

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/04/2022.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA
FILHO" FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

**EFICÁCIA ANALGÉSICA DA ACUPUNTURA
PREEMPTIVA OU PÓS OPERATÓRIA EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

ANA CARLA ZAGO BASILIO FERRO

Botucatu, SP

Abril de 2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA
FILHO" FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

**EFICÁCIA ANALGÉSICA DA ACUPUNTURA
PREEMPTIVA OU PÓS OPERATÓRIA EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA**

ANA CARLA ZAGO BASILIO FERRO

Dissertação apresentada à Universidade Estadual
Paulista – Júlio de Mesquita Filho. Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia Campus de
Botucatu, para obtenção de título de Mestre em
Biotecnologia animal.

Orientador: Stelio Pacca Loureiro Luna

Botucatu - SP

Junho de 2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ferro, Ana Carla Zago Basilio.

Eficácia analgésica da acupuntura preemptiva ou pós operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia / Ana Carla Zago Basilio
Ferro. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Stelio Pacca Loureiro Luna

Capes: 50501011

1. Cães. 2. Agentes anti-inflamatórios não esteróides. 3. Histerectomia. 4. Dor em animais. 5. Acupuntura veterinária.

Palavras-chave: Anti inflamatórios não esteroides; Cães; Dor; Histerectomia.

**Eficácia analgésica da acupuntura preemptiva ou pós-operatória em
cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia.**

Ana Carla Zago Basilio Ferro

Banca Examinadora

Orientador: Stelio Pacca Loureiro Luna

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal FMVZ-Unesp-Botucatu.

Membro Titular: Juliany Gomes Quitzan

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal FMVZ-Unesp-Botucatu.

Membro Titular: Renata Navarro Cassu

Departamento de Anestesiologia Veterinária Universidade do Oeste Paulista.

Membro Suplente: Cláudia Valeria Seullner Brandão

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal FMVZ-Unesp-Botucatu.

Membro Suplente: Sheila Canevese Rahal

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal FMVZ-Unesp-Botucatu.

Membro Suplente: Marilda Onghero Taffarel

Medicina Veterinária/ Hospital Veterinário-Universidade Federal do Paraná –
Umuarama.

Data da defesa: 01 de Maio de 2020.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACÕES.....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vii
CAPÍTULO 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS.....	9
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1. Acupontos.....	10
2.2. Mecanismo de ação analgésico da acupuntura.....	11
2.3. Abordagem analgésica para fêmea canina após OSH.....	12
2.4. Antiinflamatórios não esteroides: ações e limitações de uso.....	14
2.5. Analgesia preemptiva.....	15
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16
CAPÍTULO 2 – TRABALHO CIENTÍFICO	
Resumo.....	26
Introdução.....	27
Material e método.....	28
Resultados.....	30
Discussão.....	34
Referências Bibliográficas.....	37
CAPÍTULO 3 –	
Apêndice	43

LISTA DE ABREVIACÕES

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

CMPS-SF – Escala compacta de Glasgow

COX – Ciclo oxigenase

ESGW – Escala de sedao de Grint et al. Adaptado por Wagner

GA – Grupo acupuntura preemptiva

GM – Grupo meloxicam

GPA – Grupo acupuntura ps- operatória

IM – Intramuscular

IV – Intravenoso

IVAS – Internacional Veterinary Acupuncture Society

MTC -- Medicina tradicional Chinesa

OSH – Ovariosalpingohisterectomia

PBRP – Pontos de baixa resistência da pele

SNC – Sistema nervoso central

TEAS – Estimulao elétrica transcutânea de acupontos

FERRO, A.C.Z.B. **Eficácia analgésica da acupuntura preemptiva ou pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia.** Botucatu – SP, 2020, 51 páginas. Dissertação - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

RESUMO

Introdução: A analgesia preemptiva é superior à pós-operatória para reduzir a dor e o consumo de analgésicos no pós-operatório. A acupuntura tem a mesma eficácia analgésica pós-operatória que os AINEs e os opioides em cães, no entanto, em animais indócceis não é possível realizá-la no pré-operatório e seu uso no pós-operatório imediato seria facilitado pelo efeito sedativo residual dos anestésicos. **Objetivo:** Investigar a eficiência analgésica da acupuntura, antes ou após à ovariossalpingohisterectomia, em comparação ao uso preemptivo do meloxicam em cadelas. **Metodologia:** Utilizaram-se 36 cadelas (32 ± 2 meses e 10 ± 1 kg), divididas aleatoriamente em três grupos GA - acupuntura preemptiva, GPA - acupuntura pós-operatória e GM - meloxicam preemptivo (0,2 mg/kg intravenoso). Os cães foram tranquilizados com acepromazina (0,05 mg/kg, IM), induziu-se a anestesia com propofol ($5,33 \pm 0,30$ mg/kg, IV) e manteve-se com isoflurano/O₂. Nos cães dos grupos GA e GPA realizou-se acupuntura bilateral, nos acupontos Intestino grosso 4, Baço-pâncreas 6 e Estômago 36, durante 20 minutos, após medicação pré anestésica ou imediatamente após a cirurgia, respectivamente. Um avaliador encoberto quanto ao tratamento e previamente treinado avaliou a dor pela escala curta de Glasgow (CMPS-SF) e o escore de sedação pela escala de Wagner (ESGW), nos momentos, basal e até 24 horas após a cirurgia. Cães com pontuação ≥ 6 pela escala de Glasgow receberam resgate analgésico com 0,5 mg/kg de morfina, intramuscular. Para os dados sem distribuição normal, utilizou-se para a análise o teste de Kruskal–Wallis, seguido de Dunn e para os dados que apresentaram normalidade utilizou-se a ANOVA de duas vias, seguido do teste de Tukey. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de dor ao longo do tempo (Média geral GA $2,43 \pm 0,69$, GPA $2,19 \pm 1,08$, GM $2,5 \pm 1,37$) e sedação (GA – $3,3 \pm 2,7$, GPA – $3,1 \pm 3,0$, GM – $2,9 \pm 2,9$), bem como no número de resgates analgésicos (GA = 2, GAP = 1, GM = 2). **Conclusão:** A acupuntura pós-cirúrgica promoveu analgesia pós-operatória em cadelas submetidas à OSH tão eficaz quanto a acupuntura ou meloxicam administrados no período pré-

