.; FARIAS, A.; ALMEIDA, R.M.; OLESKOVICZ, N. Pre-emptive epidural ketamine or S(+) ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. **Vet. Surg.**, v.33, p.361–367, 2004.

EMA – EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. Scientific discussion – CVMP/321/97. p.1-26, 2005. Disponível em:<<http://www.emea.eu.int/vetdocs/PDFs/EPAR/quadrisol/032197en6.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2006.

EUDRA – EUROPEAN UNION DRUG REGULATORY AUTHORITIES. Resumo das características do medicamento. p.1-16. Disponível em:<<http://dg3.eudra.org/F2/register/v005.htm>>. Acesso em: 13 set. 2003.

EVANS, R.J. Pharmacology. In: HALL, L.W.; TAYLOR, P.M. (Eds.). **Anesthesia of the cat**. London: W.B.Saunders, 1994. p.40-62.

FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.214, n.5, p.651-659, 1999.

FORSYTH, S.F.; GUILFORD, W.G.; PFEIFFER, D.U. Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery. **J. Small Anim. Pract.**, v.41, n.12, p.547-550, 2000.

FRESNO, L.; MOLL, J.; PENALBA, B.; ESPADA, Y.; ANDALUZ, A.; PRANDI, D.; GOPEGUI, R.R.; GARCIA, F. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **Vet. J.**, v.170, p.138-140, 2005.

GARCIA-NAVARRO, C.E.K.; PACHALY, J.R. Técnicas hematológicas. In: _____. **Manual de hematologia veterinária**. São Paulo: Varela, 1994. p.69-90.

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. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.227, n.12, p.1937-1944, 2005.

GELLASCH, K.L.; KRUSE-ELLIOTT, K.T.; OSMOND, C.S.; SHIH, A.N.C.; BJORLING, D.E. Comparison of transdermal administration of fentanyl versus intramuscular administration of butorphanol for analgesia after onychectomy in cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.220, n.7, p.1020-1024, 2002.

GIBSON, T.P. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. **Am. J. Med.**, v.101, suppl.1A, p.47-53, 1996.

GILRON, I.; MILNE, B.; HONG, M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. **Anesthesiology**, v.99, n.5, p.1198-1208, 2003.

GIRAUDEL, J.M.; DIQUELOU, A.; LAROUTE, V.; LEES, P.; TOUTAIN, P.L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of NSAIDs in a model of reversible inflammation in the cat. **Br. J. Pharmacol.**, v.146, n.5, p.642-653, 2005a.

GIRAUDEL, J.M.; TOUTAIN, P.L.; LEES, P. Development of in vitro assays for the evaluation of cyclooxygenase inhibitors and predicting selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.66, n.4, p.700-709, 2005b.

GLERUM, L.E.; EGGER, C.M.; ALLEN, S.W.; HAAG, M. Analgesic effect of the transdermal fentanyl patch during and after feline ovariohysterectomy. **Vet. Surg.**, v.30, p.351-358, 2001.

GONZALEZ, M.I.; FIELD, M.J.; BRAMWELL, S.; MCCLEARY, S.; SINGH, L. Ovariohysterectomy in the rat: a model of surgical pain for evaluation of preemptive analgesia? **Pain**, v.88, p.79-88, 2000.

GOZZANI, J.L. Analgesia pós-operatória. In: MANICA, J.T. et al. **Anestesiologia: princípios e técnicas**. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p.763-769.

GRAMKE, H.; PETRY J.J.J.; DURIEUX, M.E.; MUSTAKI, J.; VERCAUTEREN, M.; VERHEECKE, G.; MARCUS, M.A.E. Sublingual piroxicam for postoperative analgesia: preoperative versus postoperative administration: a randomized, double-blind study. **Anesth. Analg.**, v.102, p. 755-758, 2006.

GREENE, C.E. Effects of aspirin and propranolol on feline platelet aggregation. **Am. J. Vet. Res.**, v.46, n.9, p.1820-1823, 1985.

GRINT, N.J.; MURISON, P.J.; COE, R.J.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Assessment of the influence of surgical technique on postoperative pain and wound tenderness in cats following ovariohysterectomy. **J. Feline Med. Surg.**, v.8, p.15-21, 2006.

GRISNEAUX, E.; PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; BLAIS, D. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.215, n.8, p.1105-1110, 1999.

GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. **Clin Pharmacokinet.**, v.43, n.13, p.879-923, 2004.

GUÉRIOS, S.D.; SPREA, G.; DECONTO, I.; OKAR, R.G. Exame gastroscópico após administração oral de anti-inflamatórios não esteroidais em cães. **Arch. Vet. Sci.**, v.7, n.2, p.53-58, 2002.

GUERRA, C.C.C.; KANAYAMA, R.H.; ROSENFELD, L.G.M.; KUWABARA, R.A. **Agregação plaquetária**: estudo laboratorial. São Paulo: Centro de Hematologia de São Paulo, ?. 8p.

HANSEN, B.; HARDIE, E. Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983 – 1989). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.202, n.9, p.1485-1494, 1993.

HARDIE, E.M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: HELLEBREKERS, L.J. (Ed.). **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002. p.49–68.

HELENSKI, C.A.; ROSS, J.N. Platelet aggregation in feline cardiomyopathy. **J. Vet. Intern. Med.**, v.1, n.1, p.24-28, 1987.

HELLEBREKERS, L.J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: ____ (Ed.). **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002. p.69–79.

HELLOT, E.; MILTEAU, T.; PERTUY S.; LÓPEZ, S. *In vitro* inhibition of canine cyclooxygenase isoforms by vedaprofen (Quadrisol 5). **Inflamm. Res.**, v.50, suppl.3, p.209, 2001.

HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S. How I treat acute postsurgical pain in dogs and cats. **Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.**, v.20, n.2, p.140–153, 1998.

HELLYER, P.W. Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management**. Missouri: Mosby, 2002a. p.82–107.

HELLYER, P.W. Treatment of pain in dogs and cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.221, n.2, p.212-215, 2002b.

HICKFORD, F.H.; BARR, S.C.; ERB, H.N. Effect of carprofen on hemostatic variables in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.62, n.10, p.1642-1646, 2001.

HOEIJMAKERS, M.; COERT, A.; VAN HELDEN, H.; HORSPOOL, L.J.I. The pharmacokinetics of vedaprofen and its enantiomers in dogs after single and multiple dosing. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.28, p.305-312, 2005.

HOGAN, D.F.; ANDREWS, D.A.; TALBOTT, K.K.; GREEN, H.W.; WARD, M.P.; CALLOWAY, B.S. Evaluation of antiplatelet effects of ticlopidine in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.65, n.3, p.327-332, 2004.

HOLTON, L.L.; SCOTT, E.M.; NOLAN, A.M.; REID, J.; WELSH, E. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. **J. Small Anim. Pract.**, v.39, p.469-474, 1998a.

HOLTON, L.L.; SCOTT, E.M.; NOLAN, A.M.; REID, J.; WELSH, E.; FLAHERTY, D. Comparison of three methods used for assessment o pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.212, n.1, p.61-66, 1998b.

HOLTON, L.; REID, J.; SCOTT, E.M.; PAWSON, P.; NOLAN, A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. **Vet. Rec.**, v.148, p.525-531, 2001.

HORII, Y.; IKENAGA, M.; SHIMODA, M.; KOKUE, E. Pharmacokinetics of flunixin in the cat: enterohepatic circulation and active transport mechanism in the liver. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.27, p.65-69, 2004.

HORSPOOL, L.J.I.; VAN LAAR, P. The use of vedaprofen and tolfenamic acid in the treatment of acute musculoskeletal disorders in dogs. **Intervet International**, 2000. Disponível em: <<http://www.intervet.com/publications/>>. Acesso em: 11 out. 2003.

HORSPOOL, L.J.; HOEIJMAKERS, M.; VAN LAAR, P.; BERGMAN, J. The efficacy and safety of vedaprofen oral gel in postoperative pain management in cats. In: VOORJAARSDAGEN CONGRESS, 2001, Amsterdam. **Proceedings....** Amsterdam, 2001. p.161.

HSIAO, G.; SHEN, M.; FANG, C.; CHOU, D.; LIN, C.; CHEN, T.; SHEU, J. Morphine potentiated platelet aggregation in vitro and platelet plug formation in vivo experiments. **J. Biomed. Sci.**, v.10, p.292-301, 2003.

HUDSPITH, M.J.; SIDDALL, P.J.; MUNGLANI, R. Physiology of pain. In: HEMMINGS JR., H.C.; HOPKINS, P.M. **Foundations of anesthesia: basic sciences for clinical practice**. 2.ed. Philadelphia: Mosby, 2006. p.267–285.

IDE, S.; MINAMI, M.; ISHIHARA, K.; UHL, G.R.; SORA, I.; IKEDA, K. Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. **Neuropharmacology**, v.51, n.3, p.651-658, 2006.

ILKIW, J.E.; PASCOE, P.J.; FISHER, L.D. Effect of alfentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.58, n.11, p.1274-1279, 1997.

JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417p.

JONES, C.J.; BUDSBERG, S.C. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.217, n.5, p.721-728, 2000.

KATZ, J. Preemptive analgesia: evidence, current status and future directions. **Eur. J. Anaesthesiol.**, v.12, suppl.10, p.8-13, 1995.

KATZ, J.; MCCARTNEY, C.J.L. Current status of preemptive analgesia. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v.15, p.435-441, 2002.

KATZ, J.; COHEN, L.; SCHMID, R.; CHAN, V.W.S.; WOWK, A. Postoperative for preemptive analgesia and the prevention of central sensitization. **Anesthesiology**, v.98, p.1449-1460, 2003.

KAYSER, V.; BESSON, J.M.; GUILBAUD, G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. **Eur. J. Pharmacol.**, v.224, p.83-88, 1992.

KANAYAMA, R.H. **Agregação plaquetária: procedimento técnico**. São Paulo: Hospital Israelita Albert Einstein, 2003. 5p.

KAWAMATA, M.; WATANABE, H.; NISHIKAWA, K.; TAKAHASHI, T.; KOZUKA, Y.; KAWAMATA, T.; OMOTE, K.; NAMIKI, A. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. **Anesthesiology**, v.97, p.550-559, 2002.

KEHLET, H.; DAHL, J.B. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. **Anesth. Analg.**, v.77, p.1048-1056, 1993.

KELLY, D.J.; AHMAD, M.; BRULL, S.J. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. **Can. J. Anaesth.**, v.48, n.10, p.1000-1010, 2001a.

KELLY, D.J.; AHMAD, M.; BRULL, S.J. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. **Can. J. Anaesth.**, v.48, n.11, p.1091-1101, 2001b.

KHAN, K.N.; VENTURINI, C.M.; BUNCH, R.T.; BRASSARD, J.A.; KOKI, A.T.; TRUMP, B.F.; MAZIASZ, T.J.; ALDEN, C.L. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. **Toxicol. Pathol.**, v.26, n.5, p.612-620, 1998.

KISSIN, I. Preemptive analgesia: terminology and clinical relevance. **Anesth. Analg.**, v.79, p.809, 1994.

KISSIN, I. Preemptive analgesia: why its effect is not always obvious. **Anesthesiology**, v.84, n.5, p.1015-1019, 1996.

KISSIN, I. Preemptive analgesia. **Anesthesiology**, v.93, n.4, p.1138-1143, 2000.

KISSIN, I. Study design to demonstrate clinical value of preemptive analgesia: is the commonly used approach valid? **Reg. Anesth. Pain Med.**, v.27, n.3, p.242-244, 2002.

KLEPSTAD, P.; DALE, O.; SKORPEN, F.; BORCHGREVINK, P.C.; KAASA, S. Genetic variability and clinical efficacy of morphine. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v.49, p.902-908, 2005.

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dog. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.27, p.239-246, 2004.

KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v.52, n.4, p.498-512, 2002.

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A. Physiology of pain. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.30, n.4, p.703-728, 2000.

LAMONT, L.A. Feline perioperative pain management. **Vet. Clin. Small Anim.**, v.32, p.747-763, 2002.

LASCELLES, B.D.X.; CRIPPS, P.J.; MIRCHANDANI, S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. **J. Small Anim. Pract.**, v.36, p.535-541, 1995.

LASCELLES, D.; WATERMAN, A. Analgesia in cats. **In Pract.**, p.203-213, 1997.

