

**Tatiana Giordano**

*Analgesia pós-operatória em gatas submetidas à  
ovariohisterectomia tratadas com buprenorfina por  
diferentes vias de administração*

**Botucatu**

**2009**

**Tatiana Giordano**

***Analgesia pós-operatória em gatas submetidas à  
ovariohisterectomia tratadas com buprenorfina por  
diferentes vias de administração***

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-graduação em Anestesiologia da  
Faculdade de Medicina da UNESP, Campus  
de Botucatu, para obtenção do título de  
Mestre em Anestesiologia .

**Orientador: Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna**

**Botucatu  
2009**

## *DEDICATÓRIA*

Aos meus queridos pais **Jorge** e **Léia**,  
pela educação, amor, carinho e  
Confiança, possibilitando  
minhas maiores conquistas.

À todos os gatos...

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

***Ao meu querido orientador  
Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna***

Agradeço a oportunidade de realização do mestrado sob tua orientação,  
por todo o apoio, conhecimento, amizade, conselhos e ensinamentos  
transmitidos nesses quatro anos.

Você além de um excelente profissional, é uma pessoa maravilhosa,  
sempre alegre e bem humorado....  
.... simplesmente contagiante!

***Ao Milton Mikio Morishin Filho***

Não somente pelo amor e carinho, mas também pela grande ajuda , desde a parte  
prática até a elaboração desta dissertação.  
Por toda dedicação e principalmente paciência!

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pós graduandos e principalmente amigos

Tatiana Henriques Ferreira

Paulo Vinicius Mortensen Steagall

Daniela Campagnol

Juliana Tabarelli Brondani

Silvia Elaine de Sá Lorena

Bruno Watanabe Minto

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

Aos Professores

Francisco Teixeira Neto

Antonio de Araújo Aguiar

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

À Helena Queico I. Morishin e Milton Mikio Morishin, pois possibilitaram  
a minha estadia em Botucatu no início do mestrado

As funcionárias

Ana Maria Sauer Tardevo

Vanessa Vissoto Basetto

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

Rita de Souza Lima

FMVZ- Unesp/Botucatu

Neli Aparecida Pavan

Departamento Anestesiologia – FMB- Unesp/Botucatu

Aos funcionários da Biblioteca da UNESP-Botucatu

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

Ao programa de pós-graduação do Departamento de Anestesiologia – FMB- Unesp/Botucatu

À FAPESP

Pela concessão de 18 meses de bolsa de estudo, que possibilitou a realização deste estudo

Aos proprietários das gatas que participaram deste estudo

“Há homens que lutam um dia e são bons,  
Há outros que lutam um ano q são melhores.  
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.  
Porém, há os que lutam toda vida,  
Esses são os imprescindíveis”

Bertolt Brecht

GIORDANO, T. **Analgesia pós operatória em gatas submetidas à ovariectomia tratadas com buprenorfina por diferentes vias de administração**. Botucatu. 2009. 76f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## **RESUMO**

A via de administração de um fármaco pode influenciar sobrejamente na latência e duração do efeito analgésico. Objetivou-se avaliar a sedação e a analgesia de 0,01 mg/kg de buprenorfina administrada pelas vias intravenosa (IV), intramuscular (IM), transmucosa (TM) ou subcutânea (SC) em gatas submetidas à ovariectomia. Cem gatas 100 de diversas raças, com idade de quatro meses a seis anos de idade foram divididas de forma aleatória em 4 grupos de acordo com as vias de administração citadas anteriormente. Os animais foram avaliados quanto a presença dor pós-operatória e sedação antes e 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, e 24 h após o término do procedimento cirúrgico, por meio das escalas analógica visual interativa e dinâmica (EAVID) e descritiva simples (EDS). Realizou-se analgesia resgate com 0,02 mg/kg de buprenorfina IM quando o escore de dor foi igual ou superior a 50% da EDS ou EAVID. Para um segundo resgate analgésico foi administrado 4,4 mg/kg de carprofeno SC. Os dados paramétricos foram analisados pela ANOVA, seguida do teste de Tukey e os não paramétricos pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn. Diferenças ao longo do tempo dentro de cada grupo foram avaliadas pelo teste de Friedman, seguido do teste de Dunn. Imediatamente após cirurgia os escores de sedação da EAVID e EDS aumentaram significativamente quando comparado ao pré-operatório, reduzindo para zero 24 horas após cirurgia. Para os escores de dor da EAVID não se observou diferença significativa entre GTM e GSC e entre GIM e GIV. Os valores de GTM foram significativamente maiores quando comparados à GIV à 1h e à GIM às 3,4,6,8 e 12 h. Os valores de GSC foram significativamente maiores quando comparados à GIV às 2 h e à GIM às 2,3,4,8,12 e 24 h. No total, quatro animais do GIM (16%), seis do GIV (24%), treze do GSC (52%) e dezessete do GTM (68%) necessitaram de analgesia de resgate. O número total de resgate analgésico no GTM foi significativamente maior que no GIM e GIV. O resgate analgésico no GSC não diferiu significativamente do outros grupos avaliados. A intensidade de analgesia produzida pela buprenorfina tem relação direta com a via de administração do fármaco, sendo que em ordem de maior para menor eficácia tem-se a via IM, IV, SC e TM. O efeito analgésico da buprenorfina administrada pela via SC e TM é insatisfatório, dada a alta necessidade de resgate analgésico.

**Palavras - chave: analgesia, buprenorfina, gatas**

GIORDANO, T. **Postoperative analgesia after administration of intravenous, intramuscular, transmucosal or subcutaneous buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy.** Botucatu. 2009. 76f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## **ABSTRACT**

The route of administration of a drug may influence the onset and duration of analgesic effect. The aim of this study was to investigate the degree of sedation and analgesia of 0.01 mg/kg of buprenorphine administered by intravenous (IV), intramuscular (IM), transmucosal (TM) or subcutaneous (SC) route in cats subjected to ovariohysterectomy. One hundred cats from different breeds, aging from four months to six years of age were randomly divided into four groups according to the above routes of administration. The animals were evaluated for the presence of postoperative pain and sedation before and 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 h after the surgical procedure, using dynamic interactive visual analogue scale (DIVAS) and simple descriptive scale (SDS). Rescue analgesia was performed with 0.02 mg/kg of buprenorphine IM when the pain score was more than 50% of the SDS or DIVAS. A second rescue analgesia was performed with 4.4 mg/kg of carprofen SC. The parametric data were analyzed by ANOVA followed by Tukey's test and the non-parametric data by Kruskal-Wallis, followed by Dunn's test. Differences over time within each group were evaluated by Friedman's test, followed by the Dunn's test. The SDS and DIVAS sedation scores increased significantly immediately after surgery when compared to pre-operative values, reducing to zero, 24 h after surgery. There was no significant difference for the DIVAS pain scores between GTM and GSC and between GIM and GIV. The values of GTM were significantly greater when compared to the GIV at 1h and to GIM at 3, 4, 6, 8 and 12 h. The values of GSC were significantly higher when compared to GIV at 2 h and to the GIM at 2, 3, 4, 8, 12 and 24 h. In total, four animals from GIM (16%), six from GIV (24%), thirteen from GSC (52%) and seventeen from GTM (68%) needed rescue analgesia. The total number of rescue analgesic in GTM was significantly higher than the GIM and GIV. The number of rescue analgesic in the GSC did not differ significantly from the other groups evaluated. The intensity of analgesia produced by buprenorphine was directly related to the route of administration of the drug. In order from high to low analgesic efficacy was the IM, IV, SC and TM routes. The analgesic effect of buprenorphine administered via SC and TM was unsatisfactory, given the great number of rescue analgesia required.

**Key – Word: analgesia, buprenorphine, cats**

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) para avaliação de dor e sedação.....27
- Figura 2:** Escala Descritiva Simples de avaliação da dor e sedação usada por Slingsby e Waterman-Pearson (1998).....28
- Figura 3:** Medianas e semi-amplitudes total dos escores de sedação da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós-operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).....34
- Figura 4:** Médias e desvios padrão dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós-operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).....37
- Figura 5:** Número total e porcentagem de resgates analgésicos por grupo, no período pós-operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).....40

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Medianas e semi-amplitudes total dos escores da Escala Visual Analógica Interativa e Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) pelas vias transmucosa (TM), subcutânea (SC), intramuscular (IM) e intravenosa (IV).....33
- Tabela 2:** Medianas e semi-amplitudes total dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) pela via pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).....35
- Tabela 3:** Médias e desvios padrão dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).....36
- Tabela 4:** Medianas e semi-amplitudes total dos escores de dor da Escala Descritiva Simples (EDS) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).....38
- Tabela 5:** Número de animais avaliados, número total e porcentagem de resgates analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).....39
- Tabela 6:** Número de animais que receberam analgesia de resgate, no período pós-operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).....41

## LISTA DE APÊNDICES

- Apêndice I:** Valores individuais, médias e desvio padrão em quilogramas (kg) subdivididos em 04 grupos conforme via de administração (transmucosa - TM, subcutânea - SC, intramuscular - IM e intravenosa - IV) da buprenorfina 0,01 mg/kg dos animais avaliados.....56
- Apêndice IIa:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Visual Analógica Interativa Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Transmucosa (GTM)..57
- Apêndice IIb:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Visual Analógica Interativa Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Subcutânea (GSC).....58
- Apêndice IIc:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Visual Analógica Interativa Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intramuscular (GIM)....59
- Apêndice IId:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Visual Analógica Interativa Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intravenoso (GIV).....60
- Apêndice IIIa:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina 0,01 mg/kg – Grupo Transmucosa (GTM).....61
- Apêndice IIIb:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina 0,01 mg/kg – Grupo Subcutâneo (GSC).....62
- Apêndice IIIc:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina 0,01 mg/kg – Grupo Intramuscular (GIM).....63
- Apêndice IIId:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina 0,01 mg/kg – Grupo Intravenoso (GIV).....64
- Apêndice IVa:** Médias e Desvios Padrão (DP) dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Transmucosa (GTM).....65
- Apêndice IVb:** Médias e Desvios Padrão (DP) dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Subcutâneo (GSC).....66
- Apêndice IVc:** Médias e Desvios Padrão (DP) dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intramuscular (GIM).....67

- Apêndice IVd:** Médias e Desvios Padrão (DP) dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intravenoso (GIV).....68
- Apêndice Va:** Medianas e semi-amplitudes (SAT) da Escala Descritiva Simples (EDS) dos escores de dor no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Transmucosa (GTM).....69
- Apêndice Vb:** Medianas e semi-amplitudes (SAT) da Escala Descritiva Simples (EDS) dos escores de dor no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Subcutâneo (GSC).....70
- Apêndice Vc:** Medianas e semi-amplitudes (SAT) da Escala Descritiva Simples (EDS) dos escores de dor no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intramuscular (GIM).....71
- Apêndice Vd:** Medianas e semi-amplitudes (SAT) da Escala Descritiva Simples (EDS) dos escores de dor no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intravenoso (GIV).....72
- Apêndice VIa:** Número de animais avaliados e número total de resgates analgésicos por grupo no período pós operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg), pela via transmucosa (GTM: n=25).....73
- Apêndice VIb:** Número de animais avaliados e número total de resgates analgésicos por grupo no período pós operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg), pela via subcutâneo (GSC: n=25).....74
- Apêndice VIc:** Número de animais avaliados e número total de resgates analgésicos por grupo no período pós operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg), pela via intramuscular (GIM: n=25).....75
- Apêndice VId:** Número de animais avaliados e número total de resgates analgésicos por grupo no período pós operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg), pela via intravenoso (GIV: n=25).....76

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

EAVID = escala visual analógica interativa dinâmica

EDS = escala descritiva simples

IASP = International Association for the Study of Pain

EAV = escala analógica visual

SNC = sistema nervoso central

SDS = dados não paramétricos

LNT = limiar nociceptivo térmico

LNM = limiar nociceptivo mecânico

GTM = grupo transmucosa

GSC = grupo subcutâneo

GIV = grupo intravenoso

GIM = grupo intramuscular

ASA = american society of anesthesiology

SAT = semi amplitude total

ANOVA = análise de variância

AINE = anti-inflamatório não esteroidal

TM = transmucosa

SC = subcutânea

IM = intramusclar

IV = intravenosa

DP = desvio padrão

mg/kg = miligramas por quilogramas

mm = milímetros

cm = centímetros

mL = mililitros

µg/kg = micrograma por quilograma

mL/kg/h = mililitros por quilogramas por hora

UI/kg = unidade internacional por quilograma

$\delta$  = sigma

$\kappa$  = kappa

$\mu$  = mu

% = porcentagem

p< = probabilidade menor que

p = nível de significância

± = mais ou menos

r = correlação

> = maior

< = menor

h = hora

et al = colaboradores

& = clave de sol

°C = graus celsius

pKa = constante de acidez

pH = potencial hidrogeniônico

min = minuto

n° = número

® = marca registrada

™ = trade marked

## SUMÁRIO

**Resumo**

**Abstract**

**Lista de ilustrações**

**Lista de tabelas**

**Lista de apêndices**

**Lista de abreviaturas, símbolos e siglas**

|  |    |
|--|----|
| 1. Introdução e justificativa.....                                 | 16 |
| 2. Revisão de literatura.....                                      | 18 |
| 2.1 Definição e fisiologia da dor.....                             | 18 |
| 2.2 Reconhecimento da dor em gatos.....                            | 19 |
| 2.3 Escalas para avaliação de sedação e dor.....                   | 20 |
| 2.4 Opióides.....  | 20 |
| 2.5 Buprenorfina.....  | 21 |
| 3. Objetivo.....   | 23 |
| 4. Materiais e métodos.....  | 24 |
| 4.1 Gatos.....   | 24 |
| 4.2 Avaliação e preparação pré-operatória.....                     | 24 |
| 4.3 Delineamento experimental.....                                 | 25 |
| 4.4 Estudo experimental.....                                       | 25 |
| 4.4.1 Avaliação pós-operatória.....                                | 26 |
| 4.4.2 Escala analógica visual interativa e dinâmica (EAVID).....   | 27 |
| 4.4.3 Escala descritiva simples (EDS).....                         | 28 |
| 5. Análise estatística.....  | 30 |
| 6. Resultados.....   | 31 |
| 6.1 Escores de sedação EAVID e EDS.....                            | 31 |
| 6.2 Escores de dor EAVID e EDS.....                                | 31 |
| 6.2.1 EAVID.....   | 31 |
| 6.2.2 EDS .....  | 32 |
| 6.3 Analgesia de resgate.....                                      | 32 |
| 6.4 Correlação entre as escalas de avaliação de dor e sedação..... | 32 |
| 7. Discussão.....  | 42 |
| 8. Conclusão.....  | 49 |
| 9. Referências bibliográficas.....                                 | 50 |

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Existem aproximadamente 200 milhões de gatos em todo mundo, e em países como Estados Unidos, Inglaterra e China esta espécie supera o número de cães (Robertson, 2007). No Brasil, particularmente no estado de São Paulo, estimou-se a relação entre a população humana e a canina e felina domiciliada. A razão entre a população humana e felina foi 30,57 (Dias et al., 2004), o que vale dizer existem ao redor de seis milhões de gatos no Brasil, com base numa população estimada em 180 milhões de pessoas. Apesar do aumento dos gatos como animal de companhia, a dor nesta espécie ainda é subestimada. Vários estudos demonstraram que os médicos veterinários utilizam menos analgésicos nos gatos quando comparado aos cães (Hansen & Hardie, 1993; Dohoo & Dohoo, 1996; Lascelles et al., 1999; Williams et al., 2005). Apesar disso muitos profissionais atribuem o mesmo escore de dor para cães e gatos em determinados procedimentos cirúrgicos, demonstrando o medo de efeitos colaterais dos opióides nos felinos (Dohoo & Dohoo, 1996; Lascelles et al., 1999).

Na espécie felina, faltam informações adequadas sobre fármacos, especialmente a respeito dos seus efeitos colaterais, suas doses clínicas e vias de administração, que na maioria das vezes são extrapoladas da espécie canina, levando ao emprego inadequado de opióides e anti-inflamatórios não-esteróides nesta espécie (Lascelles & Waterman-Pearson, 1997). Isto ocorre devido à dificuldade de reconhecimento da dor, a falta de escalas de dor validadas, ao metabolismo diferenciado e os fármacos licenciados para esta espécie (Robertson, 2007).