operatório. A relevância clínica é que se pode usar a acupuntura em cadelas submetidas à OSH, em substituição aos AINEs ou quando estes são contra-indicados.

Palavras chave: Anti inflamatórios não esteroides. Cães. Dor. Histerectomia.

FERRO, A.C.Z.B. Analgesic efficacy of preemptive or postoperative acupuncture in dogs submitted to ovariosalpingohysterectomy. Botucatu – SP, 2020, 51 pages. Dissertação - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

ABSTRACT

Introduction: Acupuncture has the same efficacy to control postoperative pain as NSAID and opioids, however, in non-compliant animals it is difficult to perform it preoperatively and its use in the immediate postoperative period would be facilitated by the residual effect of anesthetics. **Objective:** To compare the analgesic efficacy of acupuncture, before or after ovariosalpingohysterectomy, in comparison to the preemptive use of meloxicam. **Material and methods:** Thirty six bitches were randomly divided into three 3 groups: GA (preemptive acupuncture), GPA (postoperative acupuncture) and GM (preemptive meloxicam 0.2 mg/kg IV). Dgs were tranquilized with acepromazine (0.05 mg/kg IM), anesthesia was induced with propofol (5,33±0,30 mg/kg, IV) and maintained with isoflurane/O₂. Bilateral acupuncture was performed in dogs of the GA and GPA, in LI4, Sp6 and S36 acupoints for 20 minutes, before or immediately after surgery respectively. A blind and previously trained evaluator assessed pain using the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and sedation before and until 24 hours post-operatively. Dogs with a score ≥6 according to Glasgow scale received analgesia with morphine 0.5 mg/kg IM. Data were analyzed by Kruskal – Wallis, followed by Dunn’s test or two-way ANOVA, followed by Tukey’s test. **Results:** There was no difference between groups in pain over time (GA 2.43±0.69, GPA 2.19±1.08, GM 2.5±1.37) and sedation scores (GA 3.23±2.16, GPA 3.13±2.80 GM 2.95±2.32), as well as in the number of analgesic rescues (GA = 2, GAP = 1, GM = 2). **Conclusion:** Post-operative acupuncture promoted similar postoperative analgesia in bitches submitted to OSH as pre-operative acupuncture or meloxicam.

Keywords: Anti-inflammatory agents, non-steroidal. Dogs. Hysterectomy. Pain.

Capítulo 1:

Considerações Gerais

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVAS:

Os AINEs e opioides são os fármacos mais empregados no período perioperatório em cães (MWANGI et al., 2018) e quando associados compõem uma das modalidades de analgesia farmacológica multimodal. Dentro os AINEs, o meloxicam é um dos mais utilizados tanto em pesquisas como na clínica (MONTEIRO-STEAGALL; STEAGALL; LASCELLES, 2013). Entretanto, estes fármacos podem produzir efeitos adversos (MONTEIRO-STEAGALL; STEAGALL; LASCELLES, 2013). Os opioides podem causar dependência, sedação, depressão respiratória, náusea, êmese (KUKANICH, 2013; STEIN, 2020) e síndrome serotoninérgica (BALDO; ROSE, 2020) e os AINEs podem ocasionar irritação gastrointestinal, perda entérica de proteína, danos renais e aumento no tempo de coagulação (LUNA et al., 2007; MONTEIRO-STEAGALL; STEAGALL; LASCELLES, 2013; MONTEIRO et al., 2019).

