

Felipe Sabbadin Zanuzzo

**EFEITOS DA DIPIRONA, DO MELOXICAM E DA ASSOCIAÇÃO
DIPIRONA E MELOXICAM SOBRE A HEMOSTASIA EM CÃES
CONSCIENTES E SOBRE O CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA
EM CADELAS SUBMETIDAS À
OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

Botucatu/2014

Felipe Sabbadin Zanuzzo

Efeitos da dipirona, do meloxicam e da associação dipirona e meloxicam sobre a hemostasia em cães conscientes e sobre o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia

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. Adj. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu/2014

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

Zanuzzo, Felipe Sabbadin.

Efeitos da dipirona, do meloxicam e da associação dipirona e meloxicam sobre a hemostasia em cães conscientes e sobre o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia / Felipe Sabbadin Zanuzzo. -Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

Capes: 50501011

1. Cão - Doenças. 2. Dor pós-operatória. 3. Analgésicos. 4. Dipirona. 5. Mexolicam. 6. Hemostase. 7. Histerectomia.

Palavras-chave: Cães; Dipirona; Dor; Hemostasia; Meloxicam.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador

Prof. Francisco José Teixeira Neto

Agradeço por todo o conhecimento e experiência transmitidos durante estes 4 anos de residência e mestrado.

Tenho você como em exemplo de excelência de um professor em magistério, orientação, pesquisa além da paixão e entusiasmo pelo que faz.

AGRADECIMENTOS

Às pós-graduandas Miriely, Livia, Vivian e Camila

Pela amizade e pelo companheirismo incondicional durante todo o projeto. Sem o apoio, ajuda e o incentivo de vocês, este trabalho não teria sido concluído.

À Marina Char Elias Corrêa

Pelo amor, companheirismo e paciência durante todo o projeto.

À Profa. Regina Kiomi Takahira

Por ter cedido o laboratório de hemostasia para a execução do projeto e por toda a ajuda científica na parte de hemostasia, desde a definição do projeto inicial até a execução e publicação.

Aos Professores Antonio, Stélio, Newton, Valadão, Pato, Valéria, Silvia e Denise

Pelo conhecimento e vivência transmitidos no decorrer da minha formação como anestesista.

Ao Ademir, Leonardo e Emanuele

Pela amizade e carinho em terem me recebido na casa de vocês com tamanha prontidão.

Aos demais pós-graduandos Nadia, Carlise, Carol, Lídia, Thaisa e Flavinha

Pelo companheirismo durante todas as atividades de rotina no hospital

À Diana Rócio B. Velasquez

Por ter cuidado dos animais do canil da FMVZ com tanto carinho em meu lugar.

À Ana Maria Sauer Tardevo

Pela amizade e ajuda prática durante todo o projeto.

À Vanessa, Marcelo, Neli e Tatiane

Pela amizade, atenção e pronta disposição em ajudar com as questões burocráticas durante todo o mestrado.

Aos residentes do Laboratório de Patologia Clínica

Pela execução dos exames laboratoriais durante o projeto.

À Profa. Lidia Raquel

Pela imensa ajuda durante a análise estatística dos dados.

Aos residentes da Reprodução Animal e Cirurgia de Pequenos Animais

Por ajudarem na divulgação do projeto e seleção dos animais.

Aos proprietários dos cães empregados no estudo

Pela confiança.

À FAPESP

Pelo suporte financeiro para a execução do projeto.

À CAPES

Pela bolsa de estudo fornecida durante toda a pós-graduação

ZANUZZO, F. S. **Efeitos da dipirona, do meloxicam e da associação dipirona e meloxicam sobre a hemostasia em cães conscientes e sobre o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.** 2014. 72f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

RESUMO

Em humanos a dipirona apresenta efeito inibitório sobre a enzima COX-1, podendo inibir a agregação plaquetária por até 6 horas (1). Devido parte da sua ação analgésica estar associada ao sistema nervoso central (2), este fármaco vem sendo associado a outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o meloxicam, para o tratamento da dor crônica em cães (3). Apesar do uso da dipirona isolada ou associada ao meloxicam ser teoricamente justificável, os benefícios analgésicos desta associação e os potenciais efeitos adversos sobre a hemostasia devem ser investigados para que seu emprego clínico seja validado. Com isso o presente trabalho envolveu 2 fases. Na primeira fase (*CAPÍTULO 1*) objetivou-se comparar os efeitos da dose única de dipirona, meloxicam e da associação de dipirona com meloxicam sobre a hemostasia em cães. Nesta etapa empregaram-se seis cães adultos, em um estudo prospectivo, aleatório, cruzado e controlado por placebo. Os animais receberam 4 tratamentos pela via intravenosa com intervalo de 15 dias entre si: controle (0,1 mL/kg de solução fisiológica), meloxicam (0,2 mg/kg), dipirona (25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (25 e 0,2 mg/kg, respectivamente). As amostras de sangue foram coletadas antes e após 1, 2, 3, 5, e 8 horas da administração dos tratamentos para a avaliação da agregação plaquetária em sangue total e tromboelastometria. O tempo de sangramento de mucosa oral foi avaliado antes e após 1, 3 e 5 horas da administração dos tratamentos. Na segunda fase (*CAPÍTULO 2*), objetivou-se avaliar o controle da dor pós-operatória de dose única de dipirona, meloxicam e da associação dipirona-meloxicam em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo. Quarenta cadelas foram divididas aleatoriamente em 4 grupos (10 animais por grupo) e receberam os mesmos tratamentos descritos na fase anterior. A dor pós-operatória foi avaliada através da escala de dor de Glasgow Modificada (EGM) e do limiar nociceptivo mecânico (LNM) ao redor da ferida cirúrgica. Os resultados dos estudos permitem concluir que, apesar da dipirona isolada ou associada ao meloxicam ter inibido a agregação plaquetária, este efeito não resultou em aumento do risco de sangramento em cães saudáveis e conscientes. Com relação aos efeitos

analgésicos, observou-se que dipirona promoveu um controle mais efetivo da dor pós-operatória quando comparada ao meloxicam; enquanto que o uso do meloxicam isolado foi associado a uma diminuição da hiperalgesia ao redor da ferida cirúrgica. Em comparação ao emprego isolado destes fármacos, a associação dipirona-meloxicam apresenta benefícios clinicamente relevantes para o controle da dor pós-operatória devido a prevenção dos sinais de dor severa durante as mensurações do LNM ao redor da ferida cirúrgica e da prevenção da elevação dos escores de dor em relação aos valores basais durante o período pós-operatório administrados em dose única.

Palavras Chave: dipirona, meloxicam, cães, hemostasia, dor

ZANUZZO, F. S. Effects of dipyrone, meloxicam, or the combination dipyrone / meloxicam on primary hemostasis in conscious dogs and the control of postoperative pain in bitches undergoing ovariohysterectomy. 2014. 72f. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

ABSTRACT

In humans, dipyrone acts as a non-selective COX inhibitor and can inhibit platelet aggregation for up to 6 hours (1). Because dipyrone-induced analgesia may be attributable not only to its anti-inflammatory action, but also to its central nervous system mediated effects (2), this drug has been combined with other non steroid antinflammatories (NSAIDs), such as meloxicam, for the control of chronic pain in canine patients (3). Although the use of dipyrone alone or combined with meloxicam is theoretically justifiable, the analgesic benefits of this association and the potential adverse effects on hemostasis should be investigated before its clinical use is validated. In order to investigate the effects of dipyrone, meloxicam, and of the combination of these two drugs, the present study was carried out in 2 phases. During phase 1, presented in Chapter 1, the effects of a single dose administration of dipyrone, meloxicam, and of the combination of these two NSAIDs were evaluated on the hemostasis of conscious dogs. Six adult dogs were used in a prospective, randomized, crossover study. The animals received 4 treatments intravenously with 15-day washout intervals: control (0.1 mL/kg saline), meloxicam (0.2 mg/kg) dipyrone (25 mg/kg) and dipyrone combined with meloxicam (25 and 0.2 mg/kg respectively). Blood samples were collected for assessment of platelet aggregation in whole blood and thromboelastometry before, and 1, 2, 3, 5, and 8 hours after treatment administration. Buccal mucosal bleeding time was evaluated before and at 1, 3, and 5 hours of treatment administration. During phase 2 (Chapter 2), the postoperative analgesic effects promoted by a single dose of dipyrone, meloxicam, and of the drug combination were evaluated in bitches undergoing ovariohysterectomy in a prospective, randomized , double-blinded, placebo controlled study design. Forty healthy bitches selected for ovariohysterectomy were randomly divided into 4 groups (10 animals per group) received the same treatments described in phase 1. After surgery, postoperative pain was assessed by Glasgow composite measure pain scale and mechanical nociceptive thresholds around the surgical wound. The results of the studies supports the conclusion that although dipyrone alone or combined with meloxicam inhibits platelet aggregation, this effect did not result in increased risk of bleeding in healthy

conscious dogs. With respect to its analgesic effects, it was observed that dipyrrone promoted a more effective control of postoperative pain when compared to meloxicam, whereas the use of meloxicam alone was associated with a decrease in hyperalgesia around the surgical wound. When compared to the isolated use of these two drugs, the combination of dypirone and meloxicam showed clinically relevant benefits because it prevented signs of severe pain during MNT assessments around the surgical wound and prevented an increase in pain scores from baseline values throughout the postoperative period in one single administration.

Key words: dipyrrone, meloxicam, dogs, hemostasis, pain

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

RESUMO

ABSTRACT

INTRODUÇÃO..... 111

REVISÃO DE LITERATURA 13

Métodos de avaliação da dor em cães..... 13

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) 14

Interferência dos AINEs com a hemostasia 15

Meloxicam..... 16

Dipirona..... 17

Avaliação da hemostasia..... 18

Capítulo 1: Efeitos da dipirona, do meloxicam e da associação dipirona e meloxicam sobre a hemostasia em cães conscientes

RESUMO..... 20

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS..... 22

MATERIAL E MÉTODOS 23

RESULTADOS 27

DISCUSSÃO 33

CONCLUSÃO 36

Capítulo 2: Efeitos da dipirona, do meloxicam e da associação dipirona e meloxicam sobre o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia

RESUMO..... 37

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS..... 39

MATERIAL E MÉTODOS 40

RESULTADOS 46

DISCUSSÃO 53

CONCLUSÃO 56

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 57

APÊNDICES 71

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os medicamentos mais empregados para o controle da dor perioperatória em medicina veterinária (4). O uso pré-operatório destes analgésicos, quando comparado ao uso no período pós-operatório, está associado a uma menor inflamação da ferida cirúrgica, menor amplificação dos estímulos nociceptivos periféricos e centrais e menores escores de dor no período pós-operatório (5). Além dos os AINEs poderem resultar em ação analgésica equiparável à dos opioides em algumas situações, a duração da analgesia produzida pelos AINEs é substancialmente mais prolongada que duração da analgesia proporcionada pelos opioides (6).

Os AINEs atuam através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX) , minimizando a produção de prostanóides como tromboxanos, prostaciclina e prostaglandinas (7). Dentro do grupo das ciclooxigenases há dois subgrupos conhecidos: a COX-1 e a COX-2. Didaticamente a COX-1 é considerada uma enzima constitutiva e os prostanóides derivados da sua ativação atuam na manutenção da integridade da mucosa gástrica, na perfusão renal e na função plaquetária (8). Já a enzima COX-2 é geralmente induzida por inflamação e sua inibição é considerada a responsável pelo efeito analgésico/anti-inflamatório dos AINEs (9). Tal característica faz com que o uso de AINEs com ação preferencial ou seletiva sobre a COX-2 esteja associado a efeitos adversos mais brandos quando comparado aos COX não seletivos (10, 11).

O uso de AINEs não seletivos, como a aspirina, pode causar alterações significativas na hemostasia primária (12). Esta alteração se deve à inibição da produção tromboxana A_2 (TXA_2) durante o processo de ativação plaquetária. A TXA_2 causa amplificação do processo de ativação e agregação plaquetária além de vasoconstrição, minimizando o sangramento no local da lesão (13). A produção de TXA_2 nas plaquetas na espécie canina é mediada exclusivamente pela COX-1 (14) e a inibição desta enzima pelos AINEs leva à diminuição da produção TXA_2 , alterando assim o processo de hemostasia primária.

O meloxicam, neste contexto, é um AINE com ação inibitória preferencial sobre a COX-2 em cães comprovada tanto em estudos *in vitro* quanto *in vivo* (15-17). Tal característica reflete em uma baixa incidência de efeitos adversos com o uso deste AINE em doses terapêuticas. Estudos em cães demonstraram uma baixa interferência do meloxicam na função renal, na hemostasia primária e na integridade da mucosa gástrica (11, 18, 19). Sua eficácia analgésica também é relatada extensivamente na literatura (20-23). Devido ao grande número de estudos na literatura avaliando a segurança e a eficácia analgésica do meloxicam

na espécie canina, este fármaco pode ser considerado um padrão de referência para a comparação com outros AINEs.

Já a dipirona teve seu efeito analgésico reportado na espécie canina apenas recentemente (24). Embora este fármaco seja classificado como um AINE, seu efeito anti-inflamatório é brando comparado aos AINEs e aos anti-inflamatórios esteroidais (25). A maior parte de seu efeito analgésico pode estar relacionada à ação central deste fármaco (2, 26-28). Estudos recentes em humanos demonstram que a dipirona e seus metabólitos apresentam efeito inibitório da COX-1 e da COX-2 (29, 30) podendo inibir a hemostasia primária por até seis horas (1). Entretanto, esses resultados não podem ser extrapolados para a espécie canina, pois a seletividade dos AINEs apresenta grande variação entre as espécies.

Devido ao fato da analgesia induzida pela dipirona não ser atribuída apenas ao seu efeito anti-inflamatório, mas em parte a sua ação no sistema nervoso central, este fármaco tem sido associado a outros AINEs, como o meloxicam, para o controle da dor crônica em cães com neoplasias (3). O meloxicam é um fármaco com uma alta seletividade pela COX-2 (15-17) resultando em interferência mínima na hemostasia primária em doses terapêuticas (18). Entretanto, não há estudos demonstrando o impacto da dipirona ou da associação de dipirona com meloxicam na hemostasia na espécie canina. Além deste fato, não se determinou até presente momento se a eficácia analgésica da dipirona seria comparável à eficácia analgésica do meloxicam ou se haveriam benefícios da associação de dipirona com meloxicam para o controle da dor pós-operatória em cães.

Portanto no presente trabalho, objetivou-se investigar os efeitos de dose única da dipirona, do meloxicam e da associação dipirona e meloxicam sobre a hemostasia em cães conscientes e sobre o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

REVISÃO DE LITERATURA

Métodos de avaliação da dor em cães

Um dos métodos mais específicos para a quantificação da dor em medicina é o relato do próprio paciente do grau de dor que ele sente. Tendo em vista a impossibilidade da quantificação da intensidade da dor em espécies animais por este método devido à sua incapacidade de racionalização e de expressão verbal, o uso de escalas de dor baseadas na análise de parâmetros fisiológicos e comportamentais se reveste de extrema importância em medicina veterinária. Além da incapacidade de expressão verbal, a avaliação da dor em animais também pode ser dificultada pela variação da resposta comportamental entre diferentes indivíduos da mesma espécie submetidos a estímulo doloroso similar. Tal fato levou ao desenvolvimento de escalas unidimensionais e posteriormente multidimensionais para a quantificação da dor em animais (31-34).

Dentre as escalas empregadas para a avaliação da dor, a mais simples é a Escala Analógica Visual (EAV), a qual consiste em uma linha horizontal de 100 mm em que a extremidade esquerda corresponde à ausência de dor e a extremidade direita corresponde à dor máxima possível imaginável (35). A EAV é uma escala simples e que permite maior flexibilidade para o avaliador quando comparada à escalas multidimensionais (36). Contudo, esta flexibilidade possibilita grande variação nos valores de EAV entre diferentes observadores, uma vez que esta escala depende da experiência clínica do observador na interpretação das alterações comportamentais causadas pela dor.

Objetivando-se eliminar/reduzir a necessidade de experiência do avaliador para a quantificação da intensidade da dor, desenvolveram-se escalas multidimensionais em que os parâmetros comportamentais e fisiológicos são pontuados de acordo com múltiplas alternativas apresentadas para cada parâmetro. Neste contexto, as escalas multidimensionais da Universidade de Melbourne (31) e da Universidade de Glasgow (37) foram desenvolvidas para quantificação da dor aguda na espécie canina.

A escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM) é constituída da divisão das respostas comportamentais e fisiológicas dos cães em seis categorias, com descritores múltiplos em cada categoria. A EDUM incorpora em sua pontuação parâmetros comportamentais, os quais melhor se correlacionam com a intensidade da dor. Entretanto também são utilizados parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca e respiratória e dilatação de pupila), os quais podem não ser indicadores fidedignos na avaliação da dor em cães hospitalizados (38).