Os fármacos opióides são o principal suporte para o tratamento da dor devido sua eficácia e boa margem de segurança (Robertson, 2005b). Durante muitos anos não foram utilizados em felinos devido ao receio de causar excitação. Porém, recentes estudos com opióides mostram que quando utilizados em doses e intervalo adequados são eficazes no tratamento da dor aguda (Robertson & Taylor, 2004).

A buprenorfina é um opióide sintético com propriedades altamente lipofílicas. Apresenta atividade agonista parcial de receptores  $\mu$  e antagonista de receptores  $\kappa$  (Cowan et al., 1977). É o opióide de emprego mais freqüente em felinos na Grã-Bretanha (Lascelles et al., 1999) e na Austrália (Watson et al., 1996) e é o segundo mais utilizado na Nova Zelândia (Williams et al., 2005).

A sua farmacocinética é bastante peculiar. Alguns estudos demonstraram que não há relação entre a concentração plasmática e o efeito analgésico da buprenorfina (Taylor et al., 2001; Robertson et al., 2003b; Robertson et al., 2005b; Steagall et al., 2006). Portanto, somente o estudo farmacocinético não é suficiente para se estabelecer a via de administração mais eficaz para o fármaco. Desta forma, não apenas a escolha do fármaco

analgésico que será utilizado é relevante, mas a escolha da via de administração é de suma importância para a eficácia do tratamento analgésico, pois esta pode influenciar sobremaneira na latência, duração e intensidade do efeito analgésico.

Para os gatos, além das questões discutidas anteriormente, quanto eficácia analgésica relacionada a escolha do fármaco e via de administração, a facilidade na administração do fármaco é muito importante, pois o temperamento desta espécie pode dificultar o tratamento. O uso de injeções repetidas é desagradável, doloroso e estressa os animais. Desta forma, métodos fáceis e efetivos são necessários para a administração do fármaco pelos proprietários quando do uso doméstico.

A hipótese deste estudo é que a via de administração transmucosa seria tão eficaz quanto a via intravenosa e intramuscular em termos de intensidade e duração da analgesia. Supõe-se que a via subcutânea não seria tão eficaz quando comparada às outras vias de administração, baseado em resultados de estudos já realizados (Gassel et al., 2005; Steagall et al., 2006; Steagall et al., 2007; Taylor et al., 2007).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Definição e fisiologia da dor

De acordo com a IASP (International Association for the Study of Pain) conceitua-se dor como uma experiência sensorial ou emocional desagradável associada com uma lesão tecidual real ou potencial (Hellebrekers, 2002). O processo de dor pode levar ao catabolismo protéico, estresse, imunossupressão, retardo na cicatrização de feridas e aceleração dos processos patológicos (Lascelles et al., 1999).

O termo nocicepção está relacionado com o reconhecimento de sinais sensoriais desencadeados pela lesão tecidual, que ocorre pelo estímulo de nociceptores. Os nociceptores são terminações nervosas aferentes (sensitivas) presentes em classes específicas de fibras (Hellebrekers, 2002). Eles podem ser definidos como transdutores que convertem várias formas de energia em potenciais de ação, que são o código de transmissão da informação no sistema nervoso (Pisera, 2005).

As fibras A $\beta$  são de diâmetro grande, mielinizadas e sua velocidade de condução é rápida. Essas fibras são de baixo limiar, e em condições fisiológicas, frente a um estímulo mecânico, ocorre uma sensação inócua primariamente ativada pelo toque, vibração, pressão e movimentação. As fibras A-delta são mielinizadas, de diâmetro intermediário e quando ativadas por estímulos térmicos e mecânicos, produzem uma percepção rápida e resposta de dor aguda. As fibras C, vinculadas a receptores polimodais, apresentam baixa velocidade de condução por não apresentarem mielina e são ativadas por estímulos mecânico, térmico e químico. Estas fibras apresentam uma percepção lenta e resposta de longa duração ou dor lenta (Woolf & Chong, 1993; Pisera, 2005).

A dor clínica pode ser dividida em inflamatória e neuropática. Ambas são caracterizadas por alterações na sensibilidade, a partir da redução da intensidade do estímulo necessário para desencadear a dor, que não seria reconhecido como nociceptivo em uma situação normal (alodinia), bem como uma resposta exagerada ao estímulo (hiperalgesia) (Woolf & Chong, 1993; Hellebrekers, 2002).

A atividade destes receptores é modulada por várias substâncias químicas, liberadas em decorrência de processos inflamatórios, traumáticos ou isquêmicos. Entre estas substâncias estão as prostaglandinas, histamina, serotonina, bradicinina, leucotrienos, substância P, tromboxana, fator de ativação plaquetária e íons potássio (Fantoni & Mastrocinque, 2002).

A dor somática é aquela que se origina na pele, músculos, ossos e outros tecidos do organismo, exceto vísceras. A dor visceral advém de órgãos internos, como trato gastrointestinal, sistema respiratório, cardiovascular, urinário, reprodutivo, entre outros. Já a

dor referida tem origem num local, como por exemplo, a víscera e se reflete em outro local, como por exemplo, a pele. Isso se dá por sinapses compartilhadas por fibras nervosas de tecidos diferentes (Teixeira, 2005).

Resumidamente, na transdução, os nociceptores reconhecem e transformam os estímulos mecânicos, térmicos e químicos em sinais elétricos, chamados de potencial de ação, que por meio da transmissão são conduzidos ao corno dorsal da medula espinhal, onde sofrem modulação e projeção para o tronco cerebral e encéfalo. Neste local ocorre a percepção, onde os sinais são integrados, reconhecidos, identificados e por meio da modulação secundária, transformados em respostas motoras e outros fenômenos de auto-defesa (Muir, 2002).

## **2.2 Reconhecimento da dor em gatos**

A avaliação do sofrimento animal é subjetiva e como tal, difícil de ser padronizada. A dor é uma experiência individual, e o quanto desta se traduz em um comportamento observável depende de alguns fatores com idade, sexo, estado nutricional, espécie, raça e tempo de exposição ao estímulo nocivo. Desta forma saber reconhecê-la é fundamental para o tratamento correto (Hellebrekers, 2002).

O reconhecimento da dor em espécies domésticas pode ser difícil, mas felinos, por serem animais estóicos, representam um desafio à parte. Os sinais fisiológicos de dor aguda refletem a ativação simpatoadrenal e podem incluir aumento da pressão sanguínea, frequência cardíaca e vasoconstrição periférica que se manifesta com mucosas pálidas. A frequência respiratória também pode estar aumentada e os movimentos respiratórios podem estar restringidos se a cirurgia for torácica. No entanto estudos mostram que as frequências cardíacas e respiratórias podem não alterar em gatos operados ou não operados após anestesia (Smith et al, 1996; Cambridge et al, 2000). As alterações fisiológicas podem ser causadas por alguns fármacos. A bandagem após cirurgia torácica pode restringir os movimentos respiratórios e o fato dos animais estarem no hospital e submetidos ao estresse, pode desencadear alteração de comportamento (Wright, 2002).

Os sinais de dor em um felino são postura curvada, cabeça baixa, ausência de resposta a estímulos externos, morder e lamber excessivamente a área dolorosa e comportamento de evitar a palpação ao redor da área dolorosa, redução do apetite e do hábito de higiene, alteração da postura de micção e às vezes vocalização. Nestes casos é fundamental diferenciar quando o animal está incomodado com as bandagens ou por causa da dor, já que muitos gatos têm aversão a bandagens, podendo morder a mesma e até lançar-se contra a jaula (Lamont, 2002; Wright, 2002; Robertson, 2005b).

### 2.3 Escalas para avaliação de sedação e dor

A maioria das escalas de dor é adaptada da medicina humana e a maior parte dos estudos em medicina veterinária está focada em cães e extrapolada para gatos. Uma variedade de técnicas tem sido utilizada para avaliar a dor em pequenos animais (Grint et al, 2006). Segundo Hellyer (2002), as escalas disponíveis são classificadas em: (1) escala analógica visual (EAV); (2) escala descritiva simples; (3) escala de contagem numérica; (4) escala da Universidade de Melbourne (Firth & Haldane, 1999); (5) "*The Glasgow composite the pain tool*" (Holton et al., 2001). Esses sistemas não são específicos para dor sendo passíveis de variação intra e inter-usuário. O grau atribuído depende da impressão do observador e não necessariamente da dor que o animal sente (Grimm, 2002). A subjetividade do avaliador talvez seja o ponto crítico desse tipo de avaliação, porém o EAV por não definir categorias é considerada uma escala mais sensível que a descritiva e a numérica (Hellebrekers, 2002; Otero, 2005). A utilização de uma interação física com o paciente por meio de uma abordagem dinâmica e interativa (EAVID), ao invés de uma simples observação da aparência e comportamento do animal tem sido reivindicada para melhorar a sensibilidade da EAV (Lascelles et al., 1995; Lascelles et al., 1998).

### 2.4 Opióides

Os fármacos opióides são o principal suporte para o tratamento da dor devido sua eficácia e boa margem de segurança. Quando utilizados em doses apropriadas, os opióides apresentam bom efeito analgésico (Robertson, 2005b). Estes fármacos se ligam a receptores específicos no sistema nervoso central (SNC) e medula espinhal e seus efeitos e a potência variam conforme interação com estes receptores (Lascelles et al., 1999). Os opióides alteram a nocicepção e a percepção da dor (Fantoni & Mastrocinque, 2002) e no mesencéfalo e medula, ativam as vias nociceptivas descendentes que modulam a nocicepção, por liberação de serotonina e talvez norepinefrina. Desta forma, reduzem a dor sem interferir na função motora. Estes fármacos não causam inconsciência, a menos que doses excessivas sejam administradas (Thurmon et al., 1996; Pascoe, 2000; Wright, 2002).

Há uma variedade de receptores opióides que quando ativados podem resultar em analgesia, bem como efeitos farmacológicos colaterais tais como vômito, náusea, bradicardia, hipertermia, depressão respiratória e inapetência. Os principais receptores são designados  $\delta$  (sigma),  $\kappa$  (kappa) e  $\mu$  (mu). Dependendo de sua ação nos receptores, os opióides podem ser classificados em agonistas, antagonistas e agonistas - antagonistas (Hellebreks, 2002).

A concentração de receptores opióides na amígdala e no córtex frontal de espécies que apresentam depressão do sistema nervoso central em resposta aos opióides, como cães e primatas, é cerca de duas vezes maior do que naquelas espécies que podem apresentar excitação em resposta aos mesmos, como em gatos e cavalos (Benson, 2004).

## 2.5 Buprenorfina

Trata-se de um analgésico derivado da tebaína, opióide alcaloide, com propriedades altamente lipofílicas. Apresenta atividade agonista parcial de receptores  $\mu$  e antagonista de receptores  $\kappa$  (Cowan et al., 1977). Um fármaco agonista parcial é aquele que mesmo com a saturação total dos seus receptores, seus efeitos continuarão sendo menores que aqueles obtidos por agonistas totais (Walsh et al., 1994).

Quando comparado a outros opióides, este fármaco apresenta um período de latência longo, entre 30 e 45 minutos, e o seu período de ação varia de 6 a 12 horas dependendo da via de administração (Lascelles & Waterman-pearson, 1999; Wagner, 2002; Robertson et al., 2003a). Uma propriedade farmacocinética característica da buprenorfina é a grande afinidade aos seus receptores, o que torna difícil o antagonismo de seus efeitos, além do fato de apresentar uma curva dose-resposta sinusóide, que resulta em redução da analgesia em doses elevadas (Brearley, 1994; Wagner, 2002). Entretanto este fato é clinicamente irrelevante, quando doses terapêuticas são administradas (Robertson & Taylor, 2004), já que são menores que as associadas ao efeito teto (Cowan et al., 1977).

Em felinos a buprenorfina pode causar midríase e sinais leves de euforia, entretanto na maioria das vezes, os gatos tornam-se calmos ao longo do tempo e aparentam sentirem-se confortáveis após sua administração transmucosa (Robertson et al, 2003b). Ocorre menor incidência de disforia, vômito, excitação, menor depressão respiratória quando comparada aos agonistas  $\mu$  totais e não causam hipertermia (Lamont, 2002; Robertson, 2005a).

Existe uma controvérsia sobre a limitada eficácia anti-nociceptiva da buprenorfina quando comparada aos agonistas  $\mu$  totais (Hellyer & Gaynor, 1998; Pascoe, 2000). Porém em um estudo clínico, o uso da buprenorfina em gatas submetidas à ovariectomia e oniquetomia, foi mais efetiva quando comparada a oximorfona (Dobbins et al, 2002) ou butorfanol e morfina (Robertson et al., 2003a). A buprenorfina produziu analgesia de qualidade superior à fornecida pela meperidina em felinos submetidos à ovariosalpingo-histerectomia (Slingsby & Waterman-Pearson, 1998).

A buprenorfina é considerada um fármaco adequado para administração pré-operatória em gatos com dor leve a moderada, devido a sua eficácia, fácil administração e longa duração de ação (Robertson & Taylor, 2004; Robertson, 2005a). Seu uso para a analgesia pós-operatória é de grande valor, principalmente em centros veterinários que não possuem regime de trabalho de 24 horas.

### **3. OBJETIVO**

O objetivo deste estudo foi o de comparar a sedação e a analgesia da buprenorfina administrada por diferentes vias em gatas submetidas à ovariectomia eletiva, por meio das escalas descritiva simples, escala analógica visual interativa e dinâmica e número de resgates analgésicos.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

O 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 o número de protocolo 37/2007.

### **4.1 Animais**

Foram utilizadas 100 gatas de diversas raças, com mínimo de quatro meses e máximo de seis anos de idade. Consideradas híginas após exame clínico compreendido por avaliação de coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar, auscultação cardíoro-respiratória, palpação do pulso arterial femoral, grau de hidratação, temperatura retal e palpação abdominal, sendo classificados como ASA I. Os animais que apresentaram qualquer tipo de alteração sistêmica, arritmias cardíacas, animais gestantes, agressivos, idosos, obesos ou debilitados, foram excluídos do procedimento experimental.

No dia anterior ao experimento as gatas foram levadas pelos proprietários ao Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu para aclimatação e avaliação do seu comportamento. Os animais foram recebidos e alojados individualmente em gaiolas com 80 cm de altura, 60 cm de comprimento e 60 cm de largura equipadas com caixa e areia higiênica, cama e brinquedos.

### **4.2 Avaliação e preparação pré-operatória**

Durante o período pré-operatório, o avaliador teve contato para interação com as gatas. Neste mesmo dia foi realizado exame físico completo, com atenção especial à palpação abdominal, tendo em vista se estabelecer um padrão relacionado à reação do animal quando palpado na região em que seria realizado o procedimento cirúrgico.

Todos os parâmetros aferidos e avaliação comportamental foram anotados em uma ficha individual. Fornece-se ração seca até o período de 12 horas antes do procedimento cirúrgico e água fresca à vontade.

### 4.3 Delineamento experimental

A distribuição dos animais entre os grupos experimentais foi realizada por meio de um sorteio aleatório prévio ao experimento, com a buprenorfina<sup>1</sup> administrada sempre pela mesma pessoa e sem o conhecimento do avaliador.

### 4.4 Estudo experimental

O estudo ocorreu sempre no período da manhã. O número de gatas realizadas em um mesmo dia do experimento variou entre três e oito.

A medicação pré-anestésica foi realizada com 80 µg/kg de medetomidina<sup>2</sup> IM. Após efeito completo do sedativo, ao redor de 10 minutos, foi realizada tricotomia do membro torácico e a veia cefálica foi cateterizada com um cateter 24-G após antissepsia com clorexidina<sup>3</sup>. Um adaptador PRN foi acoplado ao cateter e fixado com esparadrapo ao membro do animal.

