

Ministério da Saúde

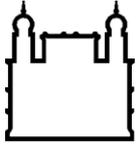
**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular**

***FABIO OTERO ASCOLI***

**ESTUDO COMPARATIVO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA UTILIZANDO  
OPIÓIDES E ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS EM CÃES  
SUBMETIDOS À OVARISSALPINGO-HISTERECTOMIA**

**RIO DE JANEIRO**  
**2009**



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular**

***FABIO OTERO ASCOLI***

**ESTUDO COMPARATIVO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA UTILIZANDO  
OPIÓIDES E ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS EM CÃES  
SUBMETIDOS À OVARISSALPINGO-HISTERECTOMIA**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Hugo Caire de Castro Faria Neto**

**Aprovada em: 13 / 04 / 2009**

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dr. Hugo Caire de Castro Faria Neto**

**Prof. Dr. Rita leal Paixão**

**Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza**

**Prof. Dr. Elisabeth Marostica**

**Prof. Dr. Valber da Silva Frutuoso**

Rio de Janeiro, 13 de abril de 2009

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

A815

Ascoli, Fabio Otero.

Estudo comparativo da analgesia pós-operatória utilizando opióides e antiinflamatórios não-esteroidais em cães submetidos à ovariosalpingo-histerectomia / Fabio Otero Ascoli – Rio de Janeiro, 2009.

xv, 98 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, 2009.

Bibliografia: f. 72-87

1. Analgesia pós-operatória. 2. Cães. 3. Ovariosalpingo-histerectomia. 4. IL-6. 5. PGE<sub>2</sub>. 6. Nitrito. 7. Morfina. 8. Cetoprofeno I. Título.

CDD 636.0895783

## **Dedicatória**

Aos animais, os maiores incentivadores pela busca no aprimoramento da minha vida profissional, especialmente à minha eterna filha canina Nala (*in memorian*), pelos maravilhosos momentos de convívio e, sem dúvida, foi a maior responsável para continuar me dedicando a estudos com dor em animais, especialmente em cães.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha esposa Micheli da Silva Ferreira, que é a minha grande parceira nesta vida, e sem ela não conseguiria atravessar esta etapa tão conturbada da minha vida. E por ter participado ativamente de todos os momentos da elaboração deste trabalho. Sou um grande privilegiado de ter esta especial mulher ao meu lado. Muito obrigado por você ser minha esposa!

À minha família, que me faz cada vez mais forte no caminho da vida. Hoje eu sou quem sou graças à família maravilhosa que possuo. Em especial aos meus pais que sempre fizeram questão de me proporcionar uma vida especial. Só cheguei aqui graças a vocês!

Ao meu irmão por todos os momentos de lazer e conversa durante estes quatro anos, e minha irmã, por ser exemplo de dedicação profissional.

Aos meus sobrinhos, por estarem sempre me proporcionando momentos de total esquecimento das realidades da vida adulta e, desta forma, relembrando a pureza e a beleza da vida, com momentos de puro relaxamento.

Ao meu eterno orientador Firmino Mársico Filho (in memoriam), um dos grandes responsáveis pela minha trajetória na pesquisa. Foi o grande mestre que me ensinou lições para o resto da minha vida e com quem aprendi a amar e a conhecer melhor o meio universitário e, principalmente, a Universidade Federal Fluminense.

Ao meu orientador Hugo Caire de Castro Faria Neto, por ter acreditado no meu potencial e ter me apoiado nos momentos difíceis desta trajetória. Com certeza serei sempre muito grato por ter me proporcionado esta oportunidade de crescer profissionalmente e pessoalmente.

Ao meu grande e eterno parceiro da pesquisa e da vida, João Henrique Neves Soares, por estar ao meu lado nos momentos bons e ruins ultrapassando todos os desafios. E saber que sempre estará ao meu lado, longe ou perto, me traz uma sensação de tranquilidade para enfrentar qualquer desafio.

À prof. Rita Leal Paixão, por ter participado ativamente e apoiado direta e indiretamente em todos as etapas deste projeto, principalmente nos momentos difíceis. Com

certeza sem este apoio não seria possível realizar este trabalho. Eu tenho o privilégio e o grande prazer de participar do grupo de pesquisa dela.

À minha amiga Daniele Alexandre Lourenço de Aquino, por ter participado e ajudado muito na realização deste puxado trabalho, pelos momentos difíceis que passamos e superamos juntos e pelos muitos momentos de lazer.

Ao meu amigo Mark Dilair Rabelo Rodrigues, por ter sido outra importante pessoa na execução deste trabalho e por ter passado junto nos momentos difíceis e bons deste projeto.

À minha amiga Tatiana Henriques Ferreira, por ter me incentivado e apoiado em alguns dos momentos mais difíceis deste trabalho, especialmente à sua dedicação nas primeiras fases das cirurgias, pois infelizmente não pôde estar presente em todo o projeto. Sem dúvida foi uma maiores estimuladoras a pensar que valia a pena continuar.

À minha amiga Alice Gress, por ter sido de extrema importância na segunda fase da realização das cirurgias e por compartilhar muitos momentos de trabalho e alegria. Sem dúvida ela é uma das pessoas responsáveis por me ajudar, animar e lembrar que eu não estou sozinho, principalmente no Laboratório de Pesquisa Animal.

Ao meu grande amigo Guilherme, que me salvou com a estatística no momento que eu não sabia a quem recorrer. Apesar de distante, me deu todo suporte nos momentos que precisei. É nessas horas que percebemos o quanto vale amizade assim. Muito obrigado por tudo!

Ao meu amigo e irmão de consideração Luis Felipe Calvão, por estar sempre do meu lado cuidando, protegendo e compartilhando momentos agradáveis. E por ser meu maior incentivador na procura de uma vida saudável.

À minha amiga Letícia Osório, por ter participado e ajudado na fase de execução dos procedimentos cirúrgicos.

Ao Dr. Fernando Augusto Bozza, por ter sido o responsável em me apresentar o Laboratório de Imunofarmacologia e o meu orientador.

Ao meu amigo e ex-diretor da Faculdade de Veterinária Sérgio Carmona de São Clemente, por ter dado apoio político durante a execução das cirurgias no Laboratório de Pesquisa Animal. E também pelos muitos momentos de lazer que passamos juntos.

À prof<sup>a</sup> Mônica, por todos os momentos de lazer e descontração que passamos nestes últimos anos.

À prof<sup>a</sup>. Nádia Almonsny, por toda ajuda prestada como coordenadora da Pós-graduação do programa de Clínica e Reprodução Animal da UFF. Sem este apoio não seria possível realizar este trabalho.

Ao meu amigo prof. Antônio Filipe Braga da Fonseca, por toda força e oportunidade que tem me fornecido na área acadêmica, me incentivando cada vez mais a sonhar com a docência. E por todos os momentos de lazer e diversão que passamos nesses últimos 4 anos.

Ao prof. Antônio Cláudio de Nóbrega, por ser um dos meus maiores exemplos de profissionalismo na UFF e por sempre estar a disposição em me ajudar.

A todos da UFF que me ajudaram de alguma forma na realização deste projeto.

À minha cunhada Alessandra e aos amigos Lídia e Fabio, João Matheus por todas as conversas e momentos de lazer que vivenciamos juntos.

Aos meus amigos Sandro Mesquita, Marcelo Miranda e Miguelito pela amizade e companheirismo em muitos momentos de lazer e pura descontração, e por estarem presente na minha vida de forma positiva sempre apoiando e trazendo energia boa.

A todos meus amigos do Bairro de Fátima e Itaipu, Marcinho, Gustavo, Marcelo, Fredinho, Rafa, Débora, Ramon, Mario, Cris, Carlinhos, Rui e outros, por todos os momentos de alegria e puro esquecimento dos compromissos que passamos nestes quatro anos.

Às minhas filhas caninas, Tica e Leka, por todos os momentos de companhia durante toda fase da elaboração da escrita. Pelos momentos de lazer e pela energia positiva que trazem para minha vida e meu lar. Minhas eternas companheiras!

À minha fonoaudióloga Márcia, por ser responsável pela minha evolução interior e na minha reorganização interna.

À minha amiga Maria Tereza, por todas as conversas e por ser uma das grandes responsáveis por eu me conhecer melhor hoje, influenciando nas minhas atitudes como ser humano.

À Rachel Novaes, Patrícia Pacheco e Edson por terem me ajudado nas avaliações das diferentes substâncias.

À Fundação Oswaldo Cruz, por ter me fornecido apoio financeiro durante estes quatro anos, o que foi determinante na minha produtividade científica.

À coordenação da Pós-graduação de Biologia Celular e Molecular e ao coordenador Milton Osório Moraes, por terem me ajudado e apoiado na elaboração deste projeto.

## SUMÁRIO

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES, p. x**

**LISTA DE TABELAS, p. xi**

**LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS, p. xii**

**RESUMO, p. xiv**

**ABSTRACT, p. xv**

**1 INTRODUÇÃO, p. 01**

**2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA, p. 03**

2.1 DOR AGUDA, p. 03

2.2 AVALIAÇÃO DA DOR, p. 06

2.3 ANALGÉSICOS. p. 11

**2.3.1 Opióides, p.13**

2.3.1.1 Sulfato de morfina, p. 15

**2.3.2 Antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), p. 16**

2.3.2.1 Cetoprofeno, p. 19

2.4 SUBSTÂNCIAS PRÓ-INFLAMTÓRIAS (BIOMARCADORES), p. 20

**2.4.1 Citocinas, p. 21**

**2.4.2 Prostaglandinas, p. 24**

**2.4.3 Nitrito, p. 25**

**3 OBJETIVOS, p. 28**

3.1 OBJETIVOS GERAIS, p. 28

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS, p. 28

**4 MATERIAL E MÉTODOS, p. 29**

4.1 ANIMAIS, p. 29

4.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS, p.30

4.3 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO, p. 31

4.4 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO, p. 33

4.5 CATETERIZAÇÃO DA VEIA JUGULAR, p. 33

4.6 PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO, p. 33

4.7 AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA, p. 34

**4.7.1 Escala Analógica Visual (EAV), p. 34**

**4.7.2 Escala da Universidade de Melbourne, p.34**

**4.7.3 Forma abreviada da escala de dor multidimensional de Glasgow, p.37**

**4.7.4 Escala de Melbourne + Glasgow, p. 39**

**4.8 MENSURAÇÃO DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS, p. 41**

**4.8.1 Dosagem de nitrito, p. 41**

**4.8.2 Dosagem de prostaglandina E<sub>2</sub>, p. 41**

**4.8.3 Dosagem de citocinas, p.42**

**4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA, P.42**

**5 RESULTADOS, p. 43**

**6 DISCUSSÃO, p. 59**

**7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES, p. 70**

**8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS, p. 72**

**9 APÊNDICES, p. 88**

**9.1 FICHA DE CADASTRO PARA CASTRAÇÃO DE CADELAS, p. 89**

**9.2 FICHA TRANS-OPERATÓRIA, p.90**

**9.3 VALORES DE MEDIANA E QUARTIL DOS BIOMARCADORES, p. 91**

**9.4 VALORES DE MEDIANA E QUARTIL DAS ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE DOR,  
p. 92**

**10 ANEXOS, p. 94**

**10.1 ESCALA DE MELBOURNE, p. 95**

**10.2 ESCALA DE GLASGOW, p. 96**

**10.3 ESCALA DE MELBOURNE + GLASGOW, p. 97**

**10.4 ESCALA ANALÓGICA VISUAL, 98**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Fig. 1 Esquema ilustrativo das vias inibitórias descendentes do SNC.
- Fig. 2 Afinidade dos opióides aos diferentes receptores.
- Fig. 3 Mecanismo de ação simplificado dos AINEs convencionais e funções das prostaglandinas.
- Fig. 4 Pontuações de dor dos animais dos grupos Ca (n=9) M<sub>Ca</sub> (n=7), M<sub>Ct</sub> (n=8) e M<sub>t</sub> (n=8) na escala de Melbourne , na sexta hora de avaliação. Letras iguais representam diferença significativa entre os grupos. A linha vermelha representa a pontuação que significa dor nesta escala.
- Fig. 5 Pontuações de dor dos animais dos grupos Ct, Ca, M<sub>Ca</sub>, M<sub>Ct</sub> e M<sub>t</sub> na escala de Glasgow, na primeira hora de avaliação. Letras iguais representam diferença significativa entre os grupos. A linha vermelha representa a pontuação que significa dor nesta escala.
- Fig. 6 Pontuações de dor dos animais dos grupos Ct, Ca, M<sub>Ca</sub>, M<sub>a</sub>, M<sub>Ct</sub> e M<sub>t</sub> na escala de Glasgow, na segunda hora de avaliação. Letras iguais representam diferença significativa entre os grupos. A linha vermelha representa a pontuação que significa dor nesta escala.
- Fig. 7 Pontuações de dor dos animais dos grupos Ct, Ca, M<sub>Ct</sub> e, M<sub>a</sub> na escala de Melbourne + Glasgow, na segunda hora de avaliação. Letras iguais representam diferença significativa entre os grupos. A linha vermelha representa a pontuação que significa dor nesta escala.
- Fig. 8 Mediana e quartis dos valores de PGE<sub>2</sub> (ng/ml) mensurados no plasma nos tempos 0, 6, 12, 24 e 48 horas do período pós-operatório, dos grupos M<sub>a</sub>, M<sub>t</sub>, Ca e Ct.
- Fig. 9 Mediana e quartis dos valores de IL-6 (ng/ml) mensurada no plasma nos tempos 0, 6, 12, 24 e 48 horas do período pós-operatório, dos grupos M<sub>a</sub>, M<sub>t</sub>, Ca, Ct, M<sub>Ca</sub> e M<sub>Ct</sub>.
- Fig. 10 Mediana e quartis dos valores de nitrito ( $\mu$ M) mensurado no plasma nos tempos 0, 6, 12, 24 e 48 horas do período pós-operatório, dos grupos M<sub>a</sub>, M<sub>t</sub>, Ca, Ct, M<sub>Ca</sub> e M<sub>Ct</sub>.

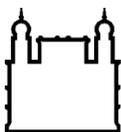
## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 - Grupos e respectivos protocolos analgésicos utilizados nas cirurgias de OSH
- TABELA 2 - Peso, idade, tempo de cirurgia (TC), tempo de anestesia (TA) e tempo de extubação (TE) de cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia, dos grupos Ma, Mt, Ca, Ct, MCa e MCt (média  $\pm$  desvio padrão)
- TABELA 3 - Grupos que apresentaram diferença estatística na escala de Melbourne na sexta hora, na escala de Glasgow nas primeira e segunda horas e na escala de Melbourne + Glasgow na segunda hora.
- TABELA 4 - Distribuição de frequência dos resultados de dor de acordo com as escalas de Melbourne, Analógica visual, Melbourne+Glasgow e Glasgow de todos os grupos
- TABELA 5 - Número de animais e os horários em que ocorreram o resgate analgésico nos grupos Mt, Ca e MCt
- TABELA 6 - Análise de correlação entre as escalas de Melbourne, Analógica visual, Melbourne+Glasgow e Glasgow.
- TABELA 7 - Grupos que apresentaram diferença estatística nas substâncias IL-6, PGE<sub>2</sub> e nitrito
- TABELA 8 - Distribuição das medianas de acordo com os tratamentos e tempo de avaliação dos níveis séricos de nitrito.
- TABELA 9 - Correlação de Spearman entre IL-6, PGE<sub>2</sub> e nitrito

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACU	acesso a cérvix do útero
AINEs	antiinflamatórios não-esteróides
ALT	alanina amino-transferase
ANOVA	análise de variância
AMPc	AMP cíclico
APD	acesso ao pedículo direito
APE	acesso ao pedículo esquerdo
Ca	cetoprofeno antes da cirurgia
CAM	concentração alveolar mínima
Ct	cetoprofeno no trans-operatório
COX	ciclooxigenase
EDTA	ácido etilendiamino tetracético
EIA	ensaio imunoenzimático
ETCO <sub>2</sub>	pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração
FOA	Fabio Otero Ascoli
IASP	“International Association for the Study of Pain “
IL	interleucina
IM	intramuscular
IV	intravenosa
Ma	morfina antes da cirurgia
MCa	morfina e cetoprofeno antes da cirurgia
MCt	morfina e cetoprofeno no trans-operatório
MPA	Medicação pré-anestésica
Mt	morfina no trans-operatório
NMDA	N-metil-D-aspartato
NOS	Óxido nítrico sintase
OSH	ovariossalpingo-histerectomia
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
rpm	rotações por minuto
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral-alfa
Kg	quilograma
mg.kg <sup>-1</sup>	miligrama por quilograma

ml/kg/min	miligrama por quilograma por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
m <sup>2</sup>	metro quadrado
μ	mu
μL	microlitro
μM	micromol
κ	kapa
δ	delta



## INSTITUTO OSWALDO CRUZ

### ESTUDO COMPARATIVO DA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA UTILIZANDO OPIOÍDES E ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS EM CÃES SUBMETIDOS À OVARIOSALPINGO-HISTERECTOMIA

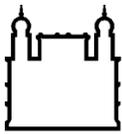
#### RESUMO

#### TESE DE DOUTORADO

Fabio Otero Ascoli

Nos últimos anos, aumentaram as discussões sobre o bem-estar dos animais e os debates sobre a importância do controle da dor, principalmente a dor pós-operatória. Apesar do aumento nas pesquisas clínicas em animais relacionadas à avaliação da dor pós-operatória, ainda é escasso o número de ferramentas eficientes de avaliação. Não existem estudos em animais submetidos a cirurgias comparando diferentes escalas de avaliação de dor e correlacionando-as com a quantidade de mediadores pró-inflamatórios presente no plasma. Por isso, este estudo objetivou o pioneirismo na comparação da analgesia pós-operatória em grupos de cães tratados com morfina, cetoprofeno e morfina + cetoprofeno antes ou durante a ovariosalpingo-histerectomia através da relação entre a quantidade plasmática de  $PGE_2$ , IL-6 e nitrito com a dor pós-operatória avaliada com quatro escalas de avaliação de dor. Foram utilizadas 48 cadelas, hípidas, com peso compreendido entre 5 e 28 kg e idade entre 12 e 54 meses. Em todos os cães a medicação pré-anestésica foi realizada com acepromazina ( $0,02 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IM}$ ) 30 minutos antes da indução anestésica, a qual foi realizada com tiopental sódico ( $10 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ ). Após a intubação endotraqueal, a anestesia foi mantida com 1,3% de halotano (1,5 CAM). Os animais foram divididos de forma randomizada em seis tratamentos analgésicos: Ma - morfina antes da cirurgia, Mt - morfina durante a cirurgia, Ca - cetoprofeno antes da cirurgia, Ct - cetoprofeno durante a cirurgia, MCa - morfina + cetoprofeno antes da cirurgia e MCt - morfina + cetoprofeno durante a cirurgia. Os animais foram avaliados utilizando as escalas: Analógica Visual, Melbourne, Glasgow e Melbourne + Glasgow durante 48 horas. Também foi coletado sangue nos tempos 0, 6, 12, 24 e 48 horas para a mensuração de  $PGE_2$ , IL-6 e nitrito. Os resultados mostraram que os grupos Ca e Ct apresentaram menores pontuações durante as 48 horas, e em todos os grupos as pontuações foram mais altas nas primeiras horas, principalmente nos grupos da morfina. Apenas quatro animais necessitaram de complemento analgésico nas primeiras 8 horas da avaliação: dois do grupo Mt, um do Ca e um do MCt. Dentre as escalas utilizadas, a escala de Glasgow demonstrou ser a mais sensível para identificar dor em cães, pois diferenciou um maior número de tratamentos e identificou um maior número de momentos de dor. A concentração plasmática de  $PGE_2$  demonstrou uma tendência de correlação com o tratamento analgésico utilizado, pois os grupos que receberam cetoprofeno apresentaram redução da  $PGE_2$ , enquanto os grupos que receberam morfina apresentaram um aumento desta substância durante as 48 horas. Através dos resultados obtidos, podemos concluir que cetoprofeno é o melhor tratamento analgésico na cirurgia de OSH de cadelas, e que a escala de Glasgow é a escala multidimensional mais sensível para identificar dor pós-operatória neste tipo procedimento. Além disso, a mensuração plasmática de  $PGE_2$  demonstrou ser influenciada pelo protocolo, o que sugere que as mensurações dos mediadores pró-inflamatórios no plasma são possíveis ferramentas na avaliação de protocolos analgésicos na dor pós-operatória de animais.

**Palavras-chave:** analgesia pós-operatória, cães, ovariosalpingo-histerectomia, IL-6,  $PGE_2$ , nitrito, morfina e cetoprofeno.

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ****COMPARATIVE STUDY OF THE POSTOPERATIVE ANALGESIA WITH OPIOID AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY IN DOGS SUBMITTED TO OVARIOHYSTERECTOMY****ABSTRACT****Fabio Otero Ascoli**

In recent years, the discussion on the animal's well-being and the importance of pain control has increased, mainly postoperative. Although there was an increase in clinical research related to postoperative pain assessment in animals, the number of efficient tools for this purpose is lacking. There are no studies in veterinary surgeries comparing different scales of pain evaluation and correlating them with the amount of proinflammatory mediators present in the plasma. The aim of this study was to compare the postoperative analgesia with ketoprofen, morphine and morphine + ketoprofen during or before ovariohysterectomy in dogs and to look for a potential relation between serum PGE<sub>2</sub>, IL-6 and nitrite concentration and the assessment of pain with different clinical scales. Forty-eight healthy bitches, aging between 12 and 72 months old and weighing between 5 and 25 kg were used in this study. In all dogs, the premedication was done with acepromazine (0,02mg.kg<sup>-1</sup> IM) 30 minutes before the anesthetic induction, which was performed with thiopental (10mg.kg<sup>-1</sup> IV). After endotracheal intubation, the anesthesia was maintained with 1,3% of halothane (1,5 MAC). Dogs were randomly assigned to 1 of 6 treatment groups: Mb – morphine before surgery, Md – morphine during surgery, Kb - ketoprofen before surgery, Kd – ketoprofen during surgery, MKb – morphine + ketoprofen before surgery and MKd - morphine + ketoprofen during surgery. All dogs were evaluated with the following pain scales: Visual Analog, Melbourne, Glasgow and Melbourne + Glasgow. Blood samples were collected before, 6, 12, 24 and 48 hours following surgery to determine plasma levels of PGE<sub>2</sub>, IL-6 and nitrite. The results showed that the groups Kb and Kd presented lower pain scores during the 48 hours, and in all groups the scores were higher in the first hours, mainly in morphine groups. Only four animals received rescue analgesia, including two dogs in Md, one dog in Kb and one dog in MKd. The Glasgow scale demonstrated to be most sensitive in identifying pain in dogs, because it could perform a better differentiation among the groups studied and higher number of pain moments. The serum concentration of PGE<sub>2</sub> showed a trend correlation with the analgesic treatment. The groups that received ketoprofen presented a reduction of PGE<sub>2</sub> levels while the groups that received morphine presented an increase of this substance during the 48 hours. Through these results, we can conclude that the groups that received only ketoprofen after or before the surgery provided better analgesia in dogs submitted to OSH of dogs, and that the scale of Glasgow was more sensible identifying postoperative pain in this type procedure. Moreover, the PGE<sub>2</sub> demonstrated to be influenced by the analgesic protocol, what suggests that the measurement of proinflammatory mediators in plasma can be a possible tool evaluating analgesic protocols in postoperative pain of animals.

**Key-words:** postoperative analgesia, dog, ovariohysterectomy, PGE<sub>2</sub>, IL-6, nitrite morphine and ketoprofen.

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os médicos veterinários e seus clientes passaram a se preocupar com a dor e seus efeitos adversos que interferem na qualidade de vida dos animais (HELLYER, 1999a). Em função disto, houve uma evolução gradual nas atitudes dos novos veterinários, que passaram a utilizar mais analgésicos nos pacientes, principalmente na dor pós-operatória (DOHOO e DOHOO, 1996, CAPNER e cols., 1999, LASCELLES e cols., 1999), embora o uso ainda seja relativamente baixo (FLECKNELL, 2008).

Atualmente, outro importante tema discutido na medicina veterinária é a ética e sua aplicação. A maior parte desta discussão está relacionada à responsabilidade do médico veterinário no tratamento da dor e do estresse no paciente (LIVINGSTON, 2002), o que contribui para o aumento dos estudos de investigação nesta área.

Segundo Gaynor (1999), a dor exerce um papel de extrema importância na preservação da vida, porém respostas exacerbadas podem causar morbidade e mortalidade.

As respostas endócrinas, metabólicas e inflamatórias após cirurgia são compostas por uma variedade de mudanças fisiológicas interligadas, denominadas resposta ao estresse cirúrgico (KEHLET, 1989). Trata-se de uma adaptação evolucionária que tem como objetivo melhorar as chances de sobrevivência do animal no período pós-injúria. Entretanto, sua persistência no ambiente clínico é deletéria, causando um efeito direto na morbidade dos pacientes (KEHLET e WILMORE, 2002). Devido a isto, a atenuação da resposta ao estresse é um importante componente nas estratégias do controle da dor (LAMONT e cols., 2000).

Clinicamente, a dor aguda manifesta-se em resposta ao trauma e ao processo inflamatório. Como exemplo principal, a dor pós-operatória, já que todo procedimento cirúrgico promove algum grau de dor que, em seres humanos, prejudica a sua recuperação (KEHLET e HOLTE, 2001).

Uma das cirurgias mais comuns na medicina veterinária é a ovariossalpingo-histerectomia (OSH) que, em muitos casos, é realizada eletivamente em animais saudáveis, previamente livres de dor. Sendo assim, toda dor pós-operatória é atribuída à cirurgia, tornando-a um bom modelo para investigação da analgesia pós-operatória (SLINGSBY e cols., 2006). No controle da dor, é importante reconhecer que a pós-operatória varia de acordo com os procedimentos cirúrgicos, que podem ser classificados em: sem dor, com dor mínima, moderada e máxima. No caso da OSH, classificada como um procedimento de dor moderada, é prevista a utilização de analgésico.

Em animais, o método mais adequado para o reconhecimento da dor é a observação do comportamento (HANSEN, 1997). Na medicina veterinária, os métodos utilizados para

mensurar dor em animais domésticos ficavam restritos, principalmente, ao uso de escalas unidimensionais, não suficientemente confiáveis no cenário clínico (HOLTON, 1998). Todavia, atualmente, já existem escalas multidimensionais, que têm demonstrado maior sensibilidade e menor variabilidade entre os diferentes avaliadores que as utilizam (FIRTH e HALDANE, 1999).

Os fármacos mais usados para alívio da dor em animais são os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) e os opióides (PAPICH, 1997). Dos AINEs, o cetoprofeno é um dos mais utilizados pela facilidade de disponibilidade, eficiência e custo mais acessível (MATHEWS, 2002). Dentre os opióides, a morfina continua sendo o modelo de comparação para os novos analgésicos (JAFFE e MARTIN, 1990) sendo ainda bastante utilizada na rotina de trabalho do anestesiológico veterinário.

Hoje existem diferentes técnicas de utilização destes fármacos analgésicos, dentre as quais se destaca a analgesia multimodal. Consiste ela em uma analgesia efetiva, através dos efeitos aditivos ou sinérgicos entre diferentes analgésicos reduzindo, assim, os efeitos colaterais e as doses dos mesmos. Outra técnica que tem sido utilizada é a analgesia preemptiva, que consiste na administração do analgésico antes do início da cirurgia, minimizando as alterações no sistema nervoso provocados pelos estímulos nociceptivos (HELLYER e cols., 2007).

Além do uso de escalas para avaliar a dor, a mensuração de substâncias produzidas pelo organismo no momento em que ela se apresenta é uma alternativa objetiva, já utilizada na medicina humana. Estudos demonstram a existência de uma correlação entre o aumento de algumas substâncias no plasma, como prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e interleucina-6 (IL-6) e a intensidade do trauma cirúrgico (BUVANENDRAN e cols., 2006), o que não é estudado na veterinária. Outra substância plasmática, que alguns estudos sugerem estar correlacionada com a dor, é o nitrito, cujos níveis são influenciados pelo protocolo analgésico (CHEN e cols., 2008).

Embora existam poucos estudos dos diferentes aspectos da dor pós-operatória, estes são ainda escassos em animais utilizando as técnicas de analgesia multimodal e preemptiva, assim como os que estabelecem comparações entre diferentes escalas de avaliação e, principalmente, os que associam respostas clínicas com respostas moleculares.

Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar a analgesia pós-operatória em grupos de cães tratados com morfina, cetoprofeno e morfina + cetoprofeno antes ou após a OSH através da relação entre a quantidade plasmática de PGE<sub>2</sub>, IL-6 e nitrito com a avaliação clínica da dor pós-operatória.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOR AGUDA

A dor é uma experiência subjetiva, o que dificulta a sua definição (LIVINGSTON, 2002). Entretanto, a Associação Internacional de Estudo da Dor (“International Association for the Study of Pain” - IASP) definiu-a como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada à destruição tecidual real ou potencial (IASP, 1979; ACVA, 1998).

A dor aguda é o resultado de eventos abruptos e relativamente breves como trauma, cirurgia ou infecção, sendo aliviada com o uso de analgésicos (HELLYER, 2007), sendo o exemplo mais comum a dor pós-operatória (LAMONT, 2000).