Hoje há um consenso de se prover analgesia preemptiva, antes do estímulo nociceptivo, para garantir melhor controle da dor pós-operatória. A analgesia preemptiva nos seres humanos e em animais reduz a dor pós-operatória e diminui o uso pós-operatório de analgésicos (LASCELLES et al., 1997; VALLEJO et al., 2006, SARITAS et al., 2015, KAKA et al., 2018; KIM et al., 2020; NABAVIGHADI et al., 2020)

A acupuntura é considerada uma modalidade analgésica não farmacológica para controle da dor pós-operatória por diversas diretrizes (LASCELLES, 2014; EPSTEIN et al., 2015). De acordo com estudos prévios em cães e gatos, a acupuntura, por meio de suas várias modalidades, como agulhas, eletroacupuntura, laser, entre outros, proporciona analgesia pós-operatória comparável ao uso de opioides e AINEs (CASSU et al., 2012; TAFFAREL et al., 2012; LUNA et al., 2015; PACCA LOUREIRO LUNA et al., 2015; SANTOS et al., 2015; MEIRELES et al., 2016; BLOCH et al., 2019). Na medicina veterinária diversos artigos comprovaram a eficácia analgésica da acupuntura quando usada de forma preemptiva em cães e gatos, em substituição ou não à fármacos analgésicos (CASSU et al., 2012; TAFFAREL et al., 2012; LUNA et al., 2015; SANTOS et al., 2015). Entretanto, não há informação se a acupuntura também é eficaz para tratar a dor quando usada no período pós-operatório. Já na medicina humana reporta-se que a acupuntura também apresenta efeito analgésico quando usada no período pós operatório (LU et al., 2015; YUAN; WANG; CHEN, 2019).

Como ocorre para os fármacos analgésicos, baseado na hipótese da superioridade do efeito analgésico preemptivo da acupuntura, em relação ao seu efeito analgésico pós-operatório, e que a acupuntura realizado no período pós-operatório, apresenta menor eficácia analgésica do que o meloxicam, este trabalho objetivou comparar a eficácia analgésica preemptiva ou pós operatória da acupuntura, em relação ao uso preemptivo do meloxicam em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ACUPONTOS

Os acupontos são áreas do corpo com características anatômicas diferentes em relação às áreas adjacentes. Essas regiões se encontram próximas a nervos, vasos sanguíneos, tendões, periosteos, cápsulas articulares (SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2001), glândulas, fusos musculares, colágeno e tecido conectivo (FRY et al., 2014). Apresentam fibras nervosas mielinizadas ($A\alpha$, $A\beta$ e $A\sigma$) e não mielinizadas (C), mecanorreceptores de baixa tensão, complexo micro circulatório (WRIGHT, 2019), e características elétricas particulares de baixa resistência, alta condutância (BECKER et al., 1976; SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2001), padrões de campo organizados e diferenças de potencial elétrico. Devido a essas propriedades elétricas, os acupontos são denominados pontos de baixa resistência elétrica da pele (PBRP) e podem ser localizados na superfície corpórea através de um localizador de pontos (SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2001). Esses pontos se conectam a meridianos com as mesmas características. Estão localizados em regiões da pele onde feixes de nervos emergem ou confluem de forame ósseo, fáscia e músculo. Todas essas estruturas presentes nos acupontos constituem a Unidade Neural de Acupuntura (sigla em inglês – NAU) que inclui os componentes neurais e neuro ativos na pele, músculo e tecido conjuntivo circundante.

Histologicamente, esses pontos apresentam terminações nervosas livres, receptores cutâneos encapsulados (Merkell, Ruffini, Meissner e Pacinianos), receptores sensoriais musculotendíneos (órgão tendíneo de Golgi) (WRIGHT, 2019) e mastócitos (LI, 2019).

O estímulo de pontos distais produz equilíbrio homeostático, regulação do sistema imune e balanço entre sistema nervoso simpático/parassimpático. O estímulo de pontos proximais produz ação preponderante no sistema musculoesquelético. As áreas distais normalmente apresentam menor quantidade de pelos do que as regiões proximais, e possuem receptores Merckell (toque), corpúsculos de Ruffini (estiramento), corpúsculos de Meissner (movimento) e corpúsculos pacinianos (vibração). Esses receptores e corpúsculos não estão presentes em áreas com maior presença de pelos, e, quando estimuladas, produzem uma informação complexa e excitação do sistema simpático. Por sua vez, o estímulo gerado em regiões proximais, com maior presença de pelos, produz uma resposta parassimpática (WRIGHT, 2019).

2.2. MECANISMO DE AÇÃO ANALGÉSICO DA ACUPUNTURA

O objetivo da acupuntura é manter ou restaurar o equilíbrio do organismo quando em desarmonia (HALTRECHT, 1999). O efeito analgésico da acupuntura envolve mecanismos periféricos, centrais e segmentares. O mecanismo de ação da acupuntura mais conhecido é a ativação de vias opioides endógenas (TAFFAREL; FREITAS, 2009, HE; DONG, 2015;), com aumento na concentração plasmática e no líquido cefalorraquidiano, de endorfinas e encefalinas (FRY et al., 2014).