LASCELLES, B.D.X.; CRIPPS, P.J.; JONES, A.; WATERMAN, A.E. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. **Pain**, v.73, p.461-471, 1997.

LASCELLES, B.D.X.; CRIPPS, P.J.; JONES, A.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Vet. Surg**, v.27, p.568–582, 1998.

LASCELLES, B.D.X.; CAPNER, C.A.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Current british veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. **Vet. Rec.**, v.145, p.601-604, 1999.

LASCELLES, B.D.X. Farmacologia clínica de agentes analgésicos. In: HELLEBREKERS, L.J. (Ed.). **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002. p.81–108.

LASCELLES, B.D.; ROBERTSON, S.A. Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v. 65, p.1085-1089, 2004.

LASCELLES, B.D.X.; COURT, M.H.; HARDIE, E.M.; ROBERTSON, S.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.34, n.4, p.228-250, 2007.

LEE, C.R.; 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.

LEEM, J.W.; WILLIS, W.D.; CHUNG, J.M. Cutaneous sensory receptors in the rat foot. **J. Neurophysiol.**, v.69, n.5, 1993.

LEES, P.; MAY, S.A.; HOEIJMAKERS, M.; COERT, A.; RENS, P.V. A pharmacodynamic and pharmacokinetic study with vedaprofen in an equine model of acute nonimmune inflammation. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.22, p.96-106, 1999.

LEES, P.; TAYLOR, P.M.; LANDONI, F.M.; ARIFAH, A.K.; WATERS, C. Ketoprofen in the cat: pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics. **Vet. J.**, v.165, p.21-35, 2003.

LEES, P.; GIRAUDEL, J.; LANDONI, M.F.; TOUTAIN, P.L. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.27, p.491-502, 2004.

LEESE, P.T.; HUBBARD, R.C.; KARIM, A.; ISAKSON, P.C.; YU, S.S.; GEIS, G.S. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. **J. Clin. Pharmacol.**, v.40, n.2, p.124-132, 2000.

LIVINGSTON, A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.30, n.4, p.773-781, 2000.

LOPEZ, S.; PERTUY, S.; HORSPOOL, L.; VAN LAAR, P.; RUTTEN, A. Vedaprofen therapy in cats with upper respiratory tract infection or following ovariohysterectomy. **J. Small Anim. Pract.**, v.48, p.70-75, 2007.

LOTSCH, J.; SKARKE, C.; LIEFHOLD, J.; GEISLINGER, G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. **Clin. Pharmacokinet.**, v.43, n.14, p.983-1013, 2004.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.30, p.220-228, 2003.

MATHEWS, K.A.; PETTIFER, G.; FOSTER, R.; McDONNELL, W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. **Am. J. Vet. Res.**, v. 62, p.882-888, 2001.

MATHEWS, K.A. Manejo da dor em gatos. In: HELLEBREKERS, L.J. (Ed). **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002. p.121-133.

MOGIL, J.S. The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.96, p.7744-7751, 1999.

MOINICHE, S.; KEHLET, H.; DAHL, J.B. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. **Anesthesiology**, v.96, n.3, p.725-741, 2002.

MOLLENHOFF, A.; NOLTE, I.; KRAMER, S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. **J. Vet. Med. A.**, v.52, p.186-198, 2005.

MORTON, D.B.; GRIFFITHS, P.H.M. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. **Vet. Rec.**, v.116, p.431-436, 1985.

MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E.; SKARDA, R.T.; BEDNARSKI, R.M. Patient evaluation and preparation. In: _____. **Handbook of veterinary anesthesia**. 3.ed. Missouri: Mosby, 2000. p.8-18.

MUIR, W.W. Physiology and pathophysiology of pain. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management**. Missouri: Mosby, 2002. p.13-45.

MUIR, W.W.; GAYNOR, J.S. Pain Behaviors. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management**. Missouri: Mosby, 2002. p.65-81.

NAVARRA, P.; TSAGARAKIS, S.; FARIA, M.S.; REES, L.H.; BESSER, G.M.; GROSSMAN, A.B. Interleukins-1 and -6 stimulate the release of corticotropin-releasing hormone-41 from rat hypothalamus *in vitro* via the eicosanoid cyclooxygenase pathway. **Endocrinology**, v.128, n.1, p.37-44, 1991.

NELL, T.; BERGMAN, J.; HOEIJMAKERS, M.; VAN LAAR, P.; HORSPOOL, L.J.I. Comparison of vedaprofen and meloxicam in dogs with musculoskeletal pain and inflammation. **J. Small Anim. Pract.**, v.43, p.208-212, 2002.

NIEMI, T.T.; TAXELL, C.; ROSENBERG, P.H. Comparison of the effect of intravenous ketoprofen, ketorolac and diclofenac on platelet function in volunteers. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v.41, p.1353-1358, 1997.

NIEDFELDT, R.L.; ROBERTSON, S.A. Posanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.33, p.381-389, 2006.

NOLAN, A.M. Pharmacology of analgesic drugs. In: FLECKNELL, P.; WATERMAN-PEARSON, A. (Eds.). **Pain management in animals**. London: W.B. Saunders, 2000. p.21 -52.

OCHROCH, E.A.; MARDINI, I.A.; GOTTSCHALK, A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? **Drugs**, v.63, n.24, p.2709-2723, 2003.

OLIVA, V.N.L.S.; MAIA, C.A.A.; SILVA, B.M.; SAITO, L.M.; PERRI, S.H.V. Avaliação clínica de diferentes antiinflamatórios não-esteróides na analgesia pós-operatória de cirurgias ortopédicas em cães. **Clin. Vet.**, n.50, p.42-54, 2004.

ONG, C.K.S.; LIRK, P.; SEYMOUR, R.A.; JENKINS, B.J. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. **Anesth. Analg.**, v.100, p.757-773, 2005

PADDLEFORD, R.R. Analgesia and pain management. In:_____. **Manual of small animal anesthesia**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. p.227-246.

PAPICH, M.G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.30, n.4, p.815-837, 2000.

PARTON, K.; BALMER, T.V.; BOYLE, J.; WHITTEM, T.; MACHON, R. The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.23, p.73-79, 2000.

PARSADANIAN, S.M.; DUVAL, A.L.; GRIMALDI, B.; TERLAIN, B.; KERDELHUÉ, B. Effects of the inhibition of cyclooxygenase 1 or 2 or 5-lipoxygenase on the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis induced by interleukin-1 β in the male rat. **J. Neuroendocrinol.**, v.12, p.766-773, 2000.

PASCOE, P.J. Opioid analgesics. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.30, n.4, p.757-772, 2000.

PASTERNAK, G.W. Opioids. In: HEMMINGS JR., H.C.; HOPKINS, P.M. **Foundations of anesthesia**: basic sciences for clinical practice. 2.ed. Philadelphia: Mosby, 2006. p.373-383.

PETERSON, P.; HAYES, T.E.; ARKIN, C.F.; BOVILL, E.G.; FAIRWEATHER, R.B.; ROCK, W.A.; TRIPLETT, D.A.; BRANDT, J.T. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists and American Society of Clinical Pathologists. **Arch. Surg.**, v.133, n.2, p.134-139, 1998.

POGATZKI, E.M.; URBAN, M.O.; BRENNAN, T.J.; GEBHART, G.F. Role of the rostral medial medulla in the development of primary and secondary hyperalgesia after incision in the rat. **Anesthesiology**, v.96, n.5, p.1153-1160, 2002.

POGATZKI-ZAHN, E.M.; ZAHN, P.K. From preemptive to preventive analgesia. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v.19, p. 551-555, 2006.

POSNER, L.P.; GLEED, R.D.; ERB, H.N.; LUDDERS, J.W. Post-anesthetic hyperthermia in cats. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.34, n.1, p.40-47, 2007.

POWER, I. Nonopioid analgesic and anti-inflammatory drugs. In: HEMMINGS JR., H.C.; HOPKINS, P.M. **Foundations of anesthesia**: basic sciences for clinical practice. 2.ed. Philadelphia: Mosby, 2006. p.385-392.

RAEKALLIO, M.; HEINONEN, K.M.; KUUSSAARI, J.; VAINIO, O. Pain alleviation in animals: attitudes and practices of finnish veterinarians. **Vet. J.**, v.165, p.131-135, 2003.

RAFFA, R.B.; FRIDERICH, E.; REIMANN, W.; SHANK, R.P.; CODD, E.E.; VAUGHT, J.L. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.260, n.1, p.275-285, 1992.

RAFFA, R.B.; FRIDERICH, E.; REIMANN, W.; SHANK, R.P.; CODD, E.E.; VAUGHT, J.L.; JACOBY, H.I.; SELVE, N. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.267, n.1, p.331-340, 1993.

RINDER, H.M.; TRACEY, J.B.; SOUHRADA, M.; WANG, C.; GAGNIER, P.; WOOD, C.C. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **J. Clin. Pharmacol.**, v.42, p.881-886, 2002.

ROBERTSON, S.A. How do we know if they hurt? Pain assessment in small animals. In: SPRING MEETING OF THE ASSOCIATION OF VETERINARY ANAESTHETISTS, 2003, Doorwerth. **Proceedings....**Doorwerth, 2003. p.11-21.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M. Pain management in cats: past, present and future. Part 1. The cat is unique. **J. Feline Med. Surg.**, v.6, p.313-320, 2004a.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M. Pain management in cats: past, present and future. Part 2. Treatment of pain: clinical pharmacology. **J. Feline Med. Surg.**, v.6, p.321-333, 2004b.

ROBERTSON, S.A. Managing pain in feline patients. **Vet. Clin. Small Anim.**, v.35, p.129-146, 2005.

ROBERTSON, S.A.; LASCELLES, B.D.; TAYLOR, P.M.; SEAR, J.W. PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.28, p.453-460, 2005a.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M.; SEAR, J.W.; KEUHNEL, G. Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.28, p.87-93, 2005b.

ROBERTSON, S.A. Current concepts in postoperative pain management for companion animals – myths and facts. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIOLOGY, 2006, Santos. **Proceedings....** Santos, 2006. p.41-46.

ROSS, J.R.; RUTTER, D.; WELSH, K.; JOEL, S.P.; GOLLER, K.; WELLS, A.U.; DU BOIS, R.; RILEY, J. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. **Pharmacogenomics J.**, v.5, p.324-336, 2005.

SAKER, K.E.; EDDY, A.L.; THATCHER, C.D.; KALNITSKY, J. Manipulation of dietary (n-6) and (n-3) fatty acids alters platelet function in cats. **J. Nutr.**, v.128, n.12, p.2645s-2647s, 1998.

SAMER, C.F.; PIGUET, V.; DAYER, P.; DESMEULES, J.A. Genetic polymorphism and drug interactions: their importance in the treatment of pain. **Can. J. Anaesth.**, v.52, n.8, p.806-821, 2005.

SANFORD, J.; EWBANK, R.; MOLONY, V.; TAVERNOR, W.D.; UVAROV, O. Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. **Vet. Rec.**, v.22, p.334-338, 1986.

SCHAFER, A.I. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. **Am. J. Med.**, v.106, s25-s36, 1999.

SCOTT, L.J.; PERRY, C.M. Tramadol – a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, v.60, n.1, p.139-176, 2000.

SILVERMAN, D.G.; HALASZYNSKI, T.; SINATRA, R.; LUTHER, M.; RINDER, C.S. Rofecoxib does not compromise platelet aggregation during anesthesia and surgery. **Can. J. Anesth.**, v.50, p.1004-1008, 2003

SIMONE, D.A. Peripheral mechanisms of pain perception. In: MILLER, R.D.; ABRAM, S.E. (Eds.). **Atlas of anesthesia: Pain management**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998. v.6, p.1 –11.

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative after ovariohysterectomy in the cat. **Vet. Rec.**, v.143, p.185-189, 1998.

SLINGSBY, L.S.; LANE, E.C.; MEARS, E.R.; SHANSON, M.C.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Postoperative pain after ovariohysterectomy in the cat: a comparison of two anaesthetic regimens. **Vet. Rec.**, v.143, p.589-590, 1998.

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. **J. Small Anim. Pract.**, v.41, p.447–450, 2000.

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. **Vet. Rec.**, v.148, p.441-444, 2001.

SLINGSBY, L.S.; JONES, A.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Use of a new finger-mounted device to compare mechanical nociceptive thresholds in cats given pethidine or no medication after castration. **Res. Vet. Sci.**, v.70, n.3, p.243-246, 2001.