As gatas foram divididas de forma aleatória em quatro grupos de vinte e cinco animais e tratadas com 0,01 mg/kg de buprenorfina. Cada grupo de 25 animais recebeu o fármaco por uma das vias de administração a seguir: intravenosa (GIV), administrado respectivamente na veia cefálica, por meio de cateter 24G inserido após a sedação; intramuscular (GIM), no membro pélvico, na região do músculo semi tendinoso; transmucosa (GTM), com auxílio de seringa plástica de um mL no canto da boca e subcutânea (GSC) na região supraescapular. Em todos os casos a buprenorfina foi diluída em até 0,3 mL em solução de cloreto de sódio a 0,9%.<sup>4</sup>

Imediatamente após da administração da buprenorfina, a indução da anestesia foi realizada com 5mg/kg de cetamina<sup>5</sup> IV, seguido da injeção de um mL de ringer com lactato<sup>6</sup> para direcionamento do fármaco para o compartimento vascular e manutenção da fluidoterapia na taxa de 10 mL/kg/h durante o período trans-operatório. Durante o procedimento cirúrgico foi administrado 100% de oxigênio por meio de uma máscara facial e isoflurano<sup>7</sup> fornecido apenas quando necessário para manutenção da anestesia.

Os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre um cobertor térmico para a realização de ovariohisterectomia, através de incisão na linha média de aproximadamente 2

---

<sup>1</sup> Temgesic® – Schering-Plough S/A, Cotia - São Paulo

<sup>2</sup> Domitor™ - Pfizer, Inglaterra

<sup>3</sup> Riohex 0,5%®, Bioquímica, Valinhos – São Paulo

<sup>4</sup> Cloreto de sódio 0,9%®, JP Industria Farmacêutica, Ribeirão Preto – São Paulo

<sup>5</sup> Vetaset, Fort Dodge, Campinas – São Paulo

<sup>6</sup> Ringer com Lactato®, JP Industria Farmacêutica, Ribeirão Preto – São Paulo

<sup>7</sup> Isoforine®, Cristália, Itapira – São Paulo

cm. Utilizou-se fio nylon 2-0 para ligadura dos pedículos ovarianos, cérvix e parede abdominal. Para aproximação do espaço morto subcutâneo e sutura da pele utilizou-se fio nylon 3-0. O mesmo cirurgião operou todos os animais com a mesma técnica cirúrgica.

Ao final do procedimento cirúrgico, foi administrado 200 µg/kg de atipamezol<sup>8</sup> IM, como antagonista da medetomidina. A seguir administrou-se 40.000 UI/kg de penicilina benzatina<sup>9</sup> SC em todos os animais.

O tempo médio de procedimento cirúrgico, do momento da incisão de pele até a aplicação do último ponto de sutura cirúrgica e o período anestésico, da administração de medetomidina até a administração de atipamezol foram registrados.

#### **4.4.1 Avaliação pós-operatória**

A analgesia pós-operatória e a sedação foram avaliadas sempre pelo mesmo observador não ciente do tratamento administrado. Para tal utilizou-se a escala analógica visual interativa e dinâmica (EAVID) (Figura 1) e a escala descritiva simples descrita por Slingsby e Waterman-Pearson (1998) (Tabela 1).

---

<sup>8</sup> Antisedan™, Pfizer, Inglaterra

<sup>9</sup> Pentabiótico reforçado, Fort Dodge, Campinas – Sao Paulo

#### 4.4.2 Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica

A escala visual analógica dinâmica (EAVID) é apresentada como uma régua graduada de 0 a 100 mm, em que o 0 representa ausência total de dor e 100 o grau máximo de dor. O observador marcou a linha com um sinal entre 0 e 100 mm que melhor descrevesse a severidade da dor (Lascelles et al., 1995; Lascelles et al., 1998).

A distância marcada sobre a linha foi medida por uma régua da esquerda para a direita.

**Figura 1:** Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) para avaliação de dor e sedação



#### 4.4.3 Escala Descritiva Simples

A Escala Descritiva Simples utiliza 4 ou 5 categorias e descrições do que cada número representa para avaliar a intensidade da dor. O avaliador observa o animal e classifica o nível de dor e sedação escolhendo uma categoria (Hardie, 2002).

**Figura 2:** Escala Descritiva Simples de avaliação da dor e sedação usada por Slingsby e Waterman-Pearson (1998).

| <b>Escore</b> | <b>Sedação</b>   | <b>Dor</b>   |
|---------------|--|--|
| <b>0</b>      | - Ausência de sedação.   | - Ausência de sinais de dor.   |
| <b>1</b>      | - Animal em posição quadrupedal, mas apresenta-se cambaleante. | - Aparência “feliz”, ronronando e mostrando-se amigável.<br>- Apresenta retração postural e reação de defesa à compressão da ferida cirúrgica, mas sem reações em resposta ao toque suave. |
| <b>2</b>      | - Animal em decúbito esternal.                                 | - Aparência “feliz”.<br>- Apresenta retração postural e reação de defesa quando a ferida cirúrgica é tocada.   |
| <b>3</b>      | - Cabeça erguida, mas animal se apresenta em decúbito lateral. | - Claramente desconfortável, mas permite o toque da ferida cirúrgica.  |
| <b>4</b>      | - Dormindo, com ausência de resposta ao bater de palmas.       | - A pior dor possível.<br>- Aparência desconfortável e não permite o toque da ferida cirúrgica.<br>- Rosna e possivelmente tenta a agressão.   |

Os animais foram avaliados para dor pós-operatória e sedação à 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico. Durante este período os animais permaneceram em gaiolas equipadas com caixa e areia higiênica, cama e brinquedos num ambiente silencioso, limpo e confortável. As gatas foram alimentadas com ração seca e úmida e água.

A avaliação foi realizada de forma dinâmica, inicialmente com os animais no interior das gaiolas, por meio de inspeção visual, observando-se postura, movimentação, expressão facial, conforto e interação com o ambiente. Depois a gaiola foi aberta e as gatas foram acariciadas, estimulando-as a saírem da gaiola para observação de postura e deambulação e classificação do escore de sedação. Quando as gatas voltavam à gaiola eram acariciadas suavemente a partir da cabeça, seguindo pelo flanco, abdome e área ao redor da incisão até palpação e compressão da ferida cirúrgica. Posteriormente os escores para dor foram estabelecidos.

O uso da medicação analgésica foi orientado pela escala de Slingsby & Waterman-Pearson (1998). Quando o escore estipulado foi igual ou superior a três o resgate analgésico foi realizado. Neste caso o escore na EAVID foi necessariamente igual ou superior a 50mm na régua graduada de 0 a 100mm. O resgate foi realizado com buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg pela via intramuscular. O animal submetido à analgesia de resgate foi retirado da análise estatística. Caso em uma das avaliações seguintes ao resgate com buprenorfina os animais não saíssem do critério de resgate citado acima, um segundo resgate com 4,4mg/kg carprofeno<sup>10</sup> SC foi realizado.

Ao final das 24 horas de avaliação, todas as gatas receberam carprofeno 4,4 mg/kg pela via subcutânea, excluindo aquelas que já tivessem sido tratadas no segundo resgate.

---

<sup>10</sup> Rymadyl™, Pfizer, Inglaterra

## 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados paramétricos, como o escore de analgesia da escala analógica visual interativa e dinâmica foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA), para dois fatores (grupo e tempo), no modelo de medidas repetidas. Quando diferenças significativas foram observadas, utilizou-se o teste de Tukey para múltiplas comparações. Os dados foram registrados como médias e desvios padrão.

Os dados não-paramétricos (escala descritiva simples de analgesia e sedação) e os escores de sedação da escala analógica visual interativa e dinâmica, por não apresentarem distribuição normal, foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido de comparações múltiplas realizadas pelo teste de Dunn. Diferenças ao longo do tempo dentro de cada grupo foram avaliadas pelo teste de Friedman no modelo de medidas repetidas, seguido de comparações múltiplas pelo teste de Dunn. Os resultados foram apresentados como medianas e semi-amplitudes total, equivalente a metade da amplitude do valor mínimo ao máximo.

O número total de resgate analgésico por grupo foi analisado pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido de comparações múltiplas realizadas pelo teste de Dunn. O coeficiente de correlação não paramétrico de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre os escores de analgesia e sedação da escala analógica visual interativa e dinâmica com a escala descritiva simples.

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

Devido ao delineamento de resgate analgésico, somente foram analisados estatisticamente os escores de analgesia obtidos pelos animais até a administração da analgesia de resgate.

As análises foram realizadas pelo programa Sigma-Stat 3.5<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> SigmaStat Statistical Software (version 3.5).

## 6. RESULTADOS

Os animais apresentaram peso médio de  $2,6 \pm 0,65$  kg, sem diferença significativa entre os grupos.

Não houve diferença significativa entre os grupos para tempo anestésico e tempo cirúrgico, que foram de  $26 \pm 0,67$  e  $9,3 \pm 0,3$  respectivamente. A anestesia ocorreu sem complicações em todos os casos. Requereu-se anestesia adicional com isofluorano em três animais do GTM, três do GSC, dois do GIM e quatro do GIV, sem diferença estatística entre os grupos.

### 6.1 Escores de sedação EAVID E EDS (Tabela 1; Figura 3; Tabela 2)

Os escores de sedação para EAVID e EDS foi zero antes da cirurgia em todos os animais. Imediatamente após cirurgia os escores de sedação da EAVID e EDS aumentaram significativamente quando comparado ao pré-operatório, reduzindo para zero 24 horas após cirurgia. Os escores de sedação diminuíram significativamente ao longo do tempo em todos os grupos.

### 6.2 Escores de dor EAVID E EDS

Imediatamente após cirurgia os escores de dor da EAVID e EDS aumentaram significativamente quando comparado ao pré-operatório.

#### 6.2.1 EAVID (Tabela 3; Figura 4)

Não foi observada diferença significativa entre GTM e GSC e entre GIM e GIV em nenhum momento de avaliação. Os valores de GTM foram significativamente maiores quando comparados à GIV à 1h e à GIM às 3,4,6,8 e 12 horas. Os valores de GSC foram significativamente maiores quando comparados à GIV às 2 h e à GIM às 2,3,4,8,12 e 24 horas.

Não houve diferença significativa nos escores de dor ao longo do tempo nos grupos GTM, GSC e GIM. No GIV os escores de dor às 8h foram significativamente maiores que na 1h.

### **6.2.2 EDS (Tabela 4)**

Não houve diferença significativa entre os grupos nem ao longo dos momentos dentro de cada grupo.

### **6.3 Analgesia de resgate (Tabela 5; Figura 5; Tabela 6)**

No total, quatro animais do GIM (16%), seis do GIV (24%), treze do GSC (52%) e dezessete do GTM (68%) necessitaram de analgesia de resgate. O número total de resgate analgésico no GTM foi significativamente maior que no GIM e GIV. O resgate analgésico no GSC não diferiu significativamente dos outros grupos avaliados.

Foi realizada analgesia adicional com carprofeno em 3 animais do GTM (12%), 3 do GSC (12%), 2 do GIM (8%) e 1 do GIV (4%).

### **6.4 Correlação entre as escalas de avaliação de dor e sedação**

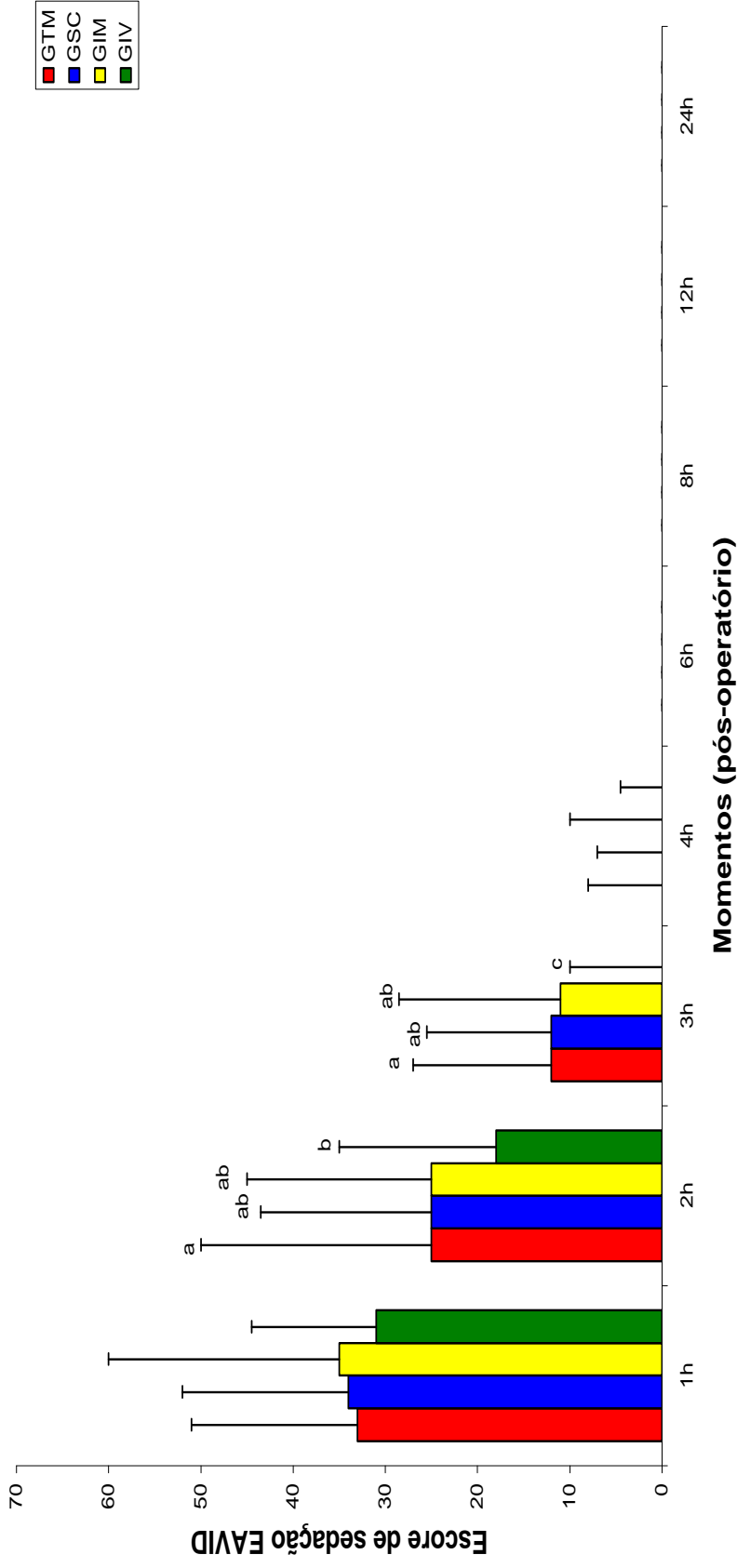
Foi observado uma correlação moderada ( $r=0,616$ ;  $p=0,000$ ) entre os escores de dor da escala analógica interativa e dinâmica e a escala descritiva simples.

Foi observada uma correlação alta ( $r= 0,944$ ;  $p=0,000$ ) entre os escores de sedação da escala analógica interativa e dinâmica e a escala descritiva simples.

**Tabela 1.** Medianas e semi-amplitudes total dos escores da Escala Visual Analógica Interativa e Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas antes e após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) pelas vias transmucosa (TM), subcutânea (SC), intramuscular (IM) e intravenosa (IV)

| Grupos | Escore da EAVID (mm) |              |                  |                  |              |                |            |            |            |            |
|--------|----------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|----------------|------------|------------|------------|------------|
|        | Momentos             |              |                  |                  |              | Momentos       |            |            |            |            |
|        | pré operatório       |              |                  |                  |              | pós operatório |            |            |            |            |
| 0h     | 1h                   | 2h           | 3h               | 4h               | 6h           | 8h             | 12h        | 24h        |            |            |
| TM     | 0±0                  | 33±18<br>A   | 25±25<br>a AB    | 12±15<br>a BC    | 0 ± 8<br>CD  | 0 ± 0<br>D     | 0 ± 0<br>D | 0 ± 0<br>D | 0 ± 0<br>D | 0 ± 0<br>D |
| SC     | 0±0                  | 34±18<br>A   | 25±18,5<br>ab AB | 12±13,5<br>ab BC | 0 ± 7<br>CD  | 0 ± 0<br>D     | 0 ± 0<br>D | 0 ± 0<br>D | 0 ± 0<br>D | 0 ± 0<br>D |
| IM     | 0±0                  | 35±25<br>A   | 25±20<br>ab AB   | 11±17,5<br>ab BC | 0 ± 10<br>C  | 0 ± 0<br>C     | 0 ± 0<br>C | 0 ± 0<br>C | 0 ± 0<br>C | 0 ± 0<br>C |
| IV     | 0±0                  | 31±13,5<br>A | 18±17<br>b AB    | 0±10<br>c BC     | 0 ± 4,5<br>C | 0 ± 0<br>C     | 0 ± 0<br>C | 0 ± 0<br>C | 0 ± 0<br>C | 0 ± 0<br>C |

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



**Figura 3:** Medianas e semi-amplitudes total dos escores de sedação da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pré e pós-operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25). Letras minúsculas expressam diferenças significativas entre os grupos a>b.