A inserção da agulha no acuponto produz a ativação dos feixes nervosos aferentes, responsáveis pela condução do estímulo aos centros medulares, encefálicos e eixo hipotálamo-hipofisário. Esses feixes nervosos são compostos por quatro tipos de fibras nervosas (A α , A β , A σ e C) que, quando estimulados, promovem as sensações típicas do agulhamento, calor, frio, pressão e movimento (WRIGHT, 2019). Após o estímulo inicial há uma resposta axonal que desencadeia a liberação de substâncias em cascata, promovendo vasodilatação e ativação de mastócitos. Em resposta a essa estimulação neural, há liberação de neuropeptídeos, como peptídeo regulador do gene da calcitonina (potente vasodilatador), fator de crescimento neural, substância P, entre outros. Esses fatores são responsáveis pelo alívio da dor local e melhora da cicatrização (FRY et al., 2014; LI, 2019).

Na medula espinhal, há liberação de encefalinas que suprimem a atividade dos neurônios nociceptivos, conferindo uma analgesia segmentar. Os axônios das células

transmissoras que ascendem ao trato espinotalâmico da medula ativam mecanismos mais elevados de controle da dor (FRY et al., 2014).

O estímulo da acupuntura alcança o sistema nervoso central através dos trajetos aferentes de transmissão da dor. As fibras aferentes A (mielinizadas) desembocam no núcleo arqueado do hipotálamo. As fibras aferentes C (não mielinizadas) terminam no sistema límbico. Esse, quando ativado, é responsável pelo aspecto emocional da dor, tornando o processo algico uma experiência desagradável. Quando a informação alcança o hipotálamo, ocorre liberação de β -endorfina. Esse opioide endógeno, juntamente com ação do sistema límbico, ativa a substância cinzenta periaquedutal. A ativação do periaqueduto promove liberação de noradrenalina e serotonina, resultando em ativação da via inibitória descendente da dor (KIMURA; MASUDA; WAKAYAMA, 2006, FRY et al., 2014).

A acupuntura também estimula o eixo hipotálamo-hipofisário a liberar endorfinas na circulação sistêmica e no líquido (SANTOS, L.M.M.; MARTELETE, 2004). A liberação desses opioides endógenos (endorfina, dinorfina, encefalina) induz a secreção de arginina vasopressina e ocitocina (STORM; TECOTT, 2005), neuropeptídeos responsáveis pela modulação da dor (YANG et al., 2006).

Há também um efeito analgésico importante que provém do controle de mecanismos inflamatórios. O agulhamento de acupontos produz um estímulo nas glândulas adrenais, que reagem liberando dopamina, a qual desempenha papel analgésico importante. Ocorre ativação vagal que diminui a concentração de mediadores inflamatórios, lipopolissacarídeos, IL - 1β , IL - 6 e fator de necrose tumoral diminuindo a inflamação local. Em resposta ao agulhamento há aumento na concentração local de adenosina trifosfato, que após ser transformada em adenosina, ativa os receptores A1, resultando em um efeito analgésico na dor inflamatória (MCDONALD; CRIPPS; SMITH, 2015).

Por fim, não podemos deixar de citar outras substâncias e estruturas envolvidas no efeito analgésico promovido pela acupuntura. O agulhamento produz aumento na concentração de ocitocina (STORM; TECOTT, 2005), óxido nítrico e proteína intestinal vasoativa e ainda ativa os α -2 adrenoreceptores e canais de sódio (KOO et al., 2008, FRY et al., 2014).

2.3. ABORDAGEM ANALGÉSICA PARA FÊMEA CANINA APÓS OSH

A ovariectomia é uma cirurgia de rotina na veterinária que produz dor aguda leve a moderada (GAYNOR; MUIR, 2009, KAKA et al., 2018). A dor apresenta ação protetora ao organismo, porém a injúria tecidual com controle ineficiente da dor pode promover uma série de eventos estressantes ao organismo, tais como, aumento na concentração de ACTH, cortisol, hormônio antidiurético, catecolaminas, aldosterona, renina, angiotensina II, glicose e diminuição da insulina. A consequência dessa cascata estressante é um efeito fisiológico catastrófico incluindo catabolismo proteico muscular, retenção de sódio e água, excreção de potássio, diminuição da cicatrização, aumento da pressão arterial, hipóxia cardíaca com consequentes disritmias cardíacas, hipoxemia, edema gastrointestinal com diminuição do peristaltismo e consequente super crescimento bacteriano com possível translocação bacteriana (GAYNOR, 1999). Outros estudos mostram efeitos deletérios da dor, tais como perda de apetite, automutilação, tempo prolongado de recuperação e alterações de comportamento (WAGNER et al., 2008, MORGAZ et al., 2013).

A terapia analgésica envolve uso de medicações e ou técnicas com objetivo de diminuir e controlar a dor pós operatória (MWANGI et al., 2018). As classes de medicações mais usadas para isso são os opioides e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), sendo os opioides os mais utilizados nas pesquisas. Devido a seu efeito analgésico e sedativo, e também aos efeitos adversos sabidamente observados no pós-operatório como náusea e vômito, os opioides são comumente utilizados como medicação pré-anestésica. Os AINEs possuem efeito analgésico mais prolongado do que os opioides e nenhum efeito sedativo (GAYNOR; MUIR, 2009) razões pelas quais provavelmente eles sejam usados rotineira e maciçamente no momento pós-cirúrgico. A administração preemptiva também é recomendada devido ao efeito inibitório de prostaglandinas pelos AINEs (KAROL, 1996). Em um estudo realizado por LASCELLES *et.al.* (1998) ficou claro que a administração de AINE no momento pré-cirúrgico traz muitos benefícios, pois o maior nível plasmático de medicamento no momento da cirurgia, a maior quantidade plasmática do AINE no fluido tecidual e exsudato inflamatório e maior concentração do fármaco no tecido após cirurgia diminui a inflamação local.