Na prática da anestesia, a prevenção e o controle da dor são fatores centrais e, para isto, é necessário o conhecimento dos processos fisiológicos da percepção da dor. É impor . Um apropriado controle da dor não é só parte do plano anestésico mas sim um componente fundamental para a boa prática médica (HELLYER e cols., 2007).

O efetivo controle da dor é necessário não só por motivos éticos mas, também, por modificar a resposta à lesão, já que a dor provoca diversas mudanças fisiológicas, tais como catabolismo, aumento da atividade simpática, imunossupressão e outros efeitos adversos (KEHLET e DAHL, 2003). Além destas respostas, o diencéfalo e o córtex contribuem para a ocorrência de alterações comportamentais, como o medo, a ansiedade e a agressividade (HELLYER e cols., 2007).

Estas alterações fisiológicas da dor e da lesão são os resultados da ativação do sistema nervoso periférico e central (WOOLF, 1989; KEHLET, 1997). A resposta ao estresse, provocada pela lesão, inclui uma resposta metabólica sistêmica. Isto se dá em decorrência da liberação dos hormônios neuroendócrinos e de citocinas no local da lesão, com potencial extravasamento sistêmico, determinando alterações em todos os órgãos. A dor do estímulo cirúrgico ativa os nervos eferentes simpáticos, aumentando a pressão arterial, a frequência e a contratilidade cardíaca, reduzindo a motilidade gastrointestinal e prejudicando a função respiratória. A resposta ao estresse também contribui para a supressão das funções imunes celular e humoral (LIU e cols., 1995).

Os efeitos da lesão tecidual e subsequente resposta inflamatória promovem a dor pós-operatória e são determinantes críticos no estado funcional do sistema nervoso sensorial. A dor ocorre mesmo após o estímulo transitório da incisão do cirurgião ter cessado.

Conseqüentemente, a fisiologia da dor e da nocicepção devem ser examinadas observando-se os componentes da lesão e da inflamação relevantes no controle da dor aguda (RICE, 1998).

O estímulo nociceptivo ativa os receptores especializados de alto limiar, denominados nociceptores, gerando impulsos nas fibras aferentes A-delta e C, responsáveis por carrear a dor até o corno dorsal da medula (DeLEO, 2006).

De maneira simples, a via da dor pode ser considerada como um grupo de três neurônios que levam o estímulo nociceptivo até o córtex: neurônios de primeira ordem, originados na periferia (nociceptores) e se projetando para o cordão medular (corno dorsal); neurônios de segunda ordem, que ascendem o cordão medular e terminam em diferentes localidades (bulbo, ponte, mesencéfalo, tálamo e hipotálamo) e os de terceira ordem, que se projetam para o córtex cerebral, onde ocorre a percepção da dor (LAMONT e cols., 2000; LAMONT, 2002; DeLEO, 2006). A atividade das vias nociceptivas é altamente influenciada pela vias antinociceptivas (vias descendentes). O mesencéfalo e o bulbo possuem vários núcleos que modulam a transmissão de nocicepção, destacando-se, dentre eles a substância cinzenta periaquedutal e o núcleo magno da Rafe (HELLYER e cols., 2007).

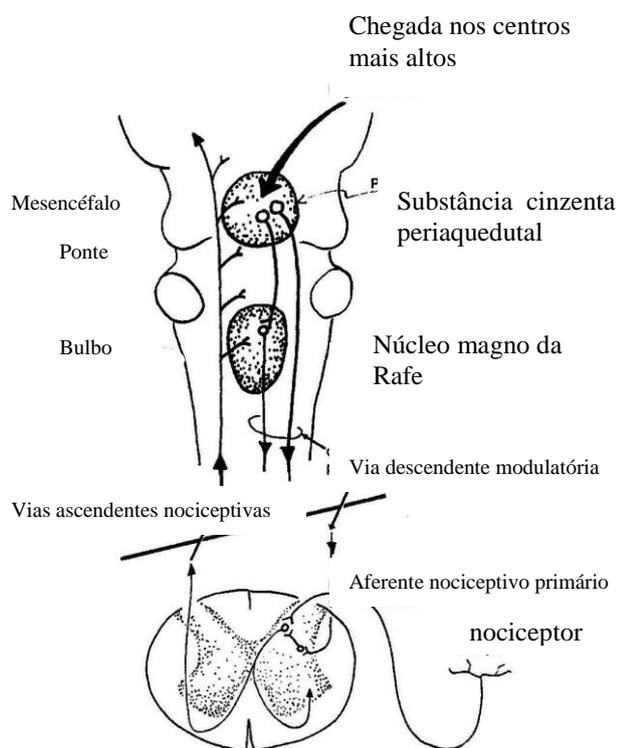


Figura 1- Esquema ilustrativo das vias inibitórias descendentes do SNC

Adaptado de Hellyer, PW, Robertson, SA.; Fails, AD. Pain and its Management. In: Lumb & Jones` Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4ª ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 997 – 1008.

Podemos observar dois tipos distintos de dor: a fisiológica, resultante de intenso estímulo doloroso que ativa os nociceptores de alto limiar em circunstâncias normais e a que advém de um estímulo de baixa intensidade, ou inócuo, em situações clínicas, podendo ser denominada dor patológica (WOOLF, 1987 e 1989).

A dor fisiológica é altamente localizada e transitória e seu papel é simplesmente informar ao organismo a existência de um perigo potencial, caso não haja destruição tissular. Este tipo está relacionado com a iniciação da resposta de movimento de flexão e possui distintos limiares mecânicos, térmicos e químicos (WILLER, 1979).

A dor patológica, também denominada clínica, surge após a destruição de tecido ou nervo, sendo caracterizada pela interrupção de mecanismos sensoriais normais. Esta dor, em sua forma aguda, geralmente está associada à lesão celular e inflamação. Apresenta uma função protetora, já que a sensibilidade aumentada evita novos contatos, minimizando a ocorrência de mais lesões. Na forma crônica, as alterações no sistema nervoso central (SNC) promovem perda da função adaptativa, tornando-a, realmente, patológica (dor neuropática) (WOOLF, 1991).

Quando ocorre destruição tecidual devido a grande trauma ou lesão cirúrgica, o processo inflamatório no local da injúria inicia uma liberação de uma “sopa sensibilizadora” contendo neuropeptídeos, histamina, 5-hidroxitriptamina, íons de potássio, bradicinina e metabólitos do ácido araquidônico, que promovem a redução no limiar dos nociceptores periféricos (DRAY, 1995) e o recrutamento dos nociceptores silenciosos (sensibilização periférica) (MATHEWS, 2000a). Esta se manifesta, clinicamente, pelo aumento na resposta à dor a um estímulo nocivo (ex: hiperalgesia primária).

Além da sensibilização periférica, a dor patológica resulta em alterações no corno dorsal da medula, causando intensificação da resposta à dor nos tecidos em torno da lesão primária, denominada hiperalgesia secundária. A dor patológica também promove resposta dolorosa a um estímulo não nocivo, que é denominado alodinia, sendo este fenômeno conhecido como sensibilização central (LAMONT e cols., 2000). Esta sensibilização ocorre quando repetidas estimulações das fibras C promovem contínua liberação de neurotransmissores, tais como o glutamato e a substância P no corno dorsal, promovendo alterações moleculares que aumentam a resposta à nocicepção (RAFFE, 1997). Acredita-se que a ativação e a modulação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) pelo neurotransmissor glutamato são componentes chave para o desenvolvimento da sensibilização central, hiperalgesia secundária e, conseqüentemente, a amplificação da resposta à dor (POZZI e cols., 2006).

Estudos realizados em diferentes países demonstram que ainda é comum o uso inadequado de analgésico nos diferentes procedimentos cirúrgicos, devido à resistência dos médicos veterinários, apesar do grande avanço no conhecimento da fisiologia e da fisiopatologia da dor (HANSEN e HARDIE, 1993; DOHOO e DOHOO, 1996; LASCELLES e cols., 1999).

Na medicina veterinária não existem estudos que correlacionem cuidados no peri-operatório com morbidade e mortalidade dos animais. Na medicina humana, porém, há alguns estudos demonstrando que certos cuidados, como a associação de técnicas analgésicas ou anestésicas regionais com anestesia geral, diminuem a morbidade e a mortalidade dos pacientes (KEHLET e WILMORE, 2002; WHITE e cols., 2007). Estudos em humanos mostram que, quando se associa anestesia geral com técnicas regionais, é possível reduzir os casos de depressão respiratória e infecção pulmonar, no período pós-operatório, em cerca de 40% e 30%, respectivamente (BALLANTYRE e cols., 1998).

A partir destas informações conclui-se que o tratamento da dor aguda é essencial para a recuperação rápida do paciente, além de evitar complicações posteriores ao trauma cirúrgico.

## **2.2 AVALIAÇÃO DA DOR**

Nos últimos 20 anos, aumentaram as pesquisas clínicas relacionadas ao reconhecimento e à avaliação da dor. (HANSEN, 1997; FLECKNELL, 2004). É ela um fenômeno complexo, envolvendo componentes fisiopatológicos e psicológicos freqüentemente difíceis de serem reconhecidos e interpretados em animais (THURMON e cols., 1996).

A comunicação verbal, essencial para informar a intensidade de dor, não pode ser estabelecida com seres humanos muito jovens ou debilitados, assim como em relação aos animais. Devido a esta dificuldade, a observação do comportamento dos pacientes veterinários se apresenta como o método mais adequado para que se quantifique tanto a dor quanto o desconforto por ela causado. Entretanto, a avaliação clínica do comportamento é subjetiva e diferentes conclusões podem ser obtidas por observadores distintos ao avaliarem o mesmo animal (HANSEN, 1997; LEECE e cols., 2005).

Avaliações realizadas indicaram que os parâmetros fisiológicos não são indicadores confiáveis para quantificar a dor pós-operatória da cirurgia de OSH (HANSEN, 1997). Além disto, reforçando a importância da avaliação comportamental na quantificação da dor em animais, Hardie e colaboradores (1997), demonstraram que a OSH promove numerosas

mudanças no comportamento de cães engaiolados, incluindo-se, nelas, o aumento do tempo de sono e a redução no comportamento de saudação e interação com o tratador.

Na medicina veterinária, os métodos de avaliação da dor em animais domésticos ficaram restritos ao uso de três escalas unidimensionais, subjetivas e originalmente desenvolvidas para uso em seres humanos (MORTON e cols., 2005): a escala descritiva simples (TAYLOR e HOLTON, 1984; WATERMAN e KALTHUM, 1988), a escala de avaliação numérica (TAYLOR e HOLTON, 1984; TAYLOR e HERRTAGE, 1986) e a escala analógica visual (REID e NOLAN, 1991; NOLAN e REID, 1993; LASCELLES e cols., 1994). A primeira escala é a mais simples das três, consistindo de 4 ou 5 expressões utilizadas na descrição de diferentes intensidades de dor (dor: nenhuma, média, moderada, severa ou muito severa), possuindo uma pequena sensibilidade pois o pequeno número de classificações fornece uma insuficiente discriminação entre diferentes intensidades de dor (REVILL e cols., 1976; CHAPMAN e cols., 1985). Na escala de avaliação numérica, os observadores designam um escore numérico de acordo com a intensidade de dor, que pode variar de 0 a 10 ou de 0 a 100, sendo os valores mais altos correspondentes às maiores intensidades da dor (CHAPMAN e cols.). A escala analógica visual consiste na utilização de uma régua, geralmente de 100mm de comprimento, que apresenta somente descrições dos limites da escala, o número 0 representando ausência de dor e o 100 representando a maior dor. O observador marca na régua a posição correspondente à intensidade da dor apresentada pelo animal (REVILL e cols., 1976). Estas escalas permitem aos pacientes humanos registrarem suas intensidades de dor. Entretanto, na Medicina Veterinária, esta avaliação é realizada por um observador, que examina cada animal e registra o escore de dor baseado em observações comportamentais subjetivas (MORTON e GRIFFITHS, 1985). Um fator importante no método de avaliação é a variabilidade entre os observadores. Estas escalas foram comparadas em um estudo com cães e apresentaram significativas diferenças nos resultados sendo, assim, inadequadas para a avaliação da dor aguda em cães no cenário hospitalar (HOLTON e cols., 1998). Estas escalas são denominadas unidimensionais, pois avaliam apenas a intensidade da dor (HELLYER e cols., 2007).

A avaliação da dor, mesmo em humanos, é complicada, devido à natureza multidimensional da dor (MORTON e cols., 2005). Devido a esta complexidade, sistemas de avaliação simples, subjetivos e unidimensionais não fornecem informações suficientes para que um diagnóstico confiável seja realizado (HELLYER e cols., 2007). Com o objetivo de eliminar estas limitações, foram criados métodos de avaliação da dor que preconizam o emprego das escalas multidimensionais (HANSEN, 1997).

Na medicina veterinária, um sistema multidimensional para avaliação da dor pós-operatória em cães foi desenvolvido na Universidade de Melbourne, por Firth e Haldane (1999). A escala é composta por seis categorias associadas a resposta à dor, que incluem parâmetros fisiológicos, resposta à palpação, atividade, estado mental, postura e vocalização. Sendo o estado mental contabilizado de acordo com a variação em relação à atitude prévia do animal (já que o grau de agressividade basal varia entre animais (FIRTH e HALDANE, 1999). Este sistema foi adaptado a partir de um outro similar, desenvolvido para crianças (“Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale”), que demonstrou pouca variabilidade entre os avaliadores (MATHEWS, 2000). Na escala de Melbourne cada categoria contém descrições de vários comportamentos, os quais são atribuídos valores numéricos. O avaliador avalia qual descrição em cada categoria se aproxima mais do comportamento do cão. O somatório dos pontos referentes ao comportamento de cada categoria é o escore de dor do animal. Algumas descrições são excludentes, o que significa que um cão não pode estar em decúbito esternal e em pé ao mesmo tempo. Na escala essas descrições estão agrupadas com a notação –“escolha apenas um”. A pontuação total desta escala varia de 0 a 27 pontos e a pontuação acima de 6 pontos significa dor, sendo indicada a realização do resgate analgésico (LUCAS e cols., 2001).

Para o desenvolvimento desta escala foram utilizados 12 cães submetidos à anestesia geral e 36 cães submetidos à anestesia e OSH. Através desta escala foi possível distinguir os cães que foram apenas anestesiados dos que sofreram cirurgia, além da diferenciação de tratamento. Outro importante fato foi o excelente e preciso consenso entre os avaliadores internos e externos (FIRTH e HALDANE, 1999). Este estudo foi limitado para a recuperação de cães saudáveis submetidos à OSH, que é um procedimento de dor moderada. Sendo assim, não foi testado em cães com dor severa (MATHEWS, 2000).

A escala de dor composta de Glasgow é a mais recentemente validada para avaliação de dor pós-operatória em cães (HOLTON e cols., 2001). Na formulação desta escala foram identificadas 279 palavras e expressões que descrevem dor em cães e esta foi reduzida para 47 palavras bem definidas em uma categoria fisiológica e sete comportamentais. As categorias comportamentais compreendem nas avaliações de postura, conforto, vocalização, atenção a ferida cirúrgica, comportamento em resposta ao humano, mobilidade e resposta a palpação. As avaliações envolvem tanto observações à distância como avaliações de interações com o paciente (ex: palpação da ferida). Avaliações frequentes são necessárias, pois a dor não é um processo estático. Esta escala foi simplificada para permitir o seu uso em um ambiente clínico ocupado, sendo conhecida como a forma abreviada da escala de dor multidimensional de Glasgow (HELLYER e cols., 2007), tendo sido utilizada para avaliar a dor em cadelas

submetidas à OSH. Esta forma simplificada apresenta 30 descrições de comportamentos dentro de seis categorias. Da mesma forma que a escala de Melbourne em cada categoria o avaliador escolhe a descrição que mais se aproxima do comportamento do cão avaliado. A soma das pontuações de cada categoria é o escore de dor. O máximo de pontuação é 24 pontos, quando todas as categorias são avaliadas ou 20 pontos, caso a categoria mobilidade não seja possível de avaliar (ex: animal fraturado). A intervenção analgésica é recomendada quando a pontuação é  $\geq 6$  (todas categorias avaliadas) ou  $\geq 5$  quando mobilidade não pode ser avaliada (ex: fratura pélvica) (HELLYER e cols., 2007). Uma diferença da escala de Glasgow para a escala de Melbourne é a não utilização de parâmetros fisiológicos. Outra escala multidimensional recentemente utilizada para avaliação de dor pós-operatória em cadelas submetidas à OSH foi a união da escala de Melbourne com a escala de Glasgow (WAGNER e cols., 2008). Esta possui 9 categorias, sendo três parâmetros fisiológicos (pupila, salivação e vômito) e seis comportamentais (postura, conforto, vocalização, estado mental, movimento e resposta a palpação). Nesta escala a pontuação máxima possível é 20 ou 18 pontos caso a categoria mobilidade não seja possível ser avaliada, e a pontuação preconizada para a realização de analgésico é  $\geq 10$  quando todas categorias são avaliadas ou  $\geq 9$  quando mobilidade não é avaliada. O conhecimento da conduta normal do paciente é essencial e alterações neste parâmetro podem sugerir dor, ansiedade ou alguma combinação de estressores (HELLYER e cols., 2007).

A principal vantagem destas escalas é a minimização dos efeitos da opinião do observador durante o processo de avaliação. Além disto, seu uso rotineiro aumenta a probabilidade da intervenção terapêutica comparada com a terapia direcionada pelo julgamento clínico, porém possuem limitações significativas. Entre suas desvantagens está o fato destas escalas requererem algum treinamento e, conseqüentemente, maior consumo de tempo que o julgamento clínico. Algumas delas são específicas para determinados procedimentos e, quando modificadas, abrangem um número maior de situações clínicas mas, frequentemente, reduzem a sensibilidade de reconhecimento da dor. Apesar destas limitações, tais escalas têm melhorado o reconhecimento e o manejo da dor nos pacientes veterinários (HANSEN, 1997).

O estado emocional do médico veterinário não deve influenciar na avaliação da dor. Deve haver uma distinção entre o que o animal sente e como o avaliador se sente no momento da avaliação. O julgador deve ter experiência e treinamento suficientes para ser capaz de perceber e utilizar todos os sinais e informações relevantes. “O valor do julgamento é baseado na experiência de quem está exercendo esta função” (SANFORD e cols., 1986).

Uma das maiores dificuldades em tratar a dor é saber reconhecê-la (HELLYER e cols., 2007). O desconhecimento sobre a existência de escalas de avaliação da dor em pequenos animais é de 73,4% entre os médicos veterinários franceses, o que demonstra a pouca utilização destas escalas na rotina clínica (HUGONNARD e cols., 2004).

Os fatores ambientais também exercem influência sobre o comportamento dos animais como, por exemplo, a presença de outros animais ou de pessoas desconhecidas. Outro fator importante é quando os animais são removidos de seus lares e da sua família para ambientes frios ou quentes, barulhentos, claros ou desconfortáveis, o que potencializa o estresse ambiental (VIDAL e JACOB, 1986; THIELKING, 2003). Devido a isto, a maioria das informações sobre as mudanças comportamentais associadas à dor pode ser extraída de uma entrevista cuidadosa com os proprietários, que são as pessoas mais recomendadas para avaliar o nível de ansiedade ou de dor apresentada pelo paciente veterinário (HANSEN, 1997; MATHEWS, 2000).

É importante salientar que a magnitude das mudanças do ambiente é vivenciada de maneiras diferentes pelos indivíduos, pois a experiência da dor é altamente variável entre estes, mesmo quando são submetidos a estímulos e condições ambientais idênticos (HANSEN, 2003). Além disto, alguns comportamentos ocorrem raramente, enquanto outros se apresentam com maior frequência, como resposta a palpação da ferida cirúrgica.

Tanto em animais como em humanos, a intensidade de dor sentida provavelmente é maior que aquela julgada somente através de observação de comportamentos casuais (HANSEN, 2003), pois geralmente a dor está associada a comportamentos exagerados na presença de trauma ou doença significativa o que, em animais, muitas vezes não acontece, levando a um tratamento inadequado da dor (HANSEN e HARDIE, 1993).

Infelizmente, a visão de antropomorfismo da dor é falha, pois muitos animais não respondem a condições e procedimentos que causariam sofrimento no homem a ponto de demonstrá-lo. Por exemplo, na OSH de rotina, a maioria de cães e gatos não demonstra sinais óbvios de dor, o que é normalmente esperado pelo homem. Isto significa que, embora a dor ocorra em animais, o avaliador pode interpretá-la erroneamente como menos severa devido à natureza alegre dos animais, o que mascara comportamentos óbvios para um julgador não experiente. Desta forma, se o mesmo animal for avaliado cuidadosamente por alguém que conheça seu comportamento normal, mudanças sutis como inquietação, caminhar anormal ou até mesmo postura alterada poderão sugerir a presença de dor (FLECKNELL, 1994).

## 2.3 ANALGÉSICOS

McMillan (1998) sugere que o foco primário para todas as decisões terapêuticas esteja direcionado ao conforto do paciente. É seguro presumir que todos os animais apresentam desconforto após um trauma tecidual e, com a finalidade de lhes assegurar conforto, tornam-se necessários a observação contínua e o tratamento apropriado, principalmente nas primeiras 24 horas (HELLYER e GAYNOR, 1998).

Estudos em diferentes países demonstram o aumento da utilização de fármacos analgésicos em procedimentos cirúrgicos variados, principalmente pelos médicos veterinários graduados mais recentemente. No entanto, este índice ainda é pequeno, principalmente nas cirurgias eletivas (DOHOO e DOHOO, 1996; RAEKELLIO, 2003; HUGONNARD e cols., 2004; HEWSON e cols., 2006).

Alguns dos motivos pelos quais os médicos veterinários não utilizam analgésicos adequadamente são o custo do medicamento, a falta de conhecimento dos fármacos disponíveis, a idéia de que animais não sentem dor e, principalmente, a dificuldade da avaliação da dor pós-operatória (GAYNOR, 1999). Assim, podemos deduzir que a dificuldade em reconhecer a dor é uma das principais causas do uso inadequado de analgésico, porém outros fatores, tal como o desconhecimento dos efeitos adversos, ainda estão presentes na realidade da medicina veterinária (HUGONNARD e cols., 2004).

O controle da dor pós-operatória é o papel central do anestesista e pode ser desempenhado através de intervenções antes, durante e depois da cirurgia. O tratamento da dor reduz a ansiedade e fornece conforto ao paciente. Uma analgesia efetiva ajuda a minimizar as respostas reflexas somática e autonômica, minimizando complicações no período pós-operatório (KEHLET e DAHL, 2003).

Na dor aguda pós-cirúrgica, a seleção de um tratamento adequado deve ser realizada de acordo com o procedimento realizado (HELLYER, 1997). Assim, para a seleção de uma estratégia adequada de tratamento da dor, é necessário conhecer os mecanismos responsáveis por sua produção (WOOLF e MANION, 1999).

Ultimamente tem sido proposta a utilização da técnica de analgesia preemptiva. Kissin (2000) descreve analgesia preemptiva como “intervenção analgésica realizada antes da cirurgia para prevenir ou reduzir dor subsequente”. A analgesia preemptiva é um tratamento antinociceptivo que previne o estabelecimento de alterações no processamento dos impulsos aferentes nociceptivos, minimizando a dor pós-operatória. O conceito de analgesia preemptiva foi formulado no início do século passado através de observações clínicas. O restabelecimento desta idéia foi associado com uma série de estudos em animais, iniciados por Woolf (1983).

Quando não ocorre bloqueio dos impulsos nociceptivos, apenas poucos segundos de estímulos de entrada na fibra C podem gerar minutos de despolarização pós-sináptica, sendo este fenômeno denominado “wind up”, que é mediado pelos receptores NMDA, ao qual liga o glutamato e pelos receptores de taquicinas, aos quais ligam a substância P e a neuroquinina A (WOOLF, 1993 e 1995). No potencial de membrana em repouso, o canal iônico está bloqueado pelos íons de magnésio e, conseqüentemente, o glutamato ligado ao receptor NMDA não produz efeito. Entretanto, este bloqueio pode ser desfeito pela despolarização da célula, através da entrada de íons de cálcio e sódio (MAYER e cols., 1984). A ativação dos receptores NMDA que acontece após despolarização, resulta na entrada de cálcio e sódio e na ativação da proteína quinase, que modifica estruturalmente o canal do NMDA, através da fosforilação, tornando-o mais sensível ao glutamato (WOOLF, 1993, 1995 e 1996). O “wind up” contribui para o estágio de excitabilidade da membrana dos neurônios do corno dorsal e, associado a outros fatores, promove a sensibilização central (WOOLF, 1996). Este “wind up” é modulado através dos neurônios de larga faixa dinâmica (RAFFE, 1997).

A sensibilização central é manifestada como uma mudança nas propriedades do campo receptivo com uma redução no limiar, um aumento na extensão receptiva e o recrutamento de novos impulsos (COOK e cols., 1987; WOOLF, 1996). As fibras A-beta são neurônios sensoriais primários largos e mielinizados de mecanoreceptores de baixo limiar que, em circunstâncias normais, são os responsáveis pelas sensações inócuas (COOK e cols., 1987; WOOLF, 1994). Uma vez que o corno dorsal tenha sido sensibilizado, a ativação dos mecanoreceptores das fibras A-beta por estímulos táteis inócuos contribui para a resposta de dor. A hiperalgesia secundária e alodinia mecânica, manifestadas clinicamente, podem ser explicadas como uma direta conseqüência da sensibilização central (WOOLF, 1994 e 1995). Conseqüentemente, a fisiopatologia da hipersensibilidade dolorosa pós-injúria envolve mudanças dinâmicas, ocorrendo na periferia e tornando possível que estímulos de baixa intensidade produzam dor pela ativação de fibras A-delta e C sensibilizados, enquanto que estímulos de entrada nas fibras A-beta de baixo limiar geram dor como resultado do processamento central alterado no corno dorsal da medula espinhal (LAMONT e cols., 2000).

O paciente, quando submetido à anestesia geral, está inconsciente e incapaz de perceber a dor. Porém, quando os impulsos nociceptivos não estão bloqueados, ocorre a entrada destes impulsos, continuamente, no SNC durante a cirurgia, resultando em sensibilização e aumento da sensação de dor no período pós-operatório. Uma vez isto ocorrido, intervenções analgésicas se tornam menos efetivas e doses mais altas são necessárias para obtenção do efeito desejado (LAMONT, 2002). A partir deste conhecimento,

os métodos de controle da dor aguda progrediram fazendo com que estas alterações fossem minimizadas (CARR e GOUDAS, 1999).

Atualmente, utiliza-se muito o termo analgesia preventiva, que é a intervenção analgésica que se inicia em algum momento do período peri-operatório (pré e/ou trans e/ou pós), minimizando, desta forma, a sensibilização do sistema nervoso, além de reduzir a dor e o consumo de analgésico no pós-operatório (KATZ e Mc CARTNEY, 2002). Segundo Pogatzki- Zahn e Zahn (2006) a analgesia preventiva deve utilizar técnica multimodal, ou seja, a associação de fármacos analgésicos, e se prolongar por um período suficientemente capaz de atenuar a hipersensibilidade central e periférica. Embora o momento de início da intervenção não seja soberano, a abordagem pré-incisional pode bloquear a resposta de estresse durante a cirurgia.

Outra técnica atualmente utilizada em procedimentos cirúrgicos é a analgesia multimodal ou balanceada. Consiste ela na administração simultânea de dois ou mais analgésicos de classes diferentes, otimizando o controle da dor e reduzindo os efeitos colaterais associados a estes fármacos, devido às menores doses utilizadas (RAFFE, 1997; KEHLET e DAHL, 1993).

O objetivo desta técnica é inibir a nocicepção em pontos múltiplos na via neurológica (RAFFE, 1997). A analgesia multimodal é um análogo ao uso de vários antineoplásicos na tentativa de inibir o metabolismo e a replicação do tumor através de mecanismos diferentes (LAMONT, 2000). Estudos em seres humanos e animais indicam que o sinergismo ocorre quando dois fármacos, de diferentes mecanismos de ação, são co-administrados (RAFFE, 1997).

Os fármacos analgésicos mais utilizados na medicina veterinária são os opióides (ex: morfina, meperidina, metadona e buprenorfina) e os AINEs (ex: cetoprofeno, flunixin meglumine, carprofeno e meloxicam) (PAPICH, 1997; MATHEWS, 2000)

### **2.3.1 Opióides**

O termo opiáceo foi usado pela primeira vez para designar fármacos derivados de ópio-morfina, codeína e vários congêneres semi-sintéticos da morfina. Já o termo opióide foi utilizado para se referir, em sentido genérico, a todos os fármacos que agem nos receptores opióides (JAFFE e MARTIN, 1990; SACKMAN, 1991; LASCELLES, 2000).

A palavra ópio deriva do grego que significa suco, uma vez que o fármaco é obtido do suco da papoula, *Papaver somniferum*. Farmacologicamente, os componentes ativos do ópio são 24 alcalóides, porém apenas dois, morfina e codeína, apresentam um maior uso clínico. A morfina foi o primeiro alcalóide isolado do ópio em 1806 pelo farmacêutico alemão Friedrich Sertuner que a denominou de morfina em alusão a Morpheus, o Deus grego do sonho (JAFJE e MARTIN, 1990; CHRISTRUP, 1997; BRANSON e GROSS, 2003).