**Tabela 2:** Medianas e semi-amplitudes total dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas antes e após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) pela via pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).

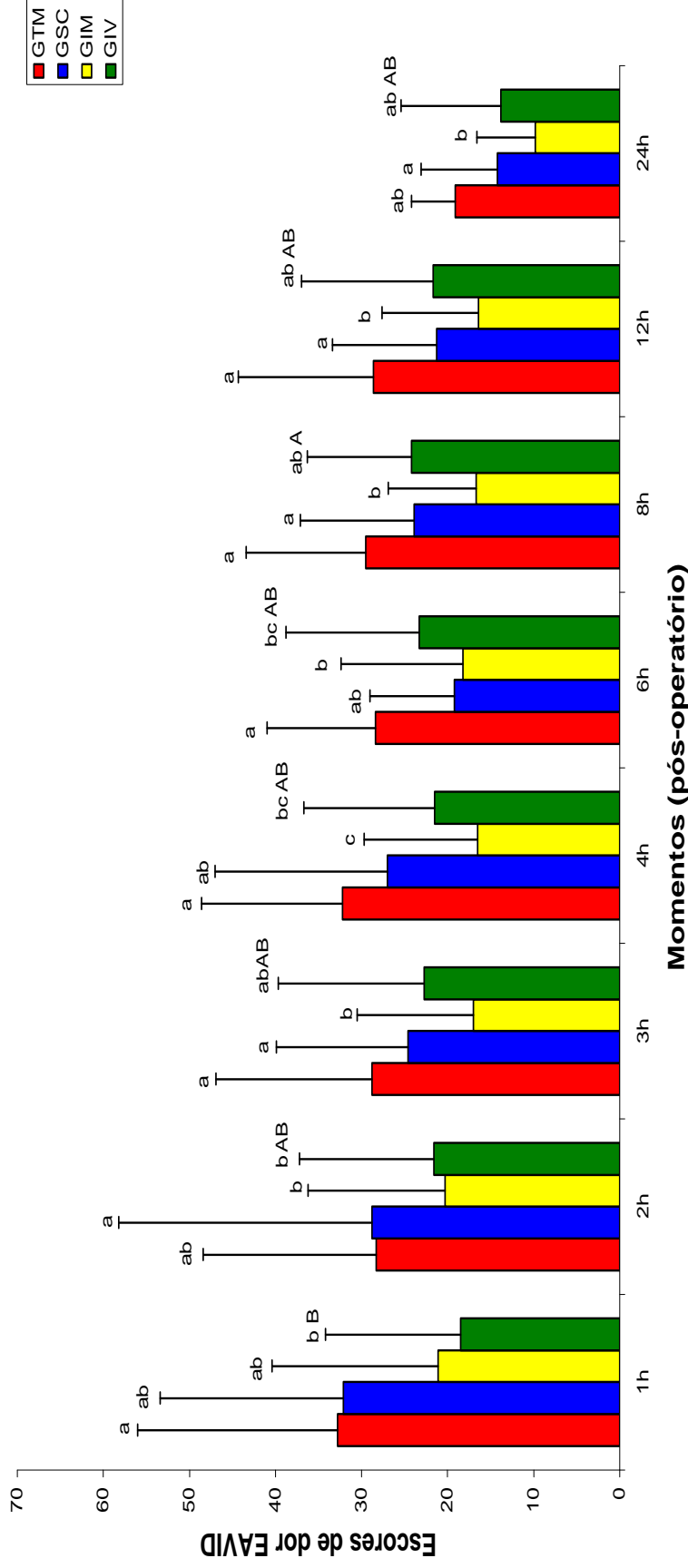
| Grupos | Escores da EDS |            |             |             |             |                |          |          |          |          |
|--------|----------------|------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------|----------|----------|----------|
|        | pré operatório |            |             |             |             | pós operatório |          |          |          |          |
|        | 0h             | 1h         | 2h          | 3h          | 4h          | 6h             | 8h       | 12h      | 24       |          |
| TM     | 0±0            | 1±0,5<br>A | 1±1<br>A    | 1±0,5<br>A  | 0±0<br>B    | 0±0<br>B       | 0±0<br>B | 0±0<br>B | 0±0<br>B | 0±0<br>B |
| SC     | 0±0            | 1±0,5<br>A | 1±0,5<br>A  | 1±0,5<br>A  | 0±0,5<br>B  | 0±0,5<br>B     | 0±0<br>B | 0±0<br>B | 0±0<br>B | 0±0<br>B |
| IM     | 0±0            | 1±0<br>A   | 1±0,5<br>A  | 1±0,5<br>AB | 0±0,5<br>BC | 0±0<br>C       | 0±0<br>C | 0±0<br>C | 0±0<br>C | 0±0<br>C |
| IV     | 0±0            | 1±0,5<br>A | 1±0,5<br>AB | 0±0,5<br>BC | 0±0,5<br>C  | 0±0<br>C       | 0±0<br>C | 0±0<br>C | 0±0<br>C | 0±0<br>C |

Letras maiúsculas em azul expressam diferenças significativas ao longo do tempo dentro de cada grupo com A>B>C.

**Tabela 3** - Médias e desvios padrão dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pré e pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).

| Grupos    | Escore da EAVID (mm) |                        |                         |                          |                          |                          |                         |                          |                          |  |  |
|-----------|----------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--|
|           | pré operatório       |                        |                         |                          |                          | Momentos pós-operatório  |                         |                          |                          |  |  |
|           | 0h                   | 1h                     | 2h                      | 3h                       | 4h                       | 6h                       | 8h                      | 12h                      | 24h                      |  |  |
| <b>TM</b> | 0±0                  | 32,8±23,2<br><i>a</i>  | 28,3±20,1<br><i>ab</i>  | 28,8±18,1<br><i>a</i>    | 32,2±16,4<br><i>a</i>    | 28,4±12,6<br><i>a</i>    | 29,5±13,9<br><i>a</i>   | 28,6±15,7<br><i>a</i>    | 19,1±5,1<br><i>ab</i>    |  |  |
| <b>SC</b> | 0±0                  | 32,1±21,3<br><i>ab</i> | 28,8±29,4<br><i>a</i>   | 24,6±15,3<br><i>a</i>    | 27 ± 20<br><i>ab</i>     | 19,2±9,8<br><i>ab</i>    | 23,9±13,2<br><i>a</i>   | 21,3±12,1<br><i>a</i>    | 14,2±8,9<br><i>a</i>     |  |  |
| <b>IM</b> | 0±0                  | 21,1±19,3<br><i>ab</i> | 20,3±15,9<br><i>b</i>   | 17±13,5<br><i>b</i>      | 16,5±13,2<br><i>c</i>    | 18,2±14,2<br><i>b</i>    | 17,7±10,2<br><i>b</i>   | 16,4±11,2<br><i>b</i>    | 9,8±6,2<br><i>b</i>      |  |  |
| <b>IV</b> | 0±0                  | 18,5±15,7<br><i>b</i>  | 21,6±15,6<br><i>bAB</i> | 22,7 ± 17<br><i>abAB</i> | 21,5±15,2<br><i>bcAB</i> | 23,3±15,5<br><i>abAB</i> | 24,2±12,1<br><i>abA</i> | 22,7±15,3<br><i>abAB</i> | 13,8±11,6<br><i>abAB</i> |  |  |

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



**Figura 4:** Médias e desvios padrão dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pré e pós-operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25). Letras minúsculas expressam diferenças significativas entre os grupos a>b>c. Letras maiúsculas expressam diferenças significativas ao longo do tempo dentro de cada grupo com A>B>.

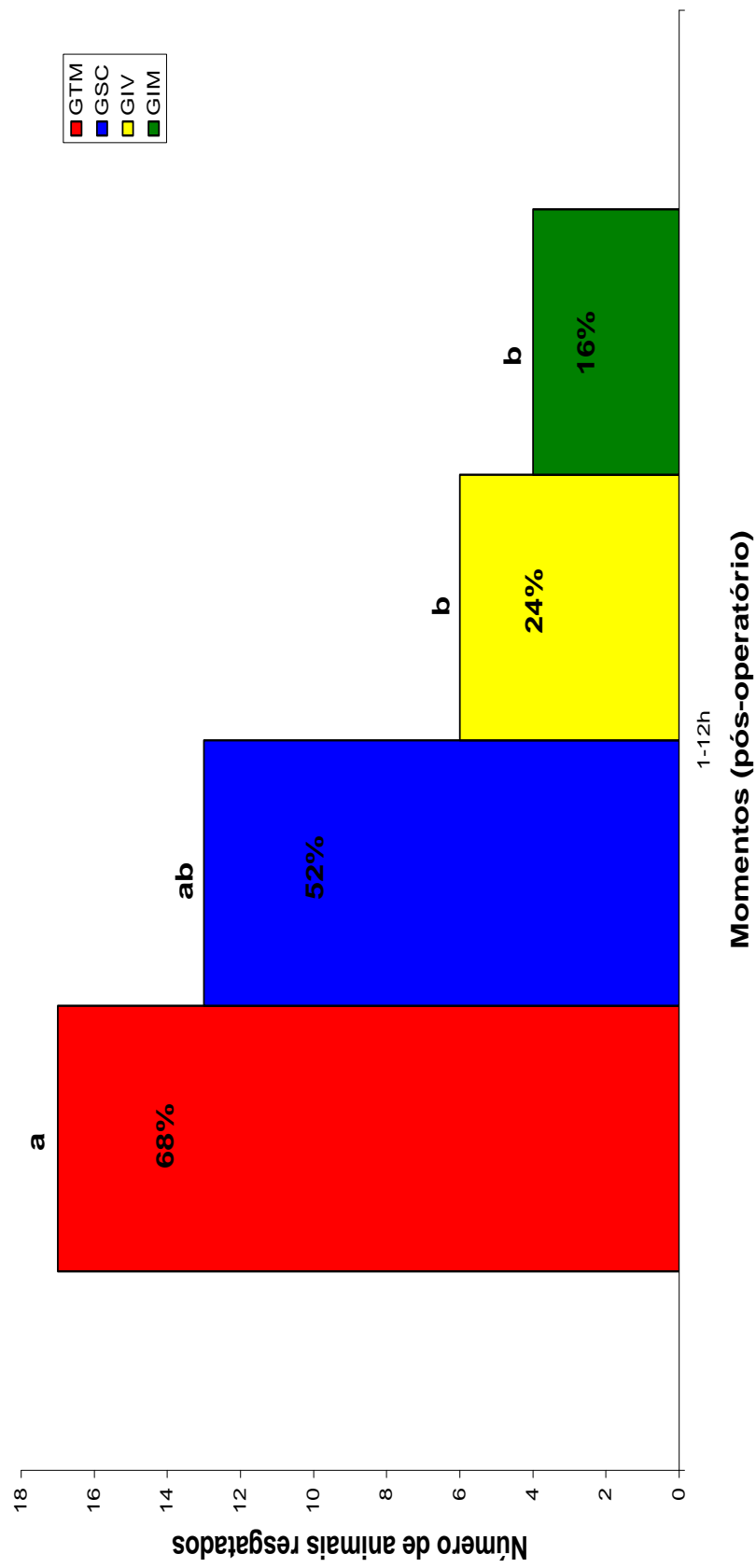
**Tabela 4:** Medianas e semi-amplitudes total dos escores de dor da Escala Descritiva Simples (EDS) no período pré e pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).

| Grupos     | Escore de EDS  |         |         |         |         |                |         |         |         |  |
|------------|----------------|---------|---------|---------|---------|----------------|---------|---------|---------|--|
|            | pré operatório |         |         |         |         | pós operatório |         |         |         |  |
|            | 0h             | 1h      | 2h      | 3h      | 4h      | 6h             | 8h      | 12h     | 24h     |  |
| <b>GTM</b> | 0±0            | 1 ± 1,5 | 1 ± 1,5 | 1 ± 1,5 | 1 ± 1   | 1 ± 1          | 1 ± 1   | 1 ± 1   | 1 ± 0,5 |  |
| <b>GSC</b> | 0±0            | 1 ± 1,5 | 1 ± 2   | 1 ± 1,5 | 1 ± 1,5 | 1 ± 1          | 1 ± 1   | 1 ± 0,5 | 1 ± 0,5 |  |
| <b>GIM</b> | 0±0            | 1 ± 1,5 | 1 ± 1   | 1 ± 1   | 1 ± 1   | 1 ± 1,5        | 1 ± 1   | 1 ± 1,5 | 1 ± 1   |  |
| <b>GIV</b> | 0±0            | 1 ± 1,5 | 1 ± 1,5 | 1 ± 1,5 | 1 ± 1,5 | 1 ± 1,5        | 1 ± 1,5 | 1 ± 1   | 1 ± 1   |  |

**Tabela 05:** Número de animais avaliados, número total e porcentagem de resgates analgésico por grupo, no período pós-operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25).

| Grupos     | Número e Porcentagem Total de Resgate Analgésico por Grupo |                       |    |
|------------|--|-----------------------|----|
|            | n° animais   | n° resgate analgésico | %  |
| <b>GTM</b> | 25   | 17 <b>a</b>           | 68 |
| <b>GSC</b> | 25   | 13 <b>ab</b>          | 52 |
| <b>GIM</b> | 25   | 4 <b>b</b>            | 16 |
| <b>GIV</b> | 25   | 6 <b>b</b>            | 24 |

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



**Figura 5:** Número total e porcentagem de resgates analgésicos por grupo, no período pós-operatório ( ovariosterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina pelas vias transmucosa (GTM: n=25), subcutânea (GSC: n=25), intramuscular (GIM: n=25) e intravenosa (GIV: n=25). Letras minúsculas expressam diferenças significativas entre os grupos a>b.



## 7. DISCUSSÃO

Para avaliação do efeito antinociceptivo e analgésico de um determinado fármaco é importante utilizar vários métodos, tendo em vista que a dor é um fenômeno multifatorial. Apesar dos dados resultantes das avaliações por meio de escalas visuais e numéricas serem subjetivos, os estudos clínicos referentes à dor e analgesia em gatos são importantes para corroborar ou não estudos experimentais e serem aplicados na prática do médico veterinário. Apesar de haver disponibilidade de alguns estudos na literatura relacionados à validação de métodos de avaliação experimental da dor em felinos (Dixon et al., 2002; Robertson et al., 2003b; Steagall et al., 2006; Dixon et al., 2007; Steagall et al., 2007; Taylor et al., 2007; Steagall et al., 2008a), não há a disposição de escalas de avaliação clínica da dor em felinos já validadas (Balmer et al., 1998; Slingsby & Waterman-Pearson, 2002; Dobbins et al., 2002). Neste estudo optou-se pelo uso das escalas de avaliação de dor descritiva simples e analógica visual interativa e dinâmica, dado ao grande número de animais avaliados, o que impossibilitaria o uso de escalas mais detalhadas, que incluíssem parâmetros objetivos, tais como tamanho de pupila, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória. Entretanto diversos estudos demonstram que estes parâmetros não necessariamente apresentam correlação direta com a intensidade da dor (Smith et al., 1996; 1999; Cambridge et al. 2000; Mollenhoff et al., 2005). Desta forma preferiu-se trabalhar com um maior número de animais que permitisse uma interpretação direta da diferença da eficácia analgésica entre as vias de administração, a partir da utilização de escalas mais simples.

Observou-se correlação entre EAVID e EDS para avaliação da dor e sedação. Para a avaliação da dor esta correlação foi moderada e não alta como para avaliação da sedação. Isto pode ter ocorrido pelo fato de que quando os escores de dor foram avaliados, os animais eram retirados da avaliação após o resgate analgésico e quando os escores de sedação foram avaliados nenhum animal foi retirado. Desta forma o maior número de animais na análise estatística da correlação das escalas de sedação produziram maior fidedignidade dos resultados.