Essas duas classes de medicações podem ser usadas isoladas ou juntas (terapia analgésica multimodal). A terapia isolada (unimodal) requer o dobro de resgate

analgésico. Ainda assim, esse último é o método mais comumente utilizado (MWANGI et al., 2018).

Além da terapia medicamentosa, há uso de outras técnicas com finalidade analgésica. A primeira a ser citada é o bloqueio local com o uso de anestésicos locais. Rotineiramente é usado bupivacaína ou lidocaína em aplicações na linha de incisão ou intraperitoneal na região dos ovários no momento da cirurgia (CARPENTER; WILSON; EVANS, 2004, CAMPAGNOL et al., 2012).

Por fim, e não menos importante, a acupuntura se apresenta como terapia alternativa para controle da dor pós-operatória. Embora MWANGI *et.al.* (2018) descreva a acupuntura como uma técnica com alta incidência de resgates analgésicos, e menos confiável que o uso de terapias medicamentosas ou anestesia local, vários estudos nos mostram resultados diferentes, apontando a acupuntura como uma técnica eficiente para este fim quando empregada de forma preemptiva ou no período perioperatório (GROPETTI et al., 2011; CASSU, R.; SILVA, D.; GENARI FILHO, 2012; TAFFAREL et al., 2012; LUNA et al., 2015a, 2015b; SANTOS et al., 2015; BLOCH et al., 2019; YUAN; WANG; CHEN, 2019).

2.4. ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES: AÇÕES E LIMITAÇÕES DE USO

Os AINEs são uma classe de medicamentos que inibem uma enzima específica chamada ciclo-oxigenase (COX) e, algumas vezes a lipo-oxigenase. A COX catalisa reação de redução do ácido araquidônico em prostanóides, sendo eles, tromboxanos, prostaciclina e prostaglandinas, potentes mediadores inflamatórios e amplificadores do impulso nociceptivo através das fibras aferentes até a medula. A lipo-oxigenase também atua no ácido araquidônico, porém o produto da reação é ácido eicosatetraenóico e leucotrienos, potentes mediadores inflamatórios como os prostanóides. O ácido araquidônico fica disponível nos tecidos através da ação da fosfolipase A2 que retira essa substância das células lesionadas (KAROL, 1996; LEES et al., 2004).

As ciclo-oxigenase são expressas basicamente sob duas formas, COX-1 e COX-2. A isoforma 1, constitutiva, é responsável pelas funções fisiológicas protetoras do organismo, como manutenção do fluxo sanguíneo renal. A isoforma 2, forma induzida,

é ativada quando há lesão tecidual, produzindo mediadores inflamatórios. É responsável pelo surgimento de inflamação e dor. Devido ao mecanismo de ação da COX-2, fica evidente que é muito interessante que um AINE iniba seletivamente a isoforma 2 (KAROL, 1996; KULKARNI; JAIN; SINGH, 2000; LEES et al., 2004).

As indicações de uso dos AINEs são restritas a pacientes sem alterações renais ou problemas gástricos, para processos cirúrgicos ou lesões teciduais cruentas, que receba monitoramento adequado da pressão arterial e fluidos intravenosos durante o procedimento cirúrgico (KAROL, 1996).

O melhor período de administração da medicação não é bem definido. Em animais saudáveis a administração preemptiva apresenta maiores benefícios. Os pacientes se beneficiam da ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética tão logo eles sejam extubados, proporcionando uma recuperação agradável. Porém, as indicações de administração da medicação devem ser avaliadas individualmente.

Com relação ao intervalo de administração, os AINEs devem ser administrados a cada 24 horas, devido ao acúmulo nos exsudatos inflamatórios (MONTEIRO-STEAGALL; STEAGALL; LASCELLES, 2013).

Os efeitos adversos do uso dessa classe de medicação advêm da sua ação inibitória sobre a COX constitutiva, prejudicando a manutenção da homeostasia do organismo, podendo trazer prejuízos para diversos tecidos e sistemas. Os efeitos indesejados mais comuns são gastrite, enterite com perda de proteínas, lesão renal e diminuição no tempo de sangramento, por reduzir a agregação plaquetária. O risco dos efeitos indesejáveis existe mesmo quando usando preferencialmente fármacos inibidores seletivos para COX-2 (LUNA et al., 2007). A relevância clínica dos efeitos adversos associados ao uso de AINEs está relacionada ao amplo emprego e ao crescente interesse dos médicos veterinários no manejo da dor (MONTEIRO-STEAGALL; STEAGALL; LASCELLES, 2013). Além disso, em uma revisão sistemática sobre o tema, MONTEIRO (2013) conclui que a maioria dos estudos não foram delineados apropriadamente para determinar a segurança do uso de AINEs, uma vez que os estudos envolviam população de cães não geriátricos e saudáveis.