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. **J. Small Anim. Pract.**, v.43, p.286–289, 2002.

SMITH, J.D.; ALLEN, S.W.; QUANDT, J.E.; TACKETT, R.L. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. **Am. J. Vet. Res.**, v.57, n.11, p.1674-1678, 1996.

SMITH, J.D.; ALLEN, S.W.; QUANDT, J.E. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. **Am. J. Vet. Res.**, v.60, n.4, p.432-436, 1999.
STAMER, U.M.; LEHNEN, K.; HÖTHKER, F.; BAYERER, B.; WOLF, S.; HOEFT, A.; STUBER, F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. **Pain**, v.105, p. 231-238, 2003.

STAMER, U.M.; BAYERER, B.; STUBER, F. Genetics and variability in opioid response. **Eur. J. Pain**, v.9, n.2, p.101-104, 2005.

STEAGALL, P.V.M.; BRONDANI, J.T.; TAYLOR, P.M.; LUNA, S.P.L.; DIXON, M.J.; FERREIRA, T.H. Pressure and thermal thresholds in cats after administration of tramadol, acepromazine, tramadol with acepromazine, or saline. THE AUTUMM MEETING OF THE ASSOCIATION OF VETERINARY ANAESTHETISTS, 2005, Newmarket. **Proceedings...** Newmarket, 2005. p.78.

STEAGALL, P.V.M.; MANTOVANI, F.B.; FERREIRA, T.H.; SALCEDO, E.S.; MOUTINHO, F.Q.; LUNA, S.P.L. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.30, p.218-223, 2007.

STOELTING, R.K. Agonistas e antagonistas opióides. In: _____. **Manual de farmacologia & fisiologia na prática anestésica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p.52-68.

TAYLOR, P.M.; WINNARD, J.G.; JEFFERIES, R.; LEES, P. Flunixin in the cat: a pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological study. **Br. Vet. J.**, v.150, p.253-262, 1994.

TAYLOR, P.M.; DELATOUR, P.; LANDONI, F.M.; DEAL, C.; PICKETT, C.; SHOJAEE ALIABADI, F.; FOOT, R.; LEES, P. Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of carprofen in the cat. **Res. Vet. Sci.**, v.60, p.144-151, 1996.

TAYLOR, P.M. Newer analgesics: nonsteroid anti-inflammatory drugs, opioids, and combinations. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.29, n.3, p.719-735, 1999.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON, S.A.; DIXON, M.J.; RUPRAH, M.; SEAR, J.W.; LASCELLES, B.D.X.; WATERS, C.; BLOOMFIELD, M. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.24, p.391-398, 2001.

TEIXEIRA, M.J. Fisiopatologia da dor. **Red. Med.**, v.73, n.2, p.55-64, 1995.

TEPPEMA, L.J.; NIEUWENHUIJS, D.; OLIEVIER, C.N.; DAHAN, A. Respiratory depression by tramadol in the cat. **Anesthesiology**, v.98, n.2, p.420-427, 2003.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI W.J.; BENSON, G.J. Perioperative pain and distress. In: _____. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p.40-60.

TOBIAS, K.M.; HARVEY, R.C.; BYARLAY, J.M. A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.33, p.390-398, 2006.

URBAN, M.K. COX-2 specific inhibitors offer improved advantages over traditional NSAIDs. **Orthopedics**, v.23, n.7, p.761-764, 2000.

VALADÃO, C.A.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.54, n.4, p.383-389, 2002.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflamm. Res.**, v.44, p.1-10, 1995.

WAGNER, A.E. Opioids. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management**. Missouri: Mosby, 2002. p.164-183.

WEGNER, K.; ROBERTSON, S.A.; KOLLIAS-BAKER, C.; SAMS, R.A.; MUIR, W.W. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intravenous hydromorphone in cats. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.27, p.329-336, 2004.

WELLES, E.G.; BOUDREAUX, M.K.; TYLER, J.W. Platelet, antithrombin, and fibrinolytic activities in taurine-deficient and taurine-replete cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.54, n.8, p.1235-1243, 1993.

WELLES, E.G.; BOUDREAUX, M.K.; CRAGER, C.S.; TYLER, J.W. Platelet function and antithrombin, plasminogen, and fibrinolytic activities in cats with heart disease. **Am. J. Vet. Res.**, v.55, n.5, p.619-627, 1994.

WILLIAMS, V.M.; LASCELLES, B.D.X.; ROBSON, M.C. Current attitudes to, and use of, peri-operative analgesia in dogs and cats by veterinarians in New Zealand. **N. Z. Vet. J.**, v.53, n.3, p.193-202, 2005.

WOOLF, C.J. Produção de dor aguda: mecanismos centrais. **Br. Med. Bull.**, v.47, p.523-533, 1991.

WOOLF, C.J.; CHONG, M. Preemptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. **Anesth. Analg.**, v.77, p.362-379, 1993.

WRIGHT, B.D. Clinical pain management techniques for cats. **Clin. Tech. Small Anim. Pract.**, v.17, n.4, p.151-157, 2002.

WU, W.N.; MCKOWN, L.A.; GAUTHIER, A.D.; JONES, W.J.; RAFFA, R.B. Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. **Xenobiotica**, v.31, n.7, p.423-441, 2001.

YALCIN, I.; AKSU, F. Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.80, n.1, p.69-75, 2005.

ZAHN, P.K.; BRENNAN, T.J. Intrathecal metabotropic glutamate receptor antagonists do not decrease mechanical hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. **Anesth. Analg.**, v.87, p.1354-1359, 1998.

ZAHN, P.K.; UMALI, E.; BRENNAN, T.J. Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. **Pain**, v.74, p.213-223, 1998.

ZAHN, P.K.; BRENNAN, T.J. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. **Anesthesiology**, v.90, n.3, p.863–872, 1999.

ZAR, J.H. **Biostatistical analysis**. 4.ed. New Jersey : Prentice-Hall, 1999. 663p.

9. ANEXOS

9.1. Tabelas 40 – 62; Figura 29

TABELA 40 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria frequência cardíaca (bpm) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Frequência Cardíaca da ECV							
		Grupo							
		GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
2h pré	(0)	9	90,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1h	(0)	3	30,0	0	0,0	4	40,0	2	20,0
	(1)	2	20,0	3	30,0	3	30,0	4	40,0
	(2)	3	30,0	5	50,0	2	20,0	0	0,0
	(3)	2	20,0	2	20,0	1	10,0	4	40,0
2h	(0)	6	60,0	0	0,0	4	100,0	3	42,8
	(1)	2	20,0	0	0,0	0	0,0	2	28,6
	(2)	2	20,0	1	100,0	0	0,0	1	14,3
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3
4h	(0)	6	60,0	7	70,0	5	71,4	5	55,5
	(1)	3	30,0	0	0,0	2	28,6	1	11,1
	(2)	1	10,0	2	20,0	0	0,0	2	22,2
	(3)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	11,1
6h	(0)	8	80,0	3	75,0	5	100,0	6	85,7
	(1)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	1	10,0	1	25,0	0	0,0	1	14,3
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
8h	(0)	9	90,0	6	60,0	8	80,0	8	80,0
	(1)	0	0,0	3	30,0	1	10,0	0	0,0
	(2)	1	10,0	1	10,0	1	10,0	2	20,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
12h	(0)	7	70,0	6	60,0	7	70,0	6	60,0
	(1)	2	20,0	2	20,0	3	30,0	2	20,0
	(2)	1	10,0	2	20,0	0	0,0	2	20,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
24h	(0)	7	70,0	4	40,0	8	80,0	6	60,0
	(1)	2	20,0	6	60,0	2	20,0	4	40,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
28h	(0)	6	60,0	6	60,0	8	80,0	7	70,0
	(1)	4	40,0	4	40,0	2	20,0	2	20,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
32h	(0)	9	90,0	8	80,0	8	80,0	5	50,0
	(1)	1	10,0	1	10,0	2	20,0	3	30,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	2	20,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

continuação										
Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Frequência Cardíaca da ECV								
		Grupo			Grupo			Grupo		
		GVT		GP		GV		GT		
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	GT	%
48h	(0)	8	80,0	6	60,0	8	80,0	6		60,0
	(1)	2	20,0	4	40,0	2	20,0	4		40,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0		0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0		0,0
52h	(0)	8	80,0	7	70,0	10	100,0	7		70,0
	(1)	1	10,0	2	20,0	0	0,0	2		20,0
	(2)	1	10,0	1	10,0	0	0,0	1		10,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0		0,0
56h	(0)	9	90,0	5	50,0	9	90,0	7		70,0
	(1)	1	10,0	2	20,0	1	10,0	2		20,0
	(2)	0	0,0	3	30,0	0	0,0	1		10,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0		0,0
72h	(0)	7	70,0	7	70,0	8	80,0	8		80,0
	(1)	1	10,0	3	30,0	2	20,0	1		10,0
	(2)	2	20,0	0	0,0	0	0,0	1		10,0
	(3)	0	0,0	0	0,00	0	0,0	0		0,0
96h	(0)	7	70,0	8	80,0	9	90,0	8		80,0
	(1)	2	20,0	2	20,0	1	10,0	2		20,0
	(2)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0		0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0		0,0
7º dia	(0)	7	70,0	8	80,0	9	90,0	9		90,0
	(1)	3	30,0	2	20,0	1	10,0	1		10,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0		0,0
	(3)	0	0,00	0	0,0	0	0,0	0		0,0

Pós-operatório: 1h – 7º dia

Pontuação

- (0) Porcentagem de aumento da FC em relação à FC basal de 0 – 15%
- (1) Porcentagem de aumento da FC em relação à FC basal de 16 – 29%
- (2) Porcentagem de aumento da FC em relação à FC basal de 30 – 45%
- (3) Porcentagem de aumento da FC em relação à FC basal maior que 45%

TABELA 41 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria frequência respiratória (rpm) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Frequência Respiratória da ECV							
		Grupo							
		GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
2h pré	(0)	10	100,0	8	80,0	9	90,0	9	90,0
	(1)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1h	(0)	9	90,0	6	60,0	10	100,0	9	90,0
	(1)	1	10,0	2	20,0	0	0,0	1	10,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
2h	(0)	9	90,0	1	100,0	4	100,0	6	85,7
	(1)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4h	(0)	10	100,0	9	90,0	7	100,0	8	88,9
	(1)	0	0,0	0	10,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	11,1
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
6h	(0)	10	100,0	4	100,0	5	100,0	6	85,7
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
8h	(0)	9	90,0	9	90,0	9	90,0	9	90,0
	(1)	1	10,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
12h	(0)	10	100,0	7	70,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	3	30,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
24h/28h	(0)	10	100,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
32h	(0)	9	90,0	8	80,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	1	10,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
48h	(0)	9	90,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	1	10,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
52h	(0)	10	100,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
56h	(0)	10	100,0	8	80,0	9	90,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

continuação		% da Pontuação da Categoria Frequência Respiratória da ECV							
Tempo	Pontuação	GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
72h	(0)	9	90,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
96h	(0)	9	90,0	9	90,0	9	90,0	8	80,0
	(1)	1	10,0	1	10,0	1	10,0	2	20,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
7º dia	(0)	9	90,0	8	80,0	10	100,0	9	90,0
	(1)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Pós-operatório: 1h - 7ºdia

Pontuação

- (0) Porcentagem de aumento da f em relação à f basal de 0 – 15%
- (1) Porcentagem de aumento da f em relação à f basal de 16 – 29%
- (2) Porcentagem de aumento da f em relação à f basal de 30 – 45%
- (3) Porcentagem de aumento da f em relação à f basal maior que 45%

TABELA 42 – Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais com movimento respiratório abdominal (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	% Animais com Movimento Respiratório Abdominal (ECV)																	
	Pré-operatório				Tempo													
	24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GP	10	10	10	10	1	10	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GV	10	10	10	10	4	7	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GT	10	10	10	10	7	9	6	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0,0	0,0	0,0	20,0	14,3	0,0	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