Os opióides atuam em receptores específicos distribuídos, tanto no SNC quanto nos tecidos periféricos (INGRAM, 2000). Os principais receptores opióides, já caracterizados nos mamíferos, são:  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kapa) e  $\delta$  (delta). Mais recentemente, estes receptores receberam a classificação de OP3 ( $\mu$ ), OP2 ( $\kappa$ ) e OP1 ( $\delta$ ) (LAMONT, 2002). Entre os opióides, existem aqueles que atuam como agonistas em todos os receptores, como a morfina e a fentanila, e aqueles que possuem ação diferenciada em cada receptor, como o butorfanol e a buprenorfina. Estes últimos podem ter atividade agonista-antagonista (butorfanol) ou agonista parcial (buprenorfina) em cada receptor opióide. Os receptores OP3 são os mais numerosos e os principais responsáveis pelo efeito analgésico dos opióides, porém são os que promovem os principais efeitos adversos (YAKSH, 1997; BRANSON e GROSS, 2003).

Fármaco	Receptores				Potência analgésica
	<i>Mu</i>	<i>Kappa-1</i>	<i>Kappa-3</i>	<i>Delta</i>	
<b>Agonista total</b>					
Morfina	++	+	+	++	1
Oximorfona	++	NA	NA	+	10
Hidromorfona	++	?	?	?	10-15
Fentanil	++	++	++	+	80-150
Meperidina	++	+	+	+	0.1
Codeína	++	+	+	+	1.0-1.5
Codeína	+	+	+	+	?
<b>Agonista Parcial</b>					
Buprenorfina	P	-	-	?	25
<b>Agonista-anatgonista</b>					
Butorfanol	P	+++	NA	NA	3-5
Pentazocina	P	++	+		0.25-0.5
Nalbufina	--	++	++		1
<b>Antagonistas</b>					
Naloxona	--	--	--	-	
Nalmefena	--	--	--	--	

Figura 2- Afinidade dos opióides aos diferentes receptores

Adaptado de PASCOE P. Opioid Analgesics: Management of Pain. **The Veterinary Clinics of North America (Small animal)** 2000;30(4):757-772.

A função dos neurônios pode ser modificada pela entrada de estímulos nociceptivos, sendo um processo atividade-dependente. Os opióides sistêmicos agem pré-sinápticamente reduzindo a liberação de neurotransmissores e, pós-sinápticamente, hiperpolarizando a membrana dos neurônios do corno dorsal. Conseqüentemente, espera-se que estes fármacos

previnam a sensibilização central. A morfina, em doses baixas, demonstrou prevenir o estabelecimento da sensibilização central, mas, uma vez o paciente sensibilizado, altas doses foram necessárias para supressão da dor (WOOLF e WALL, 1986). Estudos realizados com neurônios do corno dorsal de ratos confirmaram que o uso de opióides no pré-tratamento foi mais efetivo na redução da excitabilidade formada por inflamação experimental que a sua utilização no pós-tratamento (WOOLF e CHONG, 1993).

Vários estudos utilizando opióides na analgesia pós-operatória foram realizados em cães, demonstrando os benefícios destes fármacos no período pós-operatório imediato (HANSEN e cols., 1997; HARDIE e cols., 1997; FOX e cols., 2000; SHIH e cols., 2008), sendo que alguns demonstram benefícios quando administrados antes do estímulo cirúrgico (LASCELLES e cols., 1997). Ascoli e colaboradores (2008), observaram vantagens da administração da morfina antes da cirurgia.

#### 2.3.1.1 Sulfato de Morfina

O sulfato de morfina é o principal sal de morfina e sua molécula é composta por um núcleo fenantreno parcialmente hidrogenado, com uma ligação de óxido e uma estrutura contendo nitrogênio. Além disto, dois grupos hidroxílicos (alcoólico e fenólico) são importantes para manter a integridade farmacológica da molécula de morfina (CHRISTRUP, 1997). Os derivados semi-sintéticos são produzidos a partir da substituição de radicais químicos no lugar dos átomos de hidrogênio em uma ou ambas as posições hidroxílicas da molécula de morfina (JAFFE e MARTIN, 1990; BRANSON e GROSS, 2003). Atualmente, existem muitos compostos que produzem analgesia e outros efeitos semelhantes aos da morfina, porém esta continua a ser o modelo com os quais novos analgésicos são comparados (JAFFE e MARTIN, 1990). A morfina é o protótipo opióide e é, ainda, o fármaco de escolha para o tratamento de dor severa em cães e gatos (GAYNOR, 1999).

Os opióides, por apresentarem ação analgésica, são indicados para o tratamento da dor aguda e o fornecimento de analgesia preemptiva em cães e gatos (HELLYER e GAYNOR, 1998). Esta ação preemptiva foi identificada em humanos por Richmond e colaboradores (1993) e por Mansfield e colaboradores (1996), que verificaram que a morfina administrada no pré-operatório produz um aumento no tempo de analgesia. Esta ação também foi mencionada por Lascelles e colaboradores (1995), que demonstraram que a petidina administrada no pré-operatório foi mais efetiva do que no pós-operatório de cães submetidos à OSH.

Mastrocinque e Fantoni (2003) não observaram efeitos colaterais no período pós-operatório quando utilizaram morfina ( $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IV de forma preemptiva, em cadelas submetidas a OSH e apenas um animal precisou de morfina adicional seis horas após a cirurgia. Estudo recente utilizando morfina  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  antes da cirurgia de OSH em cadelas, revelou que, das 144 avaliadas no período pós-operatório, apenas seis necessitaram de resgate analgésico (WAGNER e cols., 2008).

Em cães, a morfina promove a redução da concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios, inclusive do halotano e do isoflurano (STEFFEY e cols., 1993). Desta forma, a utilização da morfina de forma preemptiva reduz a necessidade de anestésico geral durante o procedimento cirúrgico (PASCOE, 2000).

O tratamento preemptivo com opióides fornece conforto ao paciente no período pós-operatório, fator necessário para uma recuperação anestésica e cirúrgica desejável (HELLYER, 1999b).

Ascoli e colaboradores (2009) observaram que a administração da morfina ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM 30 minutos antes da indução (grupo pré) promoveu melhor analgesia pós-operatória em cadelas submetidas a ovariossalpingo-histerectomia que a administração durante a cirurgia (grupo trans). No grupo da morfina administrada pré-operatória não houve necessidade de nenhum resgate analgésico durante as 24 horas de avaliação da dor pós-operatória com a utilização da escala de Melbourne, enquanto no grupo trans, 45% das cadelas necessitou de resgate analgésico.

### **2.3.2 Antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs)**

Os AINEs são fármacos adequados ao controle da dor moderada a severa e da dor crônica. Estes fármacos têm contribuído, significativamente, para o controle da dor na prática veterinária e no ambiente da pesquisa e do ensino (MATHEWS, 2000b). Os AINEs são os analgésicos mais populares na clínica de pequenos animais em alguns países (HUGONNARD e cols., 2004), e se tornaram parte integrante no tratamento da dor na medicina veterinária (PAPICH, 1997). Inúmeros estudos nos últimos anos têm demonstrado a eficiência dos AINEs no controle da dor pós-operatória em cães submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos (GRISNEAUX e cols., 1999; MATHEWS e cols., 2001; LEMKE e cols., 2002), onde se destacam os estudos com dor pós-operatória de cadelas submetidas à OSH (LASCELLES e cols., 1998; WAGNER e cols., 2008). Apesar do aumento, nos últimos anos,

de trabalhos sobre dor pós-operatória, é reduzida a utilização destes fármacos nas cirurgias de rotina (CAPNER, 1999). O uso de AINEs no tratamento de dor em pacientes veterinários é interessante devido à sua duração (12-24 horas) e eficácia. Entretanto, durante a seleção, os potenciais efeitos adversos devem ser considerados (MATHEWS, 2002).

A administração de AINEs deve ser realizada apenas em cães e gatos bem hidratados e normotensos, com funções renal e hepática normais, sem alterações na hemostasia, sem evidências de ulceração gástrica e sem utilização de medicação à base de corticóides (MATHEWS, 2000b).

A seleção do AINEs é influenciada pelo estado de saúde do paciente, sendo cães e gatos mais sensíveis aos efeitos adversos que os humanos. A administração de AINEs para o controle da dor peri-operatória deve ser restrita a animais saudáveis, acima de seis semanas de idade, que estejam bem hidratados e normotensos (MATHEWS, 2002). Em cães jovens e saudáveis, sem problemas de coagulação e recebendo fluidoterapia durante anestesia com halotano, a administração de AINEs antes da cirurgia foi segura (MATHEWS, 2001). Lobetti e Joubert (2000) investigaram a função renal de cães saudáveis que receberam fármacos AINEs antes da cirurgia de OSH e que demonstraram preservação da função renal durante as primeiras 48 horas do período pós-operatório.

Os AINEs são inibidores das enzimas cicloxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2). A COX-1 é conhecida como forma constitutiva e é ativa em vários tecidos, incluindo estômago, intestino, rins e plaquetas, estando envolvida nas funções fisiológicas normais mediadas pelas prostaglandinas, tais como a citoproteção gástrica, a agregação plaquetária e a manutenção do fluxo sanguíneo renal. Após uma lesão tecidual, a COX-1 converte o ácido araquidônico, produto da degradação dos fosfolípidios pela fosfolipase, em prostanóides (tromboxano, prostaciclina e prostaglandinas) que estão envolvidos nas funções fisiológicas normais mediadas por estas substâncias (figura 3) (MATHEWS, 2002; KAYE e cols., 2008). A COX-1 é aumentada aproximadamente duas a três vezes ao redor do local da lesão tecidual e, conseqüentemente, está envolvida na transmissão da dor em menor grau que a COX-2. A COX-2 é conhecida como isoforma indutível e é expressa em apenas um número limitado de tecidos, inclusive cérebro e rim. A síntese desta enzima e sua manifestação é exacerbada por estímulos pró-inflamatórios. Com base nos padrões de expressão e localização, supõe-se que a COX-2 seja responsável, principalmente, pela síntese de mediadores da dor e da inflamação (VANE e BOTTING, 1995).

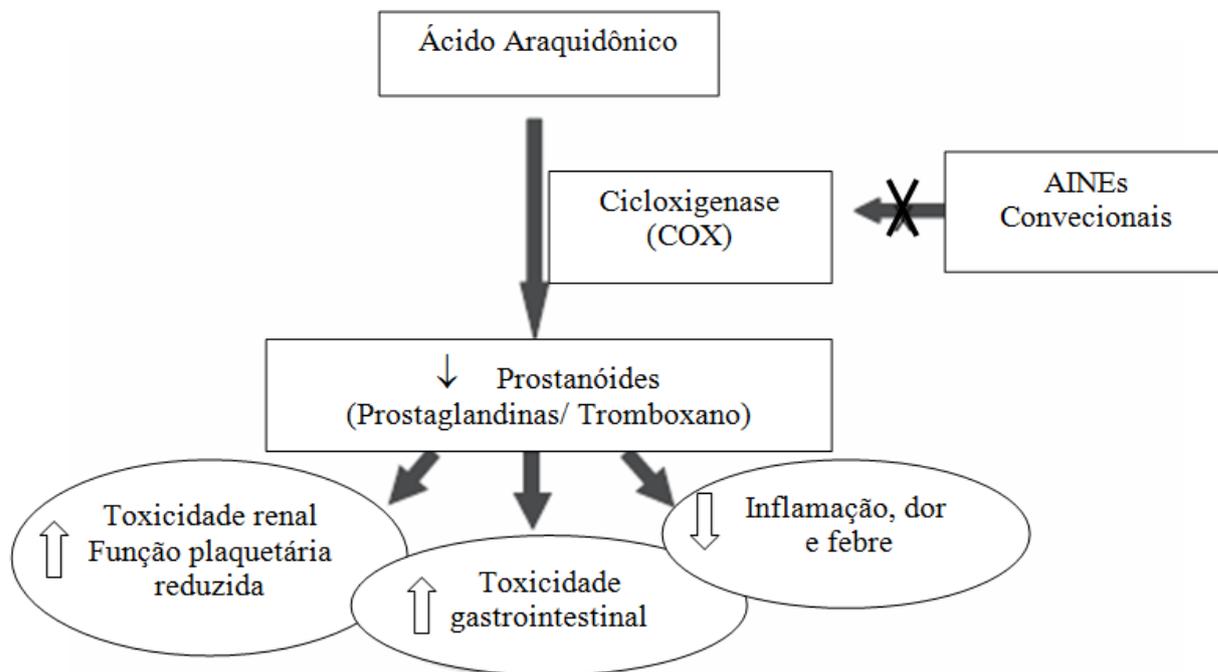


Figura 3 - Mecanismo de ação simplificado dos AINEs convencionais e funções das prostaglandinas

Adaptado de KAYE AD, BALUCH A, KAYE AJ, RALF G, LUBARSKY D. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibitors and preemptive analgesia in acute pain management. **Current Opinion in Anesthesiology** 2008;21:439-445.

Tradicionalmente, as propriedades analgésicas dos AINEs foram atribuídas a seus efeitos periféricos na síntese de prostaglandinas no local da lesão (SOUTER e cols, 1994). Entretanto, recentes estudos *in vivo* em animais sugerem um efeito antinociceptor central, através da inibição central da síntese de prostaglandinas pelos AINEs ou por outros efeitos centrais (MALMBERG e YAKSH, 1993; YAKSH e cols., 2001), como a estimulação de vias analgésicas endógenas, as monoaminérgicas e as opioidérgicas (CHRISTIE e cols., 2000; KOETZNER e cols., 2004).

As prostaglandinas agem em uma série de receptores prostanóides (EP, DP e IP) nos nociceptores. Estes ativam a adenil ciclase destes neurônios, elevando a concentração do AMP cíclico (AMPC), o qual sensibiliza as terminações nervosas, em parte pelo aumento da corrente de sódio (MARCHAND e cols., 2005). Os dados clínicos da adequada ação analgésica dos inibidores da COX na dor inflamatória mostram a importância destes prostanóides (MARCHAND e cols., 2005).

Alguns estudos foram realizados em cães submetidos a diferentes cirurgias para determinar se o momento da administração do AINEs (pré x pós) interfere na qualidade da

analgesia pós-operatória e demonstraram que a sua utilização antes da cirurgia promove melhor analgesia no pós-operatório (LASCELLES e cols., 1998, BERGMANN e cols., 2007). O mecanismo responsável pela melhora no controle da dor é a inibição da síntese de prostaglandinas promovida pela lesão tecidual do trauma cirúrgico e, conseqüentemente, a redução da dor pós-operatória (SOUTER e cols., 1994).

Os AINEs promovem sinergismo quando associados aos opióides, permitindo uma redução na dose utilizada de ambos os fármacos (KEHLET, 2002).

### 2.3.2.1 Cetoprofeno

O cetoprofeno é um dos inibidores mais potentes de ciclooxigenase (KANTOR, 1986), que inibe as COX-1 e COX-2 e, conseqüentemente, deve ser selecionado de acordo com o paciente, devido à possibilidade de causar efeitos indesejados. Em cães, a analgesia do cetoprofeno inicia-se dentro de 30 a 60 minutos e persiste por 12 a 24 horas após administração por via intramuscular (MATHEWS, 2000b).

A utilização do cetoprofeno é recomendada para o controle da dor e inflamação de lesões músculo-esqueléticas e controle da dor pós-operatória em cães (MATHEWS, 2002). É eficaz no controle da dor após procedimentos ortopédicos, além de promover boa analgesia após laparotomia em cães (MATHEWS, 2000). Clinicamente, não elimina a necessidade de analgésicos opióides no pós-operatório, porém reduz a exigência suplementar dos mesmos (HELLYER, 1997). Estudos anteriores em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos e de tecidos moles demonstraram que a eficácia do cetoprofeno é comparável ou superior à dos opióides (PIBAROT e cols., 1997; GRISNEAUX e cols., 1999).

Além de um potente inibidor da COX, o cetoprofeno possui alguma ação em lipoxigenase e fornece analgesia central pela ação nos centros supraespinhais (DeBEAUREPAIRE e cols., 1990). Outro efeito farmacológico, relevante para sua atividade analgésica e antiinflamatória, é a inibição de bradicinina, um importante mediador químico da dor e inflamação. Além disto, estabiliza membranas lisossômicas e previne a liberação de enzimas lisossômicas responsáveis pela destruição celular nas reações inflamatórias (KANTOR, 1986).

A atividade analgésica do cetoprofeno foi estudada em diferentes tipos de cirurgia em cães e demonstrou a eficácia deste fármaco no controle da dor pós-operatória nestes pacientes (MATHEWS e cols., 2001; GRISNEAUX, 2003). A administração do cetoprofeno pré ou pós-operatório reduziu a dor pós-operatória em cães submetidos à cirurgia abdominal ou

ortopédica (PIBAROT e cols., 1997; MATHEWS e cols., 2001). Em estudo recente, o cetoprofeno foi utilizado no período pós-operatório como analgésico em cirurgias de OSH e orquiectomia, apresentando um retorno mais rápido da atividade normal que o obtido pelo uso de morfina no pré-operatório (WAGNER e cols., 2008). Alguns autores contra-indicam o uso do cetoprofeno antes da cirurgia devido aos riscos de sangramento e lesão renal irreversível (MATHEWS, 2002). Entretanto, alguns estudos demonstraram que, em animais saudáveis, a administração do cetoprofeno antes da cirurgia é segura (GRISNEAUX, 1999; LOBETTI e cols., 2000). A partir destas informações, pode-se afirmar que o uso do cetoprofeno antes da cirurgia deve ser utilizado com algum critério.

## **2.4 SUBSTÂNCIAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS (BIOMARCADORES)**

Os sistemas nervoso, endócrino e imune são integrados e respondem como um único sistema à lesão tecidual, contribuindo para a experiência subjetiva e multidimensional da dor. O sistema nervoso exerce um importante papel na defesa do organismo por detectar o perigo no meio externo, proporcionar cognição (antecipação, avaliação), sinalizar a lesão tecidual e fugir ou lutar através da resposta motora. O sistema endócrino é responsável por maximizar as chances de sobrevivência (por exemplo, resposta ao estresse), enquanto que o sistema imune identifica microorganismos invasores e toxinas, iniciando a resposta inflamatória e promovendo a cicatrização (CHAPMAN e cols., 2008). Atualmente, o sistema imune também é considerado um sinalizador do cérebro sobre acontecimentos ocorridos na periferia do organismo (WATKINS e cols., 1995). A resposta imune é dividida em não específica (inata) ou específica (adquirida). A resposta imune inata é formada por barreiras físicas, células fagocíticas, células sanguíneas e vários mediadores inflamatórios. Este mecanismo de defesa funciona para combater as macromoléculas estranhas ao organismo, entretanto não aumenta a resposta imune após novas exposições. Em contrapartida, a resposta adquirida aumenta a magnitude da resposta quando ocorrem sucessivas exposições. A função da resposta adquirida é aumentar a resposta imune inata (SHEERAN e HALL, 1997).

A inflamação é a resposta imediata do corpo à infecção ou lesão e é caracterizada por rubor, edema, calor, dor e perda de função tecidual. Isto resulta do aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade dos capilares ao sangue, o que permite a passagem de moléculas grandes. Provoca, ainda, o aumento do movimento dos leucócitos para o tecido envolvido (CALDER, 2001).

A lesão tecidual associada à cirurgia promove um evento em cascata que induz a reação inflamatória e a nocicepção. A reação inflamatória é acompanhada pelo aumento da

concentração de mediadores no tecido destruído, que incluem as prostaglandinas, bradicininas, substância P, CGRP, citocinas (McMAHON e cols., 2005) e quimiocinas (XIAO-MIN WANG e cols., 2009). As citocinas têm um papel central na resposta inflamatória aguda iniciada por trauma ou infecção. Os efeitos locais incluem migração de neutrófilos, linfócitos e monócitos na área inflamada devido ao aumento da permeabilidade do endotélio, moléculas de adesão e quimiocinas, tal como IL-8 (SHEERAN e HALL, 1997). Vários fatores como irritantes químicos, exposição a fragmentos de parede celular bacteriana ou toxinas de bactérias (lipopolissacarídeos), podem promover o desencadeamento da resposta inflamatória através da ativação dos receptores da família tipo Toll (TLR) (MARCHAND e cols., 2005). Nos mamíferos, a ativação do TLR estimula a expressão de moléculas que tanto iniciam uma resposta inflamatória quanto auxiliam na indução de respostas imunes adaptativas. Os TLR são abundantes na superfície de macrófagos, neutrófilos e células que revestem os pulmões e o intestino. Atuam como moléculas sinalizadoras, levando a ativação leucocitária e liberação de mediadores inflamatórios. (THERIOT e cols., 2002).

A inflamação tecidual é a principal causa da dor pós-operatória, sendo o seu controle uma das maiores preocupações após a cirurgia, pois a dor afeta vários sistemas, dentre eles o cardíaco, o respiratório e o metabólico, influenciando, conseqüentemente, na recuperação cirúrgica do paciente (KEHLET, 1989).

Muitos dos mediadores inflamatórios produzem dor e hiperalgesia atuando diretamente nos terminais nociceptivos que inervam a área inflamada. Estes neurônios expressam receptores para IL-1 $\beta$ , fator de crescimento neural (NGF), IL-6, histamina, bradicinina e prostanóides. Por exemplo, as prostaglandinas sensibilizam as terminações nervosas através da ligação aos receptores prostanóides nos nociceptores ativando a adenil ciclase que eleva a concentração de AMP cíclico e promove aumento da corrente sódio (MARCHAND e cols., 2005).

#### **2.4.1 Citocinas**

As citocinas são sintetizadas principalmente por leucócitos e agem primariamente em outros leucócitos, sendo assim conhecidas como interleucinas (SHEERAN e HALL, 1997). Elas se ligam a receptores celulares específicos, promovendo ativação de vias de sinalização intracelulares que regulam a transcrição genética. Por este mecanismo, as citocinas influenciam na atividade celular imune, na diferenciação, na proliferação e na sobrevivência. Elas são polipeptídeos ou glicoproteínas envolvidos na resposta inflamatória no local da lesão

tecidual e são essenciais para uma adequada cicatrização da ferida (LIN e cols, 2000). As citocinas são secretadas por uma variedade de células imune (ex: linfócitos T, macrófagos e células “natural killer”) e não-imune (ex: células de Schwann e fibroblastos) (STEINMAN, 2007). Atuam como os principais mensageiros responsáveis pela comunicação do sistema imune inato com o sistema imune adquirido, exercendo inúmeras atividades em diferentes tipos celulares (CALDER, 2001). As citocinas são extremamente potentes e desencadeiam o mecanismo de ação na concentração de picomolar. Sua ação é em receptores de superfície promovendo alteração no RNA celular, síntese de proteína celular e no comportamento da célula. Também possuem a característica de atuar em diversas células, influenciar a síntese e ação de outras citocinas e regular a divisão celular de muitas células alvo (SHEERAN e HALL, 2000) O fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) são uma das mais importantes citocinas produzidas pelos monócitos e macrófagos (CALDER, 2001). A lesão tecidual inicia a liberação de vários mediadores inflamatórios e substâncias hiperalgésicas incluindo prostaglandinas, citocinas e quimiocinas, no qual integram a resposta inflamatória (XIAO-MIN WANG e cols., 2009). As quimiocinas (citocinas quimiotáticas) são pequenas proteínas secretadas que promovem a migração dos leucócitos em condições normais e inflamatórias. Em geral, não são estocadas dentro das células, mas são sintetizadas em resposta a uma variedade de agentes, que inclui algumas citocinas, como a IL-6. A migração de leucócitos é uma característica da resposta inflamatória e está associada a dor e a cicatrização da ferida (XIAO-MIN WANG e cols., 2009). Dados de experimentos em animais demonstram o papel crucial das citocinas na iniciação e manutenção da dor (SCHOLZ e WOOLF, 2007). A modulação da dor pelas citocinas pró e antiinflamatórias foram estudadas em vários modelos animais. A maioria dos efeitos algésicos é desencadeada por citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF), IL-1 $\beta$  e IL-6. Entretanto, citocinas anti-inflamatórias como IL-4 e IL-10 possuem propriedades analgésicas (UÇEYLER e cols., 2009).

A lesão tecidual causada pela cirurgia desencadeia uma reação sistêmica acompanhada do aumento de citocinas pró-inflamatórias. Estas citocinas influenciam na transdução, condução e transmissão do sinal nociceptivo, resultando em uma prolongada e permanente sinalização para os centros cognitivos do cérebro (JONGH e cols., 2003). Desta forma, as citocinas podem induzir a sensibilização do sistema nervoso periférico e central, levando à hiperalgesia com a indução da atividade COX<sub>2</sub> (WOLF e CHONG, 1993).

Em procedimentos que necessitam de anestesia, a escolha do protocolo anestésico afeta a resposta das citocinas após a cirurgia pela ação farmacológica direta ou por mudanças das vias nervosa e hormonal regulatória (HOGEVOLD e cols., 2000). Em mulheres

submetidas a histerectomia, a administração de analgesia preemptiva atenuou a produção de citocina pró-inflamatórias (BEILIN e cols., 2003).

Dentre as citocinas, atualmente a IL-6 é alvo de interesse no estudo da dor, já que é sintetizada após a lesão de neurônios de nervos periféricos, do gânglio da raiz dorsal e da medula espinhal (JONGH e cols., 2003).

Além disto, o TNF- $\alpha$  e a IL-1 são potentes indutores da produção de IL-6 em todas as células e tecidos. Em humanos, os níveis de IL-6 na circulação são detectáveis em 60 minutos após a lesão tecidual com o pico entre 4 e 6 horas, podendo persistir por até 10 dias. Os níveis de IL-6 são proporcionais à extensão da lesão durante a cirurgia (LIN e cols., 2000).

Baxevanis e colaboradores (1994) mensuraram diferentes citocinas, incluindo a IL-6, no período pós-operatório de pacientes humanos submetidos a diferentes cirurgias e observaram um aumento dos níveis plasmáticos da IL-6 em todos os procedimentos, principalmente 24 horas após a cirurgia.

Em mulheres submetidas à histerectomia, a IL-6 plasmática aumentou significativamente três horas após cirurgia, porém o grupo que foi tratado com o analgésico clonidina apresentou um menor aumento desta substância, o que demonstra a influência do protocolo anestésico na produção de IL-6 (KIM e cols., 2000).

Em pacientes humanos submetidos a cirurgias urológicas, a IL-6 plasmática aumentou e alcançou o pico 12 horas após a cirurgia. Entretanto, o grupo tratado com AINEs apresentou um aumento menor do que o do grupo que recebeu placebo (MAHDY e cols., 2002).

Bellin e colaboradores (2003) observaram que, em mulheres submetidas à histerectomia, a analgesia preemptiva utilizando bloqueio peridural promoveu menor dor severa e um menor aumento das citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-6 no período pós-operatório.

Contudo, há estudos que não evidenciam diferença significativa na quantidade de IL-6 no plasma durante o período pós-operatório entre diferentes protocolos anestésicos. Em estudo com pacientes humanos submetidos à cirurgia de artroplastia de quadril, Hogevoold e colaboradores (2000) observaram aumento de IL-6 no plasma em ambos os protocolos utilizados, com o pico alcançando quatro horas após a cirurgia. Para justificar esta pequena variação, os autores sugerem que, em pacientes de menor risco, o protocolo analgésico interfere menos nas quantidades de citocinas no plasma. Da mesma maneira, Masaki e colaboradores (2004) observaram um aumento da quantidade de IL-6 no plasma no período pós-operatório em mulheres submetidas a diversos procedimentos cirúrgicos ginecológicos, porém sem diferença entre os tratamentos analgésicos.

Todas estas informações corroboram a mensuração de citocinas como ferramenta para avaliar a eficácia da resposta aos diferentes protocolos analgésicos, levando-se em consideração os diferentes protocolos anestésicos utilizados no procedimento, assim como o estado do paciente.

#### **2.4.2 Prostaglandinas**

As prostaglandinas são substâncias derivadas dos ácidos graxos poliinsaturados com 20 carbonos e também são denominadas eicosanóides. As prostaglandinas são sintetizadas em todos tecidos e órgãos e são responsáveis por mediar uma variedade de funções fisiológicas e patológicas (DEY e cols., 2006). Elas não são estocadas e sim sintetizadas a partir de diferentes estímulos como o trauma mecânico, citocinas, fator de crescimento e outros estímulos (ex: colágeno, ADP, bradicinina etc), e atuam como mediadores lipídicos de forma autócrina ou parácrina (FUNK, 2001). A destruição celular induz a ativação da fosfolipase A<sub>2</sub> que transforma os fosfolipídeos da membrana celular em ácido araquidônico que, então, sofre a ação da COX, sintetizando as prostaglandinas. Os eicosanóides são o segundo grupo de mensageiros que agem dentro do sistema imune, fornecendo uma ligação entre ácido graxo poliinsaturado, inflamação e função imune (CALDER, 2001).