A escala de dor de Glasgow proposta por Holton et al. (2001) é uma escala para avaliação da dor aguda em cães que empregou uma abordagem psicométrica em sua formulação, com a utilização de análise estatística para a seleção das expressões, a categorização destas e quantificação diferenciada da importância de cada expressão em termos da quantificação da dor dentro da escala. Além disto, o questionário leva em consideração não apenas o comportamento espontâneo do animal e a sua avaliação clínica, mas a sua interação com o avaliador.

Já o von Frey eletrônico é um método de quantificação dos processos nociceptivos de origem tátil e mecânica. Este equipamento é composto por uma ponteira rígida ligada a uma célula eletrônica que identifica a pressão exercida na ponta da haste. Tal característica torna a avaliação do processo nociceptivo menos subjetivo (39). A quantificação da hipoalgesia pós-operatória induzida pela morfina empregando o von Frey foi considerado um método confiável em seres humanos (40). Já em cães, o von Frey eletrônico foi empregado com sucesso na avaliação da farmacodinâmica da morfina em bolus ou em infusão contínua em cães, mostrando ser um método eficaz na avaliação da anti-nociceção (41).

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Originalmente, acreditava-se que AINEs agiam apenas periféricamente através da inibição da cascata do ácido araquidônico. O ácido araquidônico pode ser catalisado por quatro grupos de enzimas: as cicloxigenases (COX), a 5-lipoxigenase (LOX-5), a 12-lipoxigenase (LOX-12), e 15-lipoxigenase (LOX-15). Hoje se sabe que os AINEs atuam através da inibição da cicloxigenase (prostaglandina sintetase) (8), ou seja, impedem a incorporação de oxigênio na molécula do ácido araquidônico e consequentemente bloqueiam a produção de prostanoídes (tromboxanos, prostaciclina e prostaglandinas) (7).

Dentro do grupo das cicloxigenases há dois subgrupos, a COX-1 e a COX-2. Historicamente a COX-1 é considerada uma enzima constitutiva e os prostanoídes derivados da sua ativação como a prostaciclina, prostaglandina E_2 e tromboxana A_2 , atuam, respectivamente, na manutenção da integridade da mucosa gástrica, na manutenção da perfusão renal e na função plaquetária (18), além de regular a resposta fisiológica em outros sistemas como reprodutivo, imunológico, circulatório e ósseo (8, 42). A inibição da síntese de prostanoídes derivados da COX-1 é considerada a principal responsável pelos efeitos adversos induzidos pelos AINEs como, por exemplo: úlceras gástricas, insuficiência renal e alteração da hemostasia (6).

Já a enzima COX-2 é geralmente induzida por inflamação e sua inibição é considerada a responsável pela maioria dos efeitos terapêuticos (ação analgésica e anti-inflamatória) dos AINEs (9). No entendimento a nível molecular, durante os processos inflamatórios ocorre a formação de prostaglandinas mediada pela enzima COX-2. Dentre as prostaglandinas produzidas no sítio inflamatório, merecem destaque a prostaglandina E_2 (PGE_2) e a prostaciclina I_2 (PGI_2), as quais vão promover vasodilatação e sensibilização dos terminais periféricos dos nociceptores à ação de mediadores como a bradicinina e a histamina (43, 44). Além desta característica, a PGE_2 tem um importante papel na manutenção da dor aguda por causar aumento do monofosfato de adenosina cíclica no nociceptor, o que gera uma diminuição do seu limiar de despolarização (45). A somatória destes fatores reduz o limiar para a despolarização neuronal frente a um estímulo nociceptivo e aumenta o número de potenciais de ação gerados e de disparos repetidos, causando assim dor local e hipersensibilidade.

Somada à ação periférica da COX-2, a PGE_2 produzida no sistema nervoso supra espinhal e na medula espinhal está associada à nocicepção espinhal e na sensibilização central durante a inflamação (46) tendo uma participação importante no processo de plasticidade neuronal (47, 48).

Como resultado, a busca pela quantificação da inibição diferencial entre as enzimas COX-1 e COX-2 é de grande interesse para a avaliação da segurança dos AINEs, pois os COX-2 preferenciais ou seletivos tendem a apresentar efeitos adversos mais brandos quando comparados aos COX não seletivos (11, 18, 19). Entretanto, deve-se salientar que a afinidade enzimática dos AINEs varia entre as espécies animais, podendo um AINE atuar como inibidor preferencial da COX-2 em uma espécie e em outra espécie como COX não seletivo (49). Além deste fator, deve-se ressaltar que os cães são mais sensíveis aos efeitos adversos dos AINEs quando comparados aos seres humanos. A causa para este fato não é conhecida, mas supõe-se que se deve à maior recirculação enterohepática dos AINEs, à maior taxa de absorção gástrica e à maior meia vida dos AINEs nos cães em relação ao homem (42, 50).

Interferência dos AINEs com a hemostasia

A hemostasia primária ocorre através da interação do endotélio vascular com as plaquetas. Quando essa interação ocorre, no interior das plaquetas há a ativação da COX-1 com consequente produção e liberação de tromboxana A_2 . Esta tromboxana exerce uma ação pró-trombótica por promover a ativação das plaquetas, acentuar o processo de agregação

plaquetária além de causar potente vasoconstrição local (51). O uso de AINEs com ação inibitória importante sobre a COX-1, como a aspirina, pode levar a uma redução significativa na produção de TXA₂ e como consequência um prolongamento do processo envolvido na hemostasia primária (12). Este efeito é de grande relevância para a prática clínica do anestesiológico, pois, apesar do uso pré-operatório dos AINEs estar associado a uma menor inflamação na ferida cirúrgica e a menores escores de dor no período pós-operatório (5), estes podem prejudicar a hemostasia primária, aumentando a perda volêmica intra-operatória.

Por outro lado, a COX-2 presente no endotélio vascular participa da produção da PGI₂. Esta prostaglandina tem um importante efeito antitrombótico por inibir a agregação plaquetária e causar vasodilatação (52). Portanto, o uso de AINEs seletivos para COX-2 pode diminuir a produção de PGI₂, a qual apresenta efeito antitrombótico, sem diminuir a produção TXA₂, a qual apresenta efeito pró-trombótico, podendo gerar um estado de hipercoagulabilidade (53). Este fato pode justificar os relatos na literatura que correlacionam um aumento do risco de eventos tromboembólicos em pacientes humanos com o uso de AINEs COX-2 seletivos (54, 55). Apesar de não haver relatos na literatura de eventos tromboembólicos relacionados ao uso de COX-2 seletivos, a possível relação do uso destes AINEs com o risco de trombose deve ser investigada em medicina veterinária.

Meloxicam

Juntamente com o cetoprofeno, o meloxicam é um dos AINEs mais empregados para o tratamento da dor pós-operatória em pequenos animais no Brasil (56). Na espécie canina o meloxicam atua inibindo preferencialmente a enzima COX-2 (15, 17). Esta característica confere a este fármaco uma grande segurança para uso clínico nesta espécie no período pré-operatório, por não afetar a hemostasia primária (18, 21, 57) e a integridade da mucosa gástrica em doses terapêuticas (15, 58).

Associada à baixa incidência de efeitos colaterais, a eficácia analgésica do meloxicam já foi comprovada na espécie canina tanto para o controle da dor aguda pós-cirúrgica em procedimentos abdominais (21, 59) e ortopédicos (22, 60, 61) quanto para o controle de dor crônica por osteoartrites (62-64).

A respeito da farmacocinética do meloxicam, sua meia vida de eliminação é de 24 horas, sendo eliminado pelas fezes e pela urina. Os metabólitos eliminados pela urina são biologicamente inativos e não interferem na produção de prostaglandinas pelos rins (65). O uso de 0,2 mg/kg de meloxicam pela via subcutânea em cães no primeiro dia, seguido de

0,1mg/kg pela via subcutânea por mais 14 dias apresentou uma concentração plasmática favorável com estabilização da mesma a partir do segundo dia e sem acúmulo ao final do tratamento (65).

Dipirona

A dipirona, também conhecida como metamizol, é um derivado pirazolônico introduzido para o uso clínico em 1922 na Alemanha como analgésico, antipirético e antiespasmódico (66). Embora o uso da dipirona em medicina humana remeta há mais de 80 anos, seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado.

Um estudo observou que, embora a dipirona tenha apresentado efeito analgésico, seu efeito anti-inflamatório foi inferior ao dos anti-inflamatórios esteroidais ou não esteroidais (25). Esta observação pode ser justificada pelo fato de que a analgesia produzida pela dipirona seria relacionada, em parte, à sua ação no sistema nervoso supra espinhal e espinhal (2, 26, 27). Frente à grande variabilidade dos mecanismos de ação da dipirona sugeridos pela literatura, torna-se difícil definir seu mecanismo exato de ação, muito embora a eficácia analgésica deste AINE seja amplamente relatada na literatura em humanos (67-73).

Em medicina veterinária, a eficácia analgésica pós-operatória da dipirona foi relatada recentemente na espécie canina (24). Em humanos demonstrou-se que a dipirona e seus metabólitos apresentam efeito inibitório da COX-1 e da COX-2 (29, 30) e, por reduzir a formação de tromboxana via inibição da COX-1, induz a diminuição da agregação plaquetária por até seis horas (1). Estes resultados, porém, não podem ser extrapolados para a espécie canina, devido à grande variação da seletividade dos AINEs entre as diferentes espécies (49).

Atualmente o uso da dipirona é proibido em mais de 30 países como Japão, Suécia, Austrália, Estados Unidos, alguns países da União Europeia, entre outros. A proibição foi realizada em decorrência da correlação do uso da aminopirina e da dipirona, as quais são pertencentes a família das pirizolonas, com quadros de agranulocitose e anemia aplástica (74-77). Embora existam vários relatos correlacionando a aminopirina e a dipirona com agranulocitose, um estudo multicêntrico (78) realizado em seis países concluiu que o risco de desenvolvimento de anemia aplástica não está associado ao uso de dipirona e que o risco de agranulocitose é extremamente baixo (1,1 casos por milhão de pessoas usando dipirona por sete dias).

Avaliação da hemostasia

A investigação do impacto do uso dos AINEs na hemostasia, se prende à avaliação da hemostasia primária. Como descrito anteriormente, os AINEs, por meio da inibição da COX-1 presente nas plaquetas caninas, inibe a produção de TXA₂ durante o processo de ativação e agregação plaquetária prolongando o tempo de realização da hemostasia primária. Em decorrência das plaquetas caninas expressarem apenas a enzima COX-1 (14), o impacto de um AINE está diretamente relacionado com a sua seletividade por esta enzima.

Dentre os testes para a avaliação da hemostasia primária, o tempo de sangramento de mucosa oral (TMSO) é um método pouco invasivo e um dos mais aceitos para a avaliação desta variável na espécie canina (79, 80). O TSMO consiste do tempo de sangramento decorrido imediatamente após a realização de uma incisão linear com comprimento, profundidade e orientação padronizada na mucosa labial dos animais e o fim do sangramento da mucosa com a formação do tampão plaquetário. Este teste foi eficaz em identificar distúrbios na hemostasia primária em cães após o uso de AINEs como a aspirina e o cetoprofeno (10, 12).

Dentre os testes *in vitro* para a avaliação da hemostasia primária, buscando investigar a função plaquetária, a avaliação da agregação plaquetária é o padrão ouro (81). Dentre os métodos existentes, a avaliação da agregação plaquetária em sangue total (APST) é um método mais fácil e rápido de ser realizado quando comparado ao uso do plasma rico em plaquetas. Na avaliação do impacto dos AINEs sobre a hemostasia primária, a APST se demonstra um método eficaz por essa classe de fármacos interferir diretamente com a função plaquetária. Na espécie canina diversos estudos já foram realizados empregando a APST para investigar os efeitos antiplaquetários dos AINEs (5, 18, 82).

Já a tromboelastografia e a tromboelastometria são um métodos que permitem avaliar a dinâmica do processo de coagulação do sangue total e consequentemente a participação tanto dos fatores plasmáticos como celulares (plaquetas) na formação do coágulo (83). Estes testes permitem detectar os casos de hiper ou hipocoagulabilidade, além da avaliação do processo de fibrinólise (84). Apesar de avaliar o processo de coagulação como um todo, a tromboelastografia / tromboelastometria apresenta pouca sensibilidade em detectar os efeitos antiplaquetários induzidos pelos AINEs (81, 85, 86). Isto ocorre pelo fato da formação de trombina não ser inibida durante a tromboelastometria. A trombina, devido ao seu efeito marcante na ativação e agregação plaquetária, mascara o efeito *in vivo* de outros inibidores da função plaquetária, como os AINEs (81, 85).

Por outro lado, a tomboelastometria é um dos principais métodos empregados para determinar os estados de hipercoagulabilidade (84). Como mencionado anteriormente, os AINEs COX-2 seletivos, por inibirem a produção da PGI_2 sem diminuírem a produção de TXA_2 , podem desencadear um efeito de hipercoagulabilidade, aumentando os riscos de eventos tromboembólicos (53).

Capítulo 1:

EFEITOS DA DIPIRONA, DO MELOXICAM E DA ASSOCIAÇÃO DIPIRONA E MELOXICAM SOBRE A HEMOSTASIA EM CÃES CONSCIENTES

RESUMO

Objetivou-se comparar os efeitos da dipirona, meloxicam e da associação de dipirona com meloxicam sobre a hemostasia primária em cães conscientes. Foram empregados seis cães adultos, em um estudo prospectivo, aleatório, cruzado e controlado por placebo. Os animais receberam 4 tratamentos com intervalo de 15 dias entre si: controle (0,1 mL/kg de solução fisiológica), meloxicam (0,2 mg/kg de meloxicam), dipirona (25 mg/kg de dipirona) e dipirona-meloxicam (25 e 0,2 mg/kg, respectivamente). Realizou-se a cateterização venosa central pela veia jugular para a administração dos tratamentos e para a coleta de amostras de sangue para a realização da agregação plaquetária em sangue total (APST) e tromboelastometria. As amostras de sangue foram coletadas antes (basal) e após 1, 2, 3, 5, e 8 horas da administração dos tratamentos. O tempo de sangramento de mucosa oral (TSMO) foi realizado, por um avaliador não ciente dos tratamentos administrados a cada animal, antes (basal) e após 1, 3 e 5 horas da administração dos tratamentos. A APST foi induzida com colágeno (3,2 ug) e os parâmetros, área sob a curva (ASC) e “lag time”, foram mensurados e os resultados expressos como porcentagem de alteração em relação aos valores basais. A tromboelastometria foi realizada através da ativação das vias intrínseca e extrínseca da coagulação e os parâmetros avaliados foram: tempo de coagulação (TC), tempo de formação do coágulo (TFC), ângulo alfa e firmeza máxima do coágulo (FMC). Não houve diferença estatística entre os momentos no tratamento controle para os parâmetros da APST e da tromboelastometria. A dipirona aumentou significativamente ($P < 0,05$) o lag time por 2 horas e diminuiu a ASC por 3 horas em relação ao grupo controle. O meloxicam não alterou os parâmetros de APST, enquanto a associação dipirona/meloxicam aumentou significativamente o “lag time” por 2 horas e reduziu a ASC por 5 horas em relação ao controle. Os parâmetros avaliados pela tromboelastometria e o TSMO observados nos tratamentos experimentais não diferiram em relação ao tratamento controle em nenhum momento. Conclui-se que o uso isolado de meloxicam não alterou a hemostasia primária pelos métodos de avaliação empregados (APST, tromboelastometria e TSMO), enquanto a dipirona inibiu a agregação plaquetária por 3 horas. Por outro lado, a associação dipirona-meloxicam resultou em uma inibição da agregação plaquetária mais prolongada quando

comparada o ao uso da dipirona isolada. Apesar da inibição da agregação plaquetária induzida pela dipirona e pela associação de dipirona-meloxicam, não houve aumento do TSMO ou alteração das propriedades viscoelásticas da formação do coágulo (tromboelastometria), sugerindo que não houve aumento no risco de sangramento em cães saudáveis e conscientes, apesar da marcante inibição da agregação plaquetária induzida por esses tratamentos administrados em dose única.

Palavras Chave: dipirona, meloxicam, cães, hemostasia

Key Words: dipyrone, meloxicam, dogs, hemostasis

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Apesar do uso pré-operatório dos AINEs estar associado a redução da inflamação da ferida cirúrgica e ao alívio da dor pós-operatória (5), o impacto destes fármacos na hemostasia primária pode agravar o sangramento intra-operatório, havendo a necessidade de se considerar os riscos e benefícios do uso destes agentes no período pré-operatório. Em humanos, a dipirona apresenta efeito inibitório sobre a enzima COX-1 (29), comprometendo a agregação plaquetária por mais de 6 horas (1). Em veterinária, este AINE teve seu efeito analgésico comprovado na espécie canina recentemente (24), mas, devido à grande variabilidade da seletividade enzimática dos AINEs entre as espécies, a alteração da agregação plaquetária induzida em humanos pela dipirona não pode ser extrapolada diretamente para a espécie canina. Por outro lado, a ação anti-inflamatória da dipirona é branda quando comparada aos AINEs e aos anti-inflamatórios esteroidais, apesar de seu comprovado efeito analgésico (25). Esta característica pode ser justificada em parte por seu mecanismo de ação estar associado ao sistema nervoso supra espinhal e espinhal (2, 26, 27). Esta característica vem estimulando a associação da dipirona aos demais AINEs, como o meloxicam, para o tratamento da dor em cães com neoplasias (3).