A EAVID se mostrou mais sensível e eficaz que a EDS, para avaliação da dor, pois apenas a primeira apresentou diferenças significantes entre os grupos e entre os momentos avaliados. A EAVID tem sido amplamente utilizada como avaliação subjetiva da dor, desde que realizada por um mesmo observador, dada a grande variabilidade inter-observador (Slingsby and Waterman-Pearson, 2000). Daí o fato de neste estudo todas as avaliações terem sido realizadas por um único observador, não ciente do tratamento utilizado.

Os altos valores de desvio padrão e semi-amplitude total observados neste estudo pode ser justificado pela variabilidade individual dos gatos em relação aos fármacos

opióides (Johnson et al., 2007). Várias publicações demonstram as grandes diferenças de resultados e respostas à buprenorfina pelos gatos dada a alta variabilidade individual (Taylor et al., 2001; Robertson et al., 2005b; Steagall et al., 2006, 2007, 2008a,b; Johnson et al., 2007).

Um fator que poderia dificultar a distinção de analgesia e sedação é o protocolo anestésico, pois na fase pós-operatória imediata, os animais podem estar sob efeito dos fármacos anestésicos e apresentar excitação ou sedação, que poderiam comprometer a resposta a estímulos externos ou as expressões e comportamentos associados a dor (Slingsby & Waterman-Pearson, 1998). Neste estudo o protocolo anestésico utilizado foi a medetomidina associado a cetamina. Estes fármacos possuem propriedades analgésicas que provavelmente contribuem para o alívio da dor pós-operatória (Slingsby & Waterman-Pearson, 1998). Para se evitar o possível efeito analgésico residual do fármaco alfa-2 adrenorreceptor agonista, medetomidina, utilizou-se o antagonista atipamezol altamente específico, para não influenciar a avaliação da analgesia da buprenorfina. No entanto os animais continuaram sob o efeito da cetamina, o que pode ter influenciado a avaliação da dor principalmente na primeira hora, particularmente por ter sido observado excitação em 38% dos animais. Estudos anteriores são conflitantes a respeito da importância real da cetamina na interferência da avaliação analgésica de outros fármacos (Hanna et al., 1988 Sawyer et al., 1993; Gassel et al., 2005). Este protocolo foi escolhido dado o grande número de animais incluídos no estudo, o que tornaria difícil a utilização de um protocolo anestésico mais complexo, como, por exemplo, o uso de anestesia intravenosa ou inalatória, que inviabilizaria a realização sequencial da cirurgia em vários animais. Pelo fato do mesmo protocolo ter sido administrado em todos os grupos, foi possível a comparação dos resultados em termos iguais e pode se inferir que o protocolo apresentou pouco influenciou os resultados, particularmente porque as avaliações se estenderam por um período de 24 h e portanto bem acima do período anestésico da cetamina no felino (Gassel et al., 2005)

A dose de buprenorfina utilizada foi de 0,01 mg/kg, pois deduziu-se que a menor dose demonstraria mais claramente as diferenças entre as vias de administração e doses maiores poderiam mascarar as diferenças.

O maior número de resgates realizados na primeira hora pode ter ocorrido pelo fato da buprenorfina ter sido administrada imediatamente antes da indução anestésica e do procedimento cirúrgico, dada a dificuldade de se canular a veia dos animais antes da sedação e pela grande quantidade de animais avaliados no mesmo dia. Desta forma pelo longo período de latência do fármaco, pode ter ocorrido sensibilização central trans-operatória.

O resgate analgésico foi realizado quando a pontuação da EAVID foi igual ou maior que 50 mm na régua graduada de 1 a 100 mm da mesma forma descrito em estudos

anteriores (Balmer et al., 1998; Slingsby & Waterman-Pearson, 1998; Gassel et al., 2005). Para a EDS o resgate foi realizado quando a pontuação foi igual ou superior a 3 na escala de 0-4 (Slingsby & Waterman-Pearson, 1998). Quando um animal recebeu escore igual ou superior 50 mm na EAVID e escore igual ou superior a 3 na EDS, os animais foram resgatados e retirados da análise estatística a partir do momento do resgate, apesar de continuamente avaliados e tratados novamente com buprenorfina se necessário. Este método foi utilizado porque se os valores obtidos antes do resgate fossem mantidos no estudo, os escores de dor seriam superestimados comprometendo a significância estatística (Balmer et al., 1998; Slingsby & Waterman-Pearson, 2002). Da mesma forma, se os animais resgatados continuassem sendo avaliados, seus escores de dor diminuiriam e se incluídos na análise estatística o resultado final seria subestimado (Gozzani, 1997). Assim as escalas foram utilizadas apenas como referência para o uso de resgate analgésico e atribuiu-se maior importância do ponto de vista estatístico à diferença entre o número de resgates em cada grupo.

O analgésico administrado para o resgate foi a buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg IM. Quando os escores de dor se mantinham altos na avaliação seguinte, administrou-se o carprofeno na dose de 4,4 mg/kg pela via SC. Provavelmente caso a dose de 0,04 mg/kg de buprenorfina fosse utilizada para resgate, o segundo resgate não teria sido necessário, já que em estudo anterior as gatas que foram resgatadas com 0,04 mg/kg de buprenorfina após ovariectomia, pareceram confortáveis e não necessitaram qualquer outro analgésico (Steagall et al., 2008a). Quando a dose de 0,04 mg/kg foi comparada às doses de 0,01 e 0,02 mg/kg, a maior dose apresentou maior duração de ação, que pode ser explicado pela afinidade e lenta dissociação da buprenorfina por seus receptores (Steagall et al., 2008b).

Optou-se pela continuidade da utilização da buprenorfina para o resgate analgésico pois supôs-se que se um outro opióide agonista mu tivesse sido utilizado, não ocorreria a plenitude de sua eficácia analgésica, dada a afinidade da buprenorfina pelo mesmo receptor (Brearley, 1994; Wagner, 2002). Não optou-se pela utilização de um AINE ao primeiro resgate, dada a longa latência destes fármacos. Desta forma como o intervalo de avaliação foi de 1h nas 4 primeiras horas, na avaliação seguinte ao resgate, o AINE poderia não estar exercendo seu efeito (Taylor et al., 1996).

Não foi observado um efeito sedativo da buprenorfina após a 3h, o que pode-se inferir que o aumento dos escores de sedação nas primeiras horas foi primariamente produzido pelo protocolo anestésico utilizado. Por outro lado observou-se euforia em seis animais, somente após o resgate analgésico. Os animais ronronavam, rolavam, afofavam e se esfregavam contra a grade da jaula. Esses efeitos já foram previamente descritos em

outros estudos (Robertson et al., 2003b; Robertson et al, 2007; Steagall et al., 2006, 2007, 2008a,b).

A via TM e SC não foram eficazes para analgesia pós-operatória de ovariectomia em gatas e não apresentaram diferença significativa entre elas. As vias IM e IV apresentaram maior eficácia analgésica e também não apresentaram diferença significativa entre elas.

Por meio da aplicação dos princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, o conhecimento da relação entre a concentração plasmática de um fármaco e seu efeito permite ao clínico melhorar o benefício terapêutico, reduzir a toxicidade e os efeitos colaterais de determinados fármacos (Robertson et al., 2005b). Para alguns analgésicos, como o fentanil, há uma correlação direta entre a concentração plasmática e a analgesia (Robertson et al., 2005a). Entretanto, com a buprenorfina, o mesmo não acontece, já que não há uma relação entre o efeito analgésico e a concentração plasmática (Robertson et al., 2005b).

A via de administração influencia sobremaneira os períodos de ação e latência e a intensidade da analgesia. Estudos recentes demonstram que a hidromorfona, tanto pela via IM como IV apresenta período de latência semelhante. No entanto a intensidade do efeito analgésico e a duração de ação foram menores quando o opióide foi administrado pela via IM (Lascelles & Robertson, 2004; Wegner et al., 2004). Adicionalmente, um outro fator a ser considerado é a variação do efeito farmacodinâmico de acordo com a via de administração, já que a incidência de náusea e vômito foi maior quando a hidromorfona foi administrada pela via SC do que pela via IM (Robertson & Taylor, 2004; Wegner et al., 2004).

Os resultados obtidos, associados às pesquisas com modelo experimental, sugerem que a dose e a via de administração são de grande relevância para o efeito analgésico da buprenorfina (Taylor et al., 2001; Robertson et al., 2003a, b, 2005a; Steagall et al., 2006, 2007). Por exemplo, os felinos apresentaram máximo limiar nociceptivo térmico (LNT) por volta de 54°C após administração IV, 51°C após administração TM e IM (Robertson et al., 2003a, 2005b) e por volta de 45°C após a administração por via SC (Steagall et al., 2007). Em estudo realizado por Murrel et al. (2007), com a utilização do emplastro de buprenorfina, não ocorreram alterações no LNT, mesmo com o opióide tendo alcançado concentrações plasmáticas que em outros estudos produziram analgesia.

A administração de fármacos pela via TM é considerada simples e não causa dor. Quando absorvido pela mucosa oral atinge a circulação venosa sistêmica, sem a ocorrência de primeira passagem pelo fígado, o que diminuiria sua absorção (Robertson 2003b).

A captação TM de vários opióides como a morfina, o fentanil, a metadona e a buprenorfina foram estudadas em seres humanos e observou-se que a biodisponibilidade da buprenorfina foi de ao redor de 30% (Weinberg et al., 1998 apud Robertson 2003a). Em

felinos a biodisponibilidade da buprenorfina administrada por esta via foi de 100% (Robertson et al., 2003a), portanto bem mais alta que a descrita em seres humanos. A buprenorfina é uma base fraca com alto pKa (8,24), cuja absorção pode ser facilitada em ambiente alcalino. O pH da boca do homem varia de 5,39 a 7,64. No homem, o aumento do pH oral disponibilizou uma maior quantidade de buprenorfina não ionizada na saliva, o que sugere uma maior absorção do opióide em ambiente alcalino (Mendelson et al., 1997 apud Robertson et al., 2003a). Na cavidade oral do felino, o pH mais alcalino entre 8 e 9, em relação ao ser humano, pode explicar a completa absorção do fármaco por esta via nesta espécie (Robertson et al., 2003b). Dezesete animais (68%) foram resgatados quando a via TM foi utilizada neste estudo. Este resultado não condiz com os resultados de estudos anteriores utilizando-se a mesma via de administração. Robertson et al.,(2003b) e Robertson, (2005b) demonstraram que dados farmacocinéticos da via TM foram similares aos da via IM e IV. Adicionalmente, nesse mesmo estudo, a via TM foi a preferida pelos proprietários dos gatos devido a facilidade de administração e eficácia.

No estudo em pauta, a buprenorfina foi diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9%, até um volume de 0,3 mL em todas as vias, com o intuito de aumentar e padronizar o volume de administração, pois algumas gatas pesavam por volta de 1 kg, o que tornaria o volume muito pequeno, ou seja de 0,033 mL. Ao considerar que a biodisponibilidade da buprenorfina tem relação direta com o pH sublingual e sabendo-se que a solução de cloreto de sódio a 0,9%, em que a buprenorfina foi diluída, tem pH de 4,77, de acordo com a mensuração realizada em nossas condições experimentais, inferiu-se que a acidificação da solução de buprenorfina pudesse ter contribuído para a menor eficácia analgésica do fármaco quando administrado pela via TM em comparação à via IM e IV. Para confirmar tal suposição, mensurou-se o pH da buprenorfina em um pHmetro<sup>12</sup>. O valor do pH para o opióide puro foi de 5,5. Quando diluído para uso em um animal de 1kg, 2,5 kg e 4 kg foi de 4,93; 4,94 e 4,95 respectivamente. Desta forma aparentemente a diluição do fármaco pode ter reduzido a biodisponibilidade fármaco e contribuído pelo menos em parte para a menor eficácia da via TM.

Outro aspecto que pode ter contribuído para a menor absorção da buprenorfina foi a administração prévia de medetomidina, tendo em vista o efeito vasoconstrictor deste fármaco. Esta é uma desvantagem a ser considerada quando outras vias que não a IV são utilizadas, pelo fato que a absorção depende do fluxo sanguíneo regional, da temperatura local e da integridade da mucosa (Robertson, 2005b).

A buprenorfina é um opióide altamente lipofílico, que quando associada a cetamina pode competir pela mesma proteína transportadora na barreira hemato-encefálica e diminuir

---

<sup>12</sup> pH meter TEC 2 - Tecnal

as propriedades antinociceptivas deste opióide (Gassel et al., 2005). Entretanto neste estudo todos os animais receberam a mesma dose de cetamina.

Uma hipótese adicional da baixa eficácia do efeito analgésico da buprenorfina por via TM é a possibilidade de administração do analgésico por via oral ao invés de TM. Neste contexto, o fármaco poderia sofrer o efeito de primeira passagem, pela absorção na mucosa gastrointestinal, passando pelo sistema porta hepático e a biotransformação ocorreria antes de atingir o local de ação (Brow, 2003). Considerando-se o volume administrado de 0,3 mL por animal, o cuidado ao se administrar o fármaco, o fato dos animais estarem profundamente sedados, que impediu tanto que o fármaco fosse expelido, como a deglutição imediata, pode-se descartar esta hipótese.

Em felinos domésticos a administração de fármacos pela via SC é utilizada com frequência por provocar menor estresse e dor em relação às vias IM e IV (Steagall et al., 2006). Apesar de não ter ocorrido diferença significativa entre a via SC e as vias IM e IV, 13 (52%) gatas foram resgatadas no período pós-operatório no GSC. Quando 0,01 mg/kg de buprenorfina foi aplicada pela via IM, os valores de LNT aumentaram significativamente de quatro a oito horas (Robertson et al., 2003a), enquanto que na dose de 0,02 mg/kg pela via SC o valor do LNT e o limiar nociceptivo mecânico (LNM) aumentaram significativamente apenas aos 45 min e dos 30 aos 45 min, após o tratamento respectivamente (Steagall et al., 2006). Aparentemente mesmo com uma dose elevada (0,02 mg/kg) a via SC continua sendo limitada para analgesia.

Taylor et al., (2007) sugere que a ineficácia analgésica da buprenorfina para prevenir hiperalgisia em modelo de dor inflamatória em gatos quando o LNT é utilizado, não se deva somente a baixa dose de 0,01 mg/kg, mas também devido a via SC ter sido utilizada. Em contraste, observou-se um alto LNT de até 15°C a partir do valor basal após a administração IV, IM e TM nas doses de 0,01 e 0,02 mg/kg de buprenorfina (Robertson et al., 2003b; Robertson et al., 2005b; Murrel et al., 2007, Steagall et al., 2006 e 2007b).

As vias IM e IV não apresentaram diferenças significantes em nenhum momento, porém a via IM apresentou menores escores de dor em todos os momentos a partir da segunda hora de avaliação até as 24h. Estes resultados demonstram que o período de latência da via IV foi menor do que a via IM, por isso na primeira hora o escore de dor foi menor. Este resultado está condizente com os obtidos por Robertson et al., (2003b), quando após administração IM da buprenorfina sua eficácia analgésica só foi detectada a partir de 4h e sua duração de ação foi de 12horas. A curva de tempo x concentração da buprenorfina quando administrada pela via IM e IV sugerem uma alta biodisponibilidade da via IM (Taylor et al., 2001).

Observou-se diferença significativa entre a primeira e a oitava hora nos escores de dor para a via IV, isto provavelmente ocorreu por que o efeito analgésico da buprenorfina

nesta via apresentou menor latência e menor período de ação que a via IM, o que está de acordo com Robertson et al., (2005b), onde após administração da buprenorfina IV o aumento do LNT teve início aos 30min, com pico de efeito aos 90 min e foi efetivo até 6 horas. A via IV seria uma vantagem nos animais que já possuem um cateter intravenoso, pois evitaria a via IM que é mais dolorosa e estressante para o animal.

Os dados apresentados neste estudo e os citados por outros autores sugerem que a via de administração da buprenorfina é importante para que o fármaco atinja o sítio de ação. Pela via SC ou transdérmica a absorção do fármaco pode ser lenta em relação as outras vias e talvez sua concentração plasmática não seja suficiente para que gradientes de concentração elevados sejam atingidos, necessário para que o fármaco entre na biofase (Steagall et al., 2006). A via TM é amplamente utilizada clinicamente, aparentemente com bons resultados para o pós-operatório tardio, o que não foi o caso deste estudo onde a aplicação foi pré-operatória e para dor aguda. Adicionalmente os bons resultados demonstrados nos estudos citados anteriormente foram experimentais e não clínicos, onde a complexidade do estímulo doloroso é maior. Desta forma deve-se reavaliar a eficácia analgésica da buprenorfina quando administrada pela via TM. Já as vias IM e IV são as mais eficazes, podendo se optar por uma ou outra de acordo com a facilidade técnica no momento de administração.