TABELA 43 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria pressão arterial sistólica (mmHg) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia) de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Pressão Arterial Sistólica da ECV							
		GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
2h pré	(0)	10	100,0	9	90,0	9	90,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1h	(0)	7	70,0	1	10,0	2	20,0	3	30,0
	(1)	2	20,0	4	40,0	4	40,0	4	40,0
	(2)	1	10,0	5	50,0	4	40,0	3	30,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2h	(0)	9	90,0	0	0,0	1	25,0	6	85,7
	(1)	1	10,0	1	100,0	3	75,0	1	14,3
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4h	(0)	10	100,0	7	70,0	6	85,7	9	100,0
	(1)	0	0,0	3	30,0	1	14,3	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
6h	(0)	10	100,0	4	100,0	5	100,0	7	100,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
8h	(0)	10	100,0	10	100,0	9	90,0	9	90,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	1	10,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
12h	(0)	10	100,0	10	100,0	10	100,0	9	90,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
24h	(0)	9	90,0	8	80,0	9	90,0	9	90,0
	(1)	1	10,0	2	20,0	1	10,0	1	10,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
28h	(0)	10	100,0	9	90,0	9	90,0	7	70,0
	(1)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	3	30,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
32h	(0)	10	100,0	7	70,0	9	90,0	8	80,0
	(1)	0	0,0	3	30,0	1	10,0	2	20,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
48h	(0)	10	100,0	7	70,0	8	80,0	8	80,0
	(1)	0	0,0	2	20,0	2	20,0	2	20,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
52h	(0)	10	100,0	8	80,0	9	90,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

continuação		% da Pontuação da Categoria Pressão Arterial Sistólica da ECV							
Tempo	Pontuação	Grupo				Grupo			
		GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
56h	(0)	10	100,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
72h	(0)	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
96h	(0)	8	80,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	2	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
7º dia	(0)	9	90,0	10	100,0	10	100,0	9	90,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Pós-operatório: 1h – 7ºdia

Pontuação

- (0) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal de 0 – 15%
- (1) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal de 16 – 29%
- (2) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal de 30 – 45%
- (3) Porcentagem de aumento da PAS em relação à PAS basal maior que 45%

TABELA 44 – Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais com temperatura corporal acima de 39°C (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	% Animais com Temperatura Corporal acima 39°C (ECV)																	
	Pré-operatório					Tempo												
	24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	nº	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	20,0	10,0	0,0	30,0	80,0	80,0	50,0	60,0	40,0	20,0	20,0	10,0	10,0	20,0	10,0	10,0	0,0
GP	nº	10	10	10	10	1	10	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	60,0	75,0	50,0	30,0	0,0	30,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0
GV	nº	10	10	10	10	4	7	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	57,1	80,0	90,0	30,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GT	nº	10	10	10	10	7	9	6	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	10,0	30,0	0,0	30,0	42,9	22,2	85,7	70,0	30,0	10,0	10,0	20,0	20,0	10,0	10,0	0,0	0,0

TABELA 45 – Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais com pupilas dilatadas (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	% Animais com Pupilas Dilatadas (ECV)																	
	Pré-operatório					Tempo								Pós-operatório				
	24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30,0	30,0	20,0	60,0	60,0	50,0	40,0	50,0	70,0	50,0	40,0	50,0	40,0	30,0	50,0	30,0	0,0	10,0
GP	10	10	10	10	1	10	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	20,0	20,0	0,0	10,0	0,0	90,0	75,0	100,0	80,0	0,0	20,0	40,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GV	10	10	10	10	4	7	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30,0	30,0	20,0	20,0	25,0	71,4	100,0	80,0	80,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	0,0	0,0
GT	10	10	10	10	7	9	6	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0,0	10,0	0,0	90,0	42,9	55,6	42,9	80,0	90,0	40,0	30,0	40,0	40,0	30,0	60,0	10,0	0,0	0,0

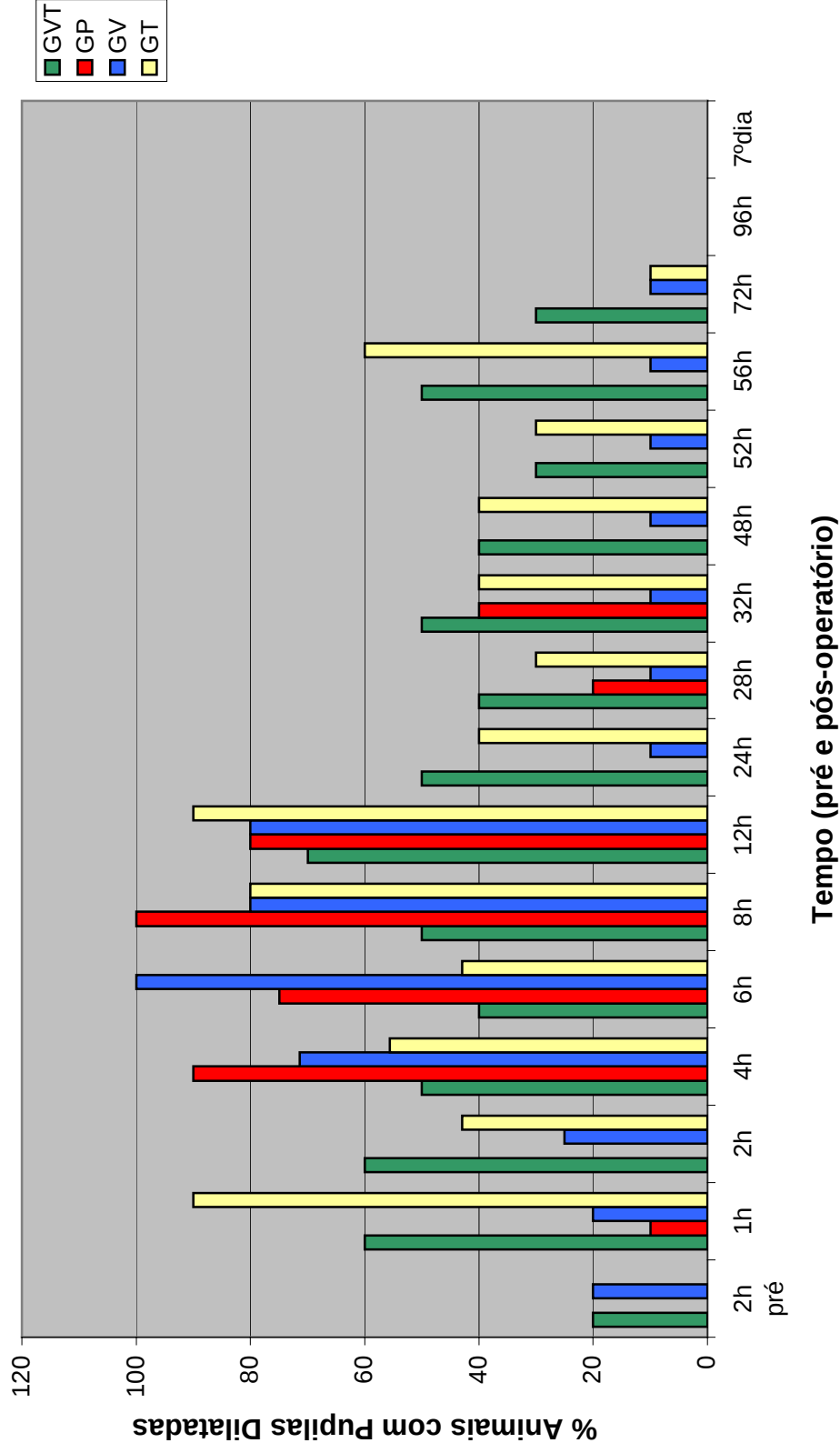


FIGURA 29 – Representação gráfica da porcentagem de animais com pupilas dilatadas, no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

TABELA 46 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria expressão facial (e tipo de alteração) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Expressão Facial (e tipo de alteração) da ECV								
		Alteração	Grupo							
			GVT		GP		GV		GT	
			nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
24h pré	(0)		9	90,0	8	80,0	8	80,0	9	90,0
	(1)		1	10,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0
		B	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0
		D	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		A + B	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0
		B + D	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	100,0
12h pré	(0)		8	80,0	8	80,0	8	80,0	9	90,0
	(1)		2	20,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0
		B	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0
		D	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		A + B	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0
		B + D	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	100,0
2h pré	(0)		9	90,0	8	80,0	8	80,0	9	90,0
	(1)		1	10,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0
		B	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0
		D	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		A + B	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0
		B + D	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	100,0
1h	(0)		10	100,0	4	40,0	8	80,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	6	60,0	2	20,0	0	0,0
		B	0	0,0	6	100,0	2	100,0	0	0,0
2h	(0)		9	90,0	1	100,0	3	75,0	7	100,0
	(1)		1	10,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0
		B	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0
		D	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4h	(0)		9	90,0	10	100,0	7	100,0	9	100,0
	(1)		1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		D	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
6h	(0)		9	90,0	4	100,0	4	80,0	7	100,0
	(1)		1	10,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0
		D	1	100,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0
8h	(0)		9	90,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		1	10,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		D	1	100,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
12h/24h/28h	(0)		10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
32h	(0)		10	100,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		B	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
48h até o 7º dia	(0)		10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Pós-operatório: 1h - 7º dia

Pontuação

(0) Normal ou nenhuma alteração em relação à expressão facial pré-procedimento

(1) Alterada

Alteração

A - Testa enrugada

B - Olhos semi-cerrados

C - Aparência deprimida

D - Protusão de 3ª pálpebra

TABELA 47 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria postura da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Postura da ECV								
		GVT			GP			GV		
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº
24/12/2h pré	(0)	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
1h	(0)	10	100,0	0	0,0	4	40,0	8	80,0	8
	(1)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0	1
	(2)	0	0,0	2	20,0	2	20,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	7	70,0	3	30,0	1	10,0	1
2h	(0)	10	100,0	0	0,0	1	25,0	7	100,0	7
	(1)	0	0,0	1	100,0	1	25,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	0	0,0	2	50,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
4h	(0)	10	100,0	6	60,0	4	57,2	9	100,0	9
	(1)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	3	30,0	3	42,9	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
6h	(0)	10	100,0	3	75,0	5	100,0	7	100,0	7
	(1)	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
8h	(0)	10	100,0	9	90,0	9	90,0	10	100,0	10
	(1)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
12h	(0)	10	100,0	10	100,0	9	90,0	10	100,0	10
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
24h	(0)	10	100,0	8	80,0	10	100,0	10	100,0	10
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
28h	(0)	10	100,0	7	70,0	10	100,0	10	100,0	10
	(1)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
32h	(0)	10	100,0	6	60,0	9	90,0	10	100,0	10
	(1)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	3	30,0	1	10,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
48h até o 7º dia	(0)	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0

Pós-operatório: 1h - 7º dia

Pontuação

(0) Normal (qualquer posição, aparência de conforto, músculos relaxados)

(1) Rígida (decúbito lateral, patas estendidas em posição fixa)

(2) Tensa (qualquer posição, o animal aparenta estar amedrontado e relutante em mover-se, musculatura tensa)

(3) Diferentes posturas na tentativa de encontrar uma posição confortável

TABELA 48 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria conforto da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Conforto da ECV								
		GVT			GP			GV		
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	GT	%
24/12/2h pré	(0)	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
1h	(0)	10	100,0	0	0,0	4	40,0	9	90,0	
	(1)	0	0,0	3	30,0	3	30,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	7	70,0	3	30,0	1	10,0	
2h	(0)	10	100,0	0	0,0	0	0,0	6	85,7	
	(1)	0	0,0	1	100,0	4	100,0	1	14,3	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
4h	(0)	10	100,0	6	60,0	4	57,1	7	77,8	
	(1)	0	0,0	4	40,0	3	42,9	2	22,2	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
6h	(0)	10	100,0	1	25,0	5	100,0	6	85,7	
	(1)	0	0,0	3	75,0	0	0,0	1	14,3	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
8h	(0)	10	100,0	8	80,0	9	90,0	9	90,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
12h	(0)	10	100,0	10	100,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
24h	(0)	10	100,0	8	80,0	10	100,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
28h	(0)	10	100,0	8	80,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
32h	(0)	10	100,0	6	60,0	8	80,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	4	40,0	2	20,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
48h	(0)	10	100,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
52h	(0)	10	100,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0,0	
56h até o 7º dia	(0)	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Pós-operatório: 1h - 7º dia

Pontuação

(0) Adormecido confortável e quando estimulado acordado e interessado no ambiente; ou acordado e interessado no ambiente

(1) Adormecido e quando estimulado desinteressado no ambiente; ou acordado e desinteressado no ambiente (deitado quieto, não se move); ou acordado e somente interessado no ambiente quando estimulado