2.5. ANALGESIA PREEMPTIVA

Analgesia preemptiva é uma modalidade de tratamento pré-operatório de prevenção e controle da dor administrado antes do estímulo nociceptivo. Engloba analgesia transoperatória e subsequente manutenção da analgesia no pós-operatório (SARITAS et al., 2015).

A analgesia preemptiva baseia-se em três pilares fundamentais: 1) a intervenção analgésica realizada antes do estímulo nociceptivo é mais eficaz do que quando aplicada após a injúria tecidual (BROMLEY, 2006; WILDER-SMITH, 2000); 2) o efeito analgésico tem duração maior que o efeito esperado do fármaco (WILDER-SMITH, 2000) e 3) reduz-se o uso de fármacos analgésicos no pós operatório (MCQUAY, 1995). A analgesia preemptiva objetiva prevenir ou bloquear a memória de estímulo doloroso no sistema nervoso central (MCQUAY, 1995). WALL (1988) reportou que o tratamento analgésico pré-operatório previne que a medula espinhal atinja o estado de hiperexcitabilidade, e que responda exageradamente a estímulos não dolorosos quando não estimulada.

Em humanos e animais reporta-se a eficácia analgésica da modalidade preemptiva em diversas pesquisas (HOHNER, 2004; VALLEJO et al., 2006; SARITAS et al., 2015; KAKA et al., 2018; KIM et al., 2020; NABAVIGHADI et al., 2020).

O controle adequado da dor desde o início do estímulo nociceptivo é importante para promover bem estar e prevenir alodinia e hiperalgesia. A cirurgia pode alterar a neuroplasticidade da medula espinhal levando a sensibilização central. Por isso, protocolos adequados de analgesia preemptiva são importantes para que a analgesia pós-operatória seja eficiente, evitando hiperalgesia e alodinia (KAKA et al., 2018), fornecendo conforto e promovendo bem estar ao paciente.

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALDO, B. A.; ROSE, M. A. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. **British Journal of Anaesthesia**, v. 124, n. 1, p. 44–62, 2020.

BASBAUM, A. I.; FIELDS, H. L. Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry. **Annual Review of Neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 309–

338, 1984.

BECKER, R. O. et al. Electrophysiological correlates of acupuncture points and meridians. **Psychoenergetic Systems**, v. 1, p. 105–112, 1976.

BLOCH, A. S. et al. Acupuncture for Analgesia During Transurethral Resection of Bladder Tumor. **Journal of Endourology Case Reports**, v. 5, n. 4, p. 184–186, 2019.

BROMLEY, L. Preemptive analgesia and protective premedication. What is the difference? **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 60, n. 7, p. 336–340, 2006.

BUISMAN, M. et al. The influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n. 3, p. 646–655, 2017.

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

CARPENTER, R. E.; WILSON, D. V.; EVANS, A. T. Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, n. 1, p. 46–52, 2004.

CASSU, R.; SILVA, D.; GENARI FILHO, T. ET AL. Electroanalgesia for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirurgica Brasileira**, p. 27(1) 43-48, 2012.

CASSU, R. N. et al. Electroacupuncture analgesia in dogs: Is there a difference between uni- and bi-lateral stimulation? **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 1, p. 52–61, 2008.

CRILE, G. W. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). **The Lancet**, v. 182, n. 4688, p. 7–16, 1913.

DRAEHMPAEL, D. . Z. **Acupuntura no cão e no gato: princípios básicos e prática científica**. São Paulo: Roca; 1994. 245p.

EPSTEIN, M. et al. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats*. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 51, n. 2, p. 67–84, 2015.

FERRARI, D. et al. Effetti analgesici ed emostatici perioperatori dell'agopuntura in cagne sottoposte ad ovarioisterectomia. **Obiettivi and Documenti Veterinari**, v. 27, p. 11–20, 2006.

FRY, L. M. et al. **Acupuncture for analgesia in veterinary medicine** *Topics in Companion Animal Medicine* W.B. Saunders, 2014.