## **8. CONCLUSÕES**

A escala analógica visual interativa e dinâmica foi mais sensível e eficaz que a escala descritiva simples na avaliação da dor em felinos domésticos submetidos à ovariectomia.

A intensidade de analgesia produzida pela buprenorfina tem relação direta com a via de administração do fármaco, sendo que em ordem de maior para menor eficácia tem-se a via IM, IV, SC e TM.

O efeito analgésico da buprenorfina administrada pela via SC e TM é insatisfatório, dada a alta necessidade de resgate analgésico.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

BALMER, T.V.; IRVINE, D.; JONES, R.S.; ROBERTS, M.J.; SLINGSBY, L., TAYLOR, P.M. et al. Comparison of carprofen and pethidine as postoperative analgesics in the cat. *J. Small Anim. Pract.*, v.39, p.158-164, 1998.

BENSON, G.J. Opióides. In: GREENE, S.A. *Segredos em Anestesia Veterinária e Manejo da Dor*. Porto Alegre: Editora Artmed, 2002. p.1-6.

BREARLEY, J.C. Sedation, premedication and analgesia. In: HALL, L.W.; TAYLOR, P.M. *Anaesthesia of the cat*. London:Baillière Tindall, 1994. p.111-156.

BROWN, W.N. Farmacocinética: Distribuição e destino das drogas no organismo. In: ADAMS, R.H. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 11-47.

CAMBRIDGE, A.; TOBIAS, K.; NEWBERRY, R.; SARKAR, D. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.57, n.11, p.1674-1678, 2000.

COWAN, A.; DOXAN, J.C.; HARRY, E.J.R. The animal pharmacology buprenorphine an oripavine agent. *Br. J. Pharmacol.*, v.60, p.547-554, 1977.

DIAS, R. A.; GARCIA, R.C.; SILVA, D.F.; AMAKU, M.; FERREIRA, J. S. N.; FERREIRA, F. Estimativa de populações canina e felina domiciliadas em zona urbana do Estado de São Paulo. *Rev. Saúde Pública*, v. 38. p.565-570, 2004.

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 nociceptive threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Res. Vet. Sci.*, v. 82, p. 85-92, 2007.

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.; FLECKNELL, P.; LASCELLES, B.D. et al.: Management of postoperative and other acute pain. In: FLECKNELL, P.; WATERMAN PEARSON, A. *Pain management in animals*. London:WB Saunders, 2001. p.81-137.

DOHOO, S.E.; DOHOO, I.R. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can. Vet. J.*, v.47, p.546-551, 1996.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia da dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. p.321-336.

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.

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.A.V.M.A*, v. 227, 1937-1944, 2005.

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.

GRINT, N.J.; MURISON, P.J.; COE, R.J.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Assessment of the influence of surgical techniques on postoperative pain and wound tenderness in cats following ovariohysterectomy. *J. Fel. Med. Surg.*, v.8, p.15-21, 2006.

HANSEN, B.; HARDIE E. Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases(1993-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 202, n.9, p.1485-1494, 1993.

HELLEBREKERS, L.J. A dor em animais. In: HELLEBREKERS, L.J. *Dor em animais*. 2 ed. São Paulo:Editora Manole, 2002. p.11-17.

HELLEBREKERS, L.J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: HELLEBREKERS, L.J. *Dor em animais*. 2 ed. São Paulo: Editora Manole, 2002. p.69-79.

HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S. Acute post-surgical pain in dogs and cats. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, v.20, p.140-153, 1998.

HELLYER, P.W.: Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In:\_\_\_\_\_.*Handbook of veterinary pain management*. Missouri: Mosby Inc, 2002. p.82-107.

HOLTON, L.; HREID, J.; SCOTT, E.M.; PAWSON, M.; NOLAN, A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet. Rec.*, v.148, p.525-531, 2001.

JOHNSON, J.A.; ROBERTSON, S.; PYPENDOP, B.H. Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphine, or both, administered intramuscularly in cats. *A.J.V.R.*, v.68, p.699-703, 2007.

LAMONT, L.A. Feline perioperative pain management. *Vet. Clin. Small. Anim.*, v.32, p.747-763, 2002.

LASCELLES, B.D.; CRIPPS, P.; MIRCHANDANIM, S.; WATERMAN 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, B.D.X.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Analgesia in cats. *Practice*, v.19, p.203-213, 1997.

LASCELLES, B.D.; CRIPPS, P.; JONES, A.; WATERMAN 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.568-82, 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.; ROBERTSON, S.A. Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v.18, p.190-195, 2004.

LOTSCH J.; GEISLINGER, G. Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain*, v.121, n.1-2, p.1-5, 2006.

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.*, v.52, p.186-198, 2005.

MUIR, W.W. Pain and stress In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. *Handbook of veterinary pain management*. Missouri: Mosby Inc, 2002. p.46-59.

MUIR, W.W.: Drugs used to treat pain. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. *Handbook of veterinary pain management*. Missouri: Mosby Inc, 2002. p.142-163.

MURRELL, J.C.; ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M; MCCOWN, J.L., BLOOMFIELD, M.; SEAR, J.W. Preliminary investigation into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of buprenorphine in cats administered transdermally using a matrix patch. *Vet. Rec.*, 2006 (in press).

NOLAN, A.; WATERMAN, A.E.; LIVINGSTON, A. The correlation of the thermal and mechanical antinociceptive activity of pethidine hydrochloride with plasma concentrations of the drug in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v.11, p.17-24, 1987.

PASCOE, P.J. Opioid analgesics. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, v.30, p.757-772, 2000.

PISERA, D. Fisiologia da dor. *In: OTERO, P. Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais*. São Caetano do Sul : Editora Interbook, 2005. p.30-75.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M.; LASCELLES, B.D.X; DIXON, M.J. Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. *Vet. Rec.*, v. 153, p.462-465, 2003a.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M.; SEAR, J.W. Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. *Vet. Rec.*, v.152, p.675-678, 2003b.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M. Pain management in cats-past, present and future. Part 2. Treatment of pain-clinical pharmacology. *J. Fel. Med. Surg.*, v.6, p.321-333, 2004.

ROBERTSON, S.A. Managing pain in feline patients. *Vet. Clin. Small. Anim. Pract.*, v.35, p.129-146, 2005a.

ROBERTSON, S.A. Assessment and management of acute pain in cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*, v.15, n.4, p.261-272, 2005b.

ROBERTSON, S.A., TAYLOR, P.M.; SEAR, L.W. 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, 2005a.

ROBERTSON, S.A.; LASCELLES, B.D.X.; TAYLOR, P.M.; SEAR, J.W. PK-PD Modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v.28, n.5, p.453-460, 2005b.

ROBERTSON, S. A Review of Opioid Use in Cats In: GLEED, R.D; LUDDERS, J.W. (Eds.). *Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: companion animals*. Ithaca International Veterinary Information Service, 2007.

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN PEARSON, A.E. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet. Rec.*, v.143, p.185-189, 1998.

SLINGSBY, L.S. & WATERMAN-PEARSON, A.E.: Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. *Journal of Small Animal Practice*, v.41, p.447-450, 2000.

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.; ALLEN, S.; QUANDT, J.; TACKETT, R. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am. J. Vet. Res.*, v.60, n.4, p.432-436, 1999.

STEAGALL, P.V.M.; CARNICELLI P.; TAYLOR, P.M.; LUNA, S.P.L.; DIXON, M.; FERREIRA, T.H. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, V.29, p.531-537, 2006.

STEAGALL, P.V.M.; TAYLOR, P.M.; BRONDANI, J.T.; LUNA et al: Effects of buprenorphine, carprofeno and saline on thermal and mechanical nociceptivo thresholds in cats. *Vet. Anaesth. Analg.*, v. 34. p. 344-350, 2007.

STEAGALL, P.V.M.; MANTOVANI, F.B.; TAYLOR, P.M.; DIXON, M.J.; LUNA, S.P.L. Dose-related antinociceptive effects of intravenous buprenorphine in cats. *The Vet. J.*, 2008a (supplied by publisher)

TAYLOR, P.M.; DELATOUR, P.; LANDONI, F.M.; DEAL, C.; PICKETT, C.; SHOJAEI 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.; ROBERTSON, S.A.; DIXON, M.J.; RUPRAH, M.; SEAR, J.W.; LASCELLES, B.D.X. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v.24, p.391-398, 2001.

TAYLOR, P.M.; STEAGALL, P.V.M.; DIXON, M.J FERREIRA, T.H., LUNA, S.P.L. Carprofen and buprenorphine prevent hyperalgesia in a model of inflammatory pain in cats. *Res. Vet. Sci.*, v. 83. p. 369-75, 2007.

TEIXEIRA, M. W. Dor em pequenos animais. *Revista CFMV.*, v.11, p.31-41, 2005.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Preanesthetics and anesthetics adjuncts. In: \_\_\_\_\_. *Veterinary Anesthesia*. 3.ed. Baltimore: Willian and Wilkins, 1996. p.183-209.

WAGNER, A.E. Opioids. *In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. Handbook of veterinary pain management.* Philadelphia: Mosby Inc, 2002. p.164-183.

WATSON, A.D.J.; NICHOLSON, A.; CHURCH, D.B; PEARSON, M.R. Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. *Aust. Vet. J.*, v. 74, p.203-210, 1996.

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.

WILLIAMS, V.M.; LASCELLES, B.D.; 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.

WRIGHT, B.D. Clinical pain management techniques for cats. *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.*, v.17, p.151-157, 2002.

### Apêndices

**Apêndice I:** Valores individuais, médias e desvio padrão em quilogramas (kg) subdivididos em 04 grupos conforme via de administração (transmucosa - TM, subcutânea - SC, intramuscular - IM e intravenosa - IV) da buprenorfina 0,01 mg/kg dos animais avaliados.

|                      | <b>Peso (kg)</b> |             |             |             |
|----------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|
|                      | <b>TM</b>        | <b>SC</b>   | <b>IM</b>   | <b>IV</b>   |
| <b>Animais</b>       |                  |             |             |             |
| 1                    | 2,4              | 2,3         | 2,1         | 3,5         |
| 2                    | 2,5              | 2,1         | 3,7         | 3           |
| 3                    | 3                | 2,7         | 3           | 1,6         |
| 4                    | 2,3              | 1,9         | 3,4         | 2,2         |
| 5                    | 2,3              | 2,5         | 2,4         | 2,5         |
| 6                    | 2,4              | 3,1         | 3,3         | 1,3         |
| 7                    | 3,7              | 2,9         | 2,7         | 2,4         |
| 8                    | 2,5              | 2,4         | 1,8         | 3,6         |
| 9                    | 2,2              | 2,7         | 2,8         | 2,7         |
| 10                   | 2,7              | 2,2         | 2           | 2,8         |
| 11                   | 2,9              | 2,7         | 3,1         | 3,9         |
| 12                   | 2,5              | 2,6         | 2,7         | 2,8         |
| 13                   | 1,7              | 2,5         | 2,7         | 3,7         |
| 14                   | 2,2              | 3,1         | 3,1         | 3           |
| 15                   | 4                | 3,7         | 3,9         | 2,2         |
| 16                   | 2,8              | 2,9         | 3,6         | 2,7         |
| 17                   | 2,9              | 2,7         | 0,9         | 1,9         |
| 18                   | 2                | 1,9         | 1,7         | 1,5         |
| 19                   | 3,2              | 2,7         | 3,2         | 3           |
| 20                   | 3,5              | 2,3         | 3,1         | 2,3         |
| 21                   | 2,2              | 2,4         | 2,4         | 2,5         |
| 22                   | 2,5              | 2,2         | 1,5         | 1,8         |
| 23                   | 0,9              | 1,6         | 1,9         | 3,2         |
| 24                   | 2,3              | 2,4         | 2           | 2,3         |
| 25                   | 3,2              | 1,2         | 2,7         | 2,8         |
| <b>Média</b>         | <b>2,59</b>      | <b>2,47</b> | <b>2,63</b> | <b>2,61</b> |
| <b>Desvio padrão</b> | <b>0,65</b>      | <b>0,51</b> | <b>0,75</b> | <b>0,69</b> |

**Apêndice II:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Visual Analógica Interativa Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg).

**Apêndice IIa:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Visual Analógica Interativa Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Transmucosa (GTM)

| <b>Escores da EAVID (mm) – GTM</b> |           |           |           |           |           |           |            |            |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| <b>Momentos</b>                    |           |           |           |           |           |           |            |            |
| <b>Animais</b>                     | <b>1h</b> | <b>2h</b> | <b>3h</b> | <b>4h</b> | <b>6h</b> | <b>8h</b> | <b>12h</b> | <b>24h</b> |
| 1                                  | 35        | 26        | 13        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 2                                  | 25        | 25        | 0         | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 3                                  | 36        | 26        | 0         | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 4                                  | 16        | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 5                                  | 31        | 22        | 11        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 6                                  | 46        | 31        | 14        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 7                                  | 21        | 11        | 0         | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 8                                  | 39        | 31        | 10        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 9                                  | 40        | 50        | 26        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 10                                 | 27        | 15        | 14        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 11                                 | 35        | 25        | 23        | 10        | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 12                                 | 26        | 20        | 0         | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 13                                 | 35        | 30        | 11        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 14                                 | 33        | 27        | 10        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 15                                 | 52        | 42        | 26        | 16        | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 16                                 | 30        | 25        | 12        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 17                                 | 40        | 36        | 27        | 10        | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 18                                 | 40        | 32        | 30        | 16        | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 19                                 | 35        | 23        | 24        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 20                                 | 38        | 25        | 20        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 21                                 | 30        | 20        | 0         | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 22                                 | 30        | 12        | 14        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 23                                 | 22        | 21        | 8         | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 24                                 | 31        | 23        | 12        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| 25                                 | 31        | 30        | 16        | 0         | 0         | 0         | 0          | 0          |
| <b>Mediana</b>                     | <b>33</b> | <b>25</b> | <b>12</b> | <b>0</b>  | <b>0</b>  | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>0</b>   |
| <b>SAT</b>                         | <b>18</b> | <b>25</b> | <b>15</b> | <b>8</b>  | <b>0</b>  | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>0</b>   |

**Apêndice IIb:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Visual Analógica Interativa Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Subcutânea (GSC)

| Escores da EAVID (mm) – GSC |           |             |             |          |          |          |          |          |          |
|-----------------------------|-----------|-------------|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos                    |           |             |             |          |          |          |          |          |          |
|                             | 1h        | 2h          | 3h          | 4h       | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |          |
| Animais                     |           |             |             |          |          |          |          |          |          |
| 1                           | 31        | 25          | 0           | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 2                           | 25        | 14          | 0           | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 3                           | 30        | 18          | 14          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 4                           | 14        | 0           | 16          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 5                           | 38        | 28          | 17          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 6                           | 46        | 35          | 25          | 14       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 7                           | X         | 19          | 0           | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 8                           | 38        | 26          | 17          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 9                           | 33        | 22          | 0           | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 10                          | 46        | 25          | 0           | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 11                          | 27        | 22          | 13          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 12                          | 38        | 29          | 11          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 13                          | 50        | 32          | 12          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 14                          | 38        | 28          | 27          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 15                          | 37        | 33          | 21          | 12       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 16                          | 22        | 14          | 14          | 12       | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 17                          | 30        | 25          | 12          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 18                          | 28        | 30          | 0           | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 19                          | 36        | 25          | 15          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 20                          | 15        | 10          | 0           | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 21                          | 40        | 22          | 14          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 22                          | 35        | 37          | 12          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 23                          | 32        | 22          | 14          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 24                          | 29        | 20          | 12          | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 25                          | 42        | 20          | 7           | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| <b>Mediana</b>              | <b>34</b> | <b>25</b>   | <b>12</b>   | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |
| <b>SAT</b>                  | <b>18</b> | <b>18,5</b> | <b>13,5</b> | <b>7</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