(2) Agitado, desconfortável, inquieto (levanta e deita continuamente)

TABELA 49 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria movimento da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Movimento da ECV								
		GVT			GP			GV		
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº
24h pré	(0)	10	100,0	9	90,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
12h pré	(0)	8	80,0	9	90,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	2	20,0	1	10,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
2h pré	(0)	10	100,0	9	90,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	1	0,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
1h	(0)	10	100,0	0	0,0	3	30,0	8	80,0	
	(1)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	9	90,0	6	60,0	2	20,0	
2h	(0)	9	90,0	0	0,0	0	0,0	5	71,4	
	(1)	1	10,0	1	100,0	1	25,0	2	28,6	
	(2)	0	0,0	0	0,0	3	75,0	0	0,0	
4h	(0)	9	90,0	4	40,0	3	42,9	5	55,6	
	(1)	1	10,0	3	30,0	1	14,2	4	44,4	
	(2)	0	0,0	3	30,0	3	42,9	0	0,0	
6h	(0)	9	90,0	0	0,0	3	60,0	5	71,4	
	(1)	1	10,0	2	50,0	2	40,0	2	28,6	
	(2)	0	0,0	2	50,0	0	0,0	0	0,0	
8h	(0)	9	90,0	6	60,0	6	60,0	8	80,0	
	(1)	1	10,0	4	40,0	3	30,0	2	20,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	
12h	(0)	10	100,0	8	80,0	6	60,0	9	90,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	3	30,0	1	10,0	
	(3)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	
24h	(0)	10	100,0	6	60,0	8	80,0	9	90,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0	
28h	(0)	9	90,0	6	60,0	6	60,0	9	90,0	
	(1)	1	10,0	1	10,0	4	40,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	3	30,0	0	0,0	0	0,0	
32h	(0)	10	100,0	4	40,0	5	50,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	4	40,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	4	40,0	1	10,0	0	0,0	
48h	(0)	10	100,0	9	90,0	7	70,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	1	10,0	3	30,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
52h	(0)	10	100,0	8	80,0	6	60,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	4	40,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
56h	(0)	10	100,0	8	80,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
72h	(0)	10	100,0	10	100,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

continuação		% da Pontuação da Categoria Movimento da ECV							
Tempo	Pontuação	GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
96h	(0)	10	100,0	10	100,0	9	90,0	9	90,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	1	10,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
7º dia	(0)	10	100,0	10	100,0	9	90,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Pós-operatório: 1h - 7º dia

Pontuação

- (0) Normal quantidade de movimentos
- (1) Menor quantidade de movimentos
- (2) Frequente alteração de posição ou relutância em mover-se

TABELA 50 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria palpação da ferida cirúrgica da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Palpação da Ferida Cirúrgica da ECV								
		GVT			GP			GV		
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº
24/12/2h pré	(0)	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	(4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
1h	(0)	3	30,0	0	0,0	0	0,0	2	20,0	20,0
	(1)	7	70,0	1	10,0	1	10,0	4	40,0	40,0
	(2)	0	0,0	4	40,0	5	50,0	2	20,0	20,0
	(3)	0	0,0	3	30,0	4	40,0	2	20,0	20,0
	(4)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0	0,0
2h	(0)	5	50,0	0	0,0	0	0,0	2	28,6	28,6
	(1)	5	50,0	1	100,0	0	0,0	3	42,8	42,8
	(2)	0	0,0	0	0,0	3	75,0	1	14,3	14,3
	(3)	0	0,0	0	0,0	1	25,0	1	14,3	14,3
	(4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,0
4h	(0)	5	50,0	2	20,0	1	14,3	3	33,3	33,3
	(1)	5	50,0	2	20,0	3	42,8	4	44,4	44,4
	(2)	0	0,0	3	30,0	3	42,8	0	0,0	0,0
	(3)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	2	22,2	22,2
	(4)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0,0
6h	(0)	7	70,0	1	25,0	2	40,0	4	57,1	57,1
	(1)	3	30,0	0	0,0	2	40,0	2	28,6	28,6
	(2)	0	0,0	3	75,0	1	20,0	1	14,3	14,3
	(3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,0
	(4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,0
8h	(0)	8	80,0	3	30,0	2	20,0	6	60,0	60,0
	(1)	2	20,0	3	30,0	3	30,0	2	20,0	20,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	5	50,0	1	10,0	10,0
	(3)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	1	10,0	10,0
	(4)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0,0
12h	(0)	8	80,0	2	20,0	3	30,0	5	50,0	50,0
	(1)	2	20,0	3	30,0	1	10,0	2	20,0	20,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	4	40,0	2	20,0	20,0
	(3)	0	0,0	3	30,0	2	20,0	1	10,0	10,0
	(4)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0,0
24h	(0)	9	90,0	0	0,0	2	20,0	4	40,0	40,0
	(1)	1	10,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0	10,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	5	50,0	4	40,0	40,0
	(3)	0	0,0	6	60,0	1	10,0	1	10,0	10,0
	(4)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0,0
28h	(0)	9	90,0	1	10,0	2	20,0	4	40,0	40,0
	(1)	1	10,0	2	20,0	4	40,0	1	10,0	10,0
	(2)	0	0,0	2	20,0	3	30,0	4	40,0	40,0
	(3)	0	0,0	4	40,0	1	10,0	1	10,0	10,0
	(4)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0,0
32h	(0)	10	100,0	1	10,0	3	30,0	5	50,0	50,0
	(1)	0	0,0	4	40,0	1	10,0	1	10,0	10,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	4	40,0	3	30,0	30,0
	(3)	0	0,0	3	30,0	2	20,0	1	10,0	10,0
	(4)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0,0

continuação										
Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Palpação da Ferida Cirúrgica da ECV								
		Grupo			Grupo			Grupo		
		GVT		GP		GV		GT		
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	
48h	(0)	10	100,0	0	0,0	2	20,0	5	50,0	
	(1)	0	0,0	3	30,0	4	40,0	2	20,0	
	(2)	0	0,0	2	20,0	4	40,0	2	20,0	
	(3)	0	0,0	4	40,0	0	0,0	1	10,0	
	(4)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
52h	(0)	10	100,0	0	0,0	2	20,0	5	50,0	
	(1)	0	0,0	3	30,0	5	50,0	2	20,0	
	(2)	0	0,0	2	20,0	3	30,0	2	20,0	
	(3)	0	0,0	4	40,0	0	0,0	1	10,0	
	(4)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
56h	(0)	10	100,0	0	0,0	2	20,0	5	50,0	
	(1)	0	0,0	3	30,0	5	50,0	2	20,0	
	(2)	0	0,0	1	10,0	3	30,0	2	20,0	
	(3)	0	0,0	5	50,0	0	0,0	1	10,0	
	(4)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
72h	(0)	9	90,0	1	10,0	5	50,0	4	40,0	
	(1)	0	0,0	3	30,0	3	30,0	3	30,0	
	(2)	1	10,0	2	20,0	1	10,0	2	20,0	
	(3)	0	0,0	4	40,0	1	10,0	1	10,0	
	(4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
96h	(0)	9	90,0	2	20,0	6	60,0	5	50,0	
	(1)	0	0,0	3	30,0	2	20,0	1	10,0	
	(2)	1	10,0	2	20,0	2	20,0	2	20,0	
	(3)	0	0,0	3	30,0	0	0,0	2	20,0	
	(4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
7º dia	(0)	10	100,0	6	60,0	9	90,0	8	80,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	(3)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	1	10,0	
	(4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Pós-operatório : 1h - 7º dia

Pontuação

- (0) Sem resposta ou nenhuma alteração em relação a resposta à palpação pré-procedimento do local da ferida cirúrgica
- (1) Leve desconforto, não responde quando a área da ferida é tocada, mas quando pressionada retrai-se e pode vocalizar
- (2) Retrai-se quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada esquiva-se e vira a cabeça em direção à ferida, podendo vocalizar e/ou tentar morder
- (3) Quando a ferida cirúrgica é tocada e pressionada, esquiva-se e vira rápido e intensamente a cabeça em direção à ferida, podendo vocalizar e/ou tentar morder
- (4) Vocaliza e/ou tenta morder quando o avaliador se aproxima, não permite tocar nem palpar a ferida cirúrgica

TABELA 51 - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais que vocalizaram (e tipo de vocalização) durante a palpação da ferida cirúrgica (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Tipo	% Animais que Vocalizaram (e tipo) durante Palpação da Ferida Cirúrgica (ECV)								
		GVT			GP			GV		
		nº	%		nº	%		nº	%	
24/12/2h pré		10	0,0		10	0,0		10	0,0	
1h		10	20,0		10	80,0		10	100,0	
	G	1	50,0		5	62,5		9	90,0	
	M	1	50,0		1	12,5		0	0,0	
	G+M	0	0,0		1	12,5		1	10,0	
	G+C	0	0,0		1	12,5		0	0,0	
2h		10	20,0		1	0,0		4	100,0	
	G	1	50,0					3	75,0	
	M	1	50,0					0	0,0	
	G+C	0	0,0					1	25,0	
4h		10	20,0		10	60,0		7	71,4	
	G	1	50,0		5	83,3		5	100,0	
	M	1	50,0		0	0,0		0	0,0	
	G+M	0	0,0		1	16,7		0	0,0	
	G+C	0	0,0		0	0,0		0	0,0	
6h		10	10,0		4	25,0		5	20,0	
	G	1	100,0		1	100,0		1	100,0	
	G+C	0	0,0		0	0,0		0	0,0	
8h		10	10,0		10	40,0		10	70,0	
	G	1	100,0		3	75,0		7	100,0	
	G+M	0	0,0		1	25,0		0	0,0	
12h		10	10,0		10	30,0		10	60,0	
	G	1	100,0		2	66,7		5	83,3	
	G+M	0	0,0		1	33,3		0	0,0	
	G+C	0	0,0		0	0,0		1	16,7	
24h		10	0,0		10	70,0		10	80,0	
	G	1	100,0		5	71,4		7	87,5	
	M	0	0,0		1	14,3		0	0,0	
	G+M	0	0,0		1	14,3		0	0,0	
	G+C	0	0,0		0	0,0		1	12,5	
28h		10	10,0		10	60,0		10	60,0	
	G	1	100,0		4	66,6		6	100,0	
	M	0	0,0		1	16,7		0	0,0	
	S	0	0,0		1	16,7		0	0,0	
	G+C	0	0,0		0	0,0		0	0,0	
32h		10	0,0		10	40,0		10	70,0	
	G				3	75,0		7	100,0	
	M				1	25,0		0	0,0	
48h		10	0,0		10	60,0		10	60,0	
	G				5	83,3		6	100,0	
	M				1	16,7		0	0,0	
	G+C				0	0,0		0	0,0	
52h		10	0,0		10	60,0		10	50,0	
	G				4	66,6		5	100,0	
	M				1	16,7		0	0,0	
	S				1	16,7		0	0,0	
	G+C				0	0,0		0	0,0	

continuação

Tempo	Tipo	% Animais que Vocalizaram (e tipo) durante Palpação da Ferida Cirúrgica (ECV)									
		GVT		Grupo				GV		GT	
		nº	%	nº	GP	%		nº	%	nº	%
56h		10	0,0	10		60,0		10	50,0	10	40,0
	G			5		83,3		5	100,0	3	75,0
	M			1		16,7		0	0,0	0	0,0
	G+C			0		0,0		0	0,0	1	25,0
72h		10	10,0	10		40,0		10	50,0	10	40,0
	G	1	100,0	3		75,0		4	80,0	4	100,0
	M	0	0,0	0		0,0		1	20,0	0	0,0
	C	0	0,0	1		25,0		0	0,0	0	0,0
96h		10	10,0	10		40,0		10	30,0	10	50,0
	G	1	100,0	3		75,0		3	100,0	4	80,0
	M	0	0,0	0		0,0		0	0,0	1	20,0
	G+C	0	0,0	1		25,0		0	0,0	0	0,0
7º dia		10	0,0	10		10,0		10	10,0	10	10,0
	G			1		100,0		1	100,0	1	100,0

Pós-operatório: 1h - 7º dia

Tipo

C – chiar (sopro sibilante)