No trauma cirúrgico, a lesão tecidual promove o aumento da expressão de citocinas e induz a COX<sub>2</sub> (WOOLF e CHONG, 1993), levando à sensibilização periférica e central, e, conseqüentemente, à hiperalgesia (WATKINS e cols., 1995). Neste processo, a PGE<sub>2</sub> é o eicosanóide liberado em maior quantidade após trauma cirúrgico e está associada à inflamação e dor (FUNK, 2001). Como comentado anteriormente a PGE<sub>2</sub> na periferia promove a hipersensibilização periférica devido a sua ação nos receptores prostanoídes presentes nas terminações nervosas da área inflamada (MARCHAND e cols., 2005). Desta forma, promove hiperalgesia e alodinia na região inflamada.

No estresse cirúrgico ocorre aumento cerebral da PGE<sub>2</sub> na amígdala concomitantemente a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Para que ocorra este aumento cerebral de PGE<sub>2</sub> em resposta ao procedimento cirúrgico é necessária a sinalização da IL-1 (SHAVIT e cols, 2005). A ativação do HPA pela PGE<sub>2</sub> possivelmente é via receptores específicos para prostaglandinas presentes no núcleo paraventricular do hipotálamo e núcleo central da amígdala (MATSUOKA e cols., 2003). Sugere-se que a PGE<sub>2</sub> na amígdala possui o papel de modular a dor pós-operatória (SHAVIT e cols., 2006).

Em seres humanos submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos foi observado um aumento da PGE<sub>2</sub> no plasma nas 24 horas após cirurgia. Após este período, os níveis tenderam a uma redução, com exceção do grupo das cirurgias maiores de retirada de tumor (ex: hepatectomia), em que houve, nas 48 horas pós-cirurgia, um pequeno aumento quando comparado ao período de 24 horas (BAXEVANIS e cols., 1994).

Nos seus estudos sobre artroplastia em humanos, Buvanendran e colaboradores (2006) observaram um aumento inicial da PGE<sub>2</sub> plasmática, principalmente no grupo controle. Entretanto, a quantidade foi menor do que a mensurada no exsudato da ferida cirúrgica, demonstrando a grande síntese desta substância no local da ferida. Os autores também verificaram que a administração de uma dose única de AINEs foi suficiente para reduzir a PGE<sub>2</sub> no exsudato, assim como para reduzir a dor pós-operatória.

Em mulheres submetidas à cirurgia cesariana, os níveis de PGE<sub>2</sub> no exsudato se elevaram de forma rápida, porém houve redução significativa em 24 horas. Entretanto, os níveis plasmáticos não se alteraram durante este mesmo período de avaliação (CARVALHO e cols., 2008).

Em seres humanos submetidos à extração do dente molar, o aumento da PGE<sub>2</sub> no tecido periférico à lesão foi associado ao aumento da dor. Entretanto, no grupo em que foram utilizados os AINEs, a produção de PGE<sub>2</sub> foi significativamente menor (ROSZKOWSKI e cols., 1997).

### **2.4.3 Nitrito**

O óxido nítrico (NO) é produzido em várias células a partir da L-arginina pela ação catalítica da NO sintase (NOS) na presença de oxigênio e co-fatores, como o fosfato dinucleótido adenina nicotinamida (NADPH). Para ativação da NOS neuronal (nNOS, NOS I) e NOS endotelial (eNOS, NOS III) é necessária a presença de Ca<sup>2+</sup>, enquanto a NOS induzível (iNOS, NOS II) não necessita. A nNOS é um enzima constitutiva produzida no cérebro, nervos periféricos e rins (BREDT e SNYDER, 1990) e a NOS endotelial também é constitutiva e produzida principalmente nas células endoteliais (FORSTERMANN e cols., 1991). A iNOS é uma enzima induzida por macrófagos em resposta a citocinas e a lipopolissacarídeos de bactérias. A eNOS promove vasodilatação, redução da resistência vascular, redução na pressão arterial, inibição da adesão e agregação plaquetária, inibição da adesão e transmigração de leucócitos e redução da proliferação da musculatura lisa vascular. A nNOS possui papel importante na sinalização aferente da dor no corno dorsal da medula e no controle autonômico através da inervação nitrérgica (TODA e cols., 2009). O óxido nítrico

funciona como um neuromodulador no cérebro e atua em vários níveis no sistema nervoso para desenvolver hiper-excitabilidade, resultando em hiperalgesia e alodinia (LEVY e ZOCHODNE, 2004). Em condições patológicas (ex: inflamação), altos níveis de óxido nítrico são produzidos após a iNOS ser induzida, principalmente por macrófagos. O óxido nítrico pode ter efeito protetor ou deletério. O efeito protetor é devido à sua atuação como agente antibactericida, antiparasiticida, antiviral e tumoricida. Entretanto, altos níveis de óxido nítrico podem determinar efeitos negativos que são produzidos pela reação do óxido nítrico que gera compostos tóxicos, tal como, peróxinitrito e radicais hidroxil (TODA e cols, 2009).

Os principais metabólitos do óxido nítrico são o nitrato, oriundo da oxidação pela oxihemoglobina das hemácias e o nitrito, resultado da autooxidação. A concentração destes metabólitos no plasma pode ser utilizada para a avaliação da síntese de óxido nítrico. Alterações a curto prazo desta síntese são mais bem avaliadas pela mensuração da concentração de nitrito no plasma (TSIKAS e cols, 2006).

O óxido nítrico é induzido no tecido inflamado provavelmente através da nNOS e iNOS (THOMSENA e JES OLESEN, 2001). E foi demonstrado que a produção de PGE<sub>2</sub> aumenta em presença de óxido nítrico, sendo este efeito relacionado com a ativação da COX pelo óxido nítrico por mecanismos ainda não esclarecidos (SALVEMINI e cols, 1996). Esta informação foi reforçada por Toriyabe e colaboradores (2004) que sugeriram que o óxido nítrico ativa a COX-1, resultando na produção de PGE<sub>2</sub> no local da inflamação e, conseqüentemente, exacerbando a resposta inflamatória.

Estudo em ratos demonstrou que a carragenina, administrada no tecido subcutâneo, promoveu uma rápida resposta inflamatória caracterizada por edema, altos níveis de nitrito e prostaglandina no exsudato. E, quando foi utilizado inibidor seletivo de NOS, ocorreu redução tanto da produção de óxido nítrico como de prostaglandina (SALVEMINI e cols, 1995). Em outro estudo com ratos e administração de carragenina promoveu aumento da concentração de nitrito, com pico sendo alcançado às 2,5 horas e permanecendo elevado por 8 horas (OMOTE e cols, 2001). Estes dois estudos citados anteriormente demonstraram que o óxido nítrico atua como mediador pró-nociceptivo na inflamação, já que contribuiu para a formação de edema e desenvolvimento de hiperalgesia (SALVEMINI e cols, 1995; OMOTE e cols, 2001).

Apesar dos estudos com ratos demonstrarem uma correlação direta entre o óxido nítrico e a resposta inflamatória, um estudo com mulheres mostrou uma relação contrária entre a quantidade de nitrito e a dor. Chen e colaboradores (2008) avaliaram o nitrito plasmático de mulheres durante e após o parto e observaram que a quantidade de nitrito plasmático foi menor durante e após duas horas do parto no grupo controle (sem bloqueio

espinal - analgesia). Esta diferença de informações pode estar relacionada à diferença nos mecanismos causadores da dor, pois no trabalho de parto a dor apresentada não é devido à resposta inflamatória e sim, principalmente, pela distensão da cérvix (DU e cols, 2004).

Tais informações demonstram a importância do óxido nítrico na reação inflamatória e na dor e, apesar de existirem poucos estudos correlacionando os seus metabólitos no plasma com diferentes protocolos analgésicos e a dor pós-operatória, existe uma possível correlação.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVOS GERAIS**

Comparar a analgesia pós-operatória em grupos de cães tratados com AINEs e opióides, antes ou após a ovariossalpingo-histerectomia (OSH), avaliando a relação dos níveis plasmáticos de PGE<sub>2</sub>, IL-6 e nitrito e a dor pós-operatória.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar o melhor tratamento analgésico utilizando grupos de cães tratados com cetoprofeno, morfina e cetoprofeno com morfina submetidos a cirurgia de OSH e identificar se o tempo da administração do analgésico interferiu na avaliação da dor, realizada através de diferentes escalas preconizadas pela literatura mundial.

Comparar os resultados obtidos através das diferentes escalas de avaliação da dor em cães para identificar a escala que demonstrou uma melhor sensibilidade na identificação de dor e avaliação da analgesia.

Determinar a relação do uso dos diferentes analgésicos com a mensuração de PGE<sub>2</sub>, IL-6 e nitrito e a avaliação clínica realizada através de diferentes escalas, para identificar se estas substâncias plasmáticas podem funcionar como biomarcadores úteis na avaliação da dor e eficácia de protocolos de analgesia.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi conduzido após avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal Fluminense - CEP CMM/HUAP nº 031/04. Os proprietários de todos os animais a serem avaliados no teste leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido autorizando, desta forma, a realização da OSH em seus animais e a permanência dos mesmos sob avaliação durante um período de 48 horas. As cirurgias foram realizadas no centro cirúrgico do Laboratório de Pesquisa Animal “Firmino Mársico Filho” do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina Veterinária localizado na Fazenda Escola da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense no município de Cachoeira de Macacu, RJ.

### 4.1 ANIMAIS

No estudo foram utilizadas 48 cadelas mestiças, com peso compreendido entre 5 e 28 kg e idade entre 12 e 54 meses, de temperamento dócil e que apresentavam exames clínicos e laboratoriais sem alterações.

Para obtenção dos animais foi divulgada, a realização de cirurgias de castração gratuitas em cadelas, através de panfletos distribuídos na região próxima ao Laboratório de Pesquisa Animal. Os proprietários interessados foram à Fazenda Escola e preencheram uma ficha de cadastro com as seguintes informações: nome, endereço e telefone do proprietário e idade e peso da cadela. A partir destas fichas foi realizada uma pré-seleção, na qual só foram utilizadas cadelas que apresentaram peso e idade nos parâmetros supracitados. Em seguida, os proprietários selecionados foram chamados, através de telefonema, para fazerem o agendamento da avaliação clínica e da coleta de sangue a fim de que os exames pré-operatórios fossem realizados. Os exames clínicos consistiram em manobras semiológicas como inspeção, palpação, auscultação e termometria retal. Já os exames laboratoriais incluíram hemograma completo e bioquímica sérica (uréia, creatinina, ALT e proteínas totais). O exame clínico e a coleta de sangue foram realizados uma semana antes do procedimento cirúrgico. No exame clínico foi também avaliado o temperamento do animal, pois, para facilitar e tornar mais fidedigna a avaliação da dor, foram selecionados para este estudo somente os animais com comportamento dócil. Os que apresentaram comportamento agressivo e alteração em algum exame clínico ou laboratorial foram excluídos deste estudo. Antes da realização de cada experimento, foi observado jejum alimentar de 12 horas.

## 4.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram divididos em seis grupos, de forma aleatória, através de sorteio prévio.

- **Grupo Ma** (n=9) – Os animais receberam sulfato de morfina ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM, aproximadamente 30 minutos antes do início da cirurgia e placebo (mesmo volume do sulfato de morfina na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM no início da laparotomia (aproximadamente 30 minutos antes do final da cirurgia).
- **Grupo Mt** (n=8) – Os animais receberam placebo (mesmo volume do sulfato de morfina na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM, aproximadamente 30 minutos antes do início da cirurgia e sulfato de morfina ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM no início da laparotomia (aproximadamente 30 minutos antes do final da cirurgia).
- **Grupo Ca** (n=9) – Os animais receberam cetoprofeno ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM, aproximadamente 30 minutos antes do início da cirurgia e placebo (mesmo volume do cetoprofeno na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM no início da laparotomia (aproximadamente 30 minutos antes do final da cirurgia).
- **Grupo Ct** (n=8) – Os animais receberam placebo (mesmo volume do cetoprofeno na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM, aproximadamente 30 minutos antes do início da cirurgia e cetoprofeno ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM no início da laparotomia (aproximadamente 30 minutos antes do final da cirurgia).
- **Grupo MCa** (n=7) – Os animais receberam sulfato de morfina ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM e cetoprofeno ( $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM, aproximadamente 30 minutos antes do início da cirurgia. Neste grupo, foi administrado placebo (mesmo volume do sulfato de morfina na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM e placebo (mesmo volume do cetoprofeno na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM, no início da laparotomia (aproximadamente 30 minutos antes do final da cirurgia).

- **Grupo MCt** (n=8) – Os animais receberam placebo (mesmo volume do sulfato de morfina na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>) IM, e placebo (mesmo volume do cetoprofeno na dose de 2 mg.kg<sup>-1</sup>) IM, aproximadamente 30 minutos antes do início da cirurgia. Neste grupo, foi administrado sulfato de morfina (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>) IM e cetoprofeno (2 mg.kg<sup>-1</sup>) IM, no início da laparotomia (aproximadamente 30 minutos antes do final da cirurgia).

Os fármacos foram administrados no início da laparotomia para que sua ação analgésica se iniciasse antes que o animal despertasse da anestesia geral.

Os grupos e os respectivos tratamentos podem ser melhor visualizados através da tabela 1:

Tabela 1 – Grupos e respectivos protocolos analgésicos utilizados nas cirurgias de OSH

<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Antes da cirurgia</b>	<b>Durante a cirurgia</b>
Ma	9	Morfina (0,5 mg.kg <sup>-1</sup> )	Placebo
Mt	8	Placebo	Morfina (0,5 mg.kg <sup>-1</sup> )
Ca	9	Cetoprofeno (2 mg.kg <sup>-1</sup> )	Placebo
Ct	8	Placebo	Cetoprofeno (2 mg.kg <sup>-1</sup> )
MCa	7	Morfina (0,5 mg.kg <sup>-1</sup> ) + Cetoprofeno (2 mg.kg <sup>-1</sup> )	Placebo + Placebo
MCt	8	Placebo + Placebo	Morfina (0,5 mg.kg <sup>-1</sup> ) + Cetoprofeno (2 mg.kg <sup>-1</sup> )

#### 4.3 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

As cirurgias foram realizadas no turno da manhã, tendo os animais chegado ao Laboratório de Pesquisa Animal da Universidade Federal Fluminense uma hora antes do início dos procedimentos. Todos os proprietários foram orientados a trazer alguns pertences das cadelas (brinquedos, toalhas, etc), além de seu alimento habitual, para que o estresse ambiental fosse minimizado. No dia da cirurgia, os animais foram pesados em uma balança eletrônica (Lucastec) e as doses dos fármacos foram calculadas. Antes da realização da medicação pré-anestésica, as cadelas permaneceram em um cercado de 1,6 m<sup>2</sup> durante 30 minutos para que fosse filmado o seu comportamento antes do procedimento cirúrgico e

registradas as frequências cardíaca e respiratória basal. Todas as anestésias foram realizadas pelas médicas veterinárias Daniele Alexandre Lourenço de Aquino e Alice Gress, que utilizaram, como medicação pré-anestésica, a acepromazina ( $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) IM. Passados vinte minutos, os animais foram tricotomizados no membro anterior, na região da cirurgia (abdômen) e no pescoço (região da jugular). Em seguida, cada paciente foi colocado na mesa cirúrgica onde foi realizada a anti-sepsia do membro anterior com posterior canulação da veia cefálica para a administração da solução ringer com lactato IV na velocidade de  $10 \text{ mL.kg}^{-1} \text{ .hora}^{-1}$ . Aproximadamente 30 minutos após a medicação pré-anestésica (MPA), todos os animais foram monitorados com cardioscópio na derivação II com a finalidade de avaliar o ritmo cardíaco e mensurar a frequência cardíaca antes da indução. Os animais foram colocados, então, sobre um colchão térmico e a pré-oxigenação foi realizada com oxigênio a 100% durante cinco minutos, seguida da realização da indução com o tiopental a 2,5% na dose de  $10 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ . Após a perda dos reflexos laringo-protetores, a intubação foi realizada com tubo endotraqueal compatível com cada animal, para em seguida ser conectado a um circuito circular valvular com absorvedor de  $\text{CO}_2$  para o início da manutenção anestésica com halotano diluído em oxigênio a 100% ( $100 \text{ mL. kg}^{-1} \text{ min}$ ). A concentração do halotano foi mantida em 1,5 CAM (1,3%) durante a cirurgia, sendo aumentada somente quando o paciente apresentava respostas demonstrando plano superficial. Os animais foram mantidos em ventilação controlada utilizando-se valores de frequência respiratória e volume corrente necessários para manutenção de  $\text{ETCO}_2$  entre 35 e 45 mmHg. Os animais foram monitorados durante a anestesia com estetoscópio esofágico, cardioscópio, monitor de pressão arterial não invasiva, oxímetro de pulso, ventilômetro, termômetro digital, capnógrafo e analisador de gases anestésicos. Durante o procedimento, a equipe anestésica preencheu uma ficha trans-operatória contendo os valores de frequência cardíaca; pressão arterial (sistólica, média e diastólica); oximetria; capnometria; frequência respiratória; volume corrente e volume minuto; concentração de halotano no final da expiração; tempo de anestesia (tempo compreendido entre o momento da indução até a suspensão do halotano); tempo de cirurgia (tempo compreendido entre o início e o fim da cirurgia) e o tempo de extubação (que se iniciava após a retirada da oferta do halotano até o momento da extubação). Para facilitar a avaliação, o período trans-operatório foi dividido em 8 momentos (início, entrada na cavidade, ligadura do 1º pedículo ovariano, ligadura do 2º pedículo ovariano, ligadura da cérvix, sutura da musculatura abdominal e sutura de pele). Os animais receberam o antibiótico enrofloxacin 5  $\text{mg.kg}^{-1}$  IM antes do início da cirurgia.

#### 4.4 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

A técnica utilizada para as cirurgias de OSH foi a mesma para todas as cadelas, tendo sido realizada pela mesma equipe cirúrgica (Dr. Mark Dilair e Dra. Letícia Osório) que possuía experiência prévia de estudo anterior semelhante, e desconheciam o grupo ao qual o animal pertencia (cego). O tamanho da incisão de pele foi padronizado em imediatamente após a cicatriz umbilical até uma linha imaginária, perpendicular ao eixo longitudinal, tangenciando as duas asas do íleo. A administração de halotano foi finalizada ao término da cirurgia e se procedeu à realização do curativo da ferida cirúrgica. Ao término do procedimento cirúrgico, o cirurgião responsável preencheu uma ficha de avaliação sobre a qualidade de relaxamento da parede abdominal (RPA), o acesso ao pedículo esquerdo (APE), o acesso ao pedículo direito (APD) e o acesso à cérvix do útero (ACU), podendo cada item ser classificado como péssimo, ruim, razoável, bom ou excelente, segundo a experiência do cirurgião.

#### 4.5 CATETERIZAÇÃO DA VEIA JUGULAR

No início da laparotomia foi puncionada a veia jugular esquerda ou direita com cateter 16 Gauge para permitir a coleta de sangue durante o período pós-operatório. Esta punção foi realizada após anti-sepsia rigorosa da área tricotomizada anteriormente. Após a punção, o cateter foi conectado a um adaptador (prn) e uma solução heparinizada ( $5 \text{ UI.ml}^{-1}$ ) foi utilizada para a manutenção da viabilidade do cateter no período pós-operatório. Este cateter foi fixado utilizando-se esparadrapo e cola Superbond®. Após todas as coletas de sangue foi realizada a lavagem do cateter com solução heparinizada.

#### 4.6 PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

Após a extubação, os animais foram colocados em um cercado de  $1,6 \text{ m}^2$  localizado dentro do laboratório, com a finalidade de padronização do ambiente e, também, a facilitação da observação e do registro das imagens. Neste cercado havia recipientes de comida e água, além dos utensílios trazidos pelos proprietários. Passeios rotineiros foram realizados durante as 48 horas após o término da cirurgia, com a finalidade de estimular a micção e a defecação. Após a última avaliação (48 horas após cirurgia) os animais foram liberados e devolvidos aos seus proprietários, sendo prescrita a antibioticoterapia por uma semana e carprofeno ( $4\text{mg.kg}^{-1}$ )

por 3 dias. Os proprietários foram orientados a retornarem com os animais dez dias após a cirurgia, objetivando a retirada dos pontos e avaliação da ferida cirúrgica.

#### 4.7 AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA

A avaliação da dor foi realizada em todos os animais pelo mesmo Médico Veterinário, Dr. Fabio Otero Ascoli (FOA). Durante as 48 horas pós-cirurgia, e em todos os tempos da avaliação, foi feita a filmagem dos animais, visando análises futuras de outros avaliadores. O avaliador desconhecia o grupo ao qual o animal pertencia (“cego”) e os momentos de avaliação foram de 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 20, 24, 36 e 48 horas após a cirurgia.

No período pós-operatório foram utilizadas a escala unidimensional Analógica Visual e a escala multidimensional da Universidade de Melbourne para avaliação da dor (FIRTH e HALDANE, 1999). Através das filmagens realizadas em cada momento da avaliação, FOA utilizou outras duas escalas multidimensionais: Forma abreviada da escala de dor multidimensional de Glasgow (HOLTON e cols., 2001) e Escala de Glasgow + Melbourne (Wagner e cols., 2008). A escala de base utilizada na decisão da necessidade de resgate analgésico foi a da Universidade de Melbourne.

##### 4.7.1 Escala Analógica Visual (EAV)

Foi utilizada uma linha de 100 mm sem nenhuma marcação, onde o extremo esquerdo representou o animal sem sinais de dor e o extremo direito o máximo de dor (CAMBRIDGE et al., 2000). O avaliador assinalou uma marcação no ponto que julgou ser correlacionado com a dor vivenciada pelo cão. Após o experimento foi mensurada a distância da marcação para o ponto zero utilizando uma régua milimetrada. A pontuação de dor registrada foi equivalente ao valor mensurado na régua em milímetros (entre 0 e 100 pontos).

##### 4.7.2 Escala da Universidade de Melbourne

A escala de Melbourne aborda a avaliação da dor a partir do uso de múltiplas categorias (6 categorias). Cada variável (categoria) apresenta definições descritivas às quais se atribui uma pontuação (valor numérico), onde zero reflete normalidade ou não alteração da variável e o mais alto valor reflete severa alteração (FIRTH e HALDANE, 1999). O avaliador avalia qual descrição em cada categoria se aproxima mais do comportamento do cão. O

somatório dos pontos referentes ao comportamento de cada categoria é o escore de dor do animal.

Neste estudo, nas seis primeiras horas, os animais que apresentaram pontuação acima de seis por duas avaliações ou por uma avaliação após as seis horas do período pós-operatório receberam morfina na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  (resgate analgésico). Após este período, os animais que apresentaram escore acima de seis receberam resgate analgésico imediato. Em ambas as situações, a avaliação prosseguiu até que se completassem as 48 horas após o término da cirurgia. Durante todas as avaliações, o comportamento dos cães foi registrado através de filmagem.

Obs: As escalas de Glasgow e Glasgow + Melbourne foram utilizadas em momentos posteriores ao experimento através das filmagens realizadas no momento da avaliação.

### **Escala da Universidade de Melbourne traduzida utilizada para avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas a ovariossalpingo-histerectomia**

#### **1. Dados Fisiológicos**

a)Dados fisiológicos dentro do limite = 0

b)Pupilas dilatadas = 2

c)Aumento na frequência cardíaca relativo ao basal (escolha apenas uma)

>20% = 1

>50% = 2

>100% = 3

d)Aumento na frequência respiratória relativo ao basal (escolha apenas uma)

>20% = 1

>50% = 2

>100% = 3

e)A temperatura excede o limite referência = 1

f)Salivação = 2

#### **2. Resposta a palpação (escolha apenas uma)**

Sem mudança = 0

Defesa/reação quando toca = 2

Defesa/reação antes de tocado = 3

### **3. Atividade** (escolha apenas uma)

Em repouso excessivo = 0

Semi-consciente = 0

Acordado = 1

Comendo = 0

Agitado = 2

Rolando, debatendo = 3

### **4. Estado mental** (escolha apenas uma)

Dócil = 0

Amigável = 1

Alerta = 2

Agressivo = 3

### **5. Postura**

a) Defendendo e protegendo a área afetada =2,

b) (Escolha apenas uma)

Decúbito lateral = 0

Decúbito esternal = 1

Sentado ou levantado, cabeça erguida = 1

Levantado, Cabeça pendida = 2

Movendo = 1

Postura anormal = 2

### **6. Vocalização**

Sem vocalização = 0

Vocalização quando tocado ou intermitente = 2

Vocalização contínua = 3

Obs: Algumas descrições são excludentes e estas estão agrupadas com a notação –“escolha apenas uma”

Nesta escala o valor mínimo possível é 0 e o máximo de pontos possível é 27 pontos.

A metodologia empregada na avaliação seguiu sempre a mesma ordem:

1. Observação do animal em três categorias da escala de Melbourne (atividade, postura e vocalização) e filmagem do animal durante 2 minutos;
2. Entrada do avaliador no cercado para obtenção dos valores de frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura;
3. Observação dos outros parâmetros da escala (dilatação de pupila, salivação e estado mental);
4. Filmagem da palpação da ferida cirúrgica e
5. Preenchimento da escala Analógica Visual.

#### **4.7.3 Forma abreviada da escala de dor multidimensional de Glasgow**

Esta escala foi utilizada através da observação das imagens filmadas durante a avaliação com a escala Analógica Visual e escala de Melbourne. Esta também é multidimensional e possui múltiplas categorias que apresentam variáveis definições descritivas às quais se atribui uma pontuação (MORTON e cols., 2005). Como a escala de Melbourne, o avaliador avalia qual descrição em cada categoria se aproxima mais do comportamento do cão. O somatório dos pontos referentes ao comportamento de cada categoria é o escore de dor do animal.

#### **Forma curta da escala de dor composta de Glasgow traduzida e utilizada para avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas a ovariossalpingo-histerectomia, através de imagens**

##### **A. Olhe o cão no canil**

i. Quietos 0

Chorando ou choramingando 1

Gemendo 2

Gritando 3

ii. Ignorando alguma ferida ou área dolorida 0

Olhando a ferida ou a área dolorida 1

Lambendo a ferida ou a área dolorida 2

Esfregando a ferida ou a área dolorida 3

Mordendo a ferida ou a área dolorida 4

**B. Ponha a coleira e a guia no cão e tente trazê-lo para fora do canil:**

**(iii) Quando o cão caminha ou se levanta, ele se porta?**

Normal 0

Mancando 1

Lento ou relutante 2

Rígido 3

Recusa se mover 4

Obs: No caso de fraturas espinais, pélvicas ou múltiplas, ou onde é necessário auxílio para a locomoção do animal, a seção **B** não se aplica, devendo-se prosseguir para a seção **C**.

**C. Se o cão possuir uma ferida ou uma área dolorida, incluindo o abdômen, aplique uma pressão delicada 2 polegadas em volta do local.**

**(iv) O Cão ...**

Não exibe reação 0

Olha para a ferida 1

Se encolhe ou recolhe a região 2

Rosna ou guarda a área 3

Tenta morder 4

Chora 5

**D. De uma forma geral:**

**O cão está?**

**(v)**

Feliz e satisfeito ou feliz e animado 0

Quieto 1

Indiferente ou não-responsivo ao arredor 2

Nervoso ou ansioso ou com medo 3

Deprimido ou não-responsivo a estimulação 4

**(vi)**

- Confortável 0
- Inquieto 1
- Agitado 2
- Arqueado ou tenso 3
- Rígido 4

O total de escore de dor nesta escala é a soma de i + ii + iii + iv + v + vi. A pontuação que indica dor é  $\geq 6$  pontos quando inclui a letra B ou 5 pontos quando por algum motivo não é possível utilizar a categoria relacionada a locomoção.

#### **4.7.4 Escala de Melbourne + Glasgow**

Esta escala foi utilizada através da observação das imagens. Esta, como as outras multidimensionais, possui múltiplas categorias que apresentam variáveis definições descritivas às quais se atribui uma pontuação. O total de categorias são nove, sendo três parâmetros fisiológicos (pupila, salivação e vômito) e seis comportamentais (postura, conforto, vocalização, estado mental, movimento e resposta a palpação) (WAGNER e cols, 2008). A utilização é semelhante as escalas multidimensionais anteriores.

#### **Escala de Melbourne + Glasgow traduzida e utilizada para avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas a ovarioossalpingo-histerectomia, através de imagens**

##### **1. Postura**

- 0 Normal
- 1 Rígido
- 2 Arqueado ou tenso
- 3 Anormal
- 4 Protegendo a área afetada

##### **2. Nível de conforto**

- 0 Descansando ou confortável
- 1 Inquieto
- 2 Desconfortável
- 3 Rolando ou movendo violentamente

**3. Pupila**

0 Normal

1 Dilatada

**4. Salivação**

0 Não

1 Sim

**5. Vômito**

0 Não

1 Sim

**6. Vocalização**

0 Sem vocalização

1 Latindo (se anormal)

2 Chorando ou choramingando

3 Gemendo

4 Gritando

**7. Estado mental**

0 Não alterou

1 Alterou

**8. Movimento**

0 Nenhuma anormalidade

1 Rígido ou atáxico (sem coordenação motora)

2 Lento ou relutante ao levantar ou sentar, ou mancando

**9. Resposta à palpação**

0 Sem resposta

1 Olhando a ferida ou aparência de ansioso

2 Chorando ou recuando

3 Mordendo, rosnando ou protegendo ferida

O somatório da pontuação correspondente ao comportamento apresentado pelo cão em cada categoria é o total de escore de dor. A pontuação máxima possível é de 20 pontos e a suplementação analgésica (resgate analgésico) é recomendada quando a pontuação atinge 10 pontos ( $\geq 10$ ). Caso a categoria relacionada não possa ser utilizada, o total de pontuação é 18 e o resgate analgésico é recomendado quando atinge 9 pontos ( $\geq 9$ ).