O meloxicam é um AINE que quando administrado em dose terapêutica não altera a hemostasia em cães (18). Esta característica está ligada provavelmente à maior seletividade deste fármaco pela COX-2 na espécie canina (15). Entretanto, o uso de AINEs com maior seletividade por COX-2 vem sendo associado à maior risco de trombose em pacientes humanos com doença arterioesclerótica (54, 55, 87-89).

Apesar do emprego da dipirona isolada ou associada ao meloxicam ter se popularizado em cães, os seus potenciais efeitos adversos sobre a hemostasia ainda não foram investigados na espécie canina. Portanto, no presente estudo, objetivou-se comparar os efeitos da dipirona, do meloxicam e da associação destes AINEs sobre a hemostasia em cães conscientes.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia com o protocolo 150/2012-CEUA atestando que o estudo se enquadra nos Princípios Éticos de Experimentação Animal.

Animais – Foram utilizados 6 cães da raça Pointer Inglês, com a faixa de peso corporal variando de 18,5 a 30,9 kg e idade média de 1 ano e 2 meses, sendo 4 cães machos e 2 fêmeas. Os animais foram considerados hígidos com base em exame físico, hemograma, perfil bioquímico (uréia, creatinina, alanina transaminase, fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase), hemogasometria venosa / eletrólitos, além de exame de fezes negativo para parasitas intestinais.

Delineamento Experimental – Em um estudo prospectivo, aleatorizado, cruzado e controlado por placebo, os animais receberam 4 tratamentos, em dose única, administrados pela via intravenosa, com um intervalo mínimo de 15 dias entre cada tratamento: controle (0,1 mL/kg de solução fisiológica), meloxicam^a (0,2 mg/kg de meloxicam) dipirona^b (25 mg/kg de dipirona) e dipirona-meloxicam (25 e 0,2 mg/kg, respectivamente). As 24 combinações possíveis entre os 4 tratamentos foram aleatoriamente sorteadas para cada animal por meio de um software^c.

Protocolo Experimental – Aproximadamente uma hora antes de cada etapa experimental, introduziu-se através da veia jugular um cateter venoso central^d com 13 cm de comprimento pela técnica de Seldinger. Antes da introdução do cateter realizou-se tricotomia da região do pescoço, antisepsia e bloqueio local infiltrativo no local da punção (0,5 mL de lidocaína a 2%). Após a sua introdução, o cateter foi preenchido com solução fisiológica e fixado à pele através da sutura com fio de nylon e preso com uma bandagem auto-adesiva ao redor do pescoço. Para facilitar a coleta das amostras de sangue, na extremidade do cateter foi acoplada uma torneira de 3 vias.

Antes de cada coleta de sangue realizou-se a “lavagem” do espaço morto do cateter com 2 ml de solução fisiológica para garantir a sua desobstrução. Após a lavagem descartou-

^a Maxican 0,2%, Ourofino, São Paulo, Brasil.

^b Hynalgim, Hipofarma, Minas Gerais, Brasil.

^c Research Randomizer, Computer software, <http://www.randomizer.org/>.

^d Venoseld 331 208H, Intra Special Catheters, Rehlingen-Siersburg, Alemanha.

se 2 mL de sangue antes da coleta das amostras para garantir que o sangue amostrado não estivesse hemodiluído com a solução fisiológica presente no interior do cateter. O volume de sangue coletado em cada etapa foi de 4 mL em citrato de sódio a 3,2%^e em uma proporção de citrato de sódio / sangue de 1 / 9. As amostras foram homogeneizadas, protegidas da luz e mantidas em descanso por 30 minutos em temperatura ambiente antes das análises. Após a coleta do sangue o cateter foi “lavado” novamente com 2 mL de solução fisiológica.

Agregação plaquetária em sangue total (APST) – As amostras de sangue foram coletadas antes (basal) e após 1, 2, 3, 5 e 8 horas da administração dos tratamentos para a realização da agregação plaquetária em sangue total e tromboelastometria. A APST foi realizada em duplicata empregando um agregômetro de impedância com dois canais^f. O princípio de mensuração da agregação plaquetária empregando o método de impedância já foi descrito na literatura na espécie canina (90). Decorrido o período de descanso de 30 minutos após a coleta, a amostra de sangue em citrato foi homogeneizada e 500 uL foram transferidos em duas cubetas contendo 500 uL de solução fisiológica e um dispositivo agitador. Em seguida as amostras juntamente com o eletrodo de impedância foram incubadas a 37° Celsius por 5 minutos. Após esta etapa, as cubetas foram transferidas para o canal de leitura e a agregação plaquetária foi induzida com a adição de 3,2 ug de colágeno^g na amostra. Concomitantemente à adição do colágeno, foi ativada a leitura da variação da impedância elétrica entre os eletrodos pelo software, representado por um gráfico da variação da impedância entre os eletrodos ao longo do tempo. O tempo decorrido entre a adição do colágeno e o início da agregação plaquetária, denominado de “lag time”, e a área sobre a curva (ASC) do gráfico de variação da impedância no período de 30 minutos foram registrados para posterior análise. Os parâmetros de lag time e de ASC avaliados após a administração dos tratamentos foram calculados como porcentagem de alteração em relação aos valores basais. Um valor positivo de “lag time” implica em um aumento no tempo para início da agregação plaquetária enquanto um valor negativo de ASC significa que houve redução da agregação plaquetária ao longo do tempo. Essa combinação de resultados é compatível com a administração de fármacos com efeitos antiplaquetários, como exemplificado na Figura 1.

^e BD Vacutainer, BD Franklin Lakes, NJ, EUA.

^f Agregômetro Plaquetário (modelo 592), Chrono-Log, Havertown, PA, EUA.

^g Colágeno, Chrono-Log, Havertown, PA, EUA.

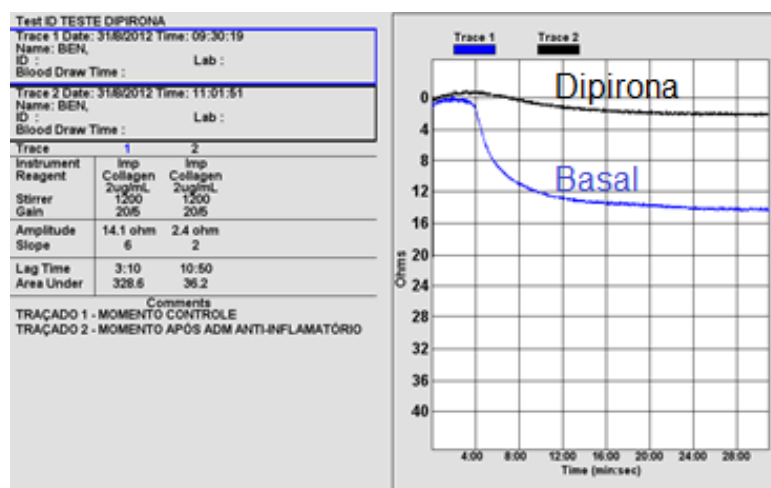


Figura 1. Representação gráfica da agregação plaquetária em sangue total (Ohms) dos primeiros 30 minutos após a ativação da agregação plaquetária com colágeno (3,2 ug) de um cão no momento basal e 1 hora após a administração de dipirone (25 mg/kg). Comparando os valores de lag time e ASC, observa-se que a porcentagem de aumento do lag time em relação ao valor basal foi de 242 % (lag time basal = 190 seg versus lag time 1 hora após administração da dipirone = 650 seg). Já a alteração, em porcentagem, da área sobre a curva em relação ao basal foi de aproximadamente -89% (ASC basal = 328,6 versus ASC 1 hora após a administração de dipirone = 36,2), ou seja, houve uma redução em 89% da área sobre a curva após a administração da dipirone.

Tromboelastometria rotacional (TEM) – As propriedades viscoelásticas da formação do coágulo foram mensuradas pela tromboelastometria rotacional^h. Concomitantemente à análise da APST, 300 uL da amostra de sangue em citrato de sódio foram adicionadas em duas cubetas para a análise da TEM. Após a recalcificação da amostra com 20 uL de cloridrato de cálcio (0,2 Molar), a ativação da coagulação foi realizada pela via intrínseca (IN-TEM) com tromboplastina fosfolipídica parcial/ácido elágicoⁱ em um cubeta e pela via extrínseca (EX-TEM) com fator tecidual recombinante humano^j em outra cubeta. Os parâmetros registrados durante a TEM foram: tempo de coagulação (TC, relacionado com a latência para a formação de fibrina), tempo de formação do coágulo (TFC, relacionado com a velocidade para

^h ROTEM delta, Tem International GmbH, Munich, Alemanha.

ⁱ in-TEM, Tem International GmbH, Munich, Alemanha.

^j ex-TEM, Tem International GmbH, Munich, Alemanha.

estabilização do coágulo), ângulo alfa (relacionado com a velocidade de acúmulo de fibrina) e firmeza máxima do coágulo (FMC, relacionado com a resistência do coágulo).

Tempo de sangramento de mucosa oral (TSMO) – O tempo de sangramento da mucosa oral (TSMO) foi avaliado antes e após 1, 3 e 5 horas da administração dos tratamentos com o auxílio de um dispositivo^k que promovia uma incisão linear com 1 mm de profundidade e 5 mm de comprimento. Os cães foram colocados sentados e o dispositivo foi pressionado sobre a mucosa labial, a qual foi mantida evertida durante todo o procedimento. Um indivíduo não ciente do tratamento realizou o disparo do dispositivo e, sem tocar a ferida, absorveu o sangramento com o uso de um papel filtro até a sua completa interrupção. O TSMO (tempo decorrido entre o disparo do dispositivo e o fim do sangramento da ferida) foi registrado em segundos com o auxílio de um cronômetro.

Análise Estatística – Os dados coletados foram analisados por um software estatístico comercial^l. Para os dados com distribuição normal (teste de Shaparo-Wilk) e homogeneidade das variâncias, empregou-se o modelo linear generalizado com efeitos de tempo e interação tempo versus tratamento como efeito fixo e animais como efeito aleatório. O teste de Dunnett ajustado para comparações múltiplas foi empregado para comparar os tratamentos experimentais com o tratamento controle. Para as variáveis com distribuição assimétrica foi empregado o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn para comparar os dados dos tratamentos experimentais como o do tratamento controle. Empregou-se como nível de significância o valor de $P < 0,05$.

^k Triplett Bleeding Time Test Device, Helena laboratories, Beaumont, TX, EUA.

^l Minitab Inc, versão 16.2.4.0., Campaign, IL, EUA.

RESULTADOS

Hemograma – O hematócrito, a contagem total de leucócitos e de plaquetas avaliados antes de cada etapa experimental não diferiram significativamente entre os tratamentos (Tabela 1).

Agregação plaquetária em sangue total –Não houve diferença entre tratamentos com relação aos valores basais de lag time e ASC (Tabela 1).

A porcentagem de alteração em relação aos valores basais do lag time e da ASC são apresentados na Figura 2. A administração de meloxicam não alterou significativamente as variáveis da APST (lag time e ASC) quando comparada ao tratamento controle. O lag time se prolongou significativamente por 2 horas após a administração da dipirona e da associação dipirona-meloxicam quando comparado ao tratamento controle. Quando comparada ao tratamento controle, a administração de dipirona reduziu significativamente a ASC da agregação plaquetária por 3 horas após sua administração. Com o emprego da associação dipirona-meloxicam houve redução significativa da ASC da agregação plaquetária em relação ao tratamento controle persistindo por 5 horas após a administração dos fármacos.

Tromboelastometria rotacional – Os valores referentes à tromboelastometria obtidos pela ativação da via intrínseca (IN-TEM) e extrínseca (EX-TEM) da coagulação são apresentados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente. Independente da forma de ativação da TEM, as propriedades viscoelásticas da formação do coágulo (TC, TFC, ângulo-alfa e FMC) não diferiram entre tratamentos e momentos.

Tempo de sangramento da mucosa oral – O tempo de sangramento da mucosa oral (Figura 3) não excedeu os valores máximos de referência (240 segundos) em nenhum dos momentos avaliados. Os AINEs empregados no estudo não alteraram significativamente os valores do TSMO em relação ao tratamento controle.

Tabela 1. Hematócrito, contagem total de leucócitos e de plaquetas e valores de “lag time” e área sobre a curva da agregação plaquetária em sangue total induzida com colágeno 3,2 ug observados em 6 cães (média $\pm$ desvio padrão) antes da administração intravenosa de 0,1 mL/kg de solução fisiológica (controle), meloxicam (0,2 mg/kg), dipirona (25 mg/kg) ou dipirona–meloxicam (25 mg/kg e 0,2 mg/kg, respectivamente) em um delineamento prospectivo, aleatório e cruzado.

Parâmetros	Tratamentos			
	Controle	Meloxicam	Dipirona	Dipirona - Meloxicam
Hematócrito (%)	49,8 $\pm$ 2,5	52,1 $\pm$ 2,2	49,2 $\pm$ 3,2	50,2 $\pm$ 4,4
Leucócitos totais ($10^3/\text{mm}^3$)	11,5 $\pm$ 2,5	12,0 $\pm$ 2,2	11,1 $\pm$ 2,1	11,5 $\pm$ 3,0
Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	342 $\pm$ 85	309 $\pm$ 54	316 $\pm$ 94	284 $\pm$ 57
Lag time (seg)	406,25 $\pm$ 117,3	464,16 $\pm$ 163,44	449,25 $\pm$ 152,23	446 $\pm$ 177,66
ASC	202,09 $\pm$ 91,13	148,24 $\pm$ 86,04	179,06 $\pm$ 86,73	183,12 $\pm$ 94,5

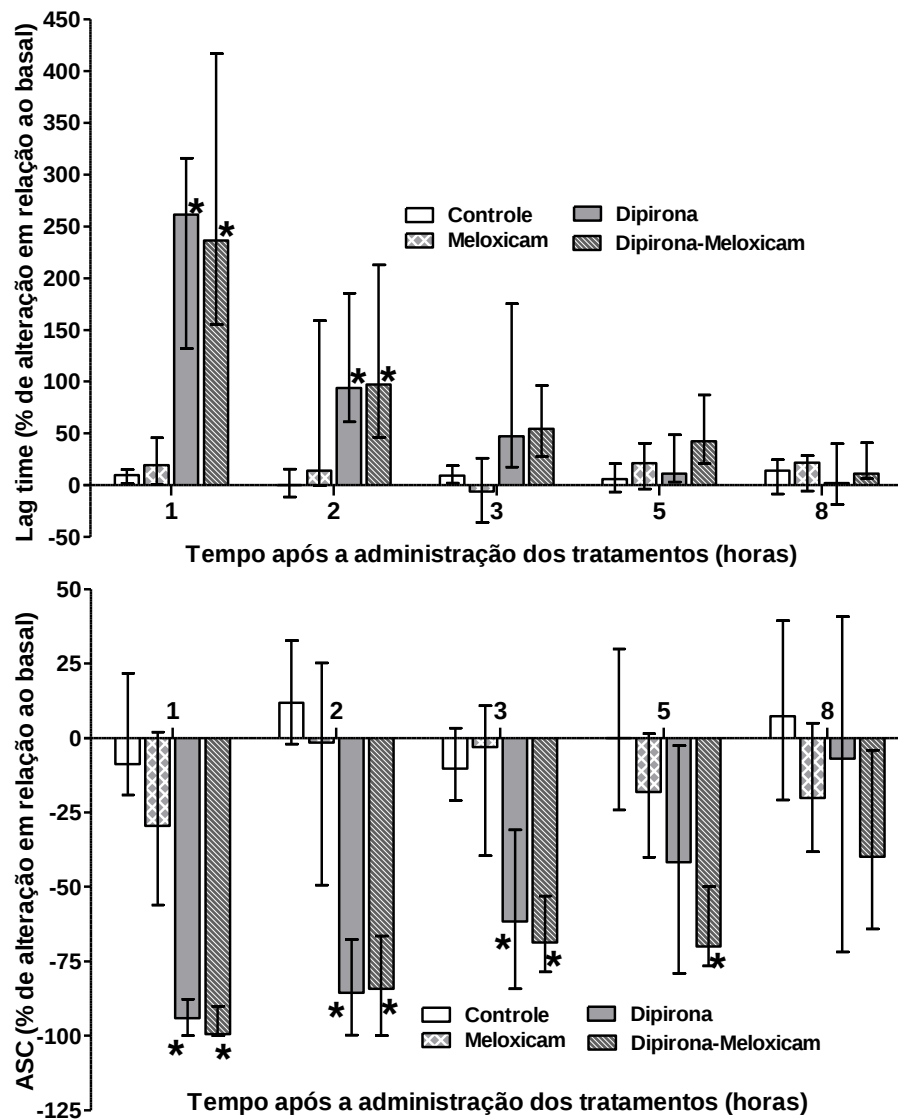


Figura 2. Representação gráfica da porcentagem de alteração em relação aos valores basais (mediana, 1º e 3º quartil) dos parâmetros de lag time e área sob a curva (ASC) das alterações de impedância elétrica em sangue total induzidas pela adição de colágeno (3,2 ug). As variáveis foram obtidas de 6 cães decorridos após 1, 2, 3, 5 e 8 horas da administração intravenosa de 0,1 mL/kg de solução fisiológica (controle), meloxicam (0,2 mg/kg), dipirona (25 mg/kg), e dipirona-meloxicam (25 mg/kg e 0,2 mg/kg, respectivamente) em um delineamento prospectivo, aleatório e cruzado.* Diferença significativa em relação ao grupo controle (teste de Dunn, $P < 0,05$).