G – gemer/rosnar

M - miar

TABELA 52 – Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais que tentaram morder durante a palpação da ferida cirúrgica (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	% Animais que Tentaram Morder durante Palpação da Ferida Cirúrgica (ECV)																	
	Pré-operatório					Pós-operatório												
	24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	nº	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GP	nº	10	10	10	10	1	10	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	20,0	0,0	20,0	30,0	60,0	40,0	50,0	50,0	60,0	40,0	30,0	20,0
GV	nº	10	10	10	10	4	7	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	0,0	0,0	0,0	50,0	25,0	0,0	0,0	20,0	20,0	10,0	10,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0
GT	nº	10	10	10	10	7	9	6	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	%	0,0	0,0	0,0	30,0	14,3	11,1	0,0	10,0	10,0	20,0	20,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0

TABELA 53 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria palpação do abdome e flanco da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Palpação do Abdome e Flanco da ECV								
		GVT			GP			GV		
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	GT
24/12/2h pré	(0)	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
1h	(0)	6	60,0	1	10,0	0	0,0	5	50,0	
	(1)	4	40,0	7	70,0	10	100,0	5	50,0	
	(2)	0	0,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0	
2h	(0)	7	70,0	1	100,0	0	0,0	4	57,1	
	(1)	3	30,0	0	0,0	4	100,0	3	42,9	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
4h	(0)	8	80,0	5	50,0	3	42,9	6	66,7	
	(1)	2	20,0	4	40,0	4	57,9	3	33,3	
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
6h	(0)	8	80,0	3	75,0	3	60,0	7	100,0	
	(1)	2	20,0	1	25,0	2	40,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
8h	(0)	8	80,0	6	60,0	4	40,0	9	90,0	
	(1)	2	20,0	3	30,0	6	60,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
12h	(0)	8	80,0	4	40,0	4	40,0	8	80,0	
	(1)	2	20,0	5	50,0	6	60,0	2	20,0	
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
24h	(0)	9	90,0	2	20,0	4	40,0	5	50,0	
	(1)	1	10,0	8	80,0	6	60,0	5	50,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
28h	(0)	9	90,0	3	30,0	4	40,0	6	60,0	
	(1)	1	10,0	7	70,0	6	60,0	4	40,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
32h	(0)	9	90,0	5	50,0	4	40,0	6	60,0	
	(1)	1	10,0	5	50,0	6	60,0	4	40,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
48h	(0)	10	100,0	5	50,0	6	60,0	7	70,0	
	(1)	0	0,0	5	50,0	4	40,0	3	30,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
52h	(0)	10	100,0	4	40,0	6	60,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	6	60,0	4	40,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
56h	(0)	10	100,0	5	50,0	6	60,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	5	50,0	4	40,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
72h	(0)	10	100,0	4	40,0	7	70,0	8	80,0	
	(1)	0	0,0	5	50,0	3	30,0	2	20,0	
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
96h	(0)	10	100,0	5	50,0	8	80,0	7	70,0	
	(1)	0	0,0	5	50,0	2	20,0	3	30,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
7º dia	(0)	10	100,0	7	70,0	8	80,0	9	90,0	
	(1)	0	0,0	3	30,0	2	20,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Pós-operatório: 1h - 7ºdia

Pontuação

(0) Tensão abdominal ausente ou nenhuma alteração em relação a resposta à palpação pré-procedimento do abdome e flanko

(1) Tensão abdominal presente, podendo vocalizar ou tentar morder quando abdome e/ou flanko são palpados

(2) Vocaliza e/ou tenta morder quando o avaliador se aproxima para palpar

TABELA 54 - Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais que vocalizaram (e tipo de vocalização) durante a palpação do abdome e flanco (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Tipo	% Animais que Vocalizaram (e tipo) durante a Palpação do Abdome e Flanco (ECV)							
		GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
24/12/2h pré		10	0,0	10	0,0	10	0,0	10	0,0
1h		10	10,0	10	60,0	10	80,0	10	20,0
	G	1	100,0	6	100,0	8	100,0	2	100,0
2h		10	10,0	1	0,0	4	100,0	7	14,3
	G	1	100,0			4	100,0	1	100,0
4h		10	10,0	10	30,0	7	57,1	9	22,2
	G	1	100,0	3	100,0	4	100,0	2	100,0
6h		10	10,0	4	0,0	5	20,0	7	0,0
	G	1	100,0			1	100,0		
8h		10	10,0	10	30,0	10	60,0	10	10,0
	G	1	100,0	3	100,0	6	100,0	1	100,0
12h		10	10,0	10	30,0	10	50,0	10	20,0
	G	1	100,0	3	100,0	5	100,0	2	100,0
24h		10	10,0	10	40,0	10	60,0	10	40,0
	G	1	100,0	4	100,0	6	100,0	4	100,0
28h		10	10,0	10	30,0	10	40,0	10	30,0
	G	1	100,0	3	100,0	4	100,0	3	100,0
32h		10	10,0	10	30,0	10	60,0	10	20,0
	G	1	100,0	3	100,0	6	100,0	2	100,0
48h		10	0,0	10	30,0	10	40,0	10	20,0
	G			3	100,0	4	100,0	2	100,0
52h /56h		10	0,0	10	30,0	10	30,0	10	0,0
	G			3	100,0	3	100,0		
72h		10	0,0	10	30,0	10	20,0	10	20,0
	G			2	66,7	1	50,0	2	100,0
	M			0	0,0	1	50,0	0	0,0
	C			1	33,3	0	0,0	0	0,0
96h		10	0,0	10	30,0	10	10,0	10	20,0
	G			3	100,0	1	100,0	1	50,0
	M			0	0,0	0	0,0	1	50,0
7º dia		10	0,0	10	10,0	10	10,0	10	10,0
	G			1	100,0	1	100,0	1	100,0

Pós-operatório: 1h - 7º dia

Tipo:
C – chiar (sopro sibilante)
G – gemer/rosnar
M – miar

TABELA 55 – Número de animais avaliados (nº) e porcentagem (%) de animais que tentaram morder durante a palpação do abdome e flanco (categoria avaliada pela escala de contagem variável - ECV), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	% Animais que Tentaram Morder durante Palpação do Abdome e Flanco (ECV)																	
	Pré-operatório									Pós-operatório								
	Tempo									Tempo								
	24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GP	10	10	1	10	10	10	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	10,0	0,0	20,0	10,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	30,0	20,0	20,0
GV	10	10	4	10	4	7	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0,0	0,0	0,0	10,0	25,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GT	10	10	7	10	10	9	6	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	0,0	0,0	0,0	20,0	14,3	11,1	0,0	0,0	10,0	10,0	10,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0

TABELA 56 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria vocalização (e tipo de vocalização) da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	Tipo	% da Pontuação da Categoria Vocalização (e tipo) da ECV							
			GVT		GP		GV		GT	
			nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
24h pré	(0)		10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		NV	1	10,0	2	20,0	3	30,0	1	10,0
		R	4	40,0	2	20,0	1	10,0	4	40,0
		M	0	0,0	2	20,0	1	10,0	1	10,0
		R + M	5	50,0	4	40,0	5	50,0	4	40,0
12h pré	(0)		10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		NV	2	20,0	2	20,0	4	40,0	1	10,0
		R	5	50,0	6	60,0	2	20,0	3	30,0
		M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	2	20,0
		R + M	2	20,0	2	20,0	4	40,0	4	40,0
2h pré	(0)		10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(3)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		NV	4	40,0	2	20,0	4	40,0	3	30,0
		R	3	30,0	5	50,0	2	20,0	3	30,0
		M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
		R + M	2	20,0	3	30,0	4	40,0	3	30,0
1h	(0)		8	80,0	2	20,0	0	0,0	6	60,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		2	20,0	6	60,0	10	100,0	4	40,0
	(3)		0	0,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0
		NV	1	10,0	2	20,0	0	0,0	1	10,0
		R	5	50,0	0	0,0	0	0,0	4	40,0
		M	2	20,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		G	0	0,0	4	40,0	8	80,0	2	20,0
		R + M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
		G + M	0	0,0	2	20,0	1	10,0	0	0,0
		G + C	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	10,0
		G + R	0	0,0	0	0,0	1	10,0	1	10,0
		G+R+M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2h	(0)		8	80,0	1	100,0	0	0,0	5	71,4
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		2	20,0	0	0,0	4	100,0	2	28,6
	(3)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		NV	2	20,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0
		R	5	50,0	0	0,0	0	0,0	5	71,4
		M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		G	0	0,0	0	0,0	3	75,0	1	14,3
		R + M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		G + C	0	0,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0
		G + R	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3
		G+R+M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	4h	(0)		8	80,0	4	40,0	2	28,6	7
(1)			0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
(2)			2	20,0	5	50,0	5	71,4	2	22,2
(3)			0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		NV	1	10,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		R	7	70,0	3	30,0	2	28,6	7	77,8
		M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

continuação		% da Pontuação da Categoria Vocalização (e tipo) da ECV									
Tempo	Pontuação	Tipo	GVT		GP		GV		GT		
			nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	
6h		G	0	0,0	4	40,0	4	57,1	0	0,0	
		G + M	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
		G + R	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	11,1	
		G+R+M	1	10,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0	
		G+R+C	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	11,1	
	(0)		9	90,0	3	75,0	4	80,0	6	85,7	
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	(2)		1	10,0	1	25,0	1	20,0	1	14,3	
	(3)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
		NV	2	20,0	2	50,0	2	40,0	0	0,0	
		R	6	60,0	0	0,0	2	40,0	6	85,7	
		M	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	
		G	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	
		R + M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
		G + R	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	
		G+R+M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
		G+R+C	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3	
	8h	(0)		9	90,0	6	60,0	3	30,0	8	80,0
		(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		(2)		1	10,0	3	30,0	7	70,0	2	20,0
(3)			0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
		NV	2	10,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0	
		R	7	70,0	4	40,0	3	30,0	8	80,0	
		G	0	0,0	3	30,0	3	30,0	0	0,0	
		G + R	0	0,0	0	0,0	4	40,0	2	20,0	
		G + M	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
		G+R+M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
12h		(0)		9	90,0	7	70,0	4	40,0	7	70,0
		(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		1	10,0	2	20,0	6	60,0	3	30,0	
	(3)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
		NV	1	10,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0	
		R	7	70,0	7	70,0	4	40,0	6	60,0	
		G	0	0,0	1	10,0	3	30,0	0	0,0	
		R + M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
		G + R	0	0,0	1	10,0	2	20,0	2	20,0	
		G + M	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
24h	(0)		9	90,0	3	30,0	2	20,0	5	50,0	
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	(2)		1	10,0	6	60,0	8	80,0	5	50,0	
	(3)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
		NV	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
		R	7	70,0	2	20,0	2	20,0	5	50,0	
		G	0	0,0	3	30,0	2	20,0	1	10,0	
		R + M	1	10,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0	
		G + R	0	0,0	2	20,0	5	50,0	2	20,0	
		G + M	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0	

continuação			% da Pontuação da Categoria Vocalização (e tipo) da ECV							
Tempo	Pontuação	Tipo	GVT		GP		GV		GT	
			nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
28h	(0)		9	90,0	4	40,0	4	40,0	5	50,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		1	10,0	5	50,0	6	60,0	5	50,0
	(3)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		NV	1	10,0	1	10,0	2	20,0	0	0,0
		R	8	80,0	3	30,0	2	20,0	5	50,0
		G	0	0,0	4	40,0	3	30,0	2	20,0
		C	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		R + M	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		G + R	0	0,0	0	0,0	3	30,0	2	20,0
		G+R+M	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		G+R+C	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
32h	(0)		10	100,0	6	60,0	3	30,0	5	50,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		0	0,0	3	30,0	7	70,0	5	50,0
	(3)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		NV	2	20,0	1	10,0	1	10,0	0	0,0
		R	7	70,0	4	40,0	2	20,0	5	50,0
		G	0	0,0	2	20,0	4	40,0	2	20,0
		R + M	1	10,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0
		G + R	0	0,0	1	10,0	3	30,0	3	30,0
48h	(0)		10	100,0	4	40,0	4	40,0	7	70,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		0	0,0	5	50,0	6	60,0	3	30,0
	(3)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		NV	1	10,0	0	0,0	1	10,0	1	10,0
		R	8	80,0	3	30,0	3	30,0	6	60,0
		G	0	0,0	4	40,0	2	20,0	1	10,0
		R + M	1	10,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0
		G + R	0	0,0	1	10,0	3	30,0	1	10,0
		G + M	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
		G+R+C	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
52h	(0)		10	100,0	4	40,0	5	50,0	6	60,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		0	0,0	5	50,0	5	50,0	4	40,0
	(3)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		NV	2	20,0	1	10,0	2	20,0	1	10,0
		R	7	70,0	3	30,0	2	20,0	5	50,0
		M	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
		G	0	0,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0
		R + M	1	10,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		R + C	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
56h	(0)		10	100,0	4	40,0	5	50,0	6	60,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		0	0,0	5	50,0	5	50,0	4	40,0
	(3)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		NV	1	10,0	1	10,0	2	20,0	1	10,0
		R	7	70,0	2	20,0	2	20,0	5	50,0
		G	0	0,0	4	40,0	4	40,0	1	10,0
		R + M	2	20,0	2	20,0	1	10,0	0	0,0
		G + R	0	0,0	0	0,0	1	10,0	2	20,0
		G+R+M	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		G+R+C	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0