**Apêndice IIc:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Visual Analógica Interativa Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intramuscular (GIM)

| Escores da EAVID (mm) – GIM |           |           |             |           |          |          |          |          |
|-----------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos                    |           |           |             |           |          |          |          |          |
|                             | 1h        | 2h        | 3h          | 4h        | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |
| <b>Animais</b>              |           |           |             |           |          |          |          |          |
| 1                           | 35        | 21        | 0           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 2                           | 12        | 12        | 0           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 3                           | 23        | 26        | 26          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 4                           | 33        | 31        | 20          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 5                           | 17        | 15        | 14          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 6                           | 0         | 0         | 0           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 7                           | 29        | 27        | 17          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 8                           | 38        | 27        | 0           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 9                           | 38        | 27        | 0           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 10                          | 40        | 23        | 24          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 11                          | 40        | 13        | 0           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 12                          | 33        | 13        | 0           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 13                          | 37        | 30        | 30          | 15        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 14                          | 28        | 22        | 10          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 15                          | 50        | 35        | 20          | 10        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 16                          | 40        | 34        | 18          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 17                          | 40        | 40        | 35          | 20        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 18                          | 40        | 35        | 20          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 19                          | 22        | 12        | 0           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 20                          | 46        | 34        | 18          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 21                          | 38        | 29        | 18          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 22                          | 32        | 25        | 11          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 23                          | 36        | 24        | 10          | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 24                          | 32        | 15        | 0           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 25                          | 33        | 22        | 9           | 0         | 0        | 0        | 0        | 0        |
| <b>Mediana</b>              | <b>35</b> | <b>25</b> | <b>11</b>   | <b>0</b>  | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |
| <b>SAT</b>                  | <b>25</b> | <b>20</b> | <b>17,5</b> | <b>10</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

**Apêndice II:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Visual Analógica Interativa Dinâmica (EAVID) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intravenoso (GIV)

| Escores da EAVID (mm) – GIV |             |           |           |            |          |          |          |          |
|-----------------------------|-------------|-----------|-----------|------------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos                    |             |           |           |            |          |          |          |          |
|                             | 1h          | 2h        | 3h        | 4h         | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |
| <b>Animais</b>              |             |           |           |            |          |          |          |          |
| 1                           | 27          | 13        | 10        | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 2                           | 39          | 30        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 3                           | 26          | 14        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 4                           | 40          | 24        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 5                           | 22          | 14        | 10        | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 6                           | 23          | 13        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 7                           | 14          | 0         | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 8                           | 31          | 24        | 10        | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 9                           | 34          | 20        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 10                          | 32          | 21        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 11                          | 22          | 13        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 12                          | 41          | 34        | 12        | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 13                          | 31          | 11        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 14                          | 22          | 0         | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 15                          | 34          | 10        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 16                          | 28          | 0         | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 17                          | 22          | 20        | 10        | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 18                          | 20          | 12        | 12        | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 19                          | 22          | 11        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 20                          | 30          | 31        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 21                          | 35          | 25        | 20        | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 22                          | 33          | 26        | 13        | 9          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 23                          | 32          | 20        | 9         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 24                          | 36          | 27        | 10        | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 25                          | 40          | 18        | 0         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| <b>Mediana</b>              | <b>31</b>   | <b>18</b> | <b>0</b>  | <b>0</b>   | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |
| <b>SAT</b>                  | <b>13,5</b> | <b>17</b> | <b>10</b> | <b>4,5</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

**Apêndice III:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina (0,01 mg/kg).

**Apêndice IIIa:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina 0,01 mg/kg – Grupo Transmucosa (GTM)

| Escore da EDS – GTM |            |          |            |            |          |          |          |          |
|---------------------|------------|----------|------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos            |            |          |            |            |          |          |          |          |
|                     | 1h         | 2h       | 3h         | 4h         | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |
| <b>Animais</b>      |            |          |            |            |          |          |          |          |
| 1                   | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 2                   | 1          | 1        | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 3                   | 1          | 1        | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 4                   | 1          | 0        | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 5                   | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 6                   | 2          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 7                   | 1          | 1        | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 8                   | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 9                   | 1          | 2        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 10                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 11                  | 1          | 1        | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 12                  | 1          | 1        | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 13                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 14                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 15                  | 2          | 1        | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 16                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 17                  | 2          | 1        | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 18                  | 2          | 1        | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 19                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 20                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 21                  | 2          | 1        | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 22                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 23                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 24                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 25                  | 1          | 1        | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| <b>Mediana</b>      | <b>1</b>   | <b>1</b> | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |
| <b>SAT</b>          | <b>0,5</b> | <b>1</b> | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

**Apêndice IIIb:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina 0,01 mg/kg – Grupo Subcutâneo (GSC).

| Escores da EDS – GSC |            |            |            |            |            |          |          |          |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------|----------|----------|
| Momentos             |            |            |            |            |            |          |          |          |
|                      | 1h         | 2h         | 3h         | 4h         | 6h         | 8h       | 12h      | 24h      |
| <b>Animais</b>       |            |            |            |            |            |          |          |          |
| 1                    | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 2                    | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 3                    | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 4                    | 1          | 0          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 5                    | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 6                    | 2          | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 7                    | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 8                    | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 9                    | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 10                   | 2          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 11                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 12                   | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 13                   | 2          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 14                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 15                   | 1          | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 16                   | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        |
| 17                   | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        |
| 18                   | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 19                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 20                   | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 21                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 22                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 23                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 24                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| 25                   | 2          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        |
| <b>Mediana</b>       | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |
| <b>SAT</b>           | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

**Apêndice IIIc:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina 0,01 mg/kg – Grupo Intramuscular (GIM).

| Escore da EDS – GIM |          |            |            |            |          |          |          |          |
|---------------------|----------|------------|------------|------------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos            |          |            |            |            |          |          |          |          |
|                     | 1h       | 2h         | 3h         | 4h         | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |
| <b>Animais</b>      |          |            |            |            |          |          |          |          |
| 1                   | 1        | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 2                   | 1        | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 3                   | 1        | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 4                   | 1        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 5                   | 1        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 6                   | 0        | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 7                   | 1        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 8                   | 1        | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 9                   | 1        | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 10                  | 1        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 11                  | 2        | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 12                  | 1        | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 13                  | 1        | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 14                  | 1        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 15                  | 2        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 16                  | 1        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 17                  | 1        | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 18                  | 2        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 19                  | 1        | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 20                  | 2        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 21                  | 1        | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 22                  | 1        | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 23                  | 1        | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 24                  | 1        | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| 25                  | 1        | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |
| <b>Mediana</b>      | <b>1</b> | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |
| <b>SAT</b>          | <b>0</b> | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

**Apêndice III d:** Medianas e semi-amplitudes total (SAT) dos escores da Escala Descritiva Simples (EDS) para sedação de gatas após administração de buprenorfina 0,01 mg/kg – Grupo Intravenoso (GIV).

| Escores da EDS – GIV |            |            |            |            |          |          |          |          |          |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos             |            |            |            |            |          |          |          |          |          |
|                      | 1h         | 2h         | 3h         | 4h         | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |          |
| <b>Animais</b>       |            |            |            |            |          |          |          |          |          |
| 1                    | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 2                    | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 3                    | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 4                    | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 5                    | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 6                    | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 7                    | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 8                    | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 9                    | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 10                   | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 11                   | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 12                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 13                   | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 14                   | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 15                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 16                   | 1          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 17                   | 1          | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 18                   | 1          | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 19                   | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 20                   | 1          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 21                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 22                   | 1          | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 23                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 24                   | 1          | 1          | 1          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 25                   | 2          | 1          | 0          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| <b>Mediana</b>       | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |
| <b>SAT</b>           | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

**Apêndice IV:** Médias e Desvios Padrão (DP) dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg).

**Apêndice IVa:** Médias e Desvios Padrão (DP) dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Transmucosa (GTM).

| Escores da EAVID (mm) – GTM |             |             |             |             |             |             |             |             |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Momentos                    |             |             |             |             |             |             |             |             |
|                             | 1h          | 2h          | 3h          | 4h          | 6h          | 8h          | 12h         | 24h         |
| <b>Animais</b>              |             |             |             |             |             |             |             |             |
| 1                           | 0           | 0           | 0           | 14          | 24          | 24          | 37          | 23          |
| 2                           | 24          | 23          | 23          | 25          | 25          | 23          | 66          | 66          |
| 3                           | 12          | 23          | 62          | 62          | 62          | 62          | 62          | 62          |
| 4                           | 0           | 0           | 0           | 25          | 33          | 53          | 53          | 53          |
| 5                           | 13          | 10          | 21          | 31          | 30          | 20          | 21          | 21          |
| 6                           | 56          | 56          | 56          | 56          | 56          | 56          | 56          | 56          |
| 7                           | 21          | 21          | 32          | 31          | 15          | 15          | 13          | 13          |
| 8                           | 39          | 57          | 57          | 57          | 57          | 57          | 57          | 57          |
| 9                           | 80          | 80          | 80          | 80          | 80          | 80          | 80          | 80          |
| 10                          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          |
| 11                          | 21          | 24          | 34          | 36          | 35          | 56          | 56          | 56          |
| 12                          | 13          | 12          | 24          | 43          | 30          | 30          | 30          | 26          |
| 13                          | 19          | 20          | 20          | 10          | 10          | 25          | 20          | 20          |
| 14                          | 31          | 43          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          |
| 15                          | 24          | 22          | 41          | 42          | 57          | 57          | 57          | 57          |
| 16                          | 30          | 45          | 42          | 44          | 42          | 40          | 30          | 20          |
| 17                          | 25          | 37          | 36          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          |
| 18                          | 38          | 38          | 38          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          |
| 19                          | 35          | 61          | 61          | 61          | 61          | 61          | 61          | 61          |
| 20                          | 6           | 10          | 8           | 8           | 20          | 20          | 20          | 20          |
| 21                          | 69          | 69          | 69          | 69          | 69          | 69          | 69          | 69          |
| 22                          | 20          | 20          | 20          | 22          | 20          | 19          | 21          | 10          |
| 23                          | 81          | 81          | 81          | 81          | 81          | 81          | 81          | 81          |
| 24                          | 43          | 72          | 72          | 72          | 72          | 72          | 72          | 72          |
| 25                          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          |
|                             |             |             |             |             |             |             |             |             |
| <b>Média</b>                | <b>32,8</b> | <b>28,3</b> | <b>28,8</b> | <b>32,2</b> | <b>28,4</b> | <b>29,5</b> | <b>28,6</b> | <b>19,1</b> |
| <b>DP</b>                   | <b>23,2</b> | <b>20,1</b> | <b>18,1</b> | <b>16,4</b> | <b>12,6</b> | <b>13,9</b> | <b>15,7</b> | <b>5,1</b>  |

**Apêndice IVb:** Médias e Desvios Padrão (DP) dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Subcutâneo (GSC).

| Escores da EAVID (mm) – GSC |             |             |             |           |             |             |             |             |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Momentos                    |             |             |             |           |             |             |             |             |
|                             | 1h          | 2h          | 3h          | 4h        | 6h          | 8h          | 12h         | 24h         |
| <b>Animais</b>              |             |             |             |           |             |             |             |             |
| 1                           | 0           | 15          | 11          | 10        | 10          | 0           | 0           | 0           |
| 2                           | 32          | 26          | 24          | 25        | 36          | 50          | 50          | 50          |
| 3                           | 42          | 42          | 40          | 30        | 28          | 40          | 27          | 13          |
| 4                           | 70          | 70          | 70          | 70        | 70          | 70          | 70          | 70          |
| 5                           | 10          | 39          | 38          | 73        | 73          | 73          | 73          | 73          |
| 6                           | 12          | 12          | 12          | 24        | 22          | 22          | 21          | 10          |
| 7                           | X           | 27          | 40          | 60        | 60          | 60          | 60          | 60          |
| 8                           | 39          | 38          | 27          | 24        | 14          | 14          | 14          | 22          |
| 9                           | 33          | 34          | 32          | 34        | 30          | 40          | 52          | 52          |
| 10                          | 36          | 88          | 88          | 88        | 88          | 88          | 88          | 88          |
| 11                          | 0           | 0           | 0           | 0         | 13          | 27          | 27          | 26          |
| 12                          | 10          | 12          | 12          | 12        | 14          | 23          | 22          | 22          |
| 13                          | 80          | 80          | 80          | 80        | 80          | 80          | 80          | 80          |
| 14                          | 28          | 27          | 28          | 50        | 50          | 50          | 50          | 50          |
| 15                          | 10          | 9           | 10          | 12        | 12          | 13          | 14          | 12          |
| 16                          | 60          | 60          | 60          | 60        | 60          | 60          | 60          | 60          |
| 17                          | 50          | 50          | 50          | 50        | 50          | 50          | 50          | 50          |
| 18                          | 29          | 30          | 29          | 28        | 26          | 24          | 23          | 22          |
| 19                          | 10          | 9           | 10          | 0         | 0           | 15          | 14          | 0           |
| 20                          | 50          | 50          | 50          | 50        | 50          | 50          | 50          | 50          |
| 21                          | 55          | 55          | 55          | 55        | 55          | 55          | 55          | 55          |
| 22                          | 41          | 30          | 62          | 62        | 62          | 62          | 62          | 62          |
| 23                          | 22          | 63          | 63          | 63        | 63          | 63          | 63          | 63          |
| 24                          | 28          | 28          | 28          | 28        | 24          | 23          | 23          | 10          |
| 25                          | 25          | 20          | 16          | 23        | 21          | 20          | 19          | 20          |
|                             |             |             |             |           |             |             |             |             |
| <b>Média</b>                | <b>32,1</b> | <b>28,8</b> | <b>24,6</b> | <b>27</b> | <b>19,2</b> | <b>23,9</b> | <b>21,3</b> | <b>14,2</b> |
| <b>DP</b>                   | <b>21,3</b> | <b>29,4</b> | <b>15,3</b> | <b>20</b> | <b>9,8</b>  | <b>13,2</b> | <b>12,1</b> | <b>8,9</b>  |

OBS: (X) Não foi possível avaliação

**Apêndice IVc:** Médias e Desvios Padrão (DP) dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intramuscular (GIM).

| <b>Escores da EAVID (mm) – GIM</b> |             |             |             |             |             |             |             |            |  |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|--|
| <b>Momentos</b>                    |             |             |             |             |             |             |             |            |  |
|                                    | <b>1H</b>   | <b>2H</b>   | <b>3H</b>   | <b>4H</b>   | <b>6H</b>   | <b>8H</b>   | <b>12H</b>  | <b>24H</b> |  |
| <b>Animais</b>                     |             |             |             |             |             |             |             |            |  |
| 1                                  | 0           | 0           | 13          | 12          | 12          | 11          | 13          | 12         |  |
| 2                                  | 41          | 31          | 18          | 20          | 18          | 17          | 16          | 12         |  |
| 3                                  | 0           | 0           | 13          | 12          | 11          | 20          | 53          | 53         |  |
| 4                                  | 0           | 0           | 0           | 0           | 13          | 12          | 25          | 13         |  |
| 5                                  | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 15          | 16         |  |
| 6                                  | 21          | 20          | 15          | 13          | 28          | 16          | 0           | 0          |  |
| 7                                  | 22          | 20          | 18          | 19          | 10          | 10          | 10          | 10         |  |
| 8                                  | 9           | 9           | 8           | 9           | 9           | 10          | 10          | 10         |  |
| 9                                  | 19          | 20          | 12          | 12          | 10          | 12          | 12          | 16         |  |
| 10                                 | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 15          | 15          | 0          |  |
| 11                                 | 70          | 70          | 70          | 70          | 70          | 70          | 70          | 70         |  |
| 12                                 | 35          | 35          | 34          | 33          | 22          | 22          | 20          | 10         |  |
| 13                                 | 20          | 40          | 30          | 23          | 22          | 22          | 21          | 13         |  |
| 14                                 | 22          | 22          | 11          | 11          | 24          | 34          | 32          | 24         |  |
| 15                                 | 28          | 43          | 42          | 42          | 60          | 60          | 60          | 60         |  |
| 16                                 | 10          | 10          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0          |  |
| 17                                 | 15          | 18          | 15          | 15          | 15          | 15          | 15          | 10         |  |
| 18                                 | 9           | 18          | 10          | 11          | 10          | 20          | 9           | 8          |  |
| 19                                 | 22          | 20          | 20          | 42          | 42          | 42          | 28          | 0          |  |
| 20                                 | 0           | 0           | 0           | 0           | 10          | 9           | 10          | 10         |  |
| 21                                 | 9           | 44          | 22          | 16          | 15          | 14          | 15          | 10         |  |
| 22                                 | 42          | 41          | 38          | 37          | 37          | 35          | 20          | 22         |  |
| 23                                 | 42          | 42          | 41          | 30          | 29          | 11          | 11          | 10         |  |
| 24                                 | 63          | 63          | 63          | 63          | 63          | 63          | 63          | 63         |  |
| 25                                 | 29          | 34          | 33          | 24          | 23          | 21          | 12          | 0          |  |
|                                    |             |             |             |             |             |             |             |            |  |
| <b>Média</b>                       | <b>21,1</b> | <b>20,3</b> | <b>17</b>   | <b>16,5</b> | <b>18,2</b> | <b>16,7</b> | <b>16,4</b> | <b>9,8</b> |  |
| <b>DP</b>                          | <b>19,3</b> | <b>15,9</b> | <b>13,5</b> | <b>13,2</b> | <b>14,2</b> | <b>10,2</b> | <b>11,2</b> | <b>6,8</b> |  |