#### 4.8 MENSURAÇÃO DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Para a avaliação dos mediadores inflamatórios foram coletadas amostras de sangue venoso antes da cirurgia, 6, 12, 24 e 48 horas após o término da cirurgia. A amostra pré-cirúrgica foi obtida através da punção da jugular e as amostras do pós-operatório foram coletadas no final da avaliação clínica através do cateter inserido na jugular ao final da cirurgia. Em cada coleta foram retirados, aproximadamente, 5 ml de sangue que foram colocados em um tubo contendo EDTA. As amostras foram centrifugadas para a obtenção do plasma e congeladas em um botijão de nitrogênio líquido para posterior transporte para a FIOCRUZ. Todas as mensurações foram realizadas no Laboratório de Imunofarmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacodinâmica da FIOCRUZ.

##### 4.8.1 Dosagem de nitrito

O óxido nítrico foi quantificado a partir do produto de sua redução em meio aquoso, o nitrito, misturando-se 50  $\mu$ l da amostra a 50  $\mu$ l do reagente de Griess (1g de sulfanilamida, 0,1g de diidrocloreto diaminonaftileno e 2,94 ml de uma solução de  $H_3PO_4$  a 85%, em água destilada). A curva incluiu nitrito a 200  $\mu$ M diluído em meio de cultura RPMI até 3,175  $\mu$ M. A absorbância da reação foi determinada por leitura colorimétrica a um comprimento de onda 540-570 nm.

##### 4.8.2 Dosagem de prostaglandina $E_2$

O plasma dos animais foi coletado em diferentes horários e estocado imediatamente a  $-70^\circ C$  para posterior utilização na dosagem de prostaglandina  $E_2$  através da técnica de EIA

(ensaio imunoenzimático), utilizando para isso anticorpos da Cayman Chemical (Ann Arbor, Michigan, EUA).

#### **4.8.3 Dosagem de citocinas**

A dosagem de IL-6 foi realizada através da técnica de ELISA, utilizando-se anticorpos monoclonais específicos (Duo set kit – R&D systems). Para estas análises, foi utilizado o protocolo da Pharmingen, onde placas de 96 poços (Nunc) foram revestidas com anticorpos de captura. As placas foram cobertas e incubadas em torno de 16 h sob refrigeração. No dia seguinte, após 3 lavagens com PBS/Tween, as placas foram bloqueadas com PBS/BSA 1%, para evitar as ligações inespecíficas. Após uma hora de intervalo, as placas foram submetidas novamente a quatro lavagens, com o reagente específico, quando foram adicionadas as curvas-padrão, bem como as amostras (soro/plasma ou lavado peritoneal). Novamente foram incubadas por 16 horas sob refrigeração. No último dia, após lavagem, os anticorpos de detecção conjugados com biotina foram adicionados, deixando-se as placas em repouso por mais uma hora. As lavagens foram feitas novamente e o substrato (avidina-peroxidase) foi colocado para incubação por cerca de 30 minutos. Em seguida, o revelador (OPD) foi adicionado. A leitura foi feita em leitora de placa a 450 nm. Os dados foram analisados através do programa *Soft Max Pro*, com as dosagens baseadas nas respectivas curvas-padrão.

#### **4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para se proceder à análise estatística, foi realizado o teste Kolmogorov-Smirnov com o objetivo de avaliar se os resultados obtidos obedeciam ou não a uma distribuição normal. Os dados referentes a peso, idade, tempos de cirurgia, anestesia e extubação apresentaram distribuição normal e foi utilizado teste paramétrico ANOVA para comparar as médias e identificar se houve diferença entre os grupos. Os dados referentes às pontuações das escalas e a quantidade de PGE<sub>2</sub>, IL-6 e nitrito foram considerados não paramétricos, já que a distribuição não foi normal. Para avaliação da correlação entre as diferentes escalas e substâncias, utilizou-se a correlação de Spearman. Para observar se existia diferença ou não entre os seis tratamentos em relação aos resultados da avaliação de dor, para as quatro escalas, e das substâncias, aplicou-se os testes da Mediana e Kruskal Wallis. Para comparar as metodologias com as diferentes escalas e substâncias foi utilizado o teste não-paramétrico Mann-Whitney, sendo realizada a comparação entre os grupos.

## 5 RESULTADOS

Neste estudo foram utilizados cães mestiços oriundos do município de Cachoeira de Macacu com peso compreendido entre 5 e 28 kg e idade entre 12 e 54 meses, entretanto não houve diferença estatística entre as médias de peso e idade de cada grupo utilizando o teste de ANOVA (Tabela 2). Todas as cirurgias foram realizadas pelas mesmas equipes cirúrgica e anestésica e não foi observada diferença entre as médias dos TE, TC e TA entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Peso, idade, tempo de cirurgia (TC), tempo de anestesia (TA) e tempo de extubação (TE) de cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia, dos grupos Ma, Mt, Ca, Ct, MCa e MCt (média  $\pm$  desvio padrão)

	<b>Peso (kg)</b>	<b>Idade (meses)</b>	<b>TC (min)</b>	<b>TA (min)</b>	<b>TE (min)</b>
<b>Ma</b>	12.2 $\pm$ 5.2	33.0 $\pm$ 21	42.0 $\pm$ 13.7	77.6 $\pm$ 19.5	11.8 $\pm$ 4.9
<b>Mt</b>	14.9 $\pm$ 4.4	30.8 $\pm$ 14.1	48.4 $\pm$ 7.5	86.6 $\pm$ 15.2	17.6 $\pm$ 11.7
<b>Ca</b>	17.0 $\pm$ 6.5	35.6 $\pm$ 12.2	50.9 $\pm$ 13.3	85.6 $\pm$ 19.1	10.6 $\pm$ 4.3
<b>Ct</b>	10.5 $\pm$ 4.4	29.3 $\pm$ 8.7	41.5 $\pm$ 8.3	75.5 $\pm$ 11.8	10.5 $\pm$ 3.2
<b>MCa</b>	9.6 $\pm$ 3.3	26.6 $\pm$ 8.4	45 $\pm$ 10.7	79.7 $\pm$ 11.8	15.1 $\pm$ 3.3
<b>MCt</b>	14.0 $\pm$ 6.6	27.9 $\pm$ 13.1	46.9 $\pm$ 10.9	87.0 $\pm$ 19.3	13.9 $\pm$ 7.4

Por meio do teste de Kruskal Wallis foram identificados, em cada escala, os horários em que ocorreram as diferenças estatísticas entre as pontuações de dor dos grupos. As escalas que apresentaram diferença entre os grupos foram a Melbourne, a Glasgow e a Melbourne + Glasgow, e ocorreu nas primeiras horas do período pós-operatório. Na escala de Melbourne a diferença ocorreu na sexta hora, na Melbourne + Glasgow na segunda hora e na Glasgow na primeira e segunda hora. Após a identificação dos horários que aconteceram as diferenças, foi utilizado o teste de Mann Whitney para identificar quais grupos apresentaram diferença estatística. Com intuito de identificar a escala com maior sensibilidade para diferenciar os tratamentos analgésicos foi observada a frequência de diferenças entre os grupos com cada escala. O maior número de diferenças foi observado para a escala de Glasgow, seguida pela escala de Melbourne + Glasgow e Melbourne, com 12, 4 e 3 diferenças respectivamente (Tabela 3). Este resultado demonstra a maior sensibilidade da escala de Glasgow para avaliação da dor pós-operatória em cães submetidos à OSH.

Tabela 3 – Grupos que apresentaram diferença estatística na escala de Melbourne na sexta hora, na escala de Glasgow nas primeira e segunda horas e na escala de Melbourne + Glasgow na segunda hora.

	<b>Melbourne (6ª hora)</b>	<b>Glasgow (1ª hora)</b>	<b>Glasgow (2ª hora)</b>	<b>Melbourne + Glasgow (2ª hora)</b>
<b>Grupos</b>	Ca x Mt (P=0,002) Ca x MCt (P=0,015) MCA x Mt (P=0,009) MCA x MCt (P=0,029)	Ct x Ma (P=0,004) Ct x Mt (P=0,006) Ct x MCt (P=0,026) Ca x Mt (P=0,004) Ca x MCt (P=0,017)	Ca x Ma (P=0,020) Ca x Mt (P=0,009) Ca x MCt (P=0,049) Ct x Ma (P=0,013) Ct x Mt (P=0,007) Ct x MCt (P=0,026) MCA x Mt (P=0,042)	Ca x Ma (P=0,021) Ct x Ma (P=0,003) MCt x Ma (P=0,033)

Das 19 diferenças de pontuações encontradas entre os grupos com as 3 escalas, todas apresentaram morfina em pelo menos um grupo, dos quais 14 possuíam morfina no trans-operatório e 14 apresentaram o tratamento com cetoprofeno antes ou durante a cirurgia (Tabela 3). A morfina esteve presente em todas as diferenças, o que indica que o efeito central deste opióide pode ter influenciado na avaliação clínica durante o período pós-operatório imediato. Os grupos que foram tratados com morfina tiveram pontuação maior nas 3 escalas do que os tratados com cetoprofeno, principalmente quando a morfina foi administrada no início da laporrafia. Estas diferenças entre os grupos nas 3 escalas são apresentadas em forma de gráfico e tabelas presentes nas figuras a seguir.

Na escala de Melbourne (ANEXO 10.1) foram observadas 4 diferenças entre os grupos, apresentadas na figura 4. Nesta escala, a pontuação máxima é 27 pontos e a pontuação para realização do resgate é maior que 6 pontos (representado por uma linha vermelha na figura 4). Na figura 4, podem ser observadas as diferenças de pontuações de dor dos animais dos grupos Ca x Mt, Ca x MCt, MCA x Mt e MCA x MCt. A maioria das cadelas que receberam morfina durante a cirurgia (grupos Mt e MCt) tiveram pontuação maior que 3 na sexta hora, enquanto nenhum animal do grupo Ca obteve pontuação acima de 2.

As principais diferenças entre MCa x MCt são que quatro cadelas do grupo MCt apresentaram escore de 5 ou 6 pontos, enquanto no grupo MCa nenhum animal obteve pontuação acima de 3. Além disso, 3 cadelas tiveram escore zero no MCa, o que não aconteceu com o grupo MCt. Então, apesar da associação farmacológica ser a mesma em ambos os protocolos (morfina + cetoprofeno), o tempo da administração influenciou no resultado da avaliação, isto é, a morfina administrada durante a cirurgia influenciou neste resultado. No momento em que houve diferença entre MCa x Mt, foi observado que 50% das cadelas tiveram pontuação acima de 3 no grupo Mt, enquanto no MCa nenhuma cadela obteve esta pontuação.

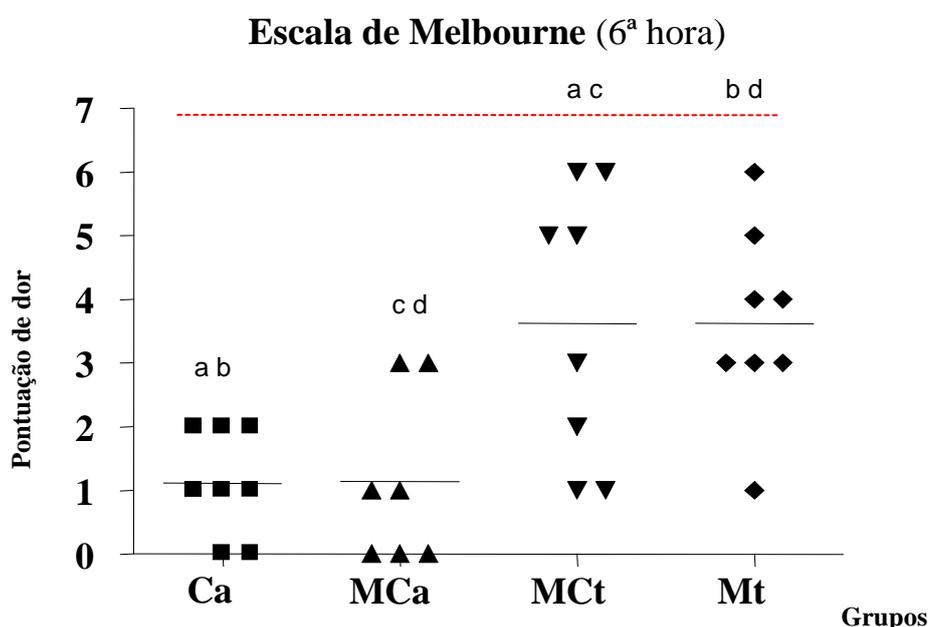


Figura 4 – Pontuações de dor dos animais dos grupos Ca (n=9) MCa (n=7), MCt (n=8) e Mt (n=8) na escala de Melbourne, na sexta hora de avaliação. Letras iguais representam diferença significativa entre os grupos. A linha vermelha representa a pontuação que significa dor nesta escala.

Na figura 5, estão apresentadas as pontuações de cada animal dos grupos que apresentaram diferença estatística entre si com a escala de Glasgow na primeira hora, grupos Ct x Ma, Ct x Mt, Ct x MCt, Ca x Mt e Ca x MCt. A escala de Glasgow (ANEXO 10.2) possui pontuação máxima de 20 pontos quando a variável “mobilidade” não pode ser avaliada e a pontuação que significa dor é  $\geq 5$  pontos (representado por uma linha vermelha na figura 5). Nessa figura, pode ser visualizado que no grupo Ct nenhuma cadela apresentou escore maior que 2, e que a maioria apresentou escore 0 ou 1. No grupo MCa, todos os animais tiveram pontuação 2 ou 3, e no grupo Mt, a maioria teve pontuação acima de 2. Entretanto, no

grupo MCt apenas 2 animais tiveram pontuação acima de 2. Podem ser observadas maiores pontuações nas cadelas que receberam morfina durante a cirurgia (Mt e MCt). O grupo Ca não apresentou nenhum paciente com escore maior que 2 pontos.

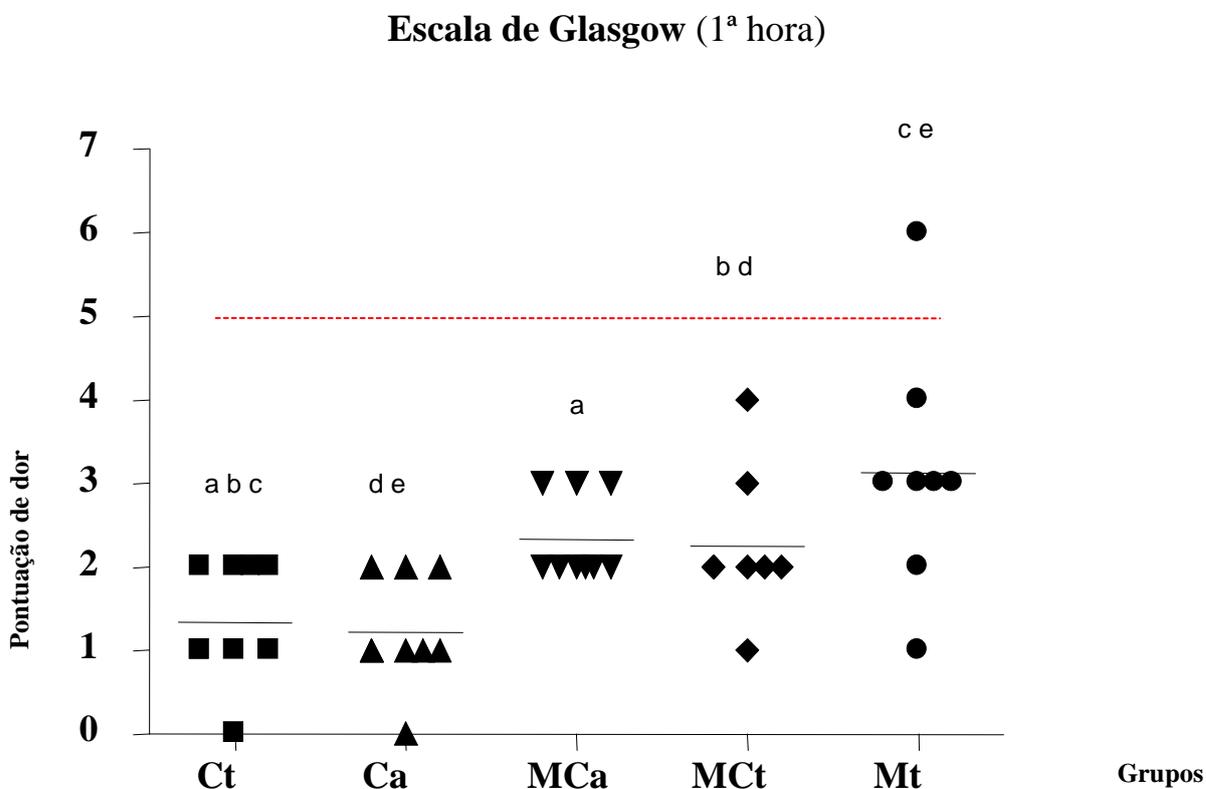


Figura 5 – Pontuações de dor dos animais dos grupos Ct, Ca, MCa, MCt e Mt na escala de Glasgow, na primeira hora de avaliação. Letras iguais representam diferença significativa entre os grupos. A linha vermelha representa a pontuação que significa dor nesta escala.

A seguir, estão apresentadas as pontuações de cada animal dos grupos Ct, Ca, Ma, MCt e Mt que apresentaram diferença estatística entre si com a escala de Glasgow na segunda hora de avaliação (figura 6).

Na figura 6, é possível verificar que no grupo Ca nenhum animal apresentou pontuação acima de 2. Entretanto, nos grupos Ma e Mt houve 4 cadelas com escore maior que 2. No grupo Ma as maiores pontuações foram 6 e 10, e no Mt foram 4 e 5 pontos.

Os grupos Ca e Ct não tiveram escore maior que 2, porém os grupos MCt e Ma apresentaram este valor em 2 e 4 cadelas, respectivamente. Os grupos que receberam morfina trans-operatória (Mt e MCt) apresentaram maiores pontuações que o grupos Ct e MCa.

### Escala de Glasgow (2ª hora)

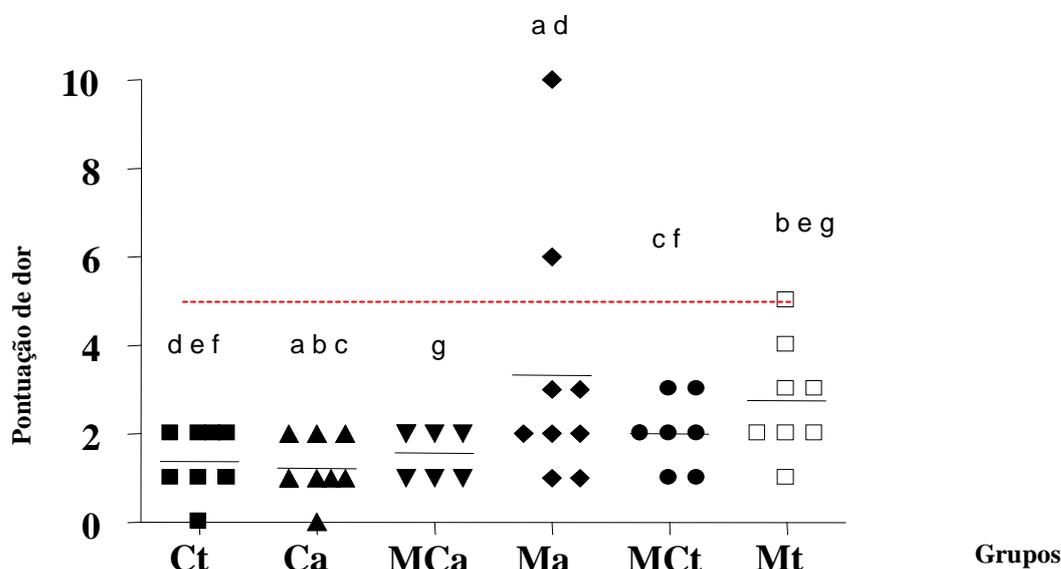


Figura 6 – Pontuações de dor dos animais dos grupos Ct, Ca, MCa, Ma, MCt e Mt na escala de Glasgow, na segunda hora de avaliação. Letras iguais representam diferença significativa entre os grupos. A linha vermelha representa a pontuação que significa dor nesta escala.

As pontuações de cada animal dos grupos que apresentaram diferença estatística entre si com a escala de Melbourne + Glasgow na segunda hora estão apresentadas na figura 7. Esta escala (ANEXO 10.3) apresenta pontuação máxima de 20, porém neste estudo foi considerada 18, pois não foi possível avaliar a variável “movimento”. A pontuação que significa dor é  $\geq 10$ , porém, pelos mesmos motivos anteriores, foi considerada dor escore  $\geq 9$  (representado por uma linha vermelha na figura 7).

A figura 7 demonstra as diferenças entre os grupos Ca x Ma, Ct x Ma e MCt x Ma na escala de Melbourne + Glasgow, na segunda hora de avaliação. Foi observado que 2 cadelas tiveram pontuação acima de 5 pontos no grupo Ma, enquanto que nos grupos Ca, Ct e MCt, a maioria obteve escore 0 ou 1.

### Escala de Melbourne + Glasgow (2ª hora)

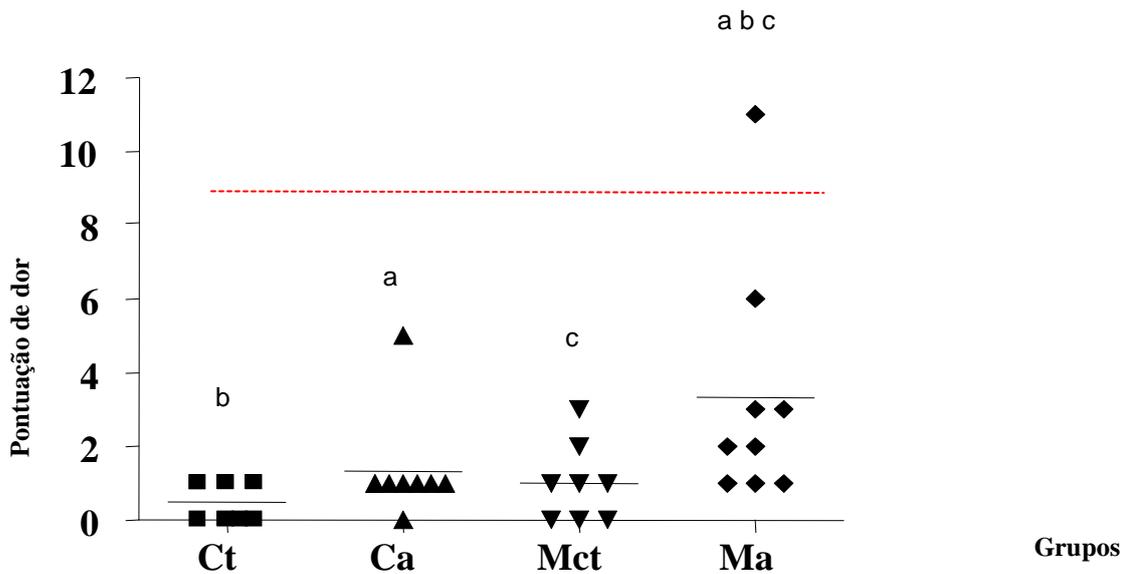


Figura 7 – Pontuações de dor dos animais dos grupos Ct, Ca, Mct e, Ma na escala de Melbourne + Glasgow, na segunda hora de avaliação. Letras iguais representam diferença significativa entre os grupos. A linha vermelha representa a pontuação que significa dor nesta escala.

De forma resumida, é possível afirmar que, na escala de Melbourne, as quatro diferenças verificadas pertenciam ao grupo em que foi administrada morfina no trans-operatório e duas foram do grupo cetoprofeno antes. Com a escala de Glasgow, das doze diferenças, nove apresentavam algum grupo contendo morfina no trans-operatório e onze somente cetoprofeno (antes ou trans). Já com a escala de Melbourne + Glasgow, todas as diferenças apresentaram o grupo Ma e duas destas foram com os grupos Ca e Ct.

Em uma visão global, a tabela 4 apresenta a frequência das pontuações de dor de acordo com as escalas utilizadas no estudo.

Tabela 4 - Distribuição de frequência dos resultados de dor de acordo com as escalas de Melbourne, Analógica visual, Melbourne+Glasgow e Glasgow de todos os grupos

	DOR			
	NÃO		SIM	
	N	%	N	%
Melbourne	618	97,2	18	2,8
Analógica visual	637	100,0	0	0,0
Melbourne + Glasgow	636	99,8	1	0,2
Glasgow	610	95,8	27	4,2

A escala de Glasgow apresentou maior porcentagem de momentos de dor (4,2%), em seguida foi a escala de Melbourne com 2,8%, escala de Melbourne + Glasgow com 0,2% e Analógica Visual com 0%. Este resultado reforça os dados anteriores que demonstraram maior sensibilidade da escala Glasgow em diferenciar os protocolos analgésicos.

Ao considerar as escalas que apresentaram maior número de observações de dor (Melbourne e Glasgow) durante as 48 horas de avaliação em todos os grupos, das 27 pontuações de dor na escala de Glasgow, somente cinco (18,5%) coincidiram com as da escala de Melbourne, mostrando a pouca concordância entre estas escalas.

Os resultados descritivos sobre a ocorrência de dor com as diferentes escalas durante as avaliações de dor dos grupos estudados são apresentados a seguir.

No grupo Ma (morfina antes da cirurgia), foi observado:

- Na escala de Melbourne - três animais apresentaram pontuação de dor em um horário das primeiras duas horas de avaliação. Porém, como essa pontuação ocorreu nas primeiras 6 horas e a mesma não se repetiu, não foi realizado resgate analgésico, como descrito na metodologia.
- Na escala Analógica Visual - nenhum animal apresentou pontuação de dor em nenhum horário.
- Na escala de Melbourne + Glasgow - apenas um animal apresentou pontuação de dor que ocorreu na segunda hora de avaliação.
- Na escala de Glasgow - dois animais apresentaram pontuação de dor durante as 48 horas de avaliação: um animal em seis horários (mesmo animal que obteve pontuação de dor na escala de Melbourne + Glasgow) e outro animal em sete horários.

No grupo Mt (morfina após o trauma cirúrgico), foi verificado:

- Na escala de Melbourne - três animais apresentaram pontuação de dor, dentre os quais dois receberam resgate analgésico durante as primeiras oito horas de avaliação (Tabela 5).
- Nas escala Analógica Visual e Melbourne + Glasgow - nenhum animal apresentou pontuação de dor em nenhum horário.
- Na escala de Glasgow - quatro animais apresentaram pontuação de dor: dois animais em um horário e dois animais em dois horários, dentre os quais um animal já havia obtido pontuação de dor na escala de Melbourne.

No grupo Ca (cetoprofeno antes da cirurgia), foi observado:

- Na escala de Melbourne - apenas um animal apresentou pontuação de dor e recebeu resgate analgésico nas quatro primeiras horas de avaliação (Tabela 5).
- Nas escala Analógica Visual e Melbourne + Glasgow - nenhum animal apresentou pontuação de dor em nenhum horário.
- Na escala de Glasgow - apenas um animal apresentou pontuação de dor em um horário, que foi o mesmo animal que obteve tal pontuação em outra escala (escala de Melbourne).

No grupo Ct (cetoprofeno após o trauma cirúrgico), foi observado:

- Na escala de Melbourne - três animais apresentaram pontuação de dor nas duas primeiras horas de avaliação, entretanto sem haver nenhum resgate de acordo com a metodologia descrita.
- Nas escalas Analógica Visual, Melbourne + Glasgow e Glasgow - nenhum animal apresentou pontuação de dor em nenhum horário.

Com relação ao grupo MCa (morfina e cetoprofeno antes da cirurgia), foi observado:

- Na escala de Melbourne - três animais apresentaram pontuação de dor nas três primeiras horas de avaliação, entretanto sem haver nenhum resgate segundo a metodologia utilizada.
- Nas escalas Analógica Visual, Melbourne + Glasgow - nenhum animal apresentou pontuação de dor em nenhum horário.
- Na escala de Glasgow - dois animais apresentaram pontuação de dor: um animal em um horário e outro em quatro horários. Nos dois casos, os animais já haviam obtido pontuação de dor em outra escala (escala de Melbourne).

No grupo MCt (morfina e cetoprofeno após o trauma cirúrgico), foi observado:

- Na escala de Melbourne - três animais apresentaram pontuação de dor nas quatro primeiras horas de avaliação, dentre os quais um animal recebeu resgate analgésico conforme a metodologia descrita (Tabela 5).
- Nas escalas Analógica Visual, Melbourne + Glasgow - nenhum animal apresentou pontuação de dor em nenhum horário.
- Na escala de Glasgow - apenas um animal apresentou pontuação de dor em um horário.