continuação			% da Pontuação da Categoria Vocalização (e tipo) da ECV							
Tempo	Pontuação	Tipo	GVT		GP		GV		GT	
			nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
72h	(0)		9	90,0	6	60,0	5	50,0	6	60,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		1	10,0	4	40,0	5	50,0	4	40,0
	(3)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		NV	0	0,0	0	0,0	1	10,0	2	20,0
		R	6	60,0	4	40,0	2	20,0	3	30,0
		M	2	20,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0
		G	0	0,0	3	30,0	4	40,0	1	10,0
		C	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		R + M	1	10,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0
		G + R	1	10,0	0	0,0	0	0,0	3	30,0
96h	(0)		9	90,0	6	60,0	7	70,0	5	50,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		1	10,0	4	40,0	3	30,0	5	50,0
	(3)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		NV	0	0,0	0	0,0	1	10,0	1	10,0
		R	5	50,0	4	40,0	3	30,0	0	0,0
		M	2	20,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
		G	0	0,0	2	20,0	3	30,0	1	10,0
		R + M	2	20,0	2	20,0	3	30,0	4	40,0
		G + R	1	10,0	1	10,0	0	0,0	3	30,0
		G + C	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
7º dia	(0)		10	100,0	9	90,0	9	90,0	9	90,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)		0	0,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0
	(3)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
		NV	2	20,0	2	20,0	2	20,0	2	20,0
		R	5	50,0	5	50,0	3	30,0	6	60,0
		M	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
		R + M	3	30,0	2	20,0	4	40,0	0	0,0
		G + R	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	10,0
		G+R+M	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0

Pós-operatório: 1h - 7º dia

Pontuação

- (0) Não vocaliza; Ronrona quando tocado; Mia interagindo com o avaliador
 (1) Vocaliza quando o avaliador se aproxima e acalma quando tocado
 (2) Vocaliza quando a área da ferida é tocada e/ou pressionada
 (3) Vocaliza quando o avaliador se aproxima e não acalma quando tocado

Tipo

C – chiar (sopro sibilante)
 G – gemer/rosnar
 M - miar
 NV – não vocalizar
 R – ronronar

continuação										
Tempo	Pontuação	Tipo	% da Pontuação da Categoria Estado Mental (e tipo) da ECV							
			Grupo							
			GVT		GP		GV		GT	
			nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
28h	(0)		9	90,0	7	70,0	7	70,0	10	100,0
	(1)		1	10,0	3	30,0	3	30,0	0	0,0
		A	0	0,0	0	0,0	1	33,3		
		B	1	100,0	0	0,0	0	0,0		
		C	0	0,0	1	33,3	2	66,7		
		B + C	0	0,0	1	33,3	0	0,0		
		A+D+E	0	0,0	1	33,3	0	0,0		
32h	(0)		10	100,0	5	50,0	7	70,0	10	100,0
	(1)		0,0	0,0	5	50,0	3	30,0	0	0,0
		C			2	40,0	1	33,3		
		A + D			1	20,0	0	0,0		
		B + C			1	20,0	2	66,7		
		B + D			1	20,0	0	0,0		
48h/52h	(0)		10	100,0	7	70,0	9	90,0	10	100,0
	(1)		0,0	0,0	3	30,0	1	10,0	0,0	0,0
		C			1	33,3	1	100,0		
		A + D			1	33,3	0	0,0		
		A+D+E			1	33,3	0	0,0		
56h	(0)		10	100,0	8	80,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	2	20,0	0	0,0	0	0,0
		A + D			1	50,0				
		A+D+E			1	50,0				
72h	(0)		10	100,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		A + D			1	100,0				
96h	(0)		10	100,0	9	90,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
		A+D+E			1	100,0				
7º dia	(0)		10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)		0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Pós-operatório: 1h - 7º dia

Pontuação

(0) Satisfeito (E), ou nenhuma alteração em relação ao estado mental pré-procedimento

(1) Com alteração no estado mental

Tipo

A – Agressivo

B – Desinteressado (não interage com o avaliador)

C – Indiferente (não responsivo ao ambiente)

D – Nervoso; Ansioso; Assustado (tendência a esconder-se ou tentar escapar/fugir)

E – Satisfeito (interessado no ambiente, interação positiva com o avaliador, responsivo, alerta)

TABELA 59 - Número de animais avaliados (nº) e respectiva percentagem (%) de cada pontuação da categoria apetite da escala de contagem variável (ECV), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Tempo	Pontuação	% da Pontuação da Categoria Apetite da ECV								
		GVT			GP			GV		
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	GT	%
24h pré	(0)	8	80,0	9	90,0	8	80,0	9	90,0	
	(1)	2	20,0	1	10,0	2	20,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
12 pré	(0)	9	90,0	9	90,0	9	90,0	9	90,0	
	(1)	1	10,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
1h	(0)	8	80,0	2	20,0	7	70,0	9	90,0	
	(1)	2	20,0	3	30,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	5	50,0	2	20,0	1	10,0	
2h	(0)	8	80,0	1	100,0	2	50,0	7	100,0	
	(1)	2	20,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	
4h	(0)	9	90,0	3	30,0	4	57,1	7	70,0	
	(1)	1	10,0	4	40,0	1	14,3	2	20,0	
	(2)	0	0,0	3	30,0	2	28,6	1	10,0	
6h	(0)	8	80,0	2	50,0	3	60,0	5	71,4	
	(1)	2	20,0	2	50,0	1	20,0	2	28,6	
	(2)	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	
8h	(0)	9	90,0	6	60,0	7	70,0	9	90,0	
	(1)	1	10,0	1	10,0	2	20,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	3	30,0	1	10,0	1	10,0	
12h	(0)	10	100,0	8	80,0	7	70,0	9	90,0	
	(1)	0	0,0	1	10,0	3	30,0	1	10,0	
	(3)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	
24h	(0)	8	80,0	6	60,0	7	70,0	9	90,0	
	(1)	2	20,0	3	30,0	2	20,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	0	0,0	
28h	(0)	10	100,0	5	50,0	8	80,0	9	90,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	2	20,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	3	30,0	0	0,0	1	10,0	
32h	(0)	9	90,0	4	40,0	6	60,0	9	90,0	
	(1)	1	10,0	4	40,0	3	30,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	0	0,0	
48h	(0)	10	100,0	8	80,0	9	90,0	9	90,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	1	10,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
52h	(0)	10	100,0	8	80,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	2	20,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
56h	(0)	10	100,0	7	70,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	3	30,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
72h	(0)	10	100,0	9	90,0	9	90,0	10	100,0	
	(1)	0	0,0	1	10,0	1	10,0	0	0,0	
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

continuação		% da Pontuação da Categoria Appetite da ECV							
Tempo	Pontuação	GVT		GP		GV		GT	
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
96h	(0)	9	90,0	9	90,0	10	100,0	9	90,0
	(1)	1	10,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0
	(2)	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0
7º dia	(0)	10	100,0	10	100,0	10	100,0	10	100,0
	(1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	(2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Pós-operatório: 1h - 7ºdia

Pontuação
 (0) Normorexia
 (1) Hiporexia
 (2) Anorexia

TABELA 60 - Médias ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da temperatura ambiente (°C) , no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Temperatura Ambiente (°C)																	
	Pré-operatório						Pós-operatório											
	24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7ºdia
GVT	$\bar{X}$	23,3	23,6	22,1	22,9	23,4	23,8	24,3	23,6	23,3	22,7	23,6	23,5	22,8	23,2	21,9	21,9	23,4
	s	2,2	2,2	2,7	2,5	2,6	2,9	2,5	2,5	2,8	2,8	3,3	2,7	3,0	2,9	2,9	2,8	3,5
GP	$\bar{X}$	22,7	23,8	22,4	24,3	24,3	24,9	24,7	23,9	23,0	22,9	24,2	24,6	22,8	22,7	22,7	22,5	23,0
	s	4,2	3,8	3,2	2,7	3,0	3,5	3,7	3,9	3,5	2,3	2,7	2,7	2,2	2,1	2,5	2,3	2,2
GV	$\bar{X}$	23,1	24,1	22,7	24,0	24,2	24,5	24,8	24,6	24,2	23,1	23,6	23,6	22,8	23,8	23,8	23,3	23,7
	s	2,6	2,3	1,9	1,8	1,7	2,0	1,9	2,2	2,4	2,2	2,3	2,2	1,5	1,6	1,5	1,6	2,9
GT	$\bar{X}$	22,7	23,5	21,8	23,1	23,1	23,6	23,6	23,7	22,7	22,0	23,3	23,3	22,6	23,7	23,4	22,9	22,8
	s	1,8	2,2	2,9	2,5	2,5	2,7	2,8	2,8	2,6	2,8	2,9	3,2	3,0	2,9	2,7	2,9	2,4

TABELA 61 – Médias e desvios padrão das hemácias/ μL , hemoglobina (Hb - g/dL), volume globular (VG - %), proteína plasmática (PP - g/dL) e plaquetas/ μL , no período pré-operatório (18h antes de ovariopalingohisterectomia), de gatas posteriormente tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Hemácias/ μL	HEMATIMETRIA			
		Hb (g/dL)	VG (%)	PP (g/dL)	Plaquetas/ μL
GVT	6.659.475,00 $\pm$ 823.441,98	11,0 $\pm$ 1,5	33 $\pm$ 4	6,4 $\pm$ 0,5	325.725,00 $\pm$ 114.652,17
GP	6.718.700,00 $\pm$ 743.188,78	11,3 $\pm$ 1,1	34 $\pm$ 3	6,4 $\pm$ 0,2	332.290,00 $\pm$ 52.249,53
GV	7.089.000,00 $\pm$ 896.239,67	11,5 $\pm$ 1,5	34 $\pm$ 5	6,2 $\pm$ 0,6	317.792,00 $\pm$ 91400,79
GT	6.331.665,00 $\pm$ 540.060,92	10,7 $\pm$ 1,0	32 $\pm$ 3	6,0 $\pm$ 0,4	365.570,00 $\pm$ 111.894,97

TABELA 62 – Médias e desvios padrão de leucócitos/ μL e de seu diferencial: segmentados (%), linfócitos (%), eosinófilos (%), basófilos (%) e monócitos (%), no período pré-operatório (18h antes de ovariopalingohisterectomia), de gatas posteriormente tratadas com tramadol (GT: n=10); ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Leucócitos/ μL	LEUCOGRAMA				
		Segmentados (%)	Linfócitos (%)	Eosinófilos (%)	Basófilos (%)	Monócitos (%)
GVT	16.184,50 $\pm$ 5.223,05	71,4 $\pm$ 10,0	16,5 $\pm$ 3,0	9,2 $\pm$ 4,7	0,4 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 1,8
GP	15.693,30 $\pm$ 6.078,43	71,5 $\pm$ 12,3	16,2 $\pm$ 4,9	9,9 $\pm$ 5,4	0,4 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 1,5
GV	16.028,30 $\pm$ 4.677,74	72,0 $\pm$ 13,5	17,1 $\pm$ 7,5	9,1 $\pm$ 4,5	0,2 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 1,6
GT	16.274,90 $\pm$ 5.908,39	71,9 $\pm$ 14,8	17,5 $\pm$ 6,9	8,3 $\pm$ 4,6	0,4 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 1,8