**Apêndice IVd:** Médias e Desvios Padrão (DP) dos escores de dor da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intravenoso (GIV).

| Escores da EAVID (mm) – GIV |             |             |             |             |             |             |             |             |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Momentos                    |             |             |             |             |             |             |             |             |
|                             | 1h          | 2h          | 3h          | 4h          | 6h          | 8h          | 12h         | 24h         |
| <b>Animais</b>              |             |             |             |             |             |             |             |             |
| 1                           | 22          | 43          | 42          | 43          | 58          | 58          | 58          | 58          |
| 2                           | 0           | 12          | 15          | 12          | 32          | 32          | 10          | 10          |
| 3                           | 25          | 13          | 0           | 0           | 15          | 28          | 14          | 0           |
| 4                           | 11          | 12          | 36          | 34          | 55          | 55          | 55          | 55          |
| 5                           | 22          | 25          | 25          | 24          | 30          | 41          | 40          | 14          |
| 6                           | 0           | 22          | 20          | 11          | 11          | 11          | 0           | 0           |
| 7                           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 40          | 40          | 20          |
| 8                           | 20          | 20          | 18          | 15          | 14          | 10          | 11          | 24          |
| 9                           | 26          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          | 60          |
| 10                          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 10          |
| 11                          | 14          | 13          | 23          | 22          | 33          | 33          | 43          | 16          |
| 12                          | 11          | 10          | 11          | 11          | 11          | 31          | 46          | 46          |
| 13                          | 31          | 44          | 44          | 45          | 34          | 33          | 34          | 12          |
| 14                          | 20          | 33          | 72          | 72          | 72          | 72          | 72          | 72          |
| 15                          | 9           | 10          | 11          | 10          | 10          | 9           | 10          | 0           |
| 16                          | 10          | 20          | 22          | 40          | 38          | 28          | 40          | 23          |
| 17                          | 32          | 43          | 44          | 56          | 56          | 56          | 56          | 56          |
| 18                          | 75          | 75          | 75          | 75          | 75          | 75          | 75          | 75          |
| 19                          | 22          | 22          | 31          | 31          | 29          | 26          | 14          | 0           |
| 20                          | 0           | 9           | 20          | 23          | 21          | 20          | 19          | 10          |
| 21                          | 18          | 8           | 9           | 9           | 9           | 9           | 9           | 9           |
| 22                          | 33          | 40          | 25          | 25          | 30          | 30          | 18          | 10          |
| 23                          | 20          | 20          | 19          | 18          | 17          | 18          | 10          | 10          |
| 24                          | 24          | 33          | 30          | 27          | 25          | 41          | 38          | 20          |
| 25                          | 18          | 7           | 7           | 18          | 19          | 20          | 18          | 30          |
|                             |             |             |             |             |             |             |             |             |
| <b>Média</b>                | <b>18,5</b> | <b>21,6</b> | <b>22,7</b> | <b>21,5</b> | <b>23,3</b> | <b>24,2</b> | <b>21,7</b> | <b>13,8</b> |
| <b>DP</b>                   | <b>15,7</b> | <b>15,6</b> | <b>17</b>   | <b>15,2</b> | <b>15,5</b> | <b>12,1</b> | <b>15,3</b> | <b>11,6</b> |



**Apêndice Vb:** Medianas e semi-amplitudes (SAT) da Escala Descritiva Simples (EDS) dos escores de dor no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Subcutâneo (GSC).

| Escore de dor da EDS - GSC |            |            |            |            |          |          |            |            |
|----------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|----------|------------|------------|
| Momentos                   |            |            |            |            |          |          |            |            |
|                            | 1h         | 2h         | 3h         | 4h         | 6h       | 8h       | 12h        | 24h        |
| <b>Animais</b>             |            |            |            |            |          |          |            |            |
| 1                          | 0          | 1          | 1          | 1          | 1        | 0        | 0          | 0          |
| 2                          | 2          | 2          | 1          | 1          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 3                          | 2          | 2          | 2          | 1          | 1        | 2        | 1          | 1          |
| 4                          | 3          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 5                          | 1          | 2          | 2          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 6                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        | 1          | 1          |
| 7                          | 1          | 1          | 2          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 8                          | 2          | 2          | 1          | 1          | 1        | 1        | 1          | 1          |
| 9                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        | 1          | 1          |
| 10                         | 2          | 4          | 4          | 4          | 4        | 4        | 4          | 4          |
| 11                         | 0          | 0          | 0          | 0          | 1        | 1        | 1          | 1          |
| 12                         | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        | 1          | 1          |
| 13                         | 3          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 14                         | 1          | 1          | 1          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 15                         | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        | 1          | 1          |
| 16                         | 3          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 17                         | 3          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 18                         | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        | 1          | 1          |
| 19                         | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        | 1          | 0          |
| 20                         | 3          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 21                         | 3          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 22                         | 2          | 1          | 3          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 23                         | 1          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        | 3          | 3          |
| 24                         | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        | 1          | 1          |
| 25                         | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        | 1          | 1          |
|                            |            |            |            |            |          |          |            |            |
| <b>Mediana</b>             | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1</b>   | <b>1</b>   |
| <b>SAT</b>                 | <b>1,5</b> | <b>2,0</b> | <b>1,5</b> | <b>1,5</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>0,5</b> | <b>0,5</b> |

**Apêndice Vc:** Medianas e semi-amplitudes (SAT) da Escala Descritiva Simples (EDS) dos escores de dor no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intramuscular (GIM).

| Escore de dor da EDS - GIM |            |          |          |          |            |          |            |          |
|----------------------------|------------|----------|----------|----------|------------|----------|------------|----------|
| Momentos                   |            |          |          |          |            |          |            |          |
|                            | 1h         | 2h       | 3h       | 4h       | 6h         | 8h       | 12h        | 24h      |
| <b>Animais</b>             |            |          |          |          |            |          |            |          |
| 1                          | 0          | 0        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 2                          | 2          | 2        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 3                          | 0          | 0        | 0        | 1        | 1          | 1        | 3          | 3        |
| 4                          | 0          | 0        | 0        | 0        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 5                          | 0          | 0        | 0        | 0        | 0          | 0        | 1          | 1        |
| 6                          | 1          | 1        | 1        | 1        | 1          | 1        | 2          | 2        |
| 7                          | 1          | 1        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 8                          | 1          | 1        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 9                          | 1          | 1        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 10                         | 0          | 0        | 0        | 0        | 0          | 1        | 1          | 0        |
| 11                         | 3          | 3        | 3        | 3        | 3          | 3        | 3          | 3        |
| 12                         | 1          | 1        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 13                         | 1          | 2        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 14                         | 1          | 1        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 15                         | 1          | 2        | 2        | 2        | 3          | 3        | 3          | 3        |
| 16                         | 1          | 1        | 0        | 0        | 0          | 0        | 0          | 0        |
| 17                         | 1          | 1        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 18                         | 1          | 1        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 19                         | 1          | 1        | 1        | 2        | 2          | 2        | 1          | 1        |
| 20                         | 0          | 0        | 0        | 0        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 21                         | 1          | 2        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 22                         | 2          | 2        | 2        | 2        | 2          | 2        | 1          | 1        |
| 23                         | 2          | 2        | 2        | 1        | 1          | 1        | 1          | 1        |
| 24                         | 3          | 3        | 3        | 3        | 3          | 3        | 3          | 3        |
| 25                         | 1          | 1        | 1        | 1        | 1          | 1        | 1          | 0        |
|                            |            |          |          |          |            |          |            |          |
| <b>Mediana</b>             | <b>1</b>   | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1</b>   | <b>1</b> | <b>1</b>   | <b>1</b> |
| <b>SAT</b>                 | <b>1,5</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1,5</b> | <b>1</b> | <b>1,5</b> | <b>1</b> |

**Apêndice Vd:** Medianas e semi-amplitudes (SAT) da Escala Descritiva Simples (EDS) dos escores de dor no período pós operatório (ovariohisterectomia), de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg) – Grupo Intravenoso (GIV).

| Escores de dor da EDS - GIV |            |            |            |            |            |            |          |          |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------|----------|
| Momentos                    |            |            |            |            |            |            |          |          |
|                             | 1h         | 2h         | 3h         | 4h         | 6h         | 8h         | 12h      | 24h      |
| <b>Animais</b>              |            |            |            |            |            |            |          |          |
| 1                           | 1          | 2          | 2          | 2          | 3          | 3          | 3        | 3        |
| 2                           | 0          | 1          | 1          | 1          | 2          | 2          | 1        | 1        |
| 3                           | 1          | 1          | 0          | 0          | 1          | 1          | 1        | 0        |
| 4                           | 1          | 1          | 2          | 2          | 2          | 3          | 3        | 3        |
| 5                           | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 2          | 2        | 1        |
| 6                           | 0          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 0        | 0        |
| 7                           | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 2          | 2        | 1        |
| 8                           | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 0        | 1        |
| 9                           | 1          | 3          | 3          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        |
| 10                          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0        | 0        |
| 11                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        |
| 12                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 2        | 2        |
| 13                          | 1          | 2          | 2          | 2          | 1          | 1          | 1        | 1        |
| 14                          | 1          | 2          | 3          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        |
| 15                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        |
| 16                          | 1          | 1          | 1          | 2          | 2          | 2          | 2        | 1        |
| 17                          | 1          | 2          | 2          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        |
| 18                          | 3          | 3          | 3          | 3          | 3          | 3          | 3        | 3        |
| 19                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 0        |
| 20                          | 0          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        |
| 21                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        |
| 22                          | 1          | 2          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        |
| 23                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        |
| 24                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 2          | 2        | 1        |
| 25                          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1          | 1        | 1        |
|                             |            |            |            |            |            |            |          |          |
| <b>Mediana</b>              | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b>   | <b>1</b> | <b>1</b> |
| <b>Semi amplitude</b>       | <b>1,5</b> | <b>1,5</b> | <b>1,5</b> | <b>1,5</b> | <b>1,5</b> | <b>1,5</b> | <b>1</b> | <b>1</b> |

**Apêndice VI:** Número de animais avaliados e número total de resgates analgésicos por grupo no período pós operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg).

**Apêndice VIa:** Número de animais avaliados e número total de resgates analgésicos por grupo no período pós operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg), pela via transmucosa (GTM: n=25)

| Número total de resgates analgésico – GTM |          |          |          |          |          |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos                                  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Animais                                   | 1h       | 2h       | 3h       | 4h       | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |
| 1   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 2   |          |          |          |          |          |          | 1        |          |
| 3   |          |          | 1        | 2        |          |          |          |          |
| 4   |          |          |          |          |          | 1        |          |          |
| 5   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 6   | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| 7   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 8   |          | 1        |          |          |          |          |          |          |
| 9   | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| 10  | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| 11  |          |          |          |          |          | 1        |          |          |
| 12  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 13  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 14  |          |          | 1        |          |          |          |          |          |
| 15  |          |          |          |          | 1        |          |          |          |
| 16  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 17  |          |          |          | 1        |          |          |          |          |
| 18  |          |          |          | 1        | 2        |          |          |          |
| 19  |          | 1        |          |          |          |          |          |          |
| 20  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 21  | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| 22  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 23  | 1        | 2        |          |          |          |          |          |          |
| 24  |          | 1        | 2        |          |          |          |          |          |
| 25  | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| <b>Total Resgate 1</b>                    | <b>6</b> | <b>3</b> | <b>2</b> | <b>2</b> | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>1</b> | <b>0</b> |
| <b>Total Resgate 2</b>                    | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

Legenda: 1- Buprenorfina  
2- Carprofeno

**Apêndice VIb:** Número de animais avaliados e número total de resgates analgésicos por grupo no período pós operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg), pela via subcutâneo (GSC: n=25)

| Número total de resgates analgésico – GSC |          |          |          |          |          |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos                                  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Animais                                   | 1h       | 2h       | 3h       | 4h       | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |
| 1   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 2   |          |          |          |          |          | 1        |          |          |
| 3   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 4   | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| 5   |          |          |          | 1        |          |          |          |          |
| 6   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 7   |          |          |          | 1        | 2        |          |          |          |
| 8   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 9   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 10  |          | 1        |          |          |          |          |          |          |
| 11  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 12  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 13  | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| 14  |          |          |          | 1        |          |          |          |          |
| 15  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 16  | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| 17  | 1        | 2        |          |          |          |          |          |          |
| 18  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 19  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 20  | 1        | 2        |          |          |          |          |          |          |
| 21  | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| 22  |          |          | 1        |          |          |          |          |          |
| 23  |          | 1        |          |          |          |          |          |          |
| 24  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 25  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| <b>Total Resgate 1</b>                    | <b>6</b> | <b>2</b> | <b>1</b> | <b>3</b> | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |
| <b>Total Resgate 2</b>                    | <b>0</b> | <b>2</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

Legenda: 1- Buprenorfina  
2- Carprofeno

**Apêndice VIc:** Número de animais avaliados e número total de resgates analgésicos por grupo no período pós operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg), pela via intramuscular (GIM: n=25)

| Número total de resgates analgésico – GSC |          |          |          |          |          |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos                                  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| Animais                                   | 1h       | 2h       | 3h       | 4h       | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |
| 1   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 2   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 3   |          |          |          |          |          |          | 1        |          |
| 4   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 5   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 6   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 7   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 8   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 9   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 10  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 11  | 1        | 2        |          |          |          |          |          |          |
| 12  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 13  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 14  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 15  |          |          |          |          | 1        |          |          |          |
| 16  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 17  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 18  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 19  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 20  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 21  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 22  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 23  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 24  | 1        | 2        |          |          |          |          |          |          |
| 25  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| <b>Total Resgate 1</b>                    | <b>2</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>0</b> |
| <b>Total Resgate 2</b>                    | <b>0</b> | <b>2</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

Legenda: 1- Buprenorfina  
2- Carprofeno

**Apêndice VId:** Número de animais avaliados e número total de resgates analgésicos por grupo no período pós operatório (ovariohisterectomia) de gatas tratadas com buprenorfina (0,01 mg/kg), pela via intravenoso (GIV: n=25)

| Número total de resgates analgésico – GIV |          |          |          |          |          |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Momentos                                  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| ANIMAIS                                   | 1h       | 2h       | 3h       | 4h       | 6h       | 8h       | 12h      | 24h      |
| 1   |          |          |          |          | 1        |          |          |          |
| 2   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 3   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 4   |          |          |          |          |          | 1        |          |          |
| 5   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 6   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 7   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 8   |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 9   |          | 1        |          |          |          |          |          |          |
| 10  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 11  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 12  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 13  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 14  |          |          | 1        | 2        |          |          |          |          |
| 15  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 16  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 17  |          |          |          | 1        |          |          |          |          |
| 18  | 1        |          |          |          |          |          |          |          |
| 19  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 20  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 21  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 22  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 23  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 24  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 25  |          |          |          |          |          |          |          |          |
| <b>Total Resgate 1</b>                    | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>1</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |
| <b>Total Resgate 2</b>                    | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>1</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> | <b>0</b> |

Legenda: 1- Buprenorfina  
2- Carprofeno