Das 49 cadelas utilizadas neste estudo, apenas quatro necessitaram de resgate analgésico - duas no grupo Mt, uma no grupo Ca e um no grupo MCt (tabela 5).

Tabela 5 - Número de animais e os horários em que ocorreram o resgate analgésico nos grupos Mt, Ca e MCt

<b>Grupos</b>	<b>Número de animais</b>	<b>Horário do resgate (hora)</b>
<b>Mt</b>	2	Terceira e oitava
<b>Ca</b>	1	Quarta
<b>MCt</b>	1	Quarta

Para verificar se as escalas apresentaram correlação entre si, todas as escalas foram analisadas juntas. Foi observada uma correlação positiva e significativa entre as mesmas ( $p < 0,001$ ), onde a maior correlação foi entre a escala de Melbourne e Melbourne + Glasgow, com aproximadamente 60% ( $R = 0,62$ ), como pode ser verificado na tabela 6.

Tabela 6 – Análise de correlação entre as escalas de Melbourne, Analógica visual, Melbourne+Glasgow e Glasgow.

Correlação	Correlação de Spearman	
	R	P
Melbourne x Anavisual	0,37	<0,001
Melbourne x MelbGlas	0,62	<0,001
Melbourne x Glasgow	0,27	<0,001
Anavisual x MelbGlas	0,41	<0,001
Anavisual x Glasgow	0,25	<0,001
MelbGas x Glasgow	0,43	<0,001

As substâncias pró-inflamatórias também apresentaram distribuição não normal e foram submetidas ao teste de Kruskal Wallis seguido do teste de Mann Whitney, para identificar que grupos apresentaram diferença estatística (Tabela 7). Na tabela 7 estão apresentados os grupos que tiveram diferença estatística nas substâncias IL-6, PGE<sub>2</sub> e nitrito.

Tabela 7 - Grupos que apresentaram diferença estatística nas substâncias IL-6, PGE<sub>2</sub> e nitrito.

	<b>IL-6</b>	<b>PGE<sub>2</sub></b>	<b>Nitrito</b>
<b>Grupos</b>	Ma x Mt Ma x MCt	-	Ma x Ca Ma x MCt Mt x Ca Mt x MCt Ca x Ct Ca x MCa Ca x MCt Ct x MCt MCa x MCt

Na análise das substâncias pró-inflamatórias, os seguintes resultados podem ser observados relativos aos níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> (figura 8). Não foi observada diferença significativa para a PGE<sub>2</sub> entre as metodologias e entre os tempos para cada grupo.

De acordo com a figura 8, foi verificada uma tendência para redução da PGE<sub>2</sub> plasmática quando foi utilizado o cetoprofeno (antes ou depois do trauma cirúrgico), e esta tendência se manteve baixa durante as 48 horas no grupo tratado com cetoprofeno antes da cirurgia. Entretanto, no grupo que recebeu cetoprofeno após o trauma cirúrgico, a PGE<sub>2</sub> aumentou a partir das 12 horas de avaliação. Nos grupos Ma e Mt, o maior aumento de PGE<sub>2</sub> ocorreu às 24 horas. Entretanto, em todos os grupos em que foram avaliados a PGE<sub>2</sub>, houve redução dos níveis plasmáticos após as 24 horas. Além disso, pode ser visualizada a pouca variabilidade da quantidade de PGE<sub>2</sub> sérica durante as 48 horas do período pós-operatório. Também pode ser observado que o grupo Ca foi o que apresentou menores níveis de PGE<sub>2</sub> na maioria dos tempos.

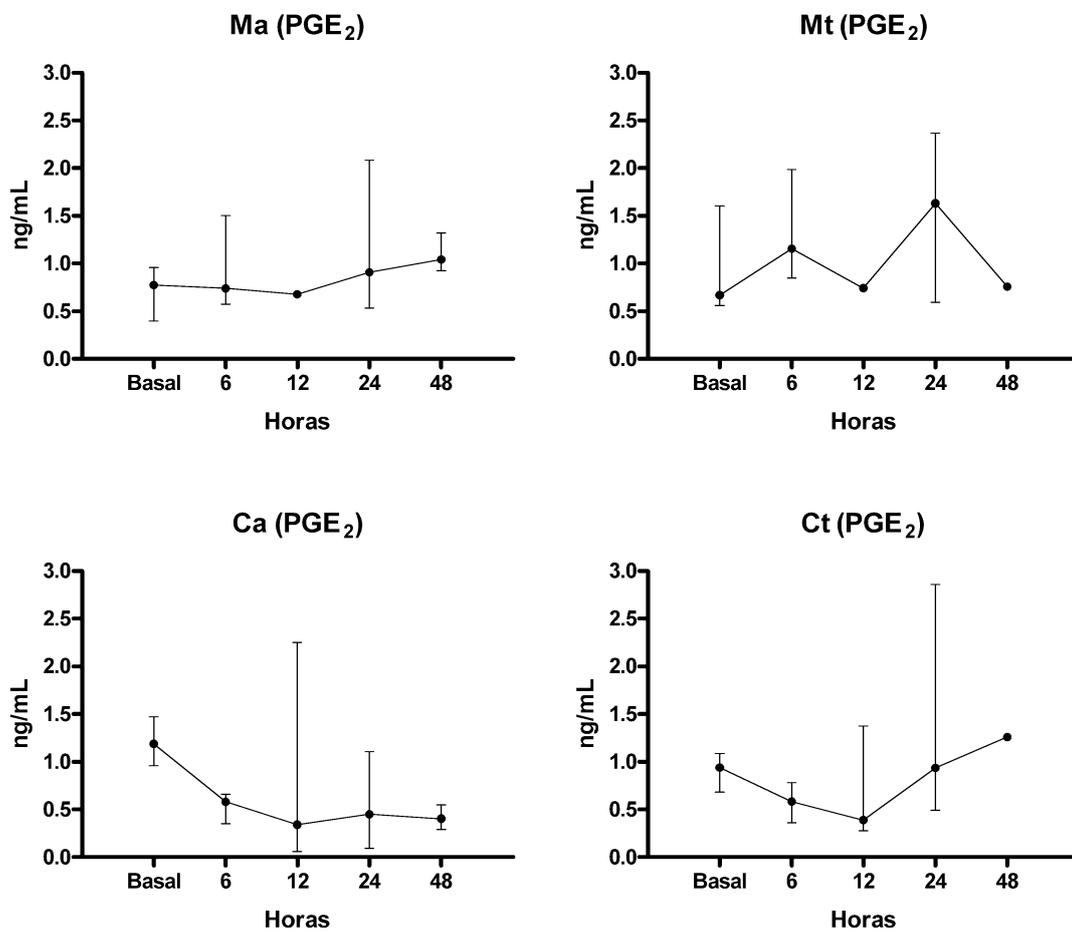


Figura 8 – Mediana e quartis dos valores de PGE<sub>2</sub> (ng/ml) mensurados no plasma nos tempos 0, 6, 12, 24 e 48 horas do período pós-operatório, dos grupos Ma, Mt, Ca e Ct.

Outra substância avaliada neste estudo foi a IL-6, cujos resultados são apresentados na figura 10.

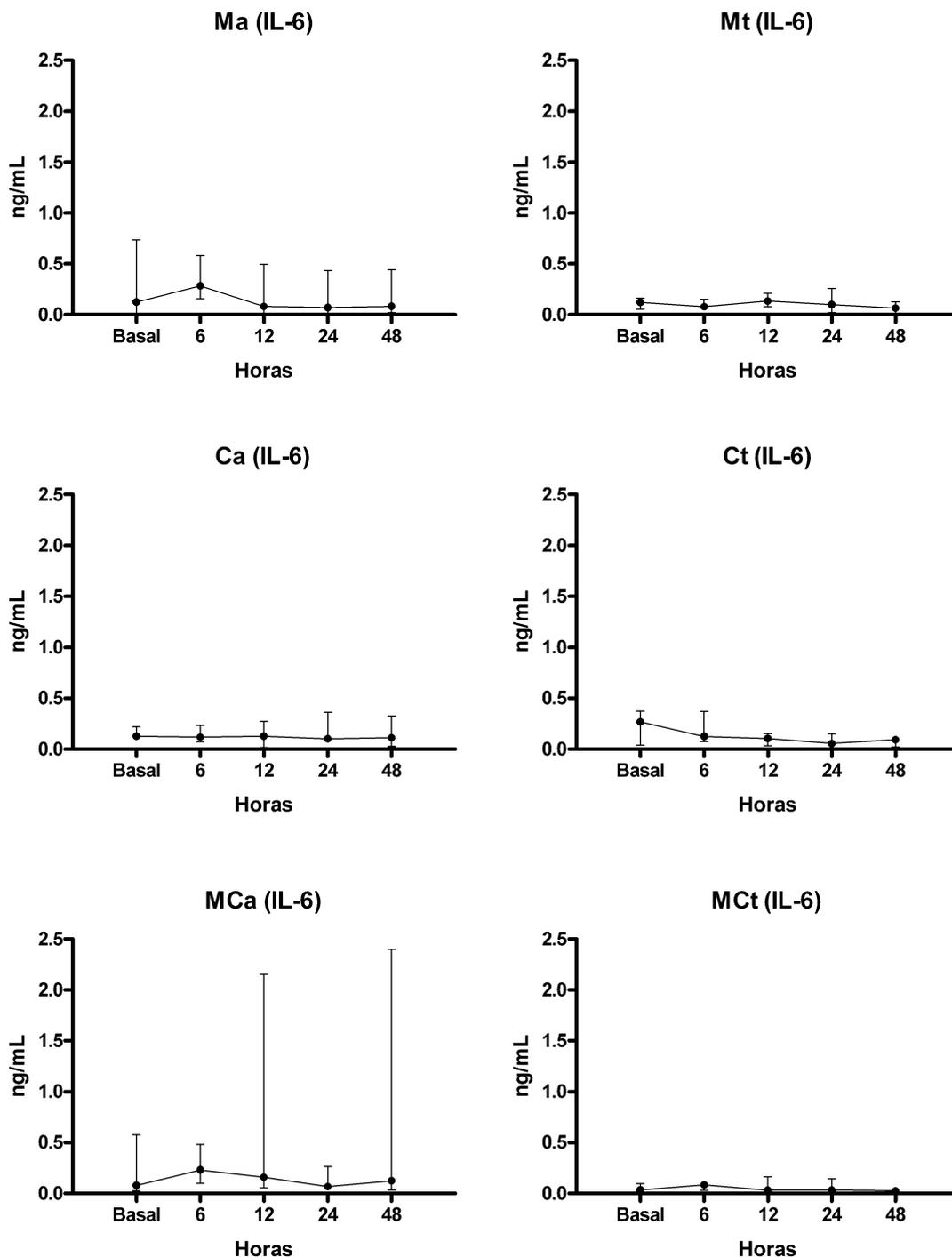


Figura 9 – Mediana e quartis dos valores de IL-6 (ng/ml) mensurada no plasma nos tempos 0, 6, 12, 24 e 48 horas do período pós-operatório, dos grupos Ma, Mt, Ca, Ct, MCa e MCt.

Para verificar se ocorreu diferença significativa da IL-6 entre os grupos e entre os tempos de avaliação, foi realizado o teste de mediana, e foi demonstrado que houve diferença entre os grupos, entretanto, não houve diferença com relação aos tempos de avaliação. Através da utilização do teste de Mann-Whitney foram encontrados duas diferenças na sexta hora entre os grupos Ma x Mt e Ma x MCt.

O grupo Ma apresentou aumento plasmático de IL-6 nas primeiras seis horas e após isso ocorreu redução, que se manteve até as 48 horas. O grupo Ca não apresentou nem elevação e nem redução, enquanto o grupo Ct reduziu durante as 48 horas. Os grupos MCa e MCt apresentaram pouca variabilidade durante o período pós-operatório (Figura 10).

Na figura 9, podemos observar que as maiores concentrações séricas de IL-6 ocorreram às seis horas no grupo Ma. Entretanto, na maioria dos grupos ocorreu pequena variação de IL-6 durante as 48 horas avaliadas.

Com relação ao nitrito, neste estudo não foi encontrada correlação da quantidade de nitrito plasmática e a dor pós-operatória. Em contrapartida, foi observada diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os níveis de nitrito nos grupos e nos tempos estudados.

Os resultados de nitrito encontrados podem ser observados nas figuras 10.

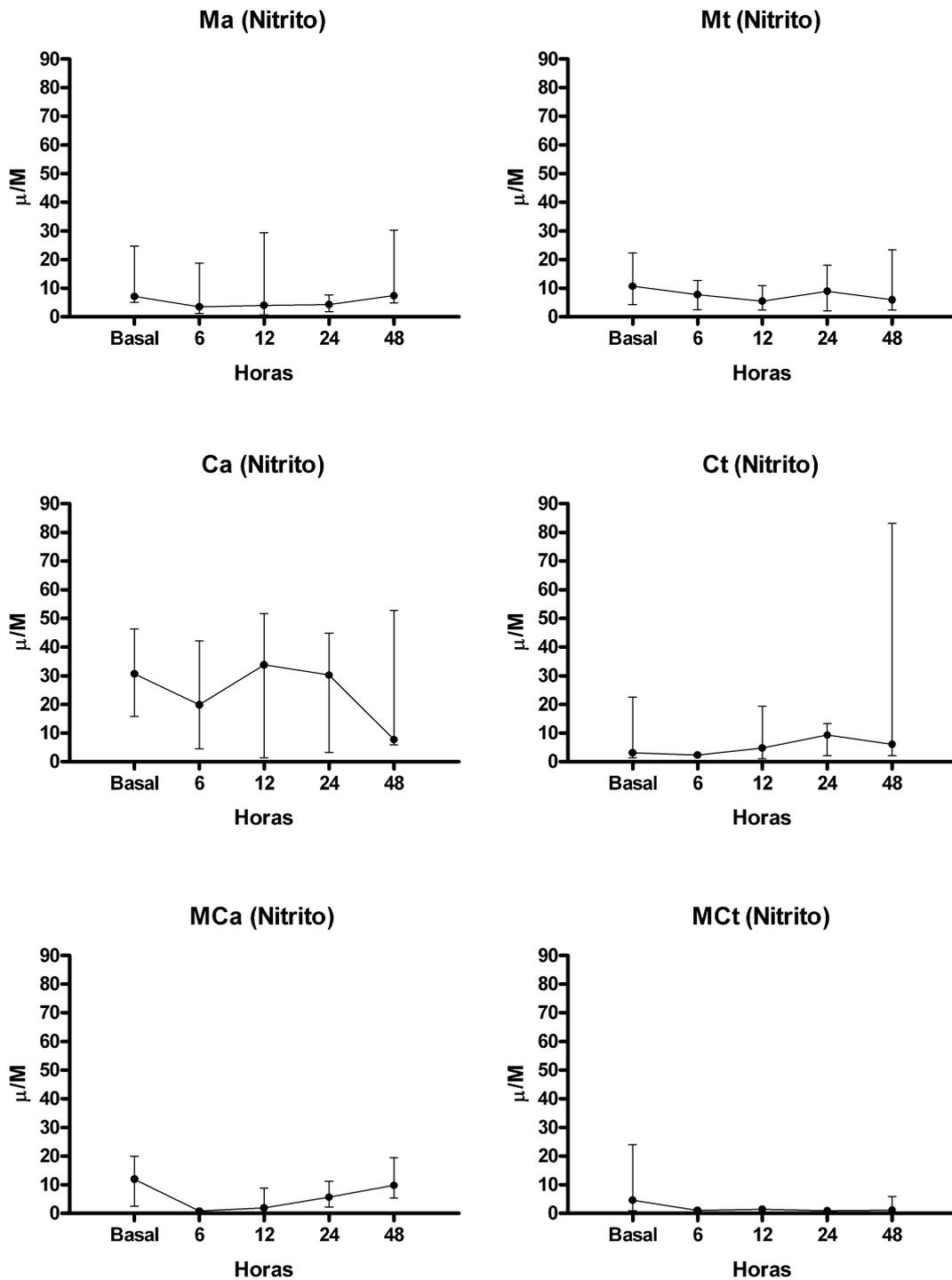


Figura 10 – Mediana e quartis dos valores de nitrito ( $\mu/M$ ) mensurado no plasma nos tempos 0, 6, 12, 24 e 48 horas do período pós-operatório, dos grupos Ma, Mt, Ca, Ct, MCa e MCt.

Pode ser observado que em todos os grupos ocorreu uma redução de nitrito durante as primeiras 12 horas do período pós-operatório e que os níveis de nitrito do grupo Ca foram altos desde o tempo 0, isto é, sem tratamento analgésico. Em todos os grupos, na última mensuração (48 horas) a concentração de nitrito alcançou níveis próximos aos basais (Figura 11). Os grupos que apresentaram maiores reduções foram os MCa e MCt. Na maioria das diferenças encontradas nos níveis de nitrito plasmático entre os grupos, esteve presente os grupos Ca x MCt (Tabela 7).

As diferenças encontradas com o nitrito entre os tempos no mesmo grupo, só ocorreu com o grupo MCa e esta diferença aconteceu somente com a sexta hora em relação aos os outros horários avaliados (Tabela 8). Na figura 16, é possível perceber que o grupo Ca foi o que apresentou maior pontuação em todos os horários e o grupo MCt as menores.

Tabela 8 - Distribuição das medianas de acordo com os tratamento e tempo de avaliação dos níveis séricos de nitrito

TEMPO	Tratamento					
	Ma	Mt	Ca	Ct	Mca	MCt
0	7,2 <sup>a</sup>	10,7 <sup>a</sup>	30,7 <sup>a</sup>	3,1 <sup>a</sup>	12,0 <sup>b</sup>	4,6 <sup>a</sup>
6	3,6 <sup>a</sup>	7,8 <sup>a</sup>	19,8 <sup>a</sup>	2,3 <sup>a</sup>	0,8 <sup>a</sup>	1,1 <sup>a</sup>
12	4,0 <sup>a</sup>	5,5 <sup>a</sup>	33,8 <sup>a</sup>	4,7 <sup>a</sup>	1,9 <sup>a b</sup>	1,4 <sup>a</sup>
24	4,3 <sup>a</sup>	8,9 <sup>a</sup>	30,2 <sup>a</sup>	11, <sup>a</sup>	5,6 <sup>b</sup>	1,0A
48	7,4 <sup>a</sup>	5,9 <sup>a</sup>	7,7 <sup>a</sup>	6,0 <sup>a</sup>	9,8 <sup>b</sup>	1,2 <sup>a</sup>

Obs: Letras diferentes significam diferença estatisticamente significativa

Segundo a ação das substâncias inflamatórias analisadas neste estudo e à grande importância que as mesmas possuem no processo de lesão tecidual e dor, foi realizada uma comparação entre tais substâncias entre si para verificar se existe diferença significativa dos níveis entre os grupos (tabela 8).

As substâncias inflamatórias também foram comparadas entre os tempos de avaliação, e os resultados são apresentados na tabela 9.

Tabela 9 – Correlação de Spearman entre IL-6, PGE<sub>2</sub> e nitrito

Correlação de Spearman				
		IL-6	PGE <sub>2</sub>	Nitrito
IL-6	Correlation	1,000	-,057	,149
	Coefficient		,587	,068
	Sig. (2-tailed)			
	N	182	92	151
PGE <sub>2</sub>	Correlation	-,057	1,000	,165
	Coefficient	,587		,130
	Sig. (2-tailed)			
	N	92	108	85
Nitrito	Correlation	,149	,165	1,000
	Coefficient	,068	,130	
	Sig. (2-tailed)			
	N	151	85	198

Segundo a tabela 9, não houve correlação entre as substâncias mensuradas no período pós-operatório.

## 6 DISCUSSÃO

Segundo Dohoo e Dohoo (1996), alguns Médicos Veterinários não administram analgésicos em cirurgias realizadas rotineiramente, como a OSH, pois acreditam que cães não sentem dor ou com receio dos efeitos adversos dos analgésicos, principalmente dos opióides. Entretanto, segundo Hellyer (1999) e Gaynor (1999), a OSH é considerada um procedimento de dor moderada e o inadequado controle da dor pode promover alterações fisiológicas indesejáveis no período pós-operatório, podendo aumentar a morbidade e a mortalidade dos pacientes. Neste estudo, utilizou-se como modelo cirúrgico a OSH por ser um procedimento rotineiro nas clínicas veterinárias e por apresentar dor moderada segundo os autores supracitados, sendo indicada a utilização de analgésicos no pós-operatório. Neste trabalho não foi incluído o grupo controle por motivos éticos (FLECKNELL, 2008), e consequentemente, preocupação com o bem-estar animal.

Em todos os animais o protocolo anestésico foi semelhante com intuito de reduzir a influência deste na avaliação da dor pós-operatória. A medicação pré-anestésica escolhida foi acepromazina por ser um fármaco rotineiramente utilizado na anestesiologia veterinária, principalmente em pequenos animais (BROCK, 1994). Uma dose baixa foi escolhida (0,02 mg.kg<sup>-1</sup>) com intuito de reduzir a influência deste fármaco no comportamento do animal no período pós-operatório. Os fármacos usados para indução e manutenção foram o tiopental sódico e o halotano, pois, são corriqueiramente utilizados em pequenos animais e seguros em pacientes hígidos (BRANSON, 2007; STEFFEY e MAMA, 2007). Neste estudo, por meio de um analisador de gases anestésicos, a manutenção anestésica foi realizada utilizando a concentração anestésica de 1,3%, que corresponde a 1,5 CAM (STEFFEY e cols., 1974). Este cuidado foi realizado, pois existem estudos que demonstram que os anestésicos inalatórios diminuem a entrada de impulsos nociceptivos. Desta forma, concentrações diferentes poderiam determinar alterações na resposta à dor pós-operatória (MITSUYO e cols., 2006).

Alguns autores citam que cães filhotes e adolescentes são mais reativos a estímulo doloroso (HANSEN, 1997), logo neste estudo foram utilizados somente cães adultos com idade compreendida entre 12 e 54 meses. Outro fator que serviu de seleção foi o peso das cadelas, pois animais obesos poderiam alterar o resultado desta investigação. Sendo assim, foram utilizadas apenas cadelas com peso compreendido entre 5 a 28 Kg e que, dependendo da raça, não foi considerada obesa na avaliação clínica. Não foi encontrada diferença estatística entre os grupos para peso e idade (Tabela 1).

Todas as cirurgias foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica, pois alguns autores sugerem que a diferença de habilidade do cirurgião pode influenciar na quantidade de trauma

tecidual e inflamação causada pela cirurgia, e conseqüentemente, na dor pós-operatória (HANSEN, 1997). Entretanto em estudo recente foi demonstrado que a experiência do cirurgião não interferiu significativamente na dor pós-operatória (WAGNER e cols., 2008). No presente estudo não houve diferença significativa entre os tempos de cirurgia, anestesia e extubação (Tabela 1).

O maior fator que prejudica o uso de analgésico em animais é a pouca habilidade em avaliar a dor (FLECKNELL, 2008). A limitação de alguns estudos de dor é o uso de vários avaliadores na mensuração da dor de diferentes animais e tempos (LEECE e cols., 2005). Neste estudo, para a minimização da influência do avaliador, todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo médico veterinário (FOA). Diversas escalas foram utilizadas por diferentes pesquisadores para avaliar dor pós-operatória de cães submetidos à OSH (LASCELLES e cols., 1997; FIFTH e HALDANE, 1999; SLINGSBY e WATERMAN-PEARSON, 2001; LEMKE e cols., 2002), entretanto, nenhuma obteve grande aceitação (FIFTH e HALDANE, 1999). Neste estudo, foram utilizadas duas escalas durante o período pós-operatório, a Analógica Visual e a de Melbourne. A Analógica Visual foi escolhida por ser uma escala utilizada em muitos trabalhos científicos (REID e NOLAN, 1991; NOLAN e REID, 1993; LASCELLES e cols., 1994) e por ser uma representante das escalas unidimensionais, além do seu fácil emprego. Já a escala de Melbourne foi selecionada por ser uma representante das escalas multidimensionais e por ter sido utilizada em estudos prévios pelo avaliador (ASCOLI e cols, 2008).

A principal vantagem das escalas multidimensionais é a minimização dos efeitos da opinião do observador durante o processo de avaliação (HANSEN, 1997). Além das escalas supracitadas, foram utilizadas outras duas escalas multidimensionais, a Glasgow e a Melbourne + Glasgow, através das filmagens que aconteceram durante todas as avaliações. Estas escalas multidimensionais possuem interação do avaliador com o animal, o que permite registrar melhor a reação do mesmo à dor em situações como palpação da ferida cirúrgica e, desta forma, há mais informações úteis na determinação da presença de dor (HELLYER e cols., 2007). O objetivo de utilizar quatro escalas foi determinar as diferenças dos resultados quando estas são utilizadas por um mesmo avaliador.

Devido às vantagens das escalas multidimensionais sobre as unidimensionais, a escala de Melbourne foi utilizada como referência para realização de resgate analgésico.

Outro motivo para esta escolha desta escala é que esta permitiu a diferenciação dos animais que foram anestesiados dos que foram anestesiados e operados (FIFTH e HALDANE, 1999), associado à experiência prévia do avaliador em estudo similar neste tipo de avaliação (ASCOLI e cols., 2008). Esta escala serviu como base para realização do resgate

analgésico por ser considerada pelos autores deste trabalho mais segura na determinação da dor no período pós-operatório quando comparada à Analógica Visual. Nas primeiras seis horas após a cirurgia, o resgate foi realizado apenas quando o animal apresentou duas pontuações compatíveis com dor (>6). Esta metodologia foi utilizada, pois no período pós-operatório imediato ocorrem alterações comportamentais provocadas pelos efeitos residuais dos fármacos utilizados no protocolo anestésico e analgésico, e todas as escalas utilizadas avaliam comportamento. Além disso, neste estudo não existia nenhum grupo sem tratamento analgésico, logo o grupo que teria menor duração de analgesia seria o grupo da morfina de 4 a 6 horas (PASCOE, 2000). Desta forma, foi pensado que se realmente o animal estivesse com dor, a pontuação de dor se repetiria no horário seguinte de avaliação.

Outrossim, não existem pesquisas que demonstram qual é a escala mais adequada, possivelmente por não haver estudos que comparam diferentes escalas de avaliação de dor pós-operatória entre si. Por isso, a grande importância da realização de estudos como este, que objetivam a busca de ferramentas para uma avaliação de dor mais adequada e, consequentemente, que beneficie a qualidade de vida dos animais submetidos à cirurgia.

Embora a analógica visual seja uma escala clássica, utilizada em muitos estudos com animais (REID e NOLAN, 1991; NOLAN e REID, 1993; LASCELLES e cols., 1994), os resultados desta escala indicam que não foi possível diferenciar os tratamentos analgésicos, o que demonstra a pouca precisão desta escala na avaliação da dor pós-operatória. Isso é devido à escala analógica visual ser unidimensional, baseada somente na observação do animal à distância, o que é inadequado na avaliação de dor pós-operatória. (LASCELLES e cols., 1998). Cães com dor, geralmente, se recusam a mover e permanecem quietos no canil, e provavelmente apresentarão uma pontuação baixa na escala se forem observados à distância, podendo mascarar a informação correta (HANSEN, 2003). Entretanto, Slingsby e Waterman-Pearson (2001) verificaram diferença entre grupos tratados com opióides e AINEs com a escala em questão. Os autores registraram maior pontuação com a escala analógica visual no grupo tratado com meperidina (opióide) quando comparada ao grupo tratado com carprofeno (AINE). Os autores justificam que este resultado pode estar relacionado ao efeito central dos opióides provocando alterações comportamentais que influenciam na avaliação, principalmente quando são utilizadas escalas que avaliam apenas comportamento. Dentre as escalas como a analógica visual, que avaliam somente o comportamento, está a escala de Glasgow, entretanto estas são bem diferentes. Enquanto a escala analógica visual é unidimensional e não tem interação com animal durante a avaliação, a escala de Glasgow é multidimensional sendo mais compatível com a natureza também multidimensional da dor (MORTON e cols., 2005).

Em contrapartida, a escala de Melbourne, além de se basear no comportamento do animal, também possui registros de parâmetros fisiológicos que influenciam na pontuação total (como salivação, frequências cardíaca e respiratória). De acordo com os resultados da escala de Melbourne, pode-se observar a pontuação mais alta em todos os grupos nas primeiras horas de avaliação. Estes resultados se devem ao fato de sempre haver alterações fisiológicas no pós-operatório imediato decorrentes do desequilíbrio dos sistemas nervoso simpático e parassimpático em animais submetidos à anestesia geral (HELLYER e cols., 2007). Outra variável que eleva a pontuação neste período é a vocalização, principalmente quando o protocolo inclui opióide.

Observando a tabela 2, pode-se observar que a escala que diferenciou um maior número de tratamentos foi a de Glasgow, seguida da Melbourne e Melbourne + Glasgow, com 12, 4 e 3 diferenças respectivamente. Este resultado demonstra a maior sensibilidade da Glasgow em diferenciar tratamentos analgésicos em cadelas submetidas à OSH.