Tabela 2. Variáveis (média $\pm$ desvio padrão) derivadas da tromboelastometria [tempo de coagulação (TC), tempo de formação do coágulo (TFC), ângulo-alfa e firmeza máxima do coágulo (FMC)] observadas após a ativação da via intrínseca com tromboplastina fosfolipídica parcial/ácido elágico (IN-TEM) de sangue coletado em citrato de sódio (3,2%). As variáveis foram obtidas em 6 cães antes (basal) e após 1, 2, 3, 5 e 8 horas da administração intravenosa de 0,1 mL/kg de solução fisiológica (controle), meloxicam (0,2 mg/kg) dipirona (25 mg/kg), e dipirona–meloxicam (25 mg/kg e 0,2 mg/kg, respectivamente) em um delineamento prospectivo, aleatório e cruzado.

IN - TEM	Tratamentos	Tempo após a administração dos tratamentos (horas)					
		Basal	1	2	3	5	8
TC (seg)	Controle	142,5 $\pm$ 25,1	146,2 $\pm$ 22,6	152,8 $\pm$ 19	157,7 $\pm$ 15,2	137,3 $\pm$ 9,1	159,8 $\pm$ 32,6
	Meloxicam	154 $\pm$ 14,8	142,2 $\pm$ 12,5	150 $\pm$ 45,6	153,5 $\pm$ 15,5	146,5 $\pm$ 13,5	147,3 $\pm$ 15,1
	Dipirona	134,7 $\pm$ 12,7	143,5 $\pm$ 16,8	144 $\pm$ 10,9	153,3 $\pm$ 22,1	151,7 $\pm$ 24,5	147,8 $\pm$ 25,4
	Dipirona-	137,5 $\pm$ 7,9	149,2 $\pm$ 13,3	142 $\pm$ 20,8	146 $\pm$ 14,7	131,2 $\pm$ 11,3	158,8 $\pm$ 57,9
	Meloxicam						
TFC (seg)	Controle	95,3 $\pm$ 10	87,7 $\pm$ 8,7	89,3 $\pm$ 8,6	92,2 $\pm$ 15,6	95,5 $\pm$ 15,9	91,8 $\pm$ 7,1
	Meloxicam	97 $\pm$ 14,8	82,5 $\pm$ 9,6	85 $\pm$ 15,7	81,2 $\pm$ 8,9	92,2 $\pm$ 16,4	81,5 $\pm$ 7,8
	Dipirona	92,7 $\pm$ 8,7	85,2 $\pm$ 8,2	97,2 $\pm$ 26,1	89,7 $\pm$ 11,3	86,5 $\pm$ 15,2	95,8 $\pm$ 10,1
	Dipirona-	91 $\pm$ 18,3	80,8 $\pm$ 14,6	77,8 $\pm$ 13,8	76,7 $\pm$ 14,7	82,7 $\pm$ 21,6	78,2 $\pm$ 17,4
	Meloxicam						
Ângulo- Alfa	Controle	72,3 $\pm$ 1,2	72,8 $\pm$ 1,7	72,7 $\pm$ 1,5	72,5 $\pm$ 2,3	72,5 $\pm$ 3,3	72,7 $\pm$ 1,5
	Meloxicam	71,5 $\pm$ 1,6	74 $\pm$ 1,8	73,3 $\pm$ 3,3	74,5 $\pm$ 1,4	72,3 $\pm$ 1,6	74 $\pm$ 1,1
	Dipirona	72,3 $\pm$ 2,1	73,3 $\pm$ 1,4	71,5 $\pm$ 4,8	73 $\pm$ 1,7	73 $\pm$ 2,7	71,5 $\pm$ 1,6
	Dipirona-	72,5 $\pm$ 3,6	74,2 $\pm$ 2,6	75 $\pm$ 2,2	74,8 $\pm$ 2,5	74,2 $\pm$ 3,4	74,5 $\pm$ 3,4
	Meloxicam						
MCF (mm)	Controle	61 $\pm$ 2,1	62,5 $\pm$ 1,8	62,2 $\pm$ 1,3	60,8 $\pm$ 3,4	63 $\pm$ 4,1	61,2 $\pm$ 2,7
	Meloxicam	61 $\pm$ 2,6	62,8 $\pm$ 2,1	64,5 $\pm$ 4,3	63,8 $\pm$ 2,7	62,2 $\pm$ 2,7	62,7 $\pm$ 2,5
	Dipirona	60,3 $\pm$ 2,9	61,5 $\pm$ 1,5	60,8 $\pm$ 2,8	61,8 $\pm$ 2,1	62,7 $\pm$ 2,5	60,3 $\pm$ 3,7
	Dipirona-	62,3 $\pm$ 3,3	62,7 $\pm$ 2,5	65,2 $\pm$ 2,6	63,7 $\pm$ 3,8	63,8 $\pm$ 42	64,8 $\pm$ 2,9
	Meloxicam						

Tabela 3. Variáveis (média $\pm$ desvio padrão) derivadas da tromboelastometria [tempo de coagulação (TC), tempo de formação do coágulo (TFC), ângulo-alfa e firmeza máxima do coágulo (FMC)] observadas após a ativação da via extrínseca com fator tecidual recombinante humano (EX-TEM) de sangue coletado em citrato de sódio (3,2%). As variáveis foram obtidas em 6 cães antes (basal) e após 1, 2, 3, 5 e 8 horas da administração intravenosa de 0,1 mL/kg de solução fisiológica (controle), meloxicam (0,2 mg/kg), dipirona (25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (25 mg/kg e 0,2 mg/kg, respectivamente) em um estudo prospectivo, aleatório e cruzado.

EX - TEM	Tratamentos	Tempo após a administração dos tratamentos (horas)					
		Basal	1	2	3	5	8
TC (seg)	Controle	40,3 $\pm$ 9,6	35,2 $\pm$ 9,9	38,7 $\pm$ 11,9	34,3 $\pm$ 9,3	36,8 $\pm$ 11,3	36,7 $\pm$ 13,8
	Meloxicam	37,3 $\pm$ 8,6	33,3 $\pm$ 12,2	40,7 $\pm$ 15,1	37,5 $\pm$ 11,4	38 $\pm$ 14,1	37,2 $\pm$ 13,9
	Dipirona	38,3 $\pm$ 13,8	31,8 $\pm$ 11,8	43 $\pm$ 8,4	42,3 $\pm$ 13,5	50,2 $\pm$ 8,8	44,5 $\pm$ 14
	Dipirona-Meloxicam	32,3 $\pm$ 9,3	38 $\pm$ 7,5	39 $\pm$ 12,8	36,3 $\pm$ 7,5	37,3 $\pm$ 5,9	38 $\pm$ 12,9
TFC (seg)	Controle	106,8 $\pm$ 15,6	106,7 $\pm$ 11,1	98,7 $\pm$ 13,9	99 $\pm$ 9,7	106,3 $\pm$ 12,3	106,2 $\pm$ 5,3
	Meloxicam	106 $\pm$ 8,9	97 $\pm$ 16,6	96,7 $\pm$ 11,2	96,5 $\pm$ 11,4	99,5 $\pm$ 14,8	100,7 $\pm$ 11,7
	Dipirona	107,5 $\pm$ 10,6	107,5 $\pm$ 11,6	131 $\pm$ 70,6	105,2 $\pm$ 11,3	95,2 $\pm$ 12,5	105,3 $\pm$ 11,4
	Dipirona-Meloxicam	104,3 $\pm$ 16,2	100 $\pm$ 26,9	92,2 $\pm$ 25,4	94,5 $\pm$ 16	115,2 $\pm$ 47,5	97,3 $\pm$ 13,9
Ângulo- Alfa	Controle	69 $\pm$ 2,8	69 $\pm$ 2,2	70,5 $\pm$ 2,7	70,2 $\pm$ 2	69 $\pm$ 2,4	69 $\pm$ 0,9
	Meloxicam	69,2 $\pm$ 1,7	71 $\pm$ 3,7	71,2 $\pm$ 1,6	70,7 $\pm$ 2,3	70,3 $\pm$ 2,8	69,8 $\pm$ 2,3
	Dipirona	68,7 $\pm$ 1,8	68,5 $\pm$ 2,1	65,3 $\pm$ 10,2	69,3 $\pm$ 2	71,3 $\pm$ 2,3	69,2 $\pm$ 2,1
	Dipirona-Meloxicam	69,7 $\pm$ 2,9	70 $\pm$ 4,7	71,5 $\pm$ 4,7	71,8 $\pm$ 2,9	68,3 $\pm$ 6,3	70,7 $\pm$ 1,8
FMC (mm)	Controle	55 $\pm$ 2,5	57 $\pm$ 3,6	55,2 $\pm$ 3,1	57,3 $\pm$ 2	54,7 $\pm$ 2,4	55,5 $\pm$ 3,3
	Meloxicam	54,8 $\pm$ 3,5	60,3 $\pm$ 7,1	57,5 $\pm$ 3,8	58,5 $\pm$ 3,7	55,2 $\pm$ 4,8	55,8 $\pm$ 3,4
	Dipirona	54,5 $\pm$ 2,4	57,2 $\pm$ 2	53,7 $\pm$ 4,8	56,7 $\pm$ 3,7	53,8 $\pm$ 3,5	54,3 $\pm$ 2,3
	Dipirona-Meloxicam	57,5 $\pm$ 2,4	59,2 $\pm$ 3,9	59 $\pm$ 3,7	59,6 $\pm$ 0,3	55,8 $\pm$ 8,9	57,2 $\pm$ 4,5

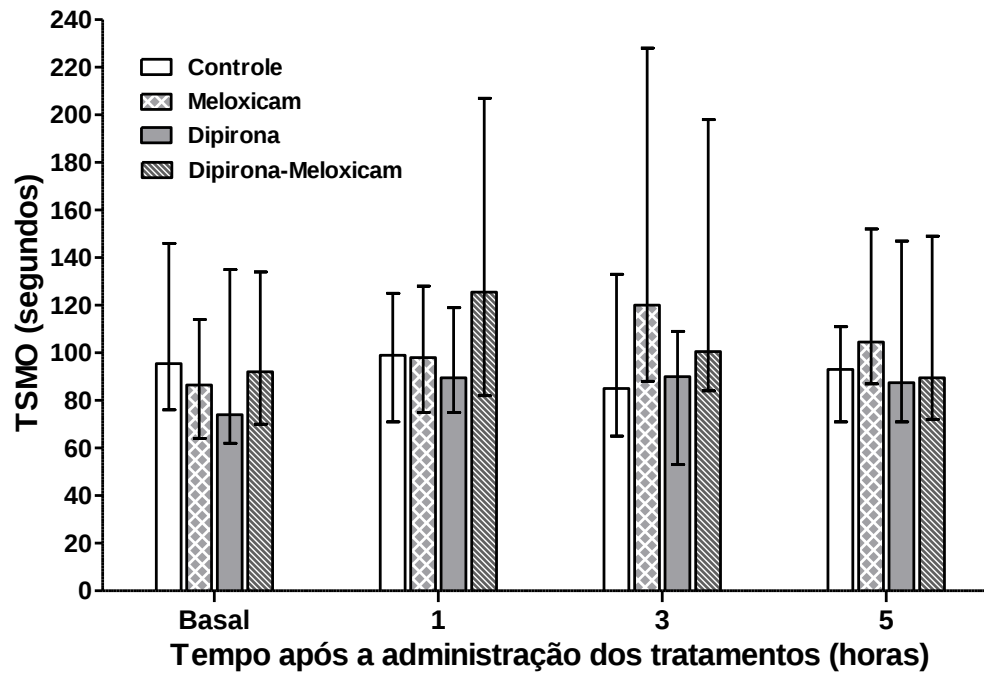


Figura 3. Representação gráfica do tempo de sangramento de mucosa oral (TSMO) em 6 cães (mediana, 1º e 3º quartil) observados antes (basal) e após 1, 3 e 5 horas da administração intravenosa de 0,1 mL/kg de solução fisiológica (controle), meloxicam (0,2 mg/kg) dipirona (25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (25 mg/kg e 0,2 mg/kg, respectivamente) em um estudo prospectivo, aleatório e cruzado.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a dipirona isolada ou associada ao meloxicam inibiu a agregação plaquetária por 3 e 5 horas, respectivamente. Entretanto, esse efeito não interferiu com as propriedades viscoelásticas da formação do coágulo ativado pela via intrínseca e extrínseca, bem como não interferiu com o TSMO em cães conscientes. Estes resultados estão em acordo com a literatura, onde o uso de AINEs não seletivos, como o cetoprofeno, não alterou o TSMO, mesmo com a inibição significativa da agregação plaquetária em cães submetidos a cirurgia (5). A ausência de alteração das propriedades viscoelásticas da formação do coágulo avaliado pela tromboelastometria e tromboelastografia frente à marcante redução da função plaquetária induzida pelos AINEs é reportada na literatura (81, 85). Porém estes resultados devem ser interpretados cautelosamente, uma vez que os animais empregados neste estudo não apresentavam nenhum fator que interferisse com a função hemostática (distúrbio de fatores de coagulação, trombocitopenias, hemodiluição, azotemia, hipercoagulabilidade, hipotermia, acidose entre outros) ou risco de desenvolver tais condições.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com relatos na literatura humana, em que a dipirona foi capaz de inibir a agregação plaquetária e a produção de tromboxana B₂, um metabólico da tromboxana A₂, por um período de duas a seis horas, enquanto o parecoxib, um AINE COX-2 seletivo em humanos, não alterou a agregação plaquetária ou a produção de tromboxana B₂ (1). Apesar do presente estudo não ter avaliado as concentrações plasmáticas de tromboxana B₂, acredita-se que a inibição da agregação plaquetária induzida pela dipirona na espécie canina ocorra pelos mesmos mecanismos relatados em humanos, ou seja, através da redução da produção de tromboxana A₂ causada pela inibição da atividade enzimática da COX-1.

O uso do meloxicam isolado não alterou a função plaquetária. Este efeito era esperado em decorrência do meloxicam ser um AINE COX-2 preferencial na espécie canina (18, 91). Entretanto o meloxicam, quando associado à dipirona, prolongou a inibição da agregação plaquetária em comparação ao uso isolado de dipirona por um período adicional de 2 horas. Esta observação pode ter repercussão clínica, porque os efeitos hemostáticos negativos da associação podem perdurar por um período mais prolongado que o observado com a dipirona isolada. Entretanto, estudos clínicos adicionais são necessários para verificar o impacto do uso da dipirona isolada ou associada ao meloxicam no aumento do risco de sangramento em pacientes com distúrbios de hemostasia ou submetidos à cirurgia.

Embora no presente estudo a dipirona e a associação dipirona-meloxicam tenham induzido uma marcante redução da função plaquetária, este fenômeno não repercutiu nos parâmetros avaliados pela tromboelastometria. Estes resultados já eram esperados em decorrência das duas técnicas disponíveis atualmente para a avaliação das alterações nas propriedades viscoelásticas da formação e dissolução do coágulo ao longo do tempo [tromboelastometria (ROTEM) e tromboelastografia (TEG)] não apresentarem boa sensibilidade para a monitoração de terapias com drogas anti-plaquetárias, como a aspirina (81, 85, 86). Esta limitação ocorre pelo fato da produção de trombina não ser inibida durante a análise da tromboelastometria. Esta proteína tem participação marcante no processo de ativação e agregação plaquetária e na formação do coágulo, mascarando a inibição da agregação plaquetária induzida *in vivo* com fármacos com efeito anti-plaquetário menos potentes, como por exemplo os que atuam na via inibição da produção de tromboxana A₂. Uma modificação da técnica convencional da tromboelastografia já foi desenvolvida na medicina veterinária para contornar esta limitação (92).