GAKIYA, H. H. et al. Eletroacupuntura versus morfina para o controle da dor pós-

- operatória em cães. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 26, n. 5, p. 346–351, 2011.
- GAYNOR, J. S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **vet. med.j**, v. 94, n. 3, p. 254–257, 1999.
- GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. Acute Pain Management: A Case-Based Approach. In: **Handbook of Veterinary Pain Management**. [s.l.] Elsevier Inc., 2009. p. 353–378.
- GROPETTI, D. et al. Effectiveness of electroacupuncture analgesia compared with opioid administration in a dog model: a pilot study. **British journal of anaesthesia**, v. 107, n. 4, p. 612–8, 2011.
- HALTRECHT, H. Veterinary acupuncture. **Canadian Veterinary Journal**, v. 40, n. 6, p. 401–403, 1999.
- HE, L.; DONG, W. Activity of opioid peptidergic system in a acupuncture analgesia. **Acupuncture & Electro-Therapeutics Research**, v. 8, n. 3, p. 257–266, 17 2015.
- JEONG, S.-M. Effects of electroacupuncture on minimum alveolar concentration of isoflurane and cardiovascular system in isoflurane anesthetized dogs. **Journal of veterinary science**, v. 3, n. 3, p. 193–201, 2002.
- KAKA, U. et al. Pre-emptive multimodal analgesia with tramadol and ketamine-lidocaine infusion for suppression of central sensitization in a dog model of ovariectomy. **Journal of Pain Research**, v. 11, p. 743–752, 2018.
- KAROL, A. M. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. **Canadian Veterinary Journal**, v. 37, p. 539–543, 1996.
- KHO, H.G. ; ROBERTSON, E. N. The mechanisms of acupuncture analgesia: review and update. **Am J Acupunct**, v. 25, n. 4, p. 261–281, 1997.
- KIM, M. P. et al. Preemptive pain-management program is associated with reduction of opioid prescriptions after benign minimally invasive foregut surgery. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 159, n. 2, p. 734- 744.e4, 2020.
- KIMURA, K.; MASUDA, K.; WAKAYAMA, I. Changes in skin blood flow and skin sympathetic nerve activity in response to manual acupuncture stimulation in humans. **American Journal of Chinese Medicine**, v. 34, n. 2, p. 189–196, 2006.
- KISSIN I. Preemptive analgesia - why its effect is not always obvious. **Anesthesiology**, v. 84, p. 1015–1019, 1996.
- KOO, S. T. et al. Electroacupuncture-induced analgesia in a rat model of ankle sprain pain is mediated by spinal α -adrenoceptors. **Pain**, v. 135, n. 1–2, p. 11–19, 2008.
- KUKANICH, B. Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats Beyond Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Evidence-based Approach. **Veterinary Clinics of North**

- America - Small Animal Practice**; v.43, n.5, p.1109-25, 2013.
- KULKARNI, S. K.; JAIN, N. K.; SINGH, A. Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 22, n. 5, p 291-298, 2000.
- LANGENBACH, M. R. et al. Randomized sham-controlled trial of acupuncture for postoperative pain control after stapled haemorrhoidopexy. **Colorectal Disease**, v. 14, n. 8, p. 486–491, 2012.
- LASCELLES, D. Guidelines for recognition, assesment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**; v.55, n.6, p.10-68, 2014.
- LASCELLES, X. B. D. et al. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. **Pain**, v. 73, n. 3, p. 461–471, 1997.
- LEES, P. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Anais...** 2004
- LEY, J. M.; MCGREEVY, P.; BENNETT, P. C. Inter-rater and test-retest reliability of the Monash Canine Personality Questionnaire-Revised (MCPQ-R). **Applied Animal Behaviour Science**, v. 119, n. 1–2, p. 85–90, 2009.
- LI, Y. M. The Neuroimmune Basis of Acupuncture: Correlation of Cutaneous Mast Cell Distribution with Acupuncture Systems in Human. **American Journal of Chinese Medicine**, v. 47, n. 08, p. 1781-1793, 2019.
- LIANFANG, H. Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. **Pain**, v. 31, n. 1, p. 99–121, 1987.
- LIN, J. G. et al. The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery. **Pain**, v. 99, n. 3, p. 509–514, 2002.
- LU, Z. et al. Perioperative acupuncture modulation: More than anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v.115, n. 2, p. 183–193, 2015.
- LUNA, S. P. L. et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 3, p. 258–264, 2007.
- LUNA, S. P. L. et al. Effect of aquapuncture on postoperative analgesia after ovariohysterectomy in dogs. **Ciencias Agrarias**, v. 36, n. 3, p. 1979–1990, 2015a.
- LUNA, S. P. L. et al. Acupuncture and pharmacopuncture are as effective as morphine or carprofen for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 30, n. 12, p. 831–837, 2015b.

- MANIKANDAN, R. et al. Comparative studies on preemptive meloxicam, ketoprofen, tolfenamic acid and flunixin for managing postoperative pain in dogs. **Indian Veterinary Journal**, v. 96, n. 5, p. 24–26, 2019.
- MAYOR, D.; LANE, H. An exploratory review of the electroacupuncture literature: clinical applications and endorphin mechanisms. **Acupunct Med.**, v. 31, n. 4, p. 409–415, 2013.
- MCDONALD, J. L.; CRIPPS, A. W.; SMITH, P. K. Mediators, Receptors, and Signalling Pathways in the Anti-Inflammatory and Antihyperalgesic Effects of Acupuncture. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, Hindawi Publishing Corporation, v. 2015, 2015.
- MCQUAY, H. J. Pre-emptive analgesia: A systematic review of clinical studies. **Annals of Medicine**, v. 27, n. 2, p. 249–256, 1995.
- MEIRELES, G. P. et al. Avaliação da analgesia pós-operatória promovida pela acupuntura em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 2, n. 2, p. 99, 2016.
- MONTEIRO-STEAGALL, B. P.; STEAGALL, P. V. M.; LASCELLES, B. D. X. Systematic Review of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Adverse Effects in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 5, p. 1011–1019, 2013.
- MONTEIRO, B. P. et al. Safety and efficacy of reduced dosage ketoprofen with or without tramadol for long-term treatment of osteoarthritis in dogs: A randomized clinical trial. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 1, 2019.
- MORGAZ, J. et al. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Research in Veterinary Science**, v. 95, n. 1, p. 278–282, 2013.
- MWANGI, W. E. et al. A systematic review of analgesia practices in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary World**, v. 11, p. 1725–1735, 2018.
- NABAVIGHADI, K. et al. Oral multimodal preemptive analgesia improves postoperative pain control and decreases opioid utilization in spinal fusion patients. **Journal of Clinical Anesthesia**, Elsevier Inc., 2019.
- POMERANZ, B. Do endorphins mediate acupuncture analgesia? **Adv Biochem Psychopharmacol**, v. 18, p. 351–359, 1978.
- QUARTERONE, C. et al. Ovariectomia requires more post-operative analgesia than orchiectomy in dogs and cats. **Canadian Veterinary Journal**, v. 58, n. 11, p. 1191–1194, 2017.