TABELA 63 – Valores individuais de concentração sérica de cortisol (nmol/L), no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Animal	Concentração Sérica de Cortisol						
		Tempo		Tempo				
		Pré-operatório 2h	Transoperatório *	1h	4h	8h	24h	48h
GVT	1	83,4	30,5	102,6	37,9	6,2	11,0	72,9
GVT	2	5,5	62,9	56,0	50,3	12,2	20,6	5,5
GVT	3	78,0	46,7	57,1	24,7	11,5	19,2	5,5
GVT	4	98,5	52,3	159,5	64,6	22,9	39,0	45,9
GVT	5	90,4	40,2	46,9	61,3	18,0	17,6	5,5
GVT	6	5,5	16,2	5,5	6,6	5,5	7,4	5,5
GVT	7	6,7	9,7	10,5	51,4	10,5	6,0	5,5
GVT	8	5,7	5,4	28,6	10,7	9,0	5,5	5,5
GVT	9	24,5	27,8	32,4	24,4	10,5	5,7	7,8
GVT	10	12,4	13,7	24,2	26,7	5,5	5,5	7,4
GP	1	29,6	72,9	176,9	228,4	210,9	53,1	34,9
GP	2	48,4	62,1	134,1	123,9	85,2	67,9	79,1
GP	3	77,9	137,4	327,0	56,7	32,7	60,2	31,6
GP	4	57,5	35,6	190,7	132,3	88,2	86,3	56,7
GP	5	21,2	105,3	190,9	168,2	76,5	16,4	16,3
GP	6	28,3	26,1	205,8	84,2	20,3	69,5	6,2
GP	7	76,8	61,2	321,8	225,7	112,4	38,6	145,5
GP	8	23,0	56,7	273,7	89,1	48,1	82,2	54,6
GP	9	37,3	47,7	162,2	86,4	23,1	76,9	91,4
GP	10	13,2	56,7	226,5	102,8	22,0	85,5	92,0
GV	1	36,7	70,2	247,7	38,3	31,9	18,6	8,3
GV	2	44,5	181,1	216,9	283,2	25,5	5,5	67,5
GV	3	84,2	66,4	167,2	71,5	29,9	28,3	63,9
GV	4	51,5	92,8	149,3	34,2	18,4	48,0	12,6
GV	5	28,3	62,6	145,7	27,4	31,6	53,4	35,1
GV	6	69,6	8,37	161,1	28,8	40,7	5,5	5,5
GV	7	78,0	32,6	121,8	34,2	57,7	44,8	91,5
GV	8	76,9	74,5	286,8	99,6	66,0	58,5	93
GV	9	7,83	153,0	136,4	25,3	18,4	7,2	16,2
GV	10	20,0	30,7	161,0	74,5	40,1	62,1	20,5
GT	1	81,9	24,3	99,2	131,2	29,2	33,5	18,2
GT	2	30,3	76,6	90,4	35,3	18,5	29,7	35,6
GT	3	54,6	7,56	127,6	5,5	5,5	37,5	7,1
GT	4	87,6	18,9	153,4	72,0	129,1	89,6	90,5
GT	5	13,1	15,3	65,4	42,1	28,9	20,2	5,5
GT	6	51,0	76,4	218,3	60,4	62,7	10,6	14,6
GT	7	103,4	13,2	123,2	131,4	84,3	72	41,1
GT	8	30,0	11,6	98,7	125,8	22,3	31,1	12,4
GT	9	49,9	46,4	220,0	64,2	48,0	21,0	17,6
GT	10	22,0	15,3	156,7	132,3	40,9	15,6	5,5

* Intervalo de tempo entre o pinçamento do 1º e 2º pedículo

TABELA 64 – Valores individuais do escore da escala analógica visual (mm), no período perioperatório (ovarioalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo	Animal	Escore da Escala Analógica Visual (mm)																	
		Tempo										Pós-operatório							
		Pré-operatório																	
		24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia
GVT	1	0	0	0	15	5	5	5	5	0	0	0	5	5	0	0	0	5	0
GVT	2	0	10	0	30	30	25	25	25	5	5	20	0	5	10	0	10	15	15
GVT	3	0	0	0	20	15	15	15	15	15	15	20	5	0	0	0	0	0	0
GVT	4	5	5	0	25	20	0	0	0	0	15	0	5	0	0	0	0	10	0
GVT	5	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
GVT	6	5	20	5	10	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	5	5
GVT	7	0	0	0	25	15	15	15	10	15	5	5	0	0	0	0	0	0	0
GVT	8	0	0	0	20	20	15	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
GVT	9	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	15	0
GVT	10	0	0	0	20	20	15	10	10	10	10	0	5	5	5	5	10	15	5
GP	1	5	5	5	50	50	55	45	45	30	30	50	45	20	30	35	25	20	20
GP	2	5	5	5	90	85	8	35	50	40	45	30	35	30	30	35	30	30	35
GP	3	0	0	0	75	65	55	40	40	5	35	50	35	40	30	50	10	5	0
GP	4	5	5	5	70	65	60	10	25	40	35	55	20	40	45	50	40	40	5
GP	5	0	0	0	75	40	5	5	5	10	35	60	35	25	25	25	15	10	0
GP	6	0	0	0	100	65	30	30	30	35	75	30	50	50	50	45	30	30	25
GP	7	0	0	0	70	55	45	40	35	35	40	40	70	20	20	25	25	20	5
GP	8	5	5	0	85	55	25	20	15	10	15	15	30	30	20	20	15	5	0
GP	9	0	0	0	90	45	0	0	0	0	10	10	45	10	10	10	0	15	0
GP	10	0	0	0	75	45	20	15	10	20	50	0	5	35	35	15	5	0	0
GV	9	0	0	0	45	60	35	10	10	25	15	20	60	5	5	5	0	0	0
GV	10	0	0	0	70	40	15	20	30	50	20	35	35	35	35	20	20	20	15

continuação

		Escore da Escala Analógica Visual (mm)														
Grupo	Animal	Tempo														
		Pré-operatório					Pós-operatório									
		24h	12h	2h	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h
GV	1	5	5	5	75	55	40	50	60	5	0	45	35	25	25	20
GV	2	5	0	0	35	45	50	25	20	20	20	35	55	30	20	15
GV	3	10	10	10	45	60	40	20	25	45	60	15	20	20	20	20
GV	4	0	0	0	65	55	50	10	25	25	25	30	20	15	15	5
GV	5	10	0	0	30	65	35	5	15	10	25	10	5	0	0	5
GV	6	0	0	0	60	40	25	25	30	30	20	15	20	20	10	10
GV	7	0	0	0	85	50	15	5	0	0	10	0	0	10	10	10
GV	8	5	5	5	75	40	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
GV	9	0	0	0	45	60	35	10	10	25	15	20	60	5	5	5
GV	10	0	0	0	70	40	15	20	30	50	20	35	35	35	35	20
GT	1	0	0	0	15	5	5	0	0	0	5	15	5	5	0	0
GT	2	0	0	0	0	0	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0
GT	3	0	0	0	35	55	30	5	5	35	30	20	15	10	10	10
GT	4	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	15	15	0	0
GT	5	0	0	0	55	35	20	15	10	10	25	35	25	25	20	20
GT	6	10	10	5	80	55	35	35	35	35	30	40	40	40	25	25
GT	7	0	0	0	25	15	30	25	15	20	10	10	10	5	5	5
GT	8	0	0	0	25	25	45	15	15	15	20	20	20	15	15	15
GT	9	0	0	0	70	45	25	10	0	0	25	30	30	10	15	15
GT	10	0	0	0	20	40	30	30	25	10	15	5	5	0	0	0

TABELA 65 - Valores individuais da pontuação final da escala de contagem variável, no período perioperatório (ovariosalpingohisterectomia), de gatas tratadas com tramadol (GT: n=10) ou vedaprofeno (GV: n=10) ou associação de vedaprofeno e tramadol (GVT: n=10) ou placebo (GP: n=10).

Grupo		Pontuação Final da Escala de Contagem Variável																
		Tempo																
		Pré-operatório		Pós-operatório														
Animal	B	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia		
GVT	1	0	4	1	2	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0		
GVT	2	0	5	7	5	6	2	1	4	0	1	2	0	2	2	2		
GVT	3	0	5	5	5	5	4	4	5	1	0	0	0	0	0	0		
GVT	4	2	5	1	1	1	2	3	0	2	0	0	1	0	1	0		
GVT	5	1	2	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2		
GVT	6	2	3	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1		
GVT	7	0	5	5	4	4	5	2	1	1	0	0	1	2	0	0		
GVT	8	0	7	7	2	1	1	2	0	0	1	1	1	0	0	0		
GVT	9	2	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	4	1		
GVT	10	0	6	6	3	3	3	4	0	2	1	1	2	2	3	1		
GP	1	1	9	9	13	11	7	6	11	10	4	6	9	5	4	4		
GP	2	3	23	23	9	14	11	8	6	7	6	6	7	6	6	7		
GP	3	0	23	19	11	12	3	7	14	10	8	6	9	2	1	0		
GP	4	3	18	17	4	6	8	6	13	7	7	9	9	9	8	1		
GP	5	0	20	12	4	4	5	7	15	8	4	4	4	3	2	0		
GP	6	0	24	16	8	8	8	18	6	10	10	10	10	6	6	4		
GP	7	0	17	13	9	8	8	8	8	15	4	4	5	5	4	1		
GP	8	1	21	14	8	5	3	3	3	6	5	4	4	4	1	0		
GP	9	1	22	11	1	0	0	3	4	14	3	3	4	0	4	0		
GP	10	1	22	14	7	5	5	14	2	2	8	7	4	1	0	0		

continuação		Pontuação Final da Escala de Contagem Variável															
Grupo	Animal	Tempo															
	Pré-operatório	Pós-operatório															
	B	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	28h	32h	48h	52h	56h	72h	96h	7º dia	
GV	1	18	14	10	12	14	2	0	9	7	6	6	5	4	0	0	
GV	2	8	10	15	8	7	7	5	8	12	6	5	4	1	0	0	
GV	3	9	14	10	6	7	9	12	5	5	5	5	5	4	5	1	
GV	4	19	16	14	4	8	7	6	6	5	2	2	1	0	0	1	
GV	5	7	15	9	4	7	3	7	3	2	1	1	2	1	0	0	
GV	6	14	11	8	8	9	9	5	3	5	5	2	2	6	3	1	
GV	7	19	12	5	3	2	2	3	0	0	3	3	3	3	3	0	
GV	8	21	12	4	4	4	3	2	2	2	2	1	2	2	1	0	
GV	9	8	14	8	3	3	6	4	5	14	1	1	1	0	0	0	
GV	10	15	10	6	7	8	14	5	8	8	8	8	5	5	5	4	
GT	1	3	2	2	1	1	2	1	3	1	1	0	1	0	6	0	
GT	2	2	1	3	2	2	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	
GT	3	9	12	8	4	2	8	7	6	6	4	4	4	3	8	2	
GT	4	2	1	0	0	2	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	
GT	5	12	9	6	5	4	3	6	7	6	7	6	6	7	3	0	
GT	6	20	15	10	10	10	9	6	7	8	8	6	5	6	6	6	
GT	7	6	4	8	6	5	5	3	2	3	1	1	1	0	1	1	
GT	8	6	7	12	6	6	5	5	5	7	5	4	5	4	4	0	
GT	9	15	11	7	4	2	1	5	6	6	3	4	4	3	1	0	
GT	10	6	9	7	8	6	3	3	1	2	0	0	1	1	0	0	

B – valor basal: média das avaliações nas 2, 12 e 24 horas antes da cirurgia.

9.2. Termo de consentimento do proprietário para realização da pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO

Autorizo a minha gata de nome _____, a participar do projeto de pesquisa intitulado: “Efeito analgésico, hemostático, renal e digestório da administração perioperatória de vedaprofeno, tramadol ou sua associação em gatas submetidas à ovariectomia”.

Estou ciente que o animal será submetido à cirurgia de ovariectomia e receberá, conforme sorteio aleatório prévio, um dos seguintes tratamentos analgésicos: vedaprofeno ou tramadol ou associação de vedaprofeno e tramadol, ou pertencerá ao grupo placebo.

Autorizo a administração de morfina se necessário e a inserção e permanência por 3 dias de um cateter na veia jugular para colheita de sangue e realização de exames laboratoriais.

Fui informado (a) de maneira clara e detalhada dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos que serão realizados e dos riscos inerentes e esclareci as minhas dúvidas.

Sei que posso, em qualquer momento, solicitar novas informações à estudante Juliana Tabarelli Brondani pelo telefone (XX) XXXXXXXX.

Assinatura: _____

Nome do Proprietário: _____

RG: _____