No presente trabalho, optou-se por empregar a técnica convencional da tromboelastometria para verificar as propriedades viscoelásticas da formação do coágulo *in vitro* de pacientes saudáveis, nos quais a atividade da trombina encontra-se preservada. Por outro lado, a técnica não convencional da tromboelastometria usada para avaliar a função plaquetária, denominada “PlateletMapping™”, pode não ser viável na espécie canina em consequência das plaquetas caninas apresentarem grande variação de resposta à ativação com ácido aracdônico (81, 93). Os resultados obtidos com a técnica convencional de tromboelastometria no presente estudo demonstram que o uso de COX-2 preferenciais, como o meloxicam, não induziu estados de hipercoagulabilidade, o que poderia resultar em aumento do risco de trombose (54, 55). Ainda não se definiu até o momento se o uso AINEs com maior seletividade para a enzima COX-2 aumenta o risco de trombose em pacientes veterinários. É possível que a identificação de estados de hipercoagulabilidade causada pelos AINEs COX-2 seletivos em medicina veterinária seja impossibilitada pelas técnicas de avaliação da coagulação empregadas atualmente.

Os valores de TSMO obtidos neste estudo indicam que a dipirona ou a associação dipirona-meloxicam não alteraram clinicamente a hemostasia primária, apesar da notória redução, *in vitro*, da função plaquetária induzida por esses tratamentos. O tempo de sangramento da mucosa oral pode ser considerado um dos melhores testes *in vivo* para a triagem de pacientes com distúrbio na hemostasia primária, como trombocitopenias, doença

de Von Willebrand, uremia, intoxicação por aspirina, entre outros (12, 94). Em um relato recente da literatura o TSMO apresentou-se significativamente elevado (de 7,5 minutos a mais de 18 minutos) em 3 cães admitidos para a tratamento cirúrgico da doença do disco intervertebral e, por meio da anamnese, verificou-se que esta marcante alteração da hemostasia primária estava associada à intoxicação com aspirina administrada pelos proprietários (dose média de 5 mg/kg pela via oral). Nestes animais a administração de desmopressina foi capaz de reduzir o TSMO para valores dentro da faixa de normalidade (3 a 4 minutos) e permitir a realização da cirurgia sem que houvesse sangramento intra-operatório excessivo (12). Apesar de o TSMO ser um teste útil na detecção de distúrbios de hemostasia primária induzidos pela disfunção plaquetária promovida pela aspirina (12, 95), a literatura demonstra que doses terapêuticas de AINEs não seletivos, como o cetoprofeno, não prolongam o TSMO de forma consistente em cães. A administração pré-operatória de cetoprofeno em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia não aumentou o TSMO ou causou sangramento excessivo durante a cirurgia, apesar deste AINE ter causado inibição considerável da função plaquetária (5).

A ausência de alteração do TSMO e das variáveis da tromboelastometria observadas com o uso dos AINEs empregados neste estudo sugere que o risco de sangramento excessivo durante a cirurgia com o uso destes fármacos no período pré-operatório é pequeno. Contudo, estes resultados devem ser interpretados com cautela, pois tanto a anestesia quanto a cirurgia podem desencadear eventos que prejudicam a hemostasia primária, como por exemplo a acidemia, hemodiluição, hipotermia e uso de outros fármacos que alteram a função plaquetária, como antibióticos (96). Deve-se considerar também que o uso de fármacos que inibem a agregação plaquetária no período pré-operatório, como os AINEs não seletivos, é controverso. De um total de 3 estudos realizados na espécie canina, dois estudos não observaram interferência do cetoprofeno sobre o TSMO ou aumento no sangramento intra-operatório (5, 21), enquanto um destes estudos reportou que o uso de cetoprofeno foi associado ao prolongamento do TSMO e com a formação de hematoma na região da ferida cirúrgica em um cão no período pós-operatório imediato (10).

CONCLUSÃO

Em resumo, o presente estudo demonstrou que a dipirona inibiu a agregação plaquetária por 3 horas enquanto o meloxicam, quando associado à dipirona, prolongou a inibição da agregação plaquetária até 5 horas da administração dos AINEs. O uso do meloxicam isolado não alterou a função plaquetária. A ausência de diferenças no tempo de sangramento da mucosa oral e nas variáveis avaliadas pela tromboelastometria frente à marcante diminuição da agregação plaquetária induzida pela dipirona e pela associação dipirona-meloxicam, administrados em dose única, sugerem que o aumento do risco de sangramento em cães conscientes é pequeno. Entretanto, para tornar o uso da dipirona no período pré-operatório mais seguro, outros estudos investigando o impacto deste AINE na hemostasia primária e no sangramento intra-operatório são necessários em cães submetidos à cirurgia. Adicionalmente, a relação dos AINEs com ação seletiva sobre a COX-2 com o aumento do risco de trombose (estados de hipercoagulabilidade) deve ser investigado mais profundamente em medicina veterinária.

Capítulo 2:

EFEITOS DA DIPIRONA, DO MELOXICAM E DA ASSOCIAÇÃO DIPIRONA E MELOXICAM SOBRE O CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA

RESUMO

Objetivou-se avaliar o controle da dor pós-operatória proporcionado pela administração de dose única de dipirona, meloxicam e da associação de dipirona-meloxicam em cadelas saudáveis submetidas a ovariosalpingohisterectomia. Em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo, 40 cadelas foram anestesiadas com propofol e isoflurano, após a pré-medicação com 4 mg/kg de meperidina pela via intramuscular. Os animais receberam antes da cirurgia 4 tratamentos pela via intravenosa (10 animais por grupo): controle (0,1 mL/kg de NaCl 0,9%), meloxicam (0,2 mg/kg), dipirona (25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (25 e 0,2 mg/kg, respectivamente). A dor pós-operatória foi avaliada através da escala de Glasgow modificada (EGM) e do limiar nociceptivo mecânico (LNM) ao redor da ferida cirúrgica. A avaliação da EGM e do LNM foi realizada antes da anestesia e após 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24 horas da extubação por um avaliador não ciente do grupo ao qual os animais pertenciam. O resgate analgésico (morfina, 0,5 mg/kg pela via intramuscular) foi realizado nos casos em que a EGM foi $\geq 30\%$ da pontuação máxima. Embora a EGM não tenha diferido entre grupos, esta se elevou em relação aos valores pré-operatórios ($P < 0,05$) por um período mais curto nos grupos dipirona e meloxicam (1 hora) e dipirona-meloxicam em relação ao grupo controle (4 horas); enquanto no grupo dipirona-meloxicam a EGM não se elevou em relação aos valores basais. A porcentagem de animais que necessitaram de resgate analgésico foi inferior ($P = 0,027$) no grupo dipirona (30%) quando comparada ao grupo controle (50%) e ao grupo meloxicam (70%, $P = 0,001$), enquanto o meloxicam e a associação dipirona-meloxicam (70 e 40%, respectivamente) não diferiram do grupo controle. Houve um menor consumo de morfina nos grupos dipirona e dipirona-meloxicam (5 resgates analgésicos em ambos os grupos) em comparação aos grupos controle e meloxicam (17 e 19 resgates analgésicos, $P = 0,016$ e $0,008$, respectivamente). O número de momentos onde houve respostas dolorosas exacerbadas (berro e tentativa de morder) durante a avaliação do LNM foi menor ($P < 0,05$) nos grupos meloxicam e meloxicam-dipirona (9 e 0, respectivamente) em relação ao grupo controle (20). Conclui-se que as características analgésicas da dipirona e do meloxicam são diferentes: enquanto a dipirona reduz sinais

clínicos de dor avaliada pela EGM, o meloxicam minimiza a hiperalgesia ao redor da ferida cirúrgica. Em comparação ao emprego isolado destes fármacos, a associação dipirona-meloxicam apresenta benefícios clinicamente relevantes para o controle da dor pós-operatória devido a prevenção dos sinais de dor severa durante as mensurações do LNM ao redor da ferida cirúrgica e prevenção da elevação dos escores de dor em relação aos valores basais durante o período pós-operatório.

Palavras Chave: dipirona, cães, meloxicam, dor

Key words: dipyrrone, dogs, meloxicam, pain

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre as classes de medicamentos mais empregados para o controle da dor peri-operatória na espécie canina (4). Neste contexto, o meloxicam é um AINE com eficácia e segurança extensivamente comprovada nesta espécie. Sua eficácia analgésica já foi avaliada em cirurgias ortopédicas e de tecidos moles em cães (20-23). Sua ação preferencial sobre a COX-2, verificada em estudos *in vitro* e *in vivo* (15-17), justifica a observação da menor incidência de efeitos adversos quando o meloxicam é comparado a outros AINEs não seletivos (10, 11, 18). Em decorrência da fundamentada segurança e eficácia analgésica do meloxicam na literatura científica, este fármaco pode ser considerado como um padrão de referência para a comparação de outros AINEs na espécie canina.

A dipirona é um analgésico com propriedades anti-inflamatórias mediadas pela inibição não seletiva das ciclooxigenases (30). Por esta razão, a dipirona pode ser classificada como um AINE, apesar de trabalhos na literatura evidenciarem que parte de seu efeito analgésico está associado ao sistema nervoso supra espinhal e espinhal (2, 26, 27). A eficácia analgésica da dipirona no tratamento da dor pós-operatória foi comprovada recentemente na espécie canina (24). Contudo, a ausência de estudos comparando os efeitos analgésicos da dipirona com outros AINEs de comprovada eficácia analgésica, não permite determinar a relevância clínica dos efeitos analgésicos da dipirona na espécie canina. Devido a parte da ação analgésica da dipirona estar associada a sua ação no sistema nervoso central (2), este fármaco vem sendo associado a outros AINEs, como o meloxicam, para o tratamento da dor crônica em cães (3). Entretanto a falta de estudos investigando os possíveis benefícios desta associação limita o seu emprego clínico.

Buscando esclarecer de forma comparativa se a eficácia analgésica da dipirona se compara a do meloxicam na espécie canina e investigar os possíveis benefícios da sua associação com outros AINEs, no presente estudo, objetivou-se avaliar os efeitos de dose única de dipirona, meloxicam e da associação dipirona-meloxicam no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas a ovariectomia.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia com o protocolo 150/2012-CEUA atestando que o estudo se enquadra nos Princípios Éticos de Experimentação Animal.

Animais – Após a obtenção da assinatura do termo de consentimento pelos proprietários, 40 cadelas foram selecionadas para a realização de ovariosalpingohisterectomia eletiva. Os critérios de inclusão foram: temperamento dócil (interação positiva com o avaliador permitindo o uso da metodologia empregada para a avaliação da dor no estudo) e exames laboratoriais dentro da faixa de normalidade (hemograma, uréia, creatinina, alanina transaminase, fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase, albumina, proteína total e hemogasometria venosa), idade entre 11 meses e 7 anos e peso corporal entre 5 e 20 kg. Todos os animais estavam a pelo menos 15 dias antes do estudo sem uso de qualquer medicação.

Delineamento experimental – Em um estudo prospectivo, aleatorizado, duplo cego e controlado por placebo, as cadelas foram divididas equitativamente em 4 grupos (10 animais por grupo). Os tratamentos administrados pela via intravenosa em cada grupo foram: grupo controle (0,1 mL/kg de solução fisiológica, GC), grupo meloxicam (0,2 mg/kg de meloxicam^m, GM), grupo dipirona (25 mg/kg de dipironaⁿ, GD) e grupo dipirona-meloxicam (25 e 0,2 mg/kg de dipirona e meloxicam, respectivamente, GDM).

Procedimento Anestésico – Todos os animais foram internados um dia antes do procedimento cirúrgico para um período de adaptação ao ambiente e interação com o avaliador. Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 8 horas antes do procedimento cirúrgico. Após o jejum os animais foram pré-medicados com 4 mg/kg de meperidina^o pela via intramuscular e decorridos 15 minutos da medicação pré-anestésica, a cateterização percutânea da veia cefálica foi realizada com um cateter 20 G. A indução da anestesia foi realizada aproximadamente 30 minutos após a medicação pré-anestésica com propofol^p titulado de forma a permitir a intubação orotraqueal (ausência de reflexo palpebral lateral,

^m Maxican 0,2%, Ourofino, São Paulo, Brasil.

ⁿ Hynalgim, Hipofarma, Minas Gerais, Brasil.

^o Dolosal, Cristália Itapira, SP, Brasil.

^p Propovan, Cristália, Itapira, SP, Brasil.

relaxamento de mandíbula e perda do tônus lingual). A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano^q, por meio de um vaporizador calibrado, administrado através de circuito circular valvular^r, com fluxo de gás fresco de 60 mL/kg/min e fração inspirada de O₂ de 0,4. Durante a anestesia foi realizada a infusão de Ringer Lactato pela veia cefálica na taxa de 10 mL/kg/hr com auxílio de um bomba de infusão peristáltica^s.

Durante o período intra-operatório a frequência e ritmo cardíaco (FC), oximetria de pulso (SpO₂), temperatura esofágica e gases expirados [concentração expirada de isoflurano (ET_{ISO}) e concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂)] foram monitorados com emprego de um monitor multiparamétrico^t. A calibragem do analisador de gases foi realizada antes de cada anestesia com uma mistura de gás padrão^u. A pressão arterial sistólica (PAS) foi monitorada pelo método oscilométrico com o uso de um doppler vascular^v e um manguito, com largura de 40 a 50 % da circunferência do membro, posicionado na região logo acima da articulação radiocárpica.

Foi instituída a ventilação mecânica com a finalidade de manter os valores de ETCO₂ entre 35 e 45 mmHg empregando-se 12 mL/kg de volume corrente e variando-se a frequência respiratória de 8 a 15 movimentos por minuto e o tempo inspiratório entre 1,5 e 2 segundos. A temperatura esofágica foi mantida entre 37,5 e 38,5 ° Celsius com o auxílio de um insuflador de ar aquecido^w. Um indivíduo não ciente dos tratamentos controlou a concentração do vaporizador de forma a obter valores de ET_{ISO} coincidentes com plano anestésico cirúrgico, caracterizado pelo relaxamento de mandíbula, ausência de reflexo palpebral medial, ausência de movimentos/esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica e manutenção da PAS entre 90 e 120 mmHg.

Administração dos tratamentos e procedimento cirúrgico – A administração dos tratamentos em todos os grupos foi realizada pela via intravenosa imediatamente após a indução da anestesia com propofol. A ovariosalpingohisterectomia foi realizada pela técnica convencional (97) e pelo mesmo cirurgião em todos os procedimentos. Iniciou-se a cirurgia

^q Isoforine, Cristália, Itapira, Brasil.

^r Primus - Estação de trabalho de anestesia, Drägerwerk AG & Co, Lübeck, Alemanha

^s DigiPump LP8x, Digicare, Florida, EUA.

^t AS/3, Datex-Engstrom, Helsinki, Finlândia.

^u Quick Cal Calibration Gas, GE-Datex, Helsinki, Finlândia.

^v Doppler Vascular, Modelo 812, Parks Medical, Nevada, EUA.

^w Warmtouch; Mallinkrodt, Covidien, Massachusetts, EUA.

após 30 minutos da administração dos tratamentos e o tempo cirúrgico foi programado para durar de 40 a 60 minutos entre a incisão de pele e a última sutura.

Imediatamente após a última sutura da pele, o fluxo de gás fresco foi elevado para 200 mL/kg e o fornecimento de anestésico interrompido. O desmame do ventilador foi realizado pelo modo mandatório intermitente sincronizado com ajuste da frequência respiratória para 5 movimentos respiratórios por minuto. Com o retorno dos movimentos respiratórios espontâneos a ventilação mecânica foi interrompida e a extubação realizada mediante o retorno do reflexo de deglutição.

Os parâmetros intra-operatórios (FC, SpO₂, ET_{ISO}, ET_{CO}₂, PAS e temperatura esofágica) foram monitorados a cada 5 minutos. Para a análise estatística foram registrados os valores de FC, PAS e ET_{ISO} após a incisão de pele, após a ligadura do segundo pedículo ovariano e após o último ponto de pele. Foram ainda registrados o tempo de anestesia (tempo entre a intubação orotraqueal até a interrupção do isoflurano), tempo de cirurgia (tempo entre o início da incisão de pele e o último ponto), tempo para a extubação (tempo entre a interrupção do isoflurano e a retirada da sonda orotraqueal) e tempo para a estação (tempo entre a interrupção do isoflurano e a posição quadrupedal).

Avaliação da dor e da nociceção no período pós-operatório – A dor e a hiperalgesia pós-operatória foram avaliadas através da escala de dor de Glasgow modificada (EGM) (34) e através do limiar nociceptivo mecânico (LNM) com o auxílio do von Frey eletrônico^x, respectivamente. Os valores da EGM podem variar de 0,08 a 10, sendo que o valor de 0,08 corresponde à ausência de sinais de dor/desconforto e o valor de 10 ao animal com o grau máximo de dor possível (Tabela 4) (34).

O LNM foi registrado como a pressão máxima exercida, em gramas, até que o animal apresentasse sinais de desconforto como: contração abdominal, tentativa de levantar/fugir, choro, berro ou tentativa de morder. Os animais foram posicionados em decúbito lateral sem contenção física e a ponteira de 700 gramas (valor máximo suportado pela ponteira sem perder sua rigidez) foi posicionada a uma distância de aproximadamente 1 cm da ferida cirúrgica ou no caso do momento pré-operatório, logo abaixo da cicatriz umbilical. Após o posicionamento da ponteira na região acima descrita, esta era gradativamente pressionada contra a parede abdominal. Concomitantemente ao sinal de desconforto apresentado pelos animais a pressão exercida pela ponteira sobre o abdomen era interrompida.