Se fosse utilizada a escala de Glasgow como referência para a realização do resgate analgésico neste estudo, haveria um número maior de animais resgatados. Com a escala de Melbourne foram realizados 4 resgates (Tabela 4) e com a de Glasgow seriam 5 animais. Dentre esses animais, somente um seria resgatado tanto em uma escala quanto na outra. Isso pode ser explicado pela diferença entre as escalas, pois a escala de Melbourne permite o registro de parâmetros fisiológicos que influenciam na pontuação total da avaliação, os quais Hansen e colaboradores (1997) não consideram indicadores sensíveis para quantificar a dor pós-operatória da cirurgia de OSH. Já a escala de Glasgow se baseia somente em parâmetros comportamentais que são mais sensíveis para quantificar a dor (HARDIE e cols., 1997). Apesar da escala de Melbourne + Glasgow apresentar o registro de parâmetros fisiológicos combinados com alterações comportamentais, a pontuação atribuída a tais parâmetros possui um peso menor do que na escala de Melbourne. Isso pode explicar os diferentes resultados obtidos em comparação à escala de Melbourne.

Caso o resgate analgésico fosse realizado utilizando a escala de Melbourne + Glasgow como referência, não haveria nenhum resgate, o que pode ser devido ao limite estabelecido para caracterizar dor ser muito alto, o que dificulta atingi-lo. A pontuação que caracteriza dor é a metade da pontuação máxima na escala de Melbourne + Glasgow, enquanto nas escalas de Melbourne e Glasgow separadas essa relação é menor, sendo mais fácil de ser atingida. Essa hipótese foi considerada por Wagner e colaboradores (2008), que não realizaram nenhum resgate analgésico no grupo controle (sem analgésico).

Outro resultado que reforça a maior sensibilidade da Glasgow é a maior quantidade de pontuações de dor (4.2%) que a Melbourne (2.8%) e a Melbourne + Glasgow (0,2%) (Tabela 3).

Um fator importante a ser considerado na utilização de todas estas escalas é a possibilidade do ambiente ter influenciado no comportamento e, conseqüentemente, na avaliação da dor no pós-operatório. Estas alterações comportamentais ocorrem em ambientes estranhos (VIDAL e JACOB, 1986). Portanto, na tentativa de minimizar estas interferências, o ambiente foi padronizado baseado nas informações de que este deve possuir temperatura adequada, ser limpo, seco, confortável, com mínimo barulho, possuir apropriadas qualidade e quantidade de água e comida, e adequado fotoperíodo que permita o descanso e sono adequado do animal (KONA-BOUN e SILIM, 2005). A maioria dos trabalhos com avaliação de dor pós-operatória omite as informações que descrevem o ambiente em que o animal foi avaliado e não enfatizam a importância do controle desta variável decisiva. A escassez de informações importantes como estas na literatura é o que torna este estudo tão relevante, além de ter determinado a preocupação que houve com o bem-estar dos animais durante todo o período da avaliação da dor pós-operatória.

A maior correlação entre as escalas foi entre a escala Melbourne e Melbourne + Glasgow que pode ser justificada por ambas as escalas utilizarem parâmetros fisiológicos e comportamentais na avaliação da dor. As menores correlações foram verificadas entre as escalas analógica visual x Glasgow ( $R=0,25$ ) e Melbourne x Glasgow ( $R=0,27$ ), o que mostra que a Glasgow destoou das outras escalas. Isso foi verificado no início da descrição dos resultados, nas observações dos resultados das escalas por grupo, onde a escala de Glasgow apresentou maior frequência de pontuações de dor.

Com relação aos resultados sobre os tratamentos, as 19 diferenças encontradas apresentavam a morfina em um dos grupos, sendo 14 com morfina trans e 15 apresentavam os grupos Ca e Ct. Estes dados reforçam a influência dos efeitos centrais dos opióides, principalmente quando administrado ao final da cirurgia, na pontuação da dor com as diferentes escalas.

As escalas de dor avaliam mudanças no comportamento normal do animal, e isto pode ser alterado profundamente pelos fármacos anestésicos e analgésicos, o que produz confusões na interpretação da avaliação (FLECKNELL, 2008). Todas as pontuações reduziram progressivamente durante as 12 horas de avaliação, o que se manteve até as 48 horas de avaliação. Estes resultados podem ser explicados pela maior mudança comportamental no período pós-operatório imediato devido aos efeitos residuais dos anestésicos, principalmente nos animais que receberam opióides, pois estes possuem efeitos centrais e promovem

alterações comportamentais significantes. Neste estudo, os grupos que receberam morfina apresentaram maior pontuação que os grupos que receberam apenas cetoprofeno. Fox e colaboradores (2000) observaram aumento na vocalização de cães com a utilização de butorfanol, o que foi explicado como sendo resultado do efeito no sistema nervoso central e não de resposta à dor. Outro fator que reforça esta idéia é que, das 19 diferenças encontradas com a Melbourne, Glasgow e Melbourne + Glasgow (Tabela 2), a morfina sempre esteve presente, e isto ocorreu nas primeiras seis horas de avaliação com as 3 escalas, momento em que ocorre o pico da ação da morfina. De todas essas diferenças, a morfina administrada no trans-operatório esteve presente em 14, o que demonstra que a administração da morfina no início de laparotomia promoveu maiores alterações comportamentais que a administração da morfina antes (Tabela 2). Este resultado demonstra o efeito central da morfina influenciando a avaliação da dor, principalmente no pós-operatório imediato, o que confunde a interpretação das alterações comportamentais. Os grupos que apresentaram menores pontuações durante as 48 horas de avaliação foram os grupos Ca e Ct.

Foi encontrada diferença entre grupos com as escalas de Melbourne, Glasgow e Melbourne + Glasgow nas primeiras seis horas, entretanto com a Analógica Visual não foi possível diferenciar os tratamentos em nenhum horário. Com a escala de Melbourne, a diferença ocorreu na sexta hora, com a de Glasgow na primeira e na segunda hora e com a de Melbourne + Glasgow na segunda hora.

Apesar da morfina possuir um potente poder analgésico, alguns estudos em cães demonstram que os AINEs são mais efetivos no controle da dor pós-operatória (NOLAN e cols., 1996; MATHEWS e cols., 1996, PIBAROT e cols., 1997). Este fato é evidenciado pelos resultados do presente estudo com a utilização da escala de Glasgow, onde as pontuações foram maiores nos grupos que receberam opióides (Ma, Mt, MCa e MCt) e menores nos grupos que receberam cetoprofeno (Ca e Ct) nas primeiras horas de avaliação. Resultado semelhante foi encontrado por Shih e colaboradores (2008), que observaram uma maior pontuação de dor no grupo com opióide (buprenorfina) administrado isoladamente antes da OSH de cadelas.

A escolha dos fármacos para o presente estudo foi determinada pela facilidade de aquisição, baixo custo, eficiência e popularidade entre os médicos veterinários, incluindo os anestesistas veterinários. A morfina foi escolhida por ser um protótipo agonista  $\mu$  e por ser o analgésico mais comumente utilizado em pequenos animais, incluindo os procedimentos cirúrgicos (WAGNER e cols., 2008). Atualmente é um dos opióides utilizados pelos anestesistas veterinários do Estado do Rio de Janeiro. A dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> foi selecionada

por ser considerada uma dose intermediária e por ser efetiva para dor média a moderada (PASCOE, 2000).

O cetoprofeno foi o AINE de escolha pelos mesmos motivos e a dose utilizada em cães é de 2 mg/kg-1. O uso de AINEs não-seletivos antes do procedimento cirúrgico é contraindicado por alguns autores (MATHEWS, 2002). Entretanto, estudos demonstram ser seguro utilizar estes fármacos antes de cirurgias eletivas de animais saudáveis GRISNEAUX e cols., 1999; LOBETTI e cols., 2000). Um dos principais problemas deste uso é a possibilidade de hipotensão durante um procedimento cirúrgico, e conseqüentemente, potencialização dos efeitos renais destes fármacos (MATHEWS, 2002). Neste estudo, em todos os animais foram monitoradas as pressões arteriais sistólica, média e diastólica através do método não invasivo por oscilometria, com a finalidade de identificar e evitar quadros hipotensivos durante a cirurgia. Em estudo recente, o cetoprofeno foi utilizado no período pós-operatório como analgésico em cirurgias de OSH e orquiectomia, apresentando um retorno mais rápido da atividade normal que o obtido pelo uso de morfina no pré-operatório. Também foi observada uma menor pontuação durante as quatro primeiras horas do pós-operatório com o grupo cetoprofeno (WAGNER e cols., 2008). Estas informações coincidem com os resultados encontrados neste experimento.

Esses fármacos possuem duração de analgesia de quatro horas para a morfina (PASCOE, 2000; HELLYER, 2007) e 24 horas para o cetoprofeno (MATHEWS, 2000). Com relação ao grupo que recebeu morfina, o resgate analgésico de um animal na oitava hora de avaliação, que seria o mesmo animal resgatado se fosse utilizada a escala de Glasgow como referência, está em concordância com o tempo de duração da analgesia por esse fármaco.

Analisando os dados do grupo que recebeu cetoprofeno, um animal foi resgatado na quarta hora de avaliação, momento em que ainda há efeito analgésico deste fármaco. Entretanto, esse mesmo animal não seria resgatado com a escala de Glasgow, o que pode explicar que esta pontuação de dor pela escala de Melbourne pode ter sido devido à característica da escala de considerar alterações fisiológicas, como aumento de frequência cardíaca e salivação.

Após as 12 horas de avaliação, não houve nenhum resgate analgésico e a maioria dos animais permaneceu com pontuação baixa até o final das 48 horas. Após 24 horas de avaliação, não há mais efeitos analgésicos dos fármacos e, teoricamente, a pontuação deveria aumentar. Entretanto, tal fato pode ser explicado pela natureza alegre dos cães que, na maioria das vezes em cirurgia de OSH, demonstram dor com pequenas alterações comportamentais, que passa despercebido por alguém não familiar com o comportamental normal deste animal (FLECKNELL, 1994). Além disso, outros fatores podem influenciar

neste resultado encontrado como o ambiente estranho e espaço limitado em que o animal permaneceu durante o experimento.

A elaboração do presente estudo foi baseada nos conceitos de analgesias preemptiva e multimodal. A analgesia preemptiva é um tratamento antinociceptivo que previne o estabelecimento de alterações no processamento dos impulsos aferentes nociceptivos, minimizando a dor pós-operatória (KISSIN, 1994 e 1996). Alguns estudos também demonstraram efeitos benéficos do uso de AINE e opióide no pré-operatório na analgesia pós-operatória (RICHMOND e cols., 1993; LASCELLES e cols., 1998; BERGMANN e col., 2007). Não foi observada diferença significativa entre os grupos que receberam este fármaco antes e depois do trauma cirúrgico. Apesar disso, o grupo que recebeu morfina depois do trauma cirúrgico apresentou dois animais resgatados, enquanto no grupo que recebeu morfina antes não houve nenhum resgate. O mesmo ocorreu em estudo de Ascoli (2008) onde cinco dentre os onze animais do grupo que recebeu morfina depois do trauma cirúrgico receberam resgate analgésico, enquanto o grupo que recebeu morfina antes da cirurgia não necessitou de resgate, o que sugere a eficácia da analgesia preemptiva.

A analgesia multimodal é a combinação do uso de dois ou mais fármacos analgésicos para fornecer efeito aditivo ou sinérgico (DAHL e KEHLET, 1993). Porém, neste estudo não foi identificada diferença no uso de morfina e cetoprofeno juntos administrados antes e depois do trauma cirúrgico. Este fato pode ser explicado por não existir escalas sensíveis o suficiente para identificar diferenças entre grupos. Hardie e colaboradores (1997) comentaram que as escalas de avaliação de dor não avaliam comportamentos normais diminuídos, e que geralmente atribuem valores altos a determinados comportamentos que não necessariamente significam dor. Por exemplo, a vocalização freqüentemente apresenta uma pontuação alta nas escalas de dor e muitas vezes pode ser um pedido de atenção dos animais ou o efeito residual dos fármacos no período pós-operatório imediato. Fox e colaboradores (2000) observaram aumento da vocalização em cães que receberam opióide (butorfanol) como resultado da disforia provocada por este fármaco e não por dor. No presente estudo, a maioria dos animais que apresentaram as maiores pontuações, incluindo a pontuação de dor, a vocalização estava presente. Estas informações foram confirmadas por Shih e colaboradores (2007), que estudaram a dor pós-operatória em cadelas submetidas à OSH e tratadas com AINE (carprofeno), opióide (buprenorfina) e os dois fármacos combinados. Os autores consideraram todos os tratamentos satisfatórios, porém o grupo que recebeu opióide apresentou pontuação superior aos outros grupos nas primeiras seis horas, o que foi atribuído aos efeitos centrais destes fármacos. Estas informações confirmam os resultados encontrados no qual não foi observado efeito analgésico melhor do cetoprofeno e morfina quando

associados. Apesar das informações na literatura de farmacologia humana atribuir maior poder de analgesia (eficácia analgésica) aos opióides, alguns estudos em cães demonstram que os AINEs são mais efetivos no controle da dor pós-operatória (NOLAN e cols., 1996; MATHEWS e cols., 1996). Esta informação coincide com os resultados encontrados neste estudo.

Uma das sugestões para este tipo de acontecimento é a limitação das escalas de avaliação de dor em cães na diferenciação entre efeitos centrais dos fármacos e dor pós-operatória através da observação comportamental. Esta é uma possível causa que explica a pontuação de dor mais alta nos grupos que receberam morfina, principalmente nas seis primeiras horas de avaliação.

Devido à grande dificuldade na avaliação da dor em animais através de mudanças comportamentais, principalmente quando estes estão em ambiente estranho e sob o efeito de fármacos de ação central, é necessário criar ferramentas objetivas que facilitem a diferenciação de tratamentos analgésicos em diversas situações clínicas. Em pacientes humanos submetidos a cirurgias, a IL-6 e a PGE2 têm demonstrado correlações com os diferentes tratamentos analgésicos (BUVANENDRAN e cols., 2006), enquanto os estudos com a avaliação de nitrito são escassos e contraditórios (OMOTE e cols., 2001; CHEN e cols., 2008).

Estudo avaliando PGE2 no tecido periférico de humanos submetidos à extração de molar mostrou que o uso de AINEs promoveu uma redução na quantidade de PGE2 quando comparado ao grupo controle, além de ter reduzido em 70% a dor no pós-operatório (ROSZKOWSKI e cols., 1997). Resultado similar foi encontrado por Buvanendran e colaboradores (2006) que observaram uma redução da PGE2 no exsudato em pacientes humanos submetidos à artroplastia, quando foi utilizado AINE no período pré-operatório e menores pontuações de dor na escala analógica visual. Estes resultados são compatíveis com o mecanismo de ação dos AINEs (MATHEWS, 2002; KAYE e cols., 2008) e confirmam a eficácia da utilização desses fármacos antes da lesão tecidual na inibição da síntese de PGE2 e na dor pós-operatória. Os grupos Ca e Ct apresentaram uma redução nos níveis séricos nas primeiras 12 horas de avaliação. Tais níveis baixos se mantiveram no grupo Ca, enquanto no grupo Ct os níveis aumentaram até as 48 horas. Já os grupos Ma e Mt demonstraram flutuações similares, apresentando um aumento principalmente nas 24 horas. Estes resultados comprovam a eficiência dos AINEs em inibir a síntese de PGE2, havendo menor concentração plasmática deste mediador.

A inibição da síntese de PGE2 na lesão cirúrgica e, conseqüentemente, menor inflamação neste local (SOUTER e cols., 1994) constitui o principal benefício do uso pré-

operatório dos AINEs, levando à redução da dor no período pós-operatório. Entretanto, não existem trabalhos com animais correlacionando o trauma cirúrgico com a presença de PGE2 no plasma, embora alguns poucos trabalhos com seres humanos demonstrem uma correlação direta, principalmente em cirurgias mais invasivas (BAXEVANIS e cols., 1994).

A IL-6 é um sensível e precoce indicador de destruição tecidual com níveis plasmáticos proporcionais à extensão do trauma cirúrgico (CRUICKSHANK e cols., 1990). Conforme a figura 11, houve aumento da IL-6 nos grupos que receberam morfina e morfina + cetoprofeno antes da cirurgia (Ma e MCa) nas primeiras 6 horas, o que coincide com o estudo de Hogevoid e colaboradores (2000) no qual os níveis plasmáticos de IL-6 alcançaram o pico máximo em quatro horas. Outro resultado que merece destaque é a redução da IL-6 às seis horas do período pós-operatório no grupo em que o cetoprofeno foi administrado após o trauma cirúrgico, e esta redução se manteve, porém em menor intensidade até as 24 horas.

Em humanos, os níveis de IL-6 na circulação são detectáveis em 60 minutos após a lesão tecidual com o pico entre 4 e 6 horas, e podendo persistir por até 10 dias. Os níveis de IL-6 são proporcionais à extensão da lesão durante a cirurgia (LIN e cols., 2000).

Contudo, há estudos que não evidenciam diferença significativa na quantidade de IL-6 no plasma durante o período pós-operatório entre diferentes protocolos anestésicos. Em estudo com pacientes humanos submetidos à cirurgia de artroplastia de quadril, Hogevoid e colaboradores (2000) observaram aumento de IL-6 no plasma em ambos os protocolos utilizados, com o pico às quatro horas após cirurgia. Para justificar essa pequena variação, os autores sugerem que, em pacientes de menor risco, o protocolo analgésico interfere menos nas quantidades de citocinas no plasma. Da mesma maneira, Masaki e colaboradores (2004) observaram aumento da quantidade de IL-6 no plasma no período pós-operatório em mulheres submetidas a diversos procedimentos cirúrgicos ginecológicos, porém sem diferença entre os tratamentos analgésicos. A extensão do trauma provocado pela cirurgia deve influenciar na quantidade plasmática da IL-6, o que explica a não diferenciação dos diferentes tratamentos analgésicos quando se trabalha com cirurgias pouco traumáticas, como a ovariossalpingo-histerectomia. Estudos posteriores utilizando cirurgia mais invasivas, como amputação de membro e mastectomia radical, devem ser realizados para avaliar a influência do protocolo analgésico nos níveis de IL-6 plasmática.

No presente estudo todas as diferenças encontradas nos níveis de nitrito durante o período pós-operatório aconteceram com os grupos Ca e MCt, pois o Ca apresentou valores altos em todos os momentos, inclusive na avaliação basal e o MCt obteve valores baixos a partir da sexta hora, o que se estendeu até as 48 horas. Com relação ao nitrito, neste estudo não foi encontrada correlação da quantidade de nitrito plasmática e a dor pós-operatória, o que

pode estar relacionado com o modelo (tipo de cirurgia) adotado neste estudo. De fato, apesar dos estudos com ratos demonstrarem uma correlação positiva entre o óxido nítrico e a resposta inflamatória (SALVEMINI e cols., 1995; OMOTE e cols., 2001), um estudo com mulheres mostrou uma relação contrária da quantidade de nitrito e a dor. Estas informações contrárias podem estar relacionadas à diferença nos mecanismos causadores da dor, pois no trabalho de parto a dor apresentada não é devido à resposta inflamatória e sim pela distensão da cérvix (DU e cols., 2004). Não existem estudos em cães relacionando dor pós-operatória e nitrito plasmático, e na medicina os estudos são escassos e com diferentes delineamentos. Este fato demonstra como é promissora a busca desta correlação na tentativa da melhoria na identificação de eficácia analgésica no período pós-operatório.

Não houve correlação entre as substâncias mensuradas no período pós-operatório, o que pode ser atribuído à moderada extensão do trauma cirúrgico da OSH em cães. Estudos em humanos demonstram correlação direta de substâncias pró-inflamatórias com lesão tecidual, principalmente em cirurgias mais invasivas (BAXEVANIS e cols., 1994).

Várias organizações veterinárias, incluindo o Colégio Americano de Anestesiologistas Veterinários (ACVA), recomendam a utilização de analgésico em situações nas quais há a possibilidade do animal sentir dor, o que inclui todos os procedimentos cirúrgicos (ACVA, 1998). Apesar disso, existem veterinários que não administram analgésico após procedimentos cirúrgicos de rotina, como a OSH, por acreditarem que os cães não sentem dor ou por outros motivos, como o medo dos efeitos colaterais dos analgésicos, principalmente dos opióides (DOHOO e DOHOO, 1996; CAPNER e cols., 1999). Estas informações reforçam a necessidade de estudos com avaliação de dor em pequenos animais submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos.

Além disso, o mapeamento das modificações celulares e moleculares relacionadas a diferentes situações envolvendo estímulos nociceptivos em animais poderá ajudar futuramente a melhorar a utilização de analgésicos, principalmente em pesquisa. A partir do momento em que a dor ocorre em diferentes modelos experimentais, ocorrem alterações celulares e moleculares consistentes, e não há garantia que estas modificações não alterem os resultados.

## 7 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES

Dentre os tratamentos analgésicos utilizados neste estudo, o uso de apenas o cetoprofeno (Ca e Ct) se mostrou o mais eficaz, pois os animais tratados com este esquema obtiveram as menores pontuações de dor, durante as 48 horas de avaliação. Esta informação é de extrema importância para aplicação clínica, pois além deste fármaco ser barato e de fácil aquisição (não é fármaco controlado como a morfina), também é eficaz no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OSH.

Na avaliação clínica da dor pós-operatória, não foram observadas vantagens na administração do analgésico antes do procedimento cirúrgico.

Com relação aos resultados das diferentes escalas, as escalas multidimensionais demonstraram ser superiores à unidimensional na avaliação da dor pós-operatória, pois permitiram a diferenciação dos protocolos utilizados. Dentre as escalas multidimensionais, a escala de Glasgow apresentou maior sensibilidade na avaliação da dor, pois com esta foi observado maior número de momentos com pontuação de dor nos diferentes grupos e maior número de diferença entre os grupos.

Houve uma tendência no aumento da PGE<sub>2</sub> no plasma de animais em que não foi utilizado o cetoprofeno, embora não tenha sido encontrada significância estatística. Baseado nisso, a mensuração de substâncias biomarcadoras no plasma demonstram ser uma possível ferramenta na avaliação de protocolos analgésicos na dor pós-operatória, que merece um investimento em pesquisas futuras.

É necessária a realização de estudos comparando as escalas multidimensionais em diferentes procedimentos cirúrgicos, pois não existem trabalhos deste tipo na literatura, sendo este o primeiro que compara escalas multidimensionais em cirurgias de OSH.

Futuros estudos com a avaliação de dor pós-operatória em cães submetidos à OSH eletiva devem ser realizados nos locais onde os animais vivem, a fim de minimizar as interferências ambientais que podem modificar as respostas comportamentais à dor.

Novos estudos com cirurgias mais invasivas como a mastectomia podem confirmar que existe correlação entre as substâncias biomarcadoras com a dor, pois a não observação de

alterações significativas encontradas neste estudo pode estar ligada ao trauma moderado decorrente da cirurgia de OSH.

É necessária a realização de trabalhos em animais relacionando as mensurações de diferentes substâncias no plasma e a dor pós-operatória, pois não existem trabalhos na medicina veterinária, sendo este trabalho pioneiro nesta abordagem.

É importante que a dor seja considerada tanto no bem-estar de animais domésticos quanto nos resultados obtidos em diferentes pesquisas que utilizam animais de laboratório, pois promove alterações celulares e moleculares consistentes. O mapeamento destas alterações em animais poderá ajudar futuramente a melhorar a utilização de analgésicos nos animais de pesquisa.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACVA. American College of veterinary Anesthesiologists`position paper on the treatment of pain in animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 1998; 213(5):628-630.

Ascoli FO, Gremião IDF, Soares JHN, Marsico FF, Gomes de Segura IA. La administracion preoperatoria de morfina mejora la analgesia postoperatoria frente a la administracion intraoperatoria em perras ovariohisterectomizadas. **Revista Asociacion de Veterinarios Espanoles Especialistas en Pequeños Animales** 2008; (*In press*)

Ballantyne JC, Carr DB, DeFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angellino IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. **Anesthesia and Analgesia** 1998;86:598-612.

Baxevanis CN, Papilas K, Dedoussis GVZ, Pavlis T, Papamichail M. Abnormal cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune responses after surgery. **Clinical Immunology and Immunopathology** 1994;71(1):82-88.

Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, Bessler H. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. **Anesthesia and Analgesia** 2003;97:822-827.

Bergmann HM, Nolte I, Kramer S. Comparison of analgesic efficacy of preoperative or postoperative carprofen with or without preincisional Mepivacaine epidural anesthesia in canine pelvic or femoral fracture repair. **Veterinary Surgery** 2007;36:623-632.

Branson KR, Gross ME. Agonistas e antagonistas opióides. Em: Adams HR. Farmacologia e Terapêutica em Veterinária, 8ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 224-248.

Branson KR. Injectable and alternative anesthetic techniques. In: Lumb & Jones`Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4<sup>a</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 273 – 299.

Bredt DS, Snyder GH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 1990;87:682-685.

Brock N. Acepromazine revisited. **Canadian Veterinary Journal** 1994;35:458-459.

Buvanendran A, Kroin JF, Berger RA, Hallab NJ, Saha C, Negrescu C, Moric M, Caicedo MS, Tuman K J. Upregulation of prostaglandin E<sub>2</sub> and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans, **Anesthesiology** 2006;104:403-410.

Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. **Lipids** 2001; 36(9):1007-1013.

Cambridge AJ, Tobias KM, Newberry RC, Sarkar DK. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association** 2000;217(5):685-690.

Carr DC, Goudas LC. Acute pain. **The Lancet** 1999;353:2051-58.

Capner CA, Lascelles BD, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. **Veterinary Record** 1999; 145: 95-9.

Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E<sub>2</sub>, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. **The Journal of Pain** 2008;9(7):650-657.

Chapman, C R, Casey, KL, Dubner, R. Pain measurement: an overview. **Pain** 1985;22:1-31.

Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine and immune interactions. **The Journal of Pain** 2008;9(2): 122-145.

Chen X, Qian X, Chen H, Dong M. Serum levels of nitric oxide metabolites during labour with or without combined spinal-epidural analgesia. **European Journal of Anaesthesiology** 2008;25:708-713.

Christie MJ, Connor M, Vaughan C W et al. Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology** 2000;27:520-523.

Christrup LL. Morphine metabolites. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica** 1997; 41:116-122.

Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent inputs. **Nature** 1987;325:151-153.

DeBeaurepaire R, Suaudeau C, Chait AC. Anatomical mapping of brain sites involved in the antinociceptive effects of ketoprofen. **Brain Research** 1990; 536:201-206.

Deleo JA. Basic Science of Pain. **The Journal of Bone and Joint Surgery** 2006;88:58-62.

Dey I, Lejeune M, Chadee K. Prostaglandin E<sub>2</sub> receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. **British Journal of Pharmacology** 2006;149:611-623.

Dohoo SE, Dohoo IR. Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. **Canadian Veterinary Journal** 1996; 37:552-6.

Dray A. Inflammatory mediators of pain. **British Journal of Anaesthesia** 1995;75: 125-131.

Du D, Eisenach JC, Ririe DG, Tong C. The antinociceptive effects of spinal cyclooxygenase inhibitors on uterine cervical distension. **Brain Research** 2004;1024:130–136.

Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 1999;214(5):651-659.

Flecknell PA, Roughan JV. Assessing pain in animals – putting research into practice. **Animal Welfare** 2004;13:S71-75.

Flecknell PA. Advances in the assessment and alleviation of pain in laboratory and domestic animals. **Journal of Veterinary Anesthesia** 1994;21:98-105.

Flecknell PA. Analgesia from a veterinary perspective. **British Journal of Anaesthesia** 2008; 101(1):121-4.

Fostermann U, Pollock JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F. Calmodulin-dependent endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 1991;88:1788-1792.

Fox SM, Mellor DJ, Stafford KJ, Lowoko CRO, Hodge H. The effects of ovariohysterectomy plus different combinations of halothane anaesthesia and butorphanol analgesia on behaviour in the bitch. **Research in Veterinary Science** 2000;68:265-274.

Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. **Science** 2001;294:1871-1875.

Gaynor JS. Is postoperative pain management important in dogs and cats?. **Veterinary Medicine** 1999;254-8.

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. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 1999;215(8):1105-1110.

Grisneaux E, Dupuis J, Pibarot P, Bonneau NH, Charette B, Blais D. Effects of postoperative administration of ketoprofen or carprofen on short- and long-term results of femoral head and neck excision. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 2003;223(7):1106-1112.

Hansen B, Hardie E. Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). **Journal of the American Animal Hospital Association** 1993;202(9):1485-1493.

Hansen B, Hardie EM, Carroll GS. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal?. **Applied Animal Behaviour Science** 1997;51:101-109.

Hansen B. Through a glass darkly: using behavior to assess pain. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)** 1997;12:61-74.

Hardie EM, Hansen BD, Carroll GS. Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal?. **Applied Animal Behaviour Science** 1997;51:111-128.

Hellyer PW. Management of acute and surgical pain. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)** 1997;12(2):106-114.

Hellyer P. Pain management: Part 1. **Veterinary Medicine** 1999, 259-266.

Hellyer PW, Gaynor JS. How I treat acute postsurgical pain in dogs and cats. **Compendium Continuing Education** 1998;20(2):140-153.

Hellyer PW. Minimizing postoperative discomfort in dogs and cats. **Veterinary Medicine** 1999; 259-266.

Hellyer, PW, Robertson, SA.; Fails, AD. Pain and its Management. In: Lumb & Jones` Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4<sup>a</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 997 – 1008.