- SANTOS, L.M.M.; MARTELETE, M. Acupuntura no tratamento da dor. In: **Anestesiologia. Princípios e técnicas**. 3.ed. ed. Porto Alegre: Artmed., p. 1307–1309, 2004.
- SANTOS, L. C. C. et al. Eletroacupuntura na analgesia trans e pós-operatória de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v. 67, n. 6, p. 1554–1562, 2015.
- SARITAS, Z. K. et al. Evaluation of preemptive dexketoprofen trometamol effect on blood chemistry, vital signs and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Bratislava Medical Journal**, v. 116, n. 03, p. 191–195, 2015.
- SCOGNAMILLO-SZABÓ, M. V. R.; BECHARA, G. H. Acupuntura: bases científicas e aplicações. **Ciência Rural**, v. 31, n. 6, p. 1091–1099, 2001.
- SOUSA, N. R. DE et al. Analgesia da farmacopuntura com meloxicam ou da aquapuntura preemptivas em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. **Ciência Rural**, v. 42, n. 7, p. 1231–1236, 2012.
- STILL J, STILL V, MERTA J, J. P. Experimental ear acupuncture analgesia in the dog. **Vlaams Diergeneesk Tijdschr**, v. 55, p. 407–415, 1986.
- STORM, E. E.; TECOTT, L. H. Social circuits: Peptidergic regulation of mammalian social behavior. **Neuron**, v. 47, n. 4, p. 483–486, 2005.
- SUN, K. et al. Perioperative transcutaneous electrical acupoint stimulation for postoperative pain relief following laparoscopic surgery. **Clinical Journal of Pain**, v. 33, n. 4, p. 340–347, 2017.
- TAFFAREL, M. O. et al. Efeitos da eletroacupuntura, aquapuntura e farmacopuntura em cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à ovariário-histerectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v. 64, n. 1, p. 23–31, 2012.
- TAFFAREL, M. O.; FREITAS, P. M. C. Acupuntura e analgesia: Aplicações clínicas e principais acupontos. **Ciencia Rural**, v. 39, n. 9, p. 2665–2672, 2009.
- VALLEJO, M. C. et al. Preemptive Analgesia With Bupivacaine for Segmental Mastectomy. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 31, n. 3, p. 227–232, 2006.
- WAGNER, A. E. et al. Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 233, n. 1, p. 109–115, 2008.
- WAGNER, M. C.; HECKER, K. G.; PANG, D. S. J. Sedation levels in dogs: A validation study. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 1–8, 2017.
- WALL, P. D. The prevention of postoperative pain. **Pain**, v. 33, n. 3, p. 289–290, 1988.

- WARNE, L. et al. STANDARDS OF CARE Anaesthesia guidelines for dogs and cats. **Australian Veterinary Journal**, v. 96, n. 11, p. 413–427, 2018.
- WILDER-SMITH, O. H. G. Pre-emptive analgesia and surgical pain. **Progress in Brain Research**, v. 129, p. 505–524, 2000.
- WRIGHT, B. D. Acupuncture for the Treatment of Animal Pain. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 49, n. 6, p. 1029–1039, 2019.
- WU, M. S. et al. The efficacy of acupuncture in post-operative pain management: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, 2016.
- XIE H, P. V. **Xie H, Preast V. Xie's Veterinary acupuncture. 1ed. Ames: Blackwell Publishing; 2007.** 1ed. ed. Ames: Blackwell Publishing, 2007.
- YANG, J. et al. Arginine vasopressin in the caudate nucleus plays an antinociceptive role in the rat. **Life Sciences**, v. 79, n. 22, p. 2086–2090, 2006.
- YUAN, W.; WANG, Q.; CHEN, X. Perioperative acupuncture medicine: A novel concept instead of acupuncture anesthesia. **Chinese Medical Journal**, v. 132, n. 6, p. 707–715, 2019.
- ZEILER, G. E. et al. Assessment of behavioural changes in domestic cats during short-term hospitalisation. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 6, p. 499–503, 2014.