^x Electronic von Frey anesthesiometer, IITC Life Science Inc, CA, EUA.

Tabela 4. ESCALA DE DOR DE GLASGOW MODIFICADA (34)

	PARÂMETROS	CRITÉRIO	Section 1.0 ESO
DO LADO DE FORA DO CANIL, OLHE PARA O CÃO E RESPONDA AS SEGUINTE QUESTÕES:	POSTURA	RÍGIDO: o animal se encontra em decúbito lateral, com as pernas estendidas ou parcialmente estendidas em posição fixa.	1.20
		CORCUNDA: o animal se encontra em posição quadrupedal, com o dorso convexo/recurvado, abdômen retraído; ou com o dorso côncavo e as articulações escapulo-umerais (membros torácicos) em plano mais baixo que os membros pélvicos.	1.13
		NORMAL: o animal pode estar em qualquer posição, aparenta-se confortável e com seus músculos relaxados.	0.00
	VOCALIZAÇÃO	CHORA: uma extensão do ruído caracterizado por gemido, porém mais alto e com a boca aberta.	0.83
		GEME: som agudo e de curta duração emitido com a boca frequentemente fechada	0.92
		GRITA/BERRA: som agudo e contínuo, emitido com a boca inteiramente aberta; o animal aparenta estar inconsolável.	1.75
		NÃO VOCALIZA	0.00
	ATENÇÃO À FERIDA CIRÚRGICA	MORDENDO: aplica a boca e os dentes sobre a ferida cirúrgica, puxa os pontos.	1.40
		LAMBENDO: usa a língua para atingir a ferida cirúrgica.	0.94
		OLHANDO: desvia a cabeça em direção da ferida cirúrgica.	
ESFREGANDO: usa a pata ou o chão do canil para atingir a ferida cirúrgica.			
IGNORANDO: não presta atenção na ferida cirúrgica.	0.00		
ABRA A PORTA DO CANIL E CHAME O CÃO PELO NOME. ENCORAGE O ANIMAL A VIR ATÉ VOCE. APÓS ANALISAR A REAÇÃO DO ANIMAL ÀSUA PRESENÇA, ACESSE ESSAS CARACTERÍSTICAS:	MOBILIDADE	RECUSA-SE A SE MOVER	1.56
		RÍGIDO, DURO, INFLEXÍVEL: andar afetado/alterado, também levanta ou senta lentamente, pode ser relutante a se mover.	1.17
		LENTO OU RELUTANTE PARA LEVANTAR E SENTAR: se levanta ou senta lentamente, mas o andar não está afetado/alterado.	0.87
		CLAUDICANDO: andar irregular, distribui desigualmente o peso quando anda.	1.46
		NORMAL: levanta e deita sem alterações.	0.00
	RESPOSTA AO TOQUE	CHORA: resposta vocal curta. Olha para a área afetada e abre a boca, emite um som breve/curto.	1.37
		FOGE/TIRA O CORPO FORA: numa tentativa impedir que a área afetada seja tocada	0.81
		TENTA MORDER: tenta morder o observador antes ou em resposta ao toque.	1.38
		ROSNAR: emite um som baixo e prolongado de advertência antes ou em resposta ao toque.	1.12
		GUARDA: impede ou minimiza a pressão na ferida encolhendo-se, curvando-se, protegendo a ferida/pode tensionar a musculatura diante do estímulo.	
NÃO REAGE: aceita a pressão firme sobre a área afetada sem as reações mencionadas.	0.00		
FINALMENTE, DÊ SUA IMPRESSÃO SOBRE O COMPORTAMENTO E O CONFORTO	COMPORTAMENTO	AGRESSIVO: boca aberta ou lábios retraídos mostrando os dentes, grunhindo, rosnando, tentando morder ou latindo.	1.22
		DEPRIMIDO: entorpecido, não responsivo, se mostra relutante a interagir.	1.56
		DESINTERESSADO: não abana a cauda quando estimulado, não olha nem interage com o observador.	
		NERVOSO: os olhos se movem constantemente, movimentos frequentes de cabeça e corpo.	
		ANSIOSO: expressão de preocupado/inquieto/afrito, olhos abertos com a esclera à mostra, testa franzida.	1.13
		MEDROSO: animal encolhe-se, guardando o corpo e a cabeça.	0.87
	QUIETO: permanece imóvel, não emite ruídos, olha quando fala com ele, mas não interage espontaneamente		
	INDIFERENTE: não responde a sons e ao observador	0.08	
CONFORTO	CONTENTE: interessado nos sons; interage com o observador; responsivo e alerta.	1.17	
	SALTITANTE: abana a cauda, pula no canil, vocaliza alegremente com frequência e emite ruídos excitatórios.		
DESCONFORTÁVEL: o animal muda constantemente de posição ou desloca constantemente partes do corpo; anda em círculo; demonstra impaciência.	1.17		
CONFORTÁVEL: o animal se encontra descansando e relaxado, há ausência de resposta aversiva ou posição corpórea anormal; está calmo/paciente, permanece na mesma posição facilmente.	0.00		
MÁXIMO DE 10 PONTOS			

Caso a pressão ultrapassasse 600 gramas antes dos sinais de desconforto, o estímulo era interrompido. Foram considerados como respostas exacerbadas (sinais de dor severa) ao LNM o berro e a tentativa de morder o avaliador. Nas ocasiões em que se observou qualquer um destes sinais, as demais repetições do LNM naquele momento foram interrompidas visando minimizar o estresse do animal. O número total e a porcentagem de animais dentro de cada grupo que apresentaram respostas exacerbadas ao LNM foram registrados para posterior análise estatística.

Os valores de pressão (gramas) exercidos pela ponteira no momento da reação dolorosa foram registrados para o cálculo do LNM. Para cada momento de avaliação, o LNM foi calculado como a média aritmética de 5 mensurações subsequentes (ou de um menor número de avaliações no caso da presença de resposta exacerbada à estimulação pela ponteira).

A avaliação da dor e da hiperalgesia ao redor da ferida cirúrgica (EGM, e LNM, respectivamente) foi realizada antes da anestesia (basal) e com 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 horas após a extubação por um indivíduo não ciente dos grupos. A avaliação da EGM foi realizada nos mesmo momentos da avaliação do LNM, porém antes do LNM, com a finalidade de evitar que a estimulação mecânica ao redor da ferida cirúrgica pudesse interferir nos parâmetros avaliados pela EGM.

Quando os valores da EGM foram iguais ou superiores a 30% do valor máximo da escala, realizou-se resgate analgésico com morfina (0,5 mg/kg) pela via intramuscular. Em caso de 3 resgates analgésicos seguidos, o quarto resgate analgésico foi realizado com associação de morfina (0,3 mg/kg) com acepromazina (0,02 mg/kg) pela via intramuscular. O número de resgates e a porcentagem de animais resgatados dentro de cada grupo foram registrados para posterior análise estatística.

Análise estatística – A análise dos dados foi realizada com auxílio de dois softwares estatísticos^y. Os dados foram submetidos a análise de normalidade pelo teste de Shapiro Wilk e Kolgomorov-Smirnov. Os dados demográficos, tempos perioperatórios, e valores da EGM e do LNM foram comparados entre grupos pelo teste de Kruskall Wallis seguido pelo teste de Dunn. As variáveis intraoperatórias (FC, PAS e ET_{ISO}) foram comparadas pela análise de perfil. As comparações dentro de cada grupo foram realizadas pelo teste de Friedman seguido

^y SAS, versão 9.3, SAS Institute, Cary, NC, EUA.

Minitab, versão 16.2.4.0, Minitab Inc. Campaign, IL, EUA

pelo teste de Dunn. A porcentagem de animais que sofreram intervenção analgésica / número total de resgates analgésicos e a porcentagem de animais que apresentaram respostas exacerbadas ao LNM / número total de repostas exacerbadas por grupo foram analisados pelo modelo linear generalizado com distribuição de probabilidades de Poisson. Para a curva de sobrevivência foi empregado o estimador de Kaplan-Meier. O nível de significância adotado foi de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Parâmetros demográficos e perioperatórios – Os parâmetros demográficos (idade, peso e raça) e os tempos perioperatórios são apresentados na Tabela 5. Não houve diferença estatística para peso, idade, tempo de anestesia, tempo de cirurgia, tempo para a extubação e tempo para estação. As variáveis coletadas no período intra-operatório (ET_{ISO}, FC e PAS) não apresentaram diferença estatística entre os momentos (incisão de pele, ligadura do segundo pedículo e último ponto de pele) e entre tratamentos (Tabela 6) .

Tabela 5. Dados demográficos e tempos perioperatórios (media $\pm$ desvio padrão) de 40 cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia divididas equitativamente em 4 grupos em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo: controle (GC, 0,1 mL/kg de solução fisiológica), meloxicam (GM, 0,2 mg/kg), dipirona (GD, 25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (GDM, 25 e 0,2 mg/kg, respectivamente).

Variáveis	GRUPOS			
	GC	GM	GD	GMD
Idade (meses)	30,4 $\pm$ 18,7	28,2 $\pm$ 11,7	30,6 $\pm$ 14,3	25,6 $\pm$ 20
Peso (kg)	11,8 $\pm$ 4,2	12,3 $\pm$ 4,1	11,1 $\pm$ 3,6	10,1 $\pm$ 3,8
Raça	9 SRD 1 Dachshund	10 SRD	8 SRD 1 Shit Tzu 1 Dachshund	7 SRD 1 Shit Tzu 1 Dachshund 1 Lhasa Apso
Tempo de anestesia (min)	80 $\pm$ 6	77 $\pm$ 9	79 $\pm$ 6	78 $\pm$ 6
Tempo de cirurgia (min)	45 $\pm$ 7	44 $\pm$ 7	42 $\pm$ 2	42 $\pm$ 4
Tempo para extubação (min)	6 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2
Tempo para estação (min)	25 $\pm$ 24	18 $\pm$ 6	15 $\pm$ 4	15 $\pm$ 3

Tabela 6. Valores (média $\pm$ desvio padrão) da fração expirada de isoflurano (ET_{iso}), frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) de 40 cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia divididas equitativamente em 4 grupos em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo: controle (GC, 0,1 mL/kg de solução fisiológica), meloxicam (GM, 02 mg/kg), dipirona (GD, 25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (GDM, 25 e 0,2 mg/kg, respectivamente).

Variáveis	Momentos	GRUPOS			
		GC	GM	GD	GDM
ET _{iso} (%)	Incisão	2,0 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,3
	Ligadura	2,2 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,4
	Sutura	2,1 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,2
FC (bpm)	Incisão	109,3 $\pm$ 17,5	103,8 $\pm$ 26,8	115,5 $\pm$ 19,4	107,2 $\pm$ 15,2
	Ligadura	111,1 $\pm$ 14,9	112,1 $\pm$ 20,8	112,1 $\pm$ 10,5	113,5 $\pm$ 13,7
	Sutura	110,1 $\pm$ 17,5	113,4 $\pm$ 14,9	110,8 $\pm$ 12,2	114,7 $\pm$ 13,6
PAS (mmHg)	Incisão	116,0 $\pm$ 14,3	102 $\pm$ 13,3	113,6 $\pm$ 22,1	120,2 $\pm$ 47,1
	Ligadura	117,6 $\pm$ 19,5	122,2 $\pm$ 13,4	124,3 $\pm$ 21	123,4 $\pm$ 19,2
	Sutura	118,4 $\pm$ 19,7	115,4 $\pm$ 15,1	116,0 $\pm$ 19,8	126,8 $\pm$ 23,4

Avaliação da dor pós-operatória e do limiar nociceptivo mecânico – No grupo controle a EGM se elevou significativamente em relação ao valor basal por 4 horas após a extubação (Figura 4). No GM e no GD esta elevação ocorreu apenas na primeira hora após a extubação enquanto no GDM não houve alteração significativa da EGM em relação ao valor basal em nenhum dos momentos do período pós-operatório. Os valores da EGM não diferiram entre grupos.

A porcentagem de animais que receberam resgate analgésico, o número total de resgates por grupo, a porcentagem de animais que apresentaram respostas exacerbadas ao LNM e o número total de respostas exacerbadas ao LNM são apresentados na Tabela 7.

Quando comparado ao grupo controle e ao grupo meloxicam, o GD apresentou uma menor porcentagem de animais que necessitaram de intervenção analgésica ($P = 0,027$ e $0,0001$ respectivamente), enquanto a porcentagem dos grupos GM e o GDM não diferiu em relação ao GC ($P = 0,07$ e $0,29$, respectivamente).

Com relação ao número total de resgates analgésicos por grupo (Tabela 7), o GD e o GDM apresentaram um menor número de intervenções quando comparados ao GC ($P = 0,016$) e ao GM ($P = 0,008$). O GM não diferiu do GC em relação ao número total de resgates analgésicos utilizados no período pós-operatório ($P = 0,74$).

Não houve diferença entre grupos no que se refere à probabilidade de não receber resgate analgésico com base na curva sobrevivência de Kaplan-Meier (Figura 5). O LNM não diferiu entre grupos ou entre momentos (Figura 6). A porcentagem de animais que apresentaram respostas exacerbadas ao LNM (Tabela 10) foi significativamente menor no GM e no GDM ($P = 0,027$ e $P < 0,001$, respectivamente) em relação ao GC; enquanto não houve diferença para o GD ($p = 0,29$).

O número total de respostas exacerbadas (sinais de dor severa) durante a avaliação do LNM (Tabela 7) foi significativamente menor no GM e no GDM ($P = 0,047$ e $P < 0,001$, respectivamente) quando comparado ao GC, enquanto não houve diferença para o GD ($P = 0,40$).

Outras observações clínicas – No período pós-operatório, registrou-se a ocorrência de 10 episódios de êmese não relacionado a administração de morfina, sendo 3 episódios no GC e no GM e 2 episódios no GD e no GDM. Com relação à incidência de êmese relacionada à morfina (definida como êmese até 15 minutos da administração do opioide) observou-se tal evento em 3/5, 4/7, 1/3 e 3/4 dos animais dos grupos GC, GM, GD e GDM, respectivamente.

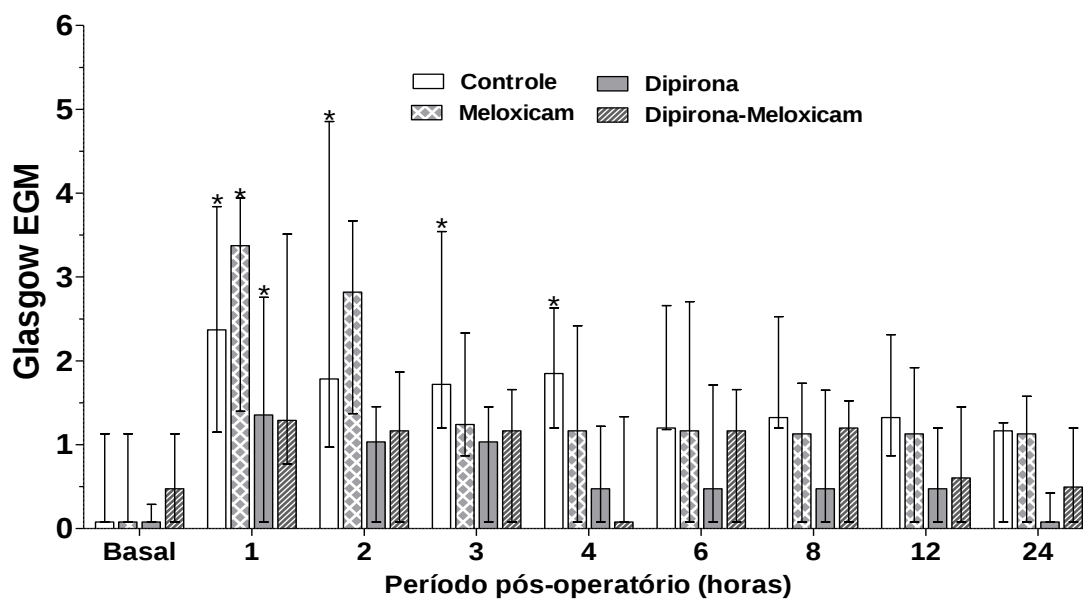


Figure 4. Valores da escala de dor de Glasgow modificada (EGM) (mediana, 1º e 3º quartil) observados antes da anestesia (basal) e durante o período pós-operatório de 40 cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia divididas equitativamente em 4 grupos em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo: controle (GC, 0,1 mL/kg de solução fisiológica), meloxicam (GM, 0,2 mg/kg), dipirona (GD, 25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (GDM, 25 e 0,2 mg/kg, respectivamente).

* Diferença significativa em relação ao valor basal (teste de Dunn, $P < 0,05$).