Hewson CA, Dohoo IR, Lemke KA. Factors affecting the use of postincisional analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. **Canadian Veterinary Journal** 2006;47:453-459.

Hogevold HE, Lyberg T, Kahler H, Haug E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e e IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. **Cytokine** 2000;12(7):1156-1159.

Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty, D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 1998;212(1):61-66.

Hugonnard M, Leblond A, Keroack S, Cadore JL, Troncy E. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dog and cats. **Veterinary Anesthesia and Analgesia** 2004;31:154-163.

IASP - International Association for the Study of Pain Subcommittee on Taxonomy. Pain Terms: a list of definitions and notes on usage. **Pain** 1979;6:249.

Ingram SL. Cellular and Molecular Mechanisms of Opioid Action. **Progress in Brain Research** 2000;129:483-492.

Jaffe JH, Martin WR. Analgésicos Opióides e Antagonistas. In: Gilman AG., Rall TW, Nies AS, Taylor P. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1990. p. 320-343.

Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij, LHDJ, DeDeyne CS, Heylen RJ. The role of interleukin-6 in nociception and pain. **Anesthesia and Analgesia** 2003;96:1096-1103.

Kantor TG. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. **Pharmacotherapy** 1986;6(3):93-103.

Katz J, McCartney CJL. Current status of pre-emptive analgesia. **Current Opinions in Anaesthesiology** 2002;15:435-441.

Kaye AD, Baluch A, Kaye AJ, Ralf G, Lubarsky D. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibitors and preemptive analgesia in acute pain management. **Current Opinion in Anesthesiology** 2008; 21:439-445.

Kehlet H. Surgical Stress: The role of pain and analgesia. **British Journal of Anaesthesia** 1989;63:189-195.

Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia in postoperative pain treatment. **Anesthesia and Analgesia** 1993;77:1048-1056.

Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. **British Journal of Anesthesia** 1997;78:606-617.

Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. **British Journal of Anaesthesia** 2001; 87(1),62-72.

Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. **The American Journal of Surgery** 2002;183:630-641.

Kehlet H, Dahl JB. Anesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. **The Lancet** 2003;362:1921-28.

Kim MH, Hahn TH. The effect of clonidine pretreatment on the perioperative proinflammatory cytokines, cortisol, and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy. **Anesthesia and Analgesia** 2000;90:1441-1444.

Kissin, I. Preemptive Analgesia. **Anesthesiology** 2000;93:1138-1143.

Koetzner L, Gregory JA, Yaksh TL. Intrathecal protease-activated receptor stimulation produces thermal hyperalgesia through spinal cyclooxygenase activity. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics** 2004;311:356-363.

Kona-Boun JJ, Silim A, Troncy E. Immunologic aspects of veterinary anesthesia and analgesia. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 2005; 226(3):355-363.

Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA. Physiology of Pain. **The Veterinary Clinics of North America** 2000;30(4):703-728.

Lamont LA. Feline perioperative pain management. **The Veterinary Clinics of North America** 2002;32(4):747-763.

Lascelles BD, Capner CA, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. **Veterinary Record** 1999; 145: 601-4.

Lascelles BDX, Butterworth SJ, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. **Veterinary Record** 1994;134:187-191.

Lascelles BDX, Cripps PJ, Jones A, Waterman AE. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. **Pain** 1997;73(3):461-471.

Lascelles BDX, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Surgery** 1998;27:568-582.

Lascelles BDX, Waterman AE, Henderson G, Morris R. A qualitative and quantitative evaluation of pre- and postoperative administration of pethidine as an analgesic in the dog. **Proceedings of the Spring Conference of the Association of Veterinary Anaesthetists** 1995; p. 57.

Lascelles BDX. Clinical pharmacology of analgesic agents. **Animal Pain** 2000; p. 86-116.

Leece EA, Brearley JC, Harding EF. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** 2005;35:69-79.

Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 2002; 221(9):1268-1275.

Levy D, Zochodne DW. NO pain: potential roles of nitric oxide in neuropathic pain. **Pain Practice** 2004;4:11-18.

Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery** 2000;127(2):117- 126.

Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. **Anesthesiology** 1995;82:1474-1506.

Livingston A. Ethical issues regarding pain in animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 2002;221(2):229-233.

Lobetti RG, Joubert KE. Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research** 2000;61(12):1501-1507.

Lucas AN, Firth AM, Anderson GA, Vine JH, Edwards GA. Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 2001;218(6):884-891.

Mahdy AM, Galley HF, Abdel-Wahed MA, El-Korny KF, Sheta SA, Webster NR. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery. **British Journal of Anesthesia** 2002;88(6):797-802.

Malmberg AB, Yaksh TL. Pharmacology of the Spinal Action of Ketorolac, Morphine, U50488h and L-PIA on the Formalin Test and an Isobolographic Analysis of the NSAID Interaction. **Anesthesiology** 1993;79:270-281.

Mansfield MD, James KS, Kinsella J. Influence os dose and timing of administration of morphine on postoperative pain and analgesic requirements. **British Journal of Anesthesia** 1996;76:358-361.

Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. **Nature Reviews** 2005;6:523-531.

Masaki E, Saito H, Shoji K, Matsushima M. Postoperative Analgesic effect of epidural neostigmine and plasma cortisol and IL-6 responses. **Journal of Clinical Anaesthesia** 2004;16:488-492.

Mastrocinque S, Fantoni DT. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** 2003;30:220-228.

Mathews KA, Paley DM, Foster RA. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol. And oxymorphone in controlling postoperative pain in dog. **Canadian Veterinary Journal** 1996;37:557-567.

Mathews KA. Pain assessment and general approach to management: Management of Pain. **The Veterinary Clinics of North America (Small animal)** 2000;30(4):729-755.

Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America (Small animal)** 2000;30(4):783-804.

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):882-888.

Mathews KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** 2002;12(2):89-97.

Matsuoka Y, Fururyashiki T, Bito H, Ushikubi F, Tanaka Y, Kobayashi T, Muro S, Satoh N, Kayahara T, Higashi M, Mizoguchi A, Shichi H, Fukuda Y, Nakao K, Narumiya S. Impaired adrenocorticotrophic hormone response to bacterial endotoxina in mice deficient in prostaglandin E receptor EP1 and EP3 subtypes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 2003; 100:4132-4137.

Mayer ML, Westbrook G, Guthrie PB. Voltage-dependent block by  $Mg^{2+}$  of NMDA responses in spinal cord neurones. **Nature** 1984;309:261-263.

McMahon SB, Cafferty WBJ, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. **Experimental Neurology** 2005; 192:444-462.

McMilan FD. Comfort as the primary goal in veterinary medical practice. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 1998;212:1370-1374.

Mitsuyo T, Dutton RC, Antognini JF, Carstens E. The differential effects of halothane and isoflurane on windup of dorsal horn neurons selected in unanesthetized decerebrated rats. **Anesthesia and Analgesia** 2006;103:3.

Morton, D. B.; Griffiths, P. H. M. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and a hypothesis for assessment. **Veterinary Record** 1985;116:431-436.

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):2154-2166.

Nolan AM, Reid J. Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog. **Veterinary Record** 1993;133:240-242.

Omote K, Hazama K, Kawamata T, Kawamata M, Nakayaka Y, Toriyabe M, Namiki A. Peripheral nitric oxide in carrageenan-induced inflammation. **Brain Research** 2001;912:171-175.

Papich MG. Principles of Analgesic Drug Therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)** 1997;12(2):80-93.

Pascoe P. Opioid Analgesics: Management of Pain. **The Veterinary Clinics of North America (Small animal)** 2000;30(4):757-772.

Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, Cuvellier S, Plante J, Beaugrand G, Bonneau N, Bouffard J, Blais D. Comparisson of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association** 1997;211:438-444.

Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. **Current Opinion in Anaesthesiology** 2006;19:551-555.

Pozzi A, Muir WW, Traverso F. Prevention of central sensitization and pain by N-methyl aspartate receptor antagonists. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 2006;228(1):53-60.

Raekallio M, Heinonen KM, Kuussaari J, Vainio O. Pain alleviation in animals: attitudes and practices of Finnish veterinarians. **The Veterinary Journal** 2003;165:131-135.

Raffe M. Recent Advances in our understanding of pain: How should they affect management? **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)** 1997;12(2):75-79.

Reid J, Nolan AM. The comparison of postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in the dog. **Journal of Small Animal Practice** 1991;32: 603-608.

Rice A. Recent developments in the pathophysiology of acute pain. **Acute Pain** 1998;1(2):27-36.

Revoll SI, Robinson JO, ROSEN M. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. **Anaesthesiology** 1976;31:1191-1198.

Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. **The Lancet** 1993;342:73-75.

Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM. effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E<sub>2</sub>, leukotriene B<sub>4</sub>, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. **Pain** 1997;73:339-345.

Sackman JE. Pain. Part II. Control of Pain in Animals. **The Compendium Small Animal** 1991;13(2):181-192.

Salvemini D, Manning PT, Zweifel BS, Seibert K, Connor J, Currie MG, Needleman P, Masferrer JL. Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin production contributes to the antiinflammatory properties of nitric oxide synthase inhibitors. **The Journal of Clinical Investigation** 1995;96:301-308.

Salvemini D, Wang ZQ, Wyatt PS, Bourdon DM, Marino MH, Manning PT, Currie MG. Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. **British Journal of Pharmacology** 1996;118(4):829-838.

Sanford J, Ewbank R, Molony V, Tavernor WD, Uvarov O. Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. **Veterinary Record** 1986;118:334-338.

Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia** 1997;78:201-219.

Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. **Nature Neuroscience** 2007;10(11):1361-1368.

Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** 2008;35:69-79.

Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. **Veterinary Record** 2001;148(4):441-444.

Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Anesthesia and Analgesia** 1994;79:1178 – 90.

Steffey EP, Eisele JH, Baggot JD, Woliner MJ, Jarvis KA, Elliott AR. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. **Anesthesia and Analgesia** 1993;77(2):346-351.

Steffey EP, et al. Anesthetic potency (MAC) of nitrous oxide in the dog, cat and stump tail monkey. **Journal of Applied Physiology** 1974;36:530-532.

Steffey EP, Mama KR. Inhalation anesthetics. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4<sup>th</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 355 – 393.

Taylor PM, Herrtage ME. Evaluation of some drug combinations for sedation in the dog. **Journal of Small Animal Practice** 1986;27:325-333.

Taylor PM, Holton LL. Postoperative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. **Journal of Small Animal Practice** 1984; 25: 437-451.

Theriot J, Falcow S, Levinson W, Lowe S, Noble S, Portnoy D, Sarnow P. Patógenos, Infecção e Imunidade Inata. Em: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Biologia Molecular da Célula* 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2002, p. 1423-1463.

Thielking PD. Cancer pain and anxiety. **Current Pain and Headache Reports** 2003;7(4), p. 249-261.

Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. **Current Opinion in Neurology** 2001; 14:315-321

Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson JG. Perioperative pain and distress. Em: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson JG. *Veterinary Anesthesia*. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 40-60.

Toda N, Kishioka S, Hatano Y, Toda H. Modulation of opioid actions by nitric oxide signaling. **Anesthesiology** 2009;110(1):166-181.

Toriyabe M, Omote K, Kawamata T, Namiki A. Contribution of interaction between nitric oxide and cyclooxygenases to the production of prostaglandins in carrageenan-induced inflammation. **Anesthesiology** 2004;101:983-990.

Tsikas D, Gutzki FM, Stichtenoth DO. Circulating and excretory nitrite and nitrate as indicators of nitric oxide synthesis in humans: methods of analysis. **European Journal of Clinical Pharmacology** 2006;62:51-59.

Üçeyler N, Schäfers M, Sommer C. Mode of action of cytokines on nociceptive neurons. **Experimental Brain Research** 2009;

Vane JR, Botting RM. New insights into mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflammation Research** 1995;44:1-10.

Vidal C, Jacob B. Hyperalgesia induced by emotional stress in the rat: an experimental animal model of human anxiogenic hyperalgesia. **Annal of the New York Academy of Sciences** 1986;467:73-81.

Wagner AE, Worland GA, Glawe JC, Hellyer PW. Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association** 2008;233(1):109-115.

Waterman AE, Kalthum W. Pharmacokinetics of intramuscularly administered pethidine in dogs and the influence of anaesthesia and surgery. **Veterinary Record**, v. 124, p. 293-296, 1988.

Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. **Pain** 1995;63:289-302.

White OF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. **Anesthesia and Analgesia** 2007;104(6):1380-1396.

Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. **Pain** 1979;3:69-80.

Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. **Nature** 1983;306:686-688.

Woolf CJ. Physiological, inflammatory and neuropathic pain. [Advances and Technical Standards in](#) Neurosurgery 1987;15:39-62.

Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. **British Journal of Anesthesia** 1989;63:139-146.

Woolf CJ. Generation of acute pain: central mechanisms. Em: Wells JCD, Woolf C J. Pain Mechanisms and Management. In: Ingleterra. Churchill Livingstone; 1991. p. 523-533.

Woolf CJ. Wind up and central sensitization are not equivalent. **Pain** 1996;66:105-108

Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A beta fiber inputs. **Current Opinion in Neurobiology** 1994;4:525-534.

Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. **Anesthesia and Analgesia** 1993;77:362-379.

Woolf CJ. Somatic pain – pathogenesis and prevention. **British Journal of Anesthesia** 1995;75:169-176.

Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms, and management. **The Lancet** 1999;353:1959-1964.

Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. **Neuroscience Letter** 1986;64:221-225.

Xiao-Min W, May H, Tian-Xia W, Raymond AD. Upregulation of IL-6, IL-8 and CCL2 gene expression after acute inflammation: Correlation to clinical pain. **Pain** 2009;142: 275–283.

Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, Svensson C, Luo ZD, Isakson PC. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. **The Journal of Neuroscience** 2001;21(16):5847-5853.

Yaksh TL. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica** 1997;41:94-111.

## 9 APÊNDICES

## FICHA DE CADASTRO PARA CASTRAÇÃO DE CADELAS

Nome do proprietário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_

Nome da cadela: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Raça: \_\_\_\_\_

**Obs: É necessário preencher a ficha completa.**

A Pós-graduação da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense, em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz, está desenvolvendo projetos com castração de cadela de proprietários que não tem condições de pagar anestesia e cirurgia adequada. As anestésias e as cirurgias serão realizadas por médicos veterinários mestrandos da UFF e doutorando da FIOCRUZ, no Laboratório de Pesquisa Animal localizado na Fazenda Escola da Faculdade de Veterinária da UFF. A partir do preenchimento desta ficha, os proprietários serão contactados e uma equipe irá até a casa do animal para explicar o procedimento. **O único gasto do proprietário é com a compra do antibiótico.**



### 9.3 VALORES DE MEDIANA E QUARTIL DOS BIOMARCADORES

#### PGE2

		0	6	12	24	48
<b>Ma</b>	<b>Mediana</b>	0.776	0.909	0.682	1.28	1.159
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.395 : 0.962)	(0.742 : 1.507)	(0,679 : 0.702)	(0.909 : 2.084)	(1.043 : 1.323)
<b>Mt</b>	<b>Mediana</b>	0.670	1.157	0.743	1.631	0.759
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.581 : 1.480)	(0,906 : 1.910)	(0.579 :1.263)	(0.706 : 2.263)	(0.646 : 0.871)
<b>Ca</b>	<b>Mediana</b>	1.189	0.583	0.342	0.494	0.405
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.958 : 1.396)	(0.371 : 0.655)	(0.166 : 0.913)	(0.405 : 0.814)	(0.296 : 0.529)
<b>Ct</b>	<b>Mediana</b>	0.938	0.585	0.3885	0.937	1.258
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.689 : 1.049)	(0.413 :0,752)	(0.322 : 0.894)	(0.678 : 2.322)	(1.009 : 1.493)
<b>MCa</b>	<b>Mediana</b>					
	<b>Quartil (1:3)</b>					
<b>MCt</b>	<b>Mediana</b>					
	<b>Quartil (1:3)</b>					

#### IL-6

<b>Ma</b>	<b>Mediana</b>	0.125	0.284	0.083	0.071	0.084
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.029 : 0.407)	(0.160 : 0.391)	(0.031 : 0.389)	(0.014 : 0.131)	(0.032 : 0.345)
<b>Mt</b>	<b>Mediana</b>	0.122	0.08	0.134	0.101	0.065
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.087 : 0.151)	(0.059 : 0.154)	(0.114 : 0.172)	(0.043 : 0.196)	(0.026 : 0.123)
<b>Ca</b>	<b>Mediana</b>	0.128	0.119	0.129	0.104	0.114
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.098 : 0.197)	(0.081 : 0.199)	(0.018 : 0.248)	(0.08 : 0.182)	(0.069 : 0.274)
<b>Ct</b>	<b>Mediana</b>	0.268	0.126	0.106	0.0555	0.0965
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.042 : 0.328)	(0.111 : 0.335)	(0.038 : 0.131)	(0.029 : 0.117)	(0.039 : 0.103)
<b>MCa</b>	<b>Mediana</b>	0.081	0.233	0.1595	0.0685	0.127
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.041 : 0.469)	(0.136 : 0.387)	(0.070 : 0.349)	(0.043 : 0.178)	(0.043 : 0.184)
<b>MCt</b>	<b>Mediana</b>	0.037	0.086	0.033	0.035	0.036
	<b>Quartil (1:3)</b>	(0.017 : 0.075)	(0.052 : 0.099)	(0.009 : 0.041)	(0.010 : 0.102)	(0.026 : 0.053)

#### NITRITO

<b>Ma</b>	<b>Mediana</b>	7.2	3.5985	4.0295	4.292	7.4035
	<b>Quartil (1:3)</b>	(5.996 : 16.888)	(1.982 : 6.627)	(1.600 : 8.575)	(1.977 : 7.249)	(5.132 : 28.742)
<b>Mt</b>	<b>Mediana</b>	10.694	7.751	5.491	8.94	5.9425
	<b>Quartil (1:3)</b>	(5.44 : 16.827)	(3.652 : 10.915)	(2.525 : 9.681)	(3.764 : 14.905)	(2.922 : 23.072)
<b>Ca</b>	<b>Mediana</b>	30.651	19.829	33.751	30.16	7.6785
	<b>Quartil (1:3)</b>	(19.61 : 45.541)	(7.756 : 37.827)	(1.418 : 47.178)	(10.125 : 39.355)	(6.224 : 51.863)
<b>Ct</b>	<b>Mediana</b>	3.138	2.265	4.7305	9.262	6.037
	<b>Quartil (1:3)</b>	(2.353 : 5.587)	(2.220 : 7.288)	(2.368 : 13.216)	(2.181 : 11.074)	(3.269 : 23.672)
<b>MCa</b>	<b>Mediana</b>	11.96	0.782	1.921	5.646	9.821
	<b>Quartil (1:3)</b>	(6.745 : 16.860)	(0.083 : 1.318)	(1.531 : 5.853)	(3.519 : 10.858)	(6.160 : 10.947)
<b>MCt</b>	<b>Mediana</b>	4.621	1.081	1.442	0.963	1.176
	<b>Quartil (1:3)</b>	(1.966 : 7.478)	(0.375 : 1.730)	(1.134 : 1.945)	(0.784 : 1.581)	(0.933 : 3.612)

## 9.4 VALORES DE MEDIANA E QUARTIL DAS ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE DOR

		ESCALA ANALÓGICA VISUAL												
Grupo		0	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	20h	24h	36h	48h
Ma	Mediana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Quartil (1 : 3)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
Mt	Mediana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Quartil (1 : 3)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
Ca	Mediana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Quartil (1 : 3)	(0 : 0)	(0 : 13)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
Ct	Mediana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Quartil (1 : 3)	(0 : 0)	(0 : 7.5)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
MCA	Mediana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Quartil (1 : 3)	(0 : 0)	(0 : 12)	(0 : 3.5)	(0 : 1.5)	(0 : 4)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
MCt	Mediana	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Quartil (1 : 3)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)

		ESCALA DE MELBOURNE												
Grupo		0	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	20h	24h	36h	48h
Ma	Mediana	2	5	4	4	3	4	2	2	1	2	2	1	2
	Quartil (1:3)	(2 : 2)	(4 : 5)	(4 : 5)	(3 : 5)	(2 : 4)	(1 : 5)	(2 : 3)	(1 : 2)	(0 : 4)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 2)
Mt	Mediana	2	4.5	4	2.5	3	3.5 * †	2	2	2	2	2	2	2
	Quartil (1:3)	(2 : 2)	(2.5 : 5)	(2 : 6.25)	(1.75 : 4.5)	(2 : 3.5)	(3 : 4.25)	(1 : 2.5)	(1.5 : 2)	(1 : 2.5)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1.75 : 2.25)	(1 : 3)
Ca	Mediana	2	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
	Quartil (1:3)	(2 : 2)	(4 : 6)	(3 : 5)	(0 : 3)	(0 : 2)	(1 : 2)	(0 : 2)	(1 : 2)	(0 : 2)	(0 : 2)	(1 : 2)	(2 : 2)	(1 : 2)
Ct	Mediana	2	5	3.5	2.5	2.5	2.5	1.5	2	2	1.5	1	1.5	1.5
	Quartil (1:3)	(2 : 2)	(4.75 : 6.25)	(2.75 : 5.25)	(2 : 3.75)	(2 : 3.75)	(3.25 : 3.25)	(0.75 : 2.5)	(0.75 : 2.5)	(1 : 2)	(0.75 : 2)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 2)
MCA	Mediana	2	4	3	4	3	1	2	2	2	2	2	2	2
	Quartil (1:3)	(2 : 2)	(3 : 6)	(3 : 4)	(3 : 5.5)	(1 : 4)	(0 : 2)	(1 : 3.5)	(0.5 : 3)	(1 : 2)	(2 : 2.5)	(1.5 : 3)	(1.5 : 2)	(0.5 : 2)
MCt	Mediana	2	3.5	3.5	3	3	4 * †	2	2	2	2	2	2	1.5
	Quartil (1:3)	(2 : 2)	(2.75 : 4.5)	(2.75 : 4.25)	(1.75 : 4.25)	(2 : 5)	(1.75 : 5.25)	(2 : 3.5)	(1.75 : 3.25)	(1 : 2.25)	(2 : 2.25)	(2 : 2)	(2 : 3)	(1 : 2)

\* diferença entre o grupo Ca

† diferença entre o grupo MCA

**ESCALA DE GLASGOW**

Grupo		0	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	20h	24h	36h	48h
<b>Ma</b>	<b>Mediana</b>	0	2*	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 1)	(2 : 3)	(2 : 3)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 1)	(1 : 1)	(1 : 1)	(0 : 1)	(1 : 1)	(0 : 1)	(0 : 1)
<b>Mt</b>	<b>Mediana</b>	1	3*† (2.75 :	2.5	2	1.5	1	1	1	1	1	1	1	0.5
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0.75 : 1)	3.25)	(2 : 3.25)	(1 : 3.25)	(1 : 2.5)	(1 : 1.5)	(1 : 1)	(1 : 1.5)	(1 : 1)	(0 : 1.25)	(0 : 1)	(0 : 1)	(0 : 1)
<b>Ca</b>	<b>Mediana</b>	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 1)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 1)	(1 : 1)	(1 : 2)	(1 : 1)	(1 : 1)	(0 : 1)	(0 : 1)	(0 : 0)
<b>Ct</b>	<b>Mediana</b>	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	0
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 0)	(1 : 2)	(0.75 : 1.25)	(0.75 : 1.25)	(0.75 : 1.25)	(0.75 : 1.25)	(0 : 1.25)	(0 : 1)	(0 : 1)	(0 : 1)	(0 : 1)	(0 : 1)	(0 : 1)
<b>MCa</b>	<b>Mediana</b>	0	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 0)	(1 : 3.5)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 2)	(1 : 1.5)	(1 : 1.5)	(1 : 1)	(1 : 1)	(1 : 2)	(0.5 : 2)	(0 : 1)	(0 : 1)
<b>MCt</b>	<b>Mediana</b>	0	2*†	2	2	2.5	1.5	1	1	1	1	1	1	1
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 0.25)	(2 : 2.25)	(1.75 : 2.25)	(1 : 2)	(1.75 : 4)	(1 : 2)	(1 : 1.25)	(1 : 1.25)	(1 : 1)	(0.75 : 1)	(1 : 1)	(0.75 : 1)	(0 : 1)

**ESCALA DE MELBOURNE + GLASGOW**

Grupo		0	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	20h	24h	36h	48h
<b>Ma</b>	<b>Mediana</b>	0	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 0)	(2 : 3)	(1 : 3)	(0 : 2)	(1 : 2)	(0 : 2)	(0 : 1)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
<b>Mt</b>	<b>Mediana</b>	0	3.0	2	0.0	1.5	1.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 0)	(1.75 : 3)	(0 : 3)	(0 : 1.25)	(0 : 2.25)	(0 : 3)	(0 : 0.5)	(0 : 0.5)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
<b>Ca</b>	<b>Mediana</b>	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 0)	(1 : 1)	(1 : 1)	(0 : 1)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 1)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
<b>Ct</b>	<b>Mediana</b>	0	1	0.5	0	0	0.5	0	0	0	0	0	0	0
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 0)	(1 : 1.25)	(0 : 1)	(0 : 1)	(0 : 0.25)	(0 : 1)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0.25)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
<b>MCa</b>	<b>Mediana</b>	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 1)	(0.5 : 2)	(0.5 : 1.5)	(1 : 2)	(0 : 1.5)	(0 : 0.5)	(0 : 1)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)
<b>MCt</b>	<b>Mediana</b>	0	1.5	1	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
	<b>Quartil (1 : 3)</b>	(0 : 0)	(0.75 : 2.25)	(0 : 1.25)	(0 : 1.25)	(0 : 2)	(0 : 0.5)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)	(0 : 0)

\*diferença estatística entre o grupo Ct

† diferença entre o grupo Ca

## **10 ANEXOS**

10.1 ESCALA DE MELBOURNE

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE E  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

**ESCALA DE MELBOURNE**

Paciente:

Frequência cardíaca basal:

Frequência respiratória basal:

Estado mental:

Data:

Número do experimento:

Final de Cirurgia:

Extubação:

CATEGORIA	ESCORE													
	1	2	3	4	6	8	10	12	16	20	24	36	48horas	
<b>Dados Fisiológicos</b>														
a)Dados fisiológicos dentro do limite = 0														
b)Pupilas dilatadas = 2														
c)Aumento na frequência cardíaca relativo ao basal														
>20% = 1, >50% = 2 e >100% = 3														
d)Aumento na frequência respiratória relativo ao basal														
>20% = 1, >50% = 2 e >100% = 3														
e)A temperatura excede o limite referência =1														
f)Salivação = 2														
<b>Resposta a palpação</b>														
Sem mudança = 0, Defesa/reação quando toca = 2 e Defesa/reação antes de tocado = 3														
<b>Atividade</b>														
Em repouso - excessivo = 0, - semi-consciente = 0, - acordado = 1, comendo = 0, agitado = 2, rolando = 3														
<b>Estado mental</b>														
Dócil = 0, Amigável = 1, Alerta = 2 e Agressivo = 3														
<b>Postura</b>														
a)Defendendo e protegendo a área afetada =2,														
b)Decúbito lateral = 0, Decúbito esternal = 1, Sentado ou levantado, cabeça erguida = 1, levantado, Cabeça pendida = 2, Movendo = 1 e Postura anormal = 2														
<b>Vocalização</b>														
Sem vocalização = 0, Vocalização quando tocado ou intermitente = 2 e Vocalização contínua = 3														

**Observações:**

## 10.2 ESCALA DE GLASGOW

### FORMATO ABREVIADA DA ESCALA DE DOR MULTIDIMENSIONAL DA UNIVERSIDADE DE GLASGOW

Nome do Cão: \_\_\_\_\_

Número do hospital: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

Cirurgia sim/não (supressão como apropriado)

Procedimento ou Condição: \_\_\_\_\_

*Nas seções abaixo de por favor circunde a contagem apropriada em cada lista e some estas para dar a contagem total.*

#### A. Olhe o cão no Canil:

*O cão está?*

- |                             |  |
|-----------------------------|--|
| (i)                         | (ii)                                       |
| Quieto 0                    | Ignorando alguma ferida ou área dolorida 0 |
| Chorando ou choramingando 1 | Olhando a ferida ou a área dolorida 1      |
| Gemendo 2                   | Lambendo a ferida ou a área dolorida 2     |
| Gritando 3                  | Esfregando a ferida ou a área dolorida 3   |
|                             | Mordendo a ferida ou a área dolorida 4     |

No caso de fraturas espinais, pélvicas ou múltiplas, ou onde é necessário auxílio para a locomoção do animal, a seção **B** não se aplica, devendo-se prosseguir para a seção **C**.

*Por favor marque aqui , se for o caso e prossiga então ao C.*

**B. Ponha a coleira e a guia no cão e tente trazê-lo para fora do canil:**

***Quando o cão caminha ou se levanta, ele se porta?***

- (iii)
- Normal 0
  - Mancando 1
  - Lento ou relutante 2
  - Rígido 3
  - Recusa se mover 4

**C. Se o cão possuir uma ferida ou uma área dolorida, incluindo o abdômen, aplique uma pressão delicada 2 polegadas em volta do local.**

- O Cão ...
- (iv)
- Não exibe reação 0
  - Olha para a ferida 1
  - Se encolhe ou recolhe a região