Tabela 7. Porcentagem de animais que receberam intervenção analgésica, número total de intervenções analgésicas, porcentagem de animais que apresentaram respostas exacerbadas ao LNM e o número total de ocasiões em que se observou respostas exacerbadas ao LNM. Os valores foram observados em 40 cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo, divididas equitativamente em 4 grupos: controle (GC, 0,1 mL/kg de solução fisiológica), meloxicam (GM, 0,2 mg/kg), dipirona (GD, 25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (GDM, 25 e 0,2 mg/kg, respectivamente).

Variáveis	Group			
	GC	GM	GD	GDM
Porcentagem de animais que receberam intervenção analgésica	50 ^{ac}	70 ^c	30 ^b	40 ^{ab}
Número total de intervenções analgésicas	17 ^a	19 ^a	5 ^b	5 ^b
Porcentagem de animais que apresentaram respostas exacerbadas ao LNM	50 ^a	30 ^{bc}	40 ^{ab}	0 ^c
Número total de respostas exacerbadas ao LNM	20 ^a	9 ^{bc}	15 ^{ab}	0 ^c

Valores com letras sobrescritas diferentes diferem significativamente entre si (P < 0,05)

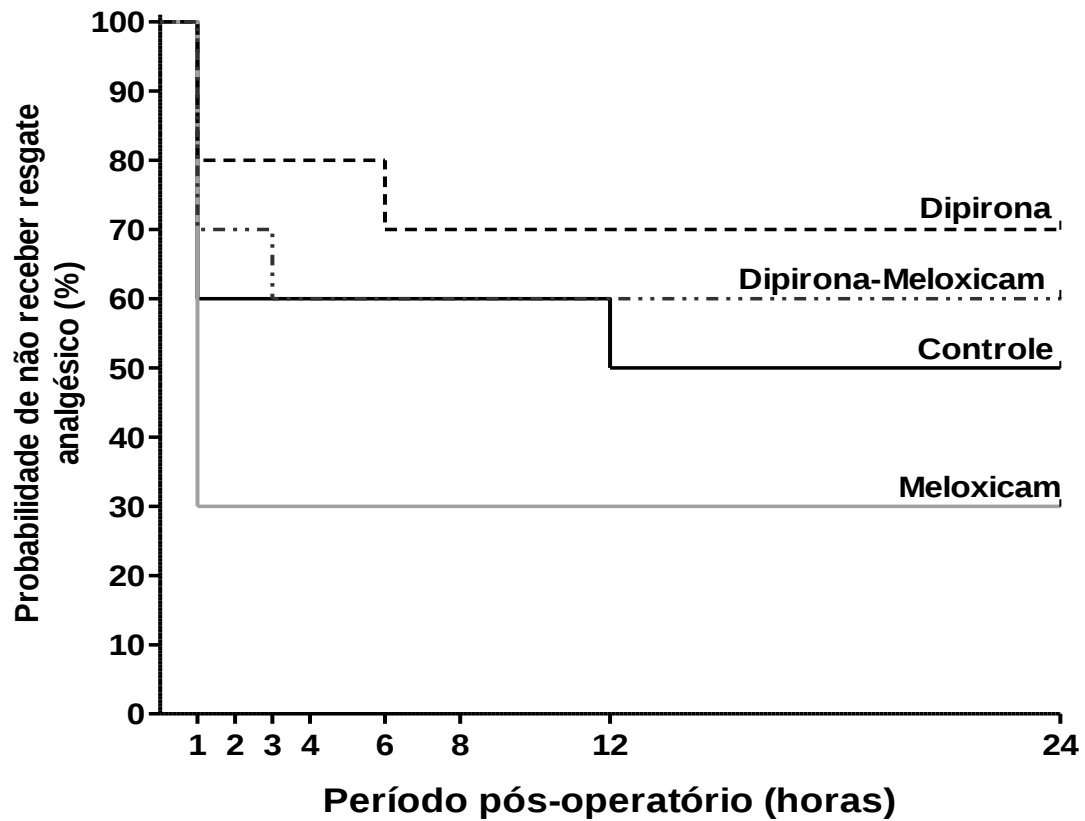


Figura 5. Probabilidade de 40 cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia não receberem resgate analgésico no período pós-operatório com base no estimador Kaplan-Meier. Os animais foram divididos equitativamente em 4 grupos em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo: 0,1 ml/kg de solução fisiológica (grupo controle), 0,2 mg/kg de meloxicam (grupo meloxicam), 25 mg/kg dipirona (grupo dipirona) e 25 e 0,2 mg/kg de dipirona e meloxicam, respectivamente (grupo dipirona-meloxicam).

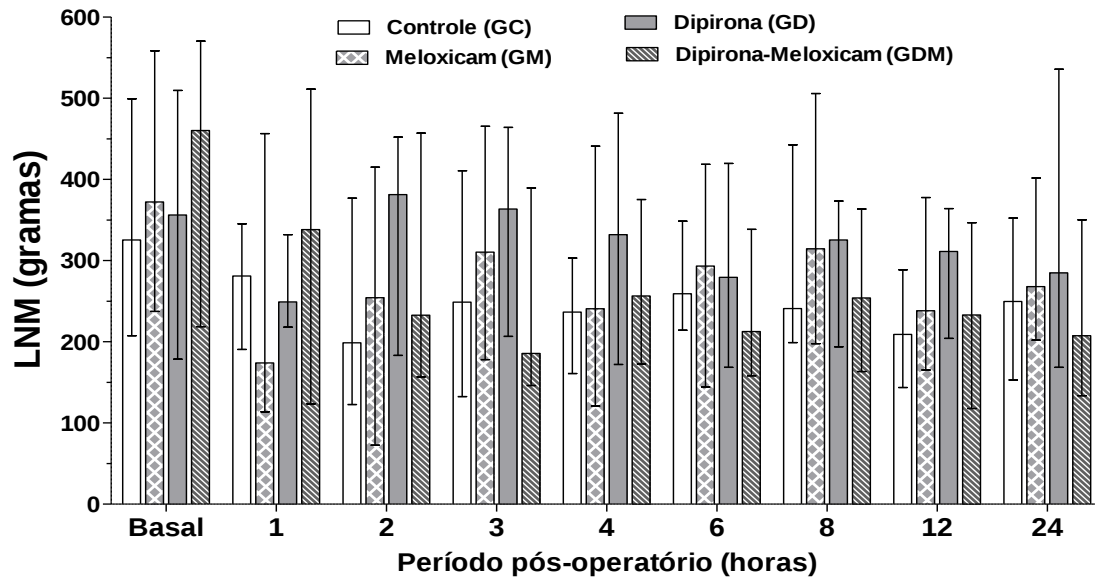


Figura 6. Valores de limiar nociceptivo mecânico (LNM) (mediana, 1º e 3º quartil) observados antes da anestesia (basal) e durante o período pós-operatório em 40 cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia divididas equitativamente em 4 grupos em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo: controle (GC, 0,1 mL/kg de solução fisiológica), meloxicam (GM, 0,2 mg/kg), dipirona (GD, 25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (GDM, 25 e 0,2 mg/kg, respectivamente).

DISCUSSÃO

O uso da dipirona isolada ou associada ao meloxicam, por ter resultado em menor consumo de analgesia suplementar no período pós-operatório, promoveu um controle mais efetivo da dor pós-operatória quando comparado ao grupo controle ou ao uso isolado de meloxicam. Estes resultados são corroborados por relatos em pacientes humanos submetidos a herniorrafia, onde o uso da dipirona foi associado à redução do consumo de morfina no período pós-operatório (73). A porcentagem de animais que não necessitaram de resgate analgésico após dose única de dipirona isolada ou associada ao meloxicam (70 e 60%, respectivamente) não difere substancialmente da porcentagem de pacientes humanos (70% dos indivíduos) que relataram alívio de 50% da dor pós-operatória após receberem dose única deste AINE (72).

Apesar do uso do meloxicam estar associado a uma tendência de aumento na porcentagem de animais que necessitaram de resgate analgésico (70% no GM versus 50% no GC, $P = 0,07$), o número total de intervenções analgésicas (19 no GM versus 17 no GC, $P = 0,74$) não diferiu do grupo controle. Com isso, pode-se considerar que o meloxicam não alterou o consumo de morfina no período pós-operatório. Por outro lado, o uso do meloxicam esteve associado a uma redução no número de respostas exacerbadas durante a avaliação do LNM em relação ao grupo controle, sugerindo que este fármaco foi capaz de reduzir a hiperalgesia primária (aumento da sensibilidade ao redor da ferida cirúrgica). O efeito anti-hiperalgésico do meloxicam não sofreu interferência do uso de morfina no pós-operatório neste grupo, uma vez que o consumo deste opioide não diferiu entre o GM e o GC. Portanto, a redução do número de respostas exacerbadas ao LNM poderia ser atribuída ao efeito anti-inflamatório deste fármaco, apesar do fator de confusão gerado pelo consumo de morfina no período pós-operatório. Por outro lado, o uso da dipirona isolada não reduziu o número de respostas exacerbadas ao LNM. Este resultado pode ser explicado pelo baixo potencial anti-inflamatório deste analgésico quando comparado a outros AINEs (25).

No presente estudo, o meloxicam não reduziu o requerimento de analgesia suplementar quando comparado ao grupo controle. Em outros estudos, a mesma dose de meloxicam foi capaz de promover analgesia pós-operatória superior ao butorfanol (23) ou equivalente ao carprofeno (59). Entretanto, como os estudos citados anteriormente empregaram uma escala unidimensional (escala visual analógica) para a avaliação da dor, estes resultados não podem ser comparados diretamente com os resultados do presente estudo, no qual se empregou uma escala multidimensional validada para a avaliação dor aguda na

espécie canina (34). Enquanto a escala visual analógica depende da experiência do avaliador em interpretar os sinais de dor (35), a EGM é a única escala multidimensional que categoriza e quantifica a relevância de cada expressão clínica de desconforto em termos da contribuição relativa de cada uma destas características para a quantificação da severidade / intensidade da dor (34, 37). Outra vantagem da EGM se deve ao fato do valor numérico absoluto da escala se correlacionar com a intensidade de dor avaliada subjetivamente por indivíduos experientes: em um estudo prévio valores da EGM de aproximadamente 3 (30% do valor máximo da escala), foram associados a intensidade de dor classificada subjetivamente como leve enquanto o valores aproximados de 4,5 foram associados a intensidade de dor moderada (34). Tal característica da EGM pode justificar o emprego de resgate analgésico para valores iguais ou superiores a 3, como empregado no presente estudo, em decorrência deste valor estar associado à transição da dor de intensidade discreta para moderada.

Embora o maior consumo de morfina no grupo meloxicam e no grupo controle possa agir como um fator de confusão por minimizar as diferenças na intensidade da dor entre os grupos, o período de tempo em que a intensidade da dor esteve significativamente aumentada em relação ao valor basal (antes da cirurgia) demonstrou que o uso dos AINEs esteve associado a um melhor controle da dor quando comparado ao grupo controle: os escores de dor da EGM se elevaram em relação aos valores basais por um período mais curto com o uso de dipirona ou meloxicam (1 hora) quando comparado ao grupo controle (4 horas). A ausência de aumento nos escores de dor da EGM no período pós-operatório em relação ao valor basal no GDM sugere que a associação dos AINEs promoveu um controle ainda mais efetivo da dor pós-operatória quando comparado ao uso isolado destes fármacos.

Não houve diferença entre grupos para probabilidade de não receber intervenção analgésica (curva de sobrevivência) ao longo do tempo, mesmo havendo diferença significativa entre a porcentagem de animais resgatados entre grupos (GC versus GD). Este fato se justifica em decorrência do total de 19 animais que receberam analgesia suplemetar, 16 foram resgatados na primeira hora de avaliação, fazendo com que a probabilidade de não receber intervenção analgésica ao longo do tempo não diferisse entre grupos.

O LNM, avaliado com o auxílio do von Frey eletrônico, foi eficaz em determinar o efeito anti-nociceptivo induzido pela morfina na espécie canina (41). Neste contexto, o presente estudo empregou von Frey eletrônico visando avaliar a efetividade dos AINEs (dipirona e meloxicam) em inibir os efeitos hiperalgésicos induzido pela lesão cirúrgica, ou

seja, se os AINEs seriam capazes de prevenir o aumento da sensibilidade dolorosa (diminuição do LNM) causado pela inflamação ao redor da ferida cirúrgica. Os resultados sugerem que a meperidina administrada na medicação pré-anestésica, ou o uso de morfina no período pós-operatório, podem ter limitado a diminuição do LNM (aumento da sensibilidade dolorosa) ao redor da ferida cirúrgica. Entretanto, a observação de diferentes padrões de resposta sugestivos de dor moderada (tentativa de levantar / fugir e choro) e de resposta denotando dor exacerbada (berro e / ou tentativa de morder o avaliador), sugerem que o meloxicam esteve associado a uma redução da hiperalgesia primária por ter diminuído o número total e a porcentagem de animais que apresentaram resposta exacerbada durante as aferições do LNM ao redor da ferida cirúrgica.

Apesar da redução do consumo de morfina ter sido similar entre o grupo dipirona e dipirona-meloxicam, a associação dos AINEs pode estar relacionada a um controle mais efetivo da dor pós-operatória quando comparado ao uso isolado de dipirona. Esta afirmação é fundamentada pelo fato do uso associado dos AINEs ter inibido a elevação dos escores da EGM em relação ao valor basal e ter prevenido totalmente os sinais de dor severa (resposta exacerbada) ao redor da ferida cirúrgica durante a avaliação do LNM.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a dipirona promoveu um controle mais efetivo da dor pós-operatória quando comparado ao meloxicam com base na redução no consumo de analgesia suplementar da dipirona em relação ao grupo controle e ao grupo meloxicam. Por outro lado, o uso do meloxicam esteve associado a uma diminuição da hiperalgesia primária em decorrência da redução no número de respostas exacerbadas ao LNM mensurado ao redor da ferida cirúrgica em relação ao grupo controle. A ausência de respostas exacerbadas durante as avaliações do LNM, associado a inibição da elevação dos escores da EGM no período pós-operatório em relação ao valor pré-operatório, sugerem a existência de benefícios clinicamente relevantes da associação de dipirona com meloxicam para o controle da dor pós-operatória quando comparado ao uso isolado destes AINEs administrados em dose única.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graff J, Arabmotlagh M, Cheung R, Geisslinger G, Harder S. Effects of parecoxib and dipyrrone on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: A double-blind, randomized, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2007;29(3):438-47.
2. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain*. 2012;16(5):676-89.
3. Flôr PB, Yazbek KV, Ida KK, Fantoni DT. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. *Vet Anaesth Analg*. 2013;40(3):316-27.
4. Lascelles BD, McFarland JM, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther*. 2005;6(3):237-51.
5. Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2002;220(12):1818-22.
6. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics - Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*. 2000;30(4):783-804.
7. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*. 1996;37(9):539-45.
8. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LBA, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb Journal*. 1998;12(12):1063-73.

9. Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2004;27(6):479-90.
10. Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, Blais D. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1999;215(8):1105-10.
11. Luna SP, Basílio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res*. 2007;68(3):258-64.
12. Di Mauro FM, Holowaychuk MK. Intravenous administration of desmopressin acetate to reverse acetylsalicylic acid-induced coagulopathy in three dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2013;23(4):455-8.
13. Smith JB, Araki H, Lefer AM. Thromboxane A₂, prostacyclin and aspirin: effects on vascular tone and platelet aggregation. *Circulation*. 1980;62(6 Pt 2):V19-25.
14. Kay-Mugford PA, Benn SJ, LaMarre J, Conlon PD. Cyclooxygenase expression in canine platelets and Madin-Darby canine kidney cells. *Am J Vet Res*. 2000;61(12):1512-6.
15. Jones CJ, Streppa HK, Harmon BG, Budsberg SC. In vivo effects of meloxicam and aspirin on blood, gastric mucosal, and synovial fluid prostanoid synthesis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2002;63(11):1527-31.
16. Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res*. 2000;61(7):802-10.
17. Wooten JG, Blikslager AT, Marks SL, Law JM, Graeber EC, Lascelles BD. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *Am J Vet Res*. 2009;70(10):1243-9.

18. Fresno L, Moll J, Penalba B, Espada Y, Andaluz A, Prandi D, et al. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Veterinary Journal*. 2005;170(1):138-40.
19. Boström IM, Nyman G, Hoppe A, Lord P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. *Vet Anaesth Analg*. 2006;33(1):62-9.
20. Laredo FG, Belda E, Murciano J, Escobar M, Navarro A, Robinson KJ, et al. Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec*. 2004;155(21):667-71.
21. Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *American Journal of Veterinary Research*. 2001;62(6):882-8.
22. Gruet P, Seewald W, King JN. Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2011;72(2):184-93.
23. Caulkett N, Read M, Fowler D, Waldner C. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*. 2003;44(7):565-70.
24. Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2011;38(4):385-93.
25. Tatsuo M, Carvalho WM, Silva CV, Miranda AEG, Ferreira SH, Francischi JN. Analgesic and antiinflammatory effects of dipyrone in rat adjuvant arthritis model. *Inflammation*. 1994;18(4):399-405.

26. Lorenzetti BB, Ferreira SH. Mode of analgesic action of dipyrrone - direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. *European Journal of Pharmacology*. 1985;114(3):375-81.
27. Mazario J, Herrero JF. Antinociceptive effects of metamizol (dipyrrone) in rat single motor units. *Neuroscience Letters*. 1999;274(3):179-82.
28. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(21):13926-31.
29. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al. Dipyrrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *Faseb Journal*. 2007;21(10):2343-51.
30. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrrone. *British Journal of Pharmacology*. 2007;151(4):494-503.
31. Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1999;214(5):651-9.
32. Holton L, Reid J, Scott EM, Pawson P, Nolan A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record*. 2001;148(17):525-31.
33. Morton CM, Reid J, Scott EM, Holton LL, Nolan AM. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2005;66(12):2154-66.
34. Murrell JC, Psatha EP, Scott EM, Reid J, Hellebrekers LJ. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Veterinary Record*. 2008;162(13):405-10.

35. Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;212(1):61-6.
36. Guillot M, Rialland P, Nadeau ME, Del Castillo JR, Gauvin D, Troncy E. Pain induced by a minor medical procedure (bone marrow aspiration) in dogs: comparison of pain scales in a pilot study. *J Vet Intern Med.* 2011;25(5):1050-6.
37. Holton L, Reid J, Scott EM, Pawson P, Nolan A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec.* 2001;148(17):525-31.
38. Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract.* 1998;39(10):469-74.
39. Valadão CAA, Mazzei S, Oleskovicz N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.* 2002;54(4):383-9.
40. Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB. Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth.* 1998;81(5):707-12.
41. KuKanich B, Lascelles BD, Papich MG. Assessment of a von Frey device for evaluation of the antinociceptive effects of morphine and its application in pharmacodynamic modeling of morphine in dogs. *Am J Vet Res.* 2005;66(9):1616-22.
42. Jones CJ, Budsberg SC. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2000;217(5):721-9.
43. Bergh MS, Budsberg SC. The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *J Vet Intern Med.* 2005;19(5):633-43.

44. Stock JL, Shinjo K, Burkhardt J, Roach M, Taniguchi K, Ishikawa T, et al. The prostaglandin E2 EP1 receptor mediates pain perception and regulates blood pressure. *J Clin Invest.* 2001;107(3):325-31.
45. Zhang Y, Shaffer A, Portanova J, Seibert K, Isakson PC. Inhibition of cyclooxygenase-2 rapidly reverses inflammatory hyperalgesia and prostaglandin E2 production. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;283(3):1069-75.
46. Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol.* 2001;64(4):327-63.
47. Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, Barnes CA, Worley PF. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron.* 1993;11(2):371-86.
48. Kaufmann WE, Worley PF, Taylor CV, Bremer M, Isakson PC. Cyclooxygenase-2 expression during rat neocortical development and in Rett syndrome. *Brain Dev.* 1997;19(1):25-34.
49. Lees P, Giraudel J, Landoni MF, Toutain PL. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 2004;27(6):491-502.
50. Jones RD, Baynes RE, Nimitz CT. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 1992;201(3):475-7.
51. Johnson GJ, Leis LA, Dunlop PC. Thromboxane-insensitive dog platelets have impaired activation of phospholipase C due to receptor-linked G protein dysfunction. *J Clin Invest.* 1993;92(5):2469-79.
52. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Grosser T, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science.* 2002;296(5567):539-41.

53. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006;116(1):4-15.
54. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1081-91.
55. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520-8, 2 p following 8.
56. Lorena SERS. Estudo demográfico sobre as condutas de avaliação e tratamento da dor dos médicos veterinários brasileiros no período perioperatório de grandes e pequenos animais: **Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.**; 2010.
57. Kazakos GM, Papazoglou LG, Rallis T, Tsimopoulos G, Adamama-Moraitou K, Tea A. Effects of meloxicam on the haemostatic profile of dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec.* 2005;157(15):444-6.
58. Boston SE, Moens NMM, Kruth SA, Southorn EP. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research.* 2003;64(11):1369-75.
59. Leece EA, Brearley JC, Harding EF. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* 2005;32(4):184-92.

60. Tatari H, Schmidt H, Healy A, Philipp H, Brunnberg L. Efficacy and safety of Meloxicam (Metacam((R))) in controlling perioperative pain in dogs undergoing orthopedic surgery. *Kleintierpraxis*. 2001;46(6):333-42.
61. Budsberg SC, Cross AR, Quandt JE, Pablo LS, Runk AR. Evaluation of intravenous administration of meloxicam for perioperative pain management following stifle joint surgery in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2002;63(11):1557-63.
62. Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*. 2000;41(4):296-300.
63. Peterson KD, Keefe TJ. Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2004;225(7):1056-60.
64. Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;230(4):514-21.
65. Poulsen Nautrup B, Horstermann D. Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of the non-inflammatory non-steroidal agent meloxicam in dogs. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 1999;106(3):94-100.
66. Levy M, Zylberkatz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrrone and its metabolites. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995;28(3):216-34.
67. Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallen J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: A controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesthesia and Analgesia*. 2001;92(2):347-51.
68. Torres LM, Rodriguez MJ, Montero A, Herrera J, Calderon E, Cabrera J, et al. Efficacy and safety of dipyrrone versus tramadol in the management of pain after

hysterectomy: A randomized, double-blind, multicenter study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2001;26(2):118-24.

69. Landwehr S, Kiencke P, Giesecke T, Eggert D, Thumann G, Kampe S. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(10):1569-75.

70. Soltesz S, Gerbershagen MU, Pantke B, Eichler F, Molter G. Parecoxib versus dipyrrone (metamizole) for postoperative pain relief after hysterectomy - A prospective, single-centre, randomized, double-blind trial. *Clinical Drug Investigation*. 2008;28(7):421-8.

71. Dilmen OK, Tunali Y, Cakmakkaya OS, Yentur E, Tutuncu AC, Tureci E, et al. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010;27(5):428-32.

72. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(9).

73. Chaparro LE, Lezcano W, Alvarez HD, Joaqui W. Analgesic Effectiveness of Dipyrrone (Metamizol) for Postoperative Pain after Herniorrhaphy: A Randomized, Double-Blind, Dose-Response Study. *Pain Practice*. 2012;12(2):142-7.

74. Discombe G. Agranulocytosis caused by amidopyrine; an avoidable cause of death. *Br Med J*. 1952;1(4771):1270-3.

75. Huguley CM, Jr. Agranulocytosis induced by dipyrrone, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA*. 1964;189:938-41.

76. Bottiger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. *Br Med J*. 1973;3(5875):339-43.

77. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):265-74.
78. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA*. 1986;256(13):1749-57.
79. Brooks M, Catalfamo J. Buccal mucosa bleeding time is prolonged in canine models of primary hemostatic disorders. *Thromb Haemost*. 1993;70(5):777-80.
80. Mylonakis ME, Kazakos GM, Pardali D, Kostoulas P, Kritsepi-Konstantinou M, Petanides T, et al. Bleeding time in healthy dogs sedated with morphine and medetomidine. *Vet Rec*. 2011;169(18):470.
81. Christopherson PW, Spangler EA, Boudreaux MK. Evaluation and clinical application of platelet function testing in small animal practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2012;42(1):173-88.
82. Sharpe KS, Center SA, Randolph JF, Brooks MB, Warner KL, Stokol T, et al. Influence of treatment with ultralow-dose aspirin on platelet aggregation as measured by whole blood impedance aggregometry and platelet P-selectin expression in clinically normal dogs. *Am J Vet Res*. 2010;71(11):1294-304.
83. Lee BY, Taha S, Trainor FS, Kavner D, McCann WJ. Monitoring heparin therapy with thromboelastography and activated partial thromboplastin time. *World J Surg*. 1980;4(3):323-30.
84. Donahue SM, Otto CM. Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2005;15(1):9-16.
85. Rechner AR. Platelet function testing in clinical diagnostics. *Hamostaseologie*. 2011;31(2):79-87.

86. Shore-Lesserson L. Platelet inhibitors and monitoring platelet function: implications for bleeding. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(1):51-63.
87. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005;365(9458):475-81.
88. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1481-92.
89. White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol.* 2002;89(4):425-30.
90. Kalbantner K, Baumgarten A, Mischke R. Measurement of platelet function in dogs using a novel impedance aggregometer. *Vet J.* 2010;185(2):144-51.
91. Brainard BM, Meredith CP, Callan MB, Budsberg SC, Shofer FS, Driessen B, et al. Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. *American Journal of Veterinary Research.* 2007;68(3):251-7.
92. Conner BJ, Hanel RM, Hansen BD, Motsinger-Reif AA, Asakawa M, Swanson CR. Effects of acepromazine maleate on platelet function assessed by use of adenosine diphosphate activated- and arachidonic acid- activated modified thromboelastography in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2012;73(5):595-601.
93. Johnson GJ, Leis LA, Rao GH, White JG. Arachidonate-induced platelet aggregation in the dog. *Thromb Res.* 1979;14(1):147-54.

94. Jergens AE, Turrentine MA, Kraus KH, Johnson GS. Buccal mucosa bleeding times of healthy dogs and of dogs in various pathologic states, including thrombocytopenia, uremia, and von Willebrand's disease. *Am J Vet Res.* 1987;48(9):1337-42.
95. Sakai M, Watari T, Miura T, Maruyama H, Koie H, Yamaya Y, et al. Effects of DDAVP administered subcutaneously in dogs with aspirin-induced platelet dysfunction and hemostatic impairment due to chronic liver diseases. *J Vet Med Sci.* 2003;65(1):83-6.
96. Schermerhorn T, Barr SC, Stoffregen DA, Koren-Roth Y, Erb HN. Whole-blood platelet aggregation, buccal mucosa bleeding time, and serum cephalothin concentration in dogs receiving a presurgical antibiotic protocol. *Am J Vet Res.* 1994;55(11):1602-7.
97. Stone, E, A. Ovary and Uterus. Third ed. Slatter, D, H, editors. Philadelphia, Pens, USA: Saunders; 2003.

APÊNDICE 1 (Capítulo 1)

Apêndice I.I. Porcentagem de alteração em relação aos valores basais (mediana, 1º e 3º quartil) do tempo para o início da alteração da impedância elétrica (“lag time”) em sangue total induzidas pela adição de colágeno (3,2 ug). As variáveis foram obtidas de 6 cães decorridos após 1, 2, 3, 5 e 8 horas da administração intravenosa de 0,1 mL/kg de solução fisiológica (controle), meloxicam (0,2 mg/kg), dipirona (25 mg/kg), e dipirona–meloxicam (25 mg/kg e 0,2 mg/kg, respectivamente) em um delineamento prospectivo, aleatório e cruzado.

Momentos	TRATAMENTOS			
	controle	meloxicam	dipirona	Dipirona-meloxicam
1	9,6 [1,5;15,3]	19,6 [0,9;45,9]	261,6 [132;316]*	236,5 [155,1;416,7]*
2	0,4 [-11,2;15,7]	14,4 [-0,4;159,3]	94,2 [61,3;185,2]*	97,4 [46,7;213,1]*
3	9,5 [2,1;19]	-6 [-36;26,1]	47,5 [17,5;175,5]	54,3 [27,7;96,3]
5	6,3 [-6,4;208]	21,2 [-3,7;40,6]	11,4 [3,4;48,8]	42,8 [21,1;87,2]
8	14,3 [-8,2;24,8]	21,8 [-5,4;28,7]	2,3 [-18,5;40]	11,1 [6,7;41,3]

*Difere em relação ao grupo controle (teste de Dunn, $P < 0,05$).

Apêndice I.II. Porcentagem de aumento em relação aos valores basais (mediana, 1º e 3º quartil) da área sobre a curva (ASC) das alterações de impedância elétrica em sangue total induzidas pela adição de colágeno (3,2 ug). As variáveis foram obtidas de 6 cães decorridos após 1, 2, 3, 5 e 8 horas da administração intravenosa de 0,1 mL/kg de solução fisiológica (controle), meloxicam (0,2 mg/kg), dipirona (25 mg/kg), e dipirona–meloxicam (25 mg/kg e 0,2 mg/kg, respectivamente) em um delineamento prospectivo, aleatório e cruzado.

Momentos	TRATAMENTOS			
	controle	meloxicam	dipirona	Dipirona-meloxicam
1	-8,7 [-19,1;21,7]	-29,5 [-56;2]	-94 [-99,3;-87]*	-99,3 [-100;-90]*
2	11,8 [-2;32,8]	-1,5 [-49,3;25,1]	-85,6 [-99,8;67,7]*	-84,1 [100;-66,5]*
3	-10,2 [-21;3,4]	-3 [-39;10,8]	-61,6 [-84,2;-30,9]	-68,7 [-78;-53]*
5	0 [-24,1;29,8]	-18 [-40;1,55]	-41,7 [-79;-2,5]	-70 [-76,6;-49,9]*
8	7,3 [-20,8;39,4]	-20,1 [-38,1;5]	-6,9 [-71,8;40,8]	-39,9 [-64;-4,1]

*Difere em relação ao grupo controle ($P < 0,05$)

APÊNDICE (Capítulo 2)

Apêndice II.I. Valores da escala de dor de Glasgow modificada (EGM) (mediana, 1º e 3º quartil) antes da anestesia (basal) e após 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a extubação em 40 cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo, divididas equitativamente em 4 grupos: controle (GC, 0,1 ml/kg de solução fisiológica), meloxicam (GM, 0,2 mg/kg), dipirona (GD, 25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (GDM, 25 e 0,2 mg/kg, respectivamente).

Momentos	GRUPOS			
	GC	GM	GD	GDM
Basal	0,08 [0,08;1,13] C	0,08 [0,08;1,13] B	0,08 [0,08; 0,08] B	0,47 [0,08;1,13] A
M1	2,37 [1,20;3,80] A	3,37 [1,45;3,81] A	1,35 [0,08;2,37] A	1,29 [1,00;3,29] A
M2	1,78[1,00;4,58] AB	2,82 [1,45;3,67] AB	1,03 [0,08;1,45] AB	1,16 [0,08;1,74] A
M3	1,72 [1,20;3,11] AB	1,24[1,13;2,30] AB	1,03[0,08;1,20] AB	1,16[0,08;1,46] A
M4	1,85[1,20;2,37] AB	1,16 [0,08;2,30] AB	0,47[0,08;1,20] AB	0,08[0,08;1,20] A
M6	1,20 [1,20;2,32] ABC	1,16 [0,08;2,50] AB	0,47 [0,08;1,45] AB	1,16 [0,08;1,46] A
M8	1,32 [1,20;2,51] ABC	1,13 [0,08;3,33] AB	0,47 [0,08;1,45] AB	1,20 [0,08;1,28] A
M12	1,32 [1,13;2,25] ABC	1,13 [0,08;1,45] B	0,47 [0,08;1,20] AB	0,60 [0,08;1,45] A
M24	1,16 [0,08;1,20] BC	1,13 [0,08;1,45] B	0,08 [0,08;0,08] B	0,49 [0,08;1,20] A

Letras maiúsculas diferem momentos dentro de grupo ($P < 0,05$).

Apêndice II.II. Valores do limiar nociceptivo mecânico em gramas aferido ao redor da ferida cirúrgica (mediana, 1º e 3º quartil) antes da anestesia (basal) e após 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a extubação em 40 cadelas submetidas à ovariectomia em um estudo prospectivo, aleatório, duplo cego e controlado por placebo, divididas equitativamente em 4 grupos: controle (GC, 0,1 ml/kg de solução fisiológica), meloxicam (GM, 0,2 mg/kg), dipirona (GD, 25 mg/kg) e dipirona-meloxicam (GDM, 25 e 0,2 mg/kg, respectivamente).

Momentos	GRUPOS			
	GC	GM	GD	GDM
Basal	325,4 [219,8;498,3]	372,3 [247,8;545,3]	356,3 [188,2;489,4]	460,3 [246,1;560,2]
M1	281,0 [191,9;336,3]	174,0 [118,6;419,1]	249,3 [224,3;331,3]	338,4 [127,1;509,7]
M2	198,7 [132,7;348,8]	254,3 [73,2;402,4]	381,3 [190,4;443,6]	232,9 [161,2;441,0]
M3	248,9 [138,7;389,7]	310,5 [197,8;442,9]	363,7 [206,9;458,8]	185,8 [148,4;341,4]
M4	236,6 [161,7;251,5]	240,8 [132,6;440,0]	332,1 [176,1;465,6]	256,7 [173,0;365,3]
M6	259,4 [218,6;318,6]	293,3 [167,0;370,3]	279,4 [171,9;392,2]	212,7 [158,3;323,6]
M8	241,0 [212,5;434,6]	314,5 [208,1;505,1]	325,6 [196,4;369,0]	254,0 [169,2;345,0]
M12	209,0 [149,3;251,1]	238,3 [176,7;331,5]	311,4 [210,2;347,5]	233,0 [118,1;322,1]
M 24	249,7 [156,4;330,4]	268,0 [211,3;371,1]	284,8 [172,3;535,5]	207,6 [133,6;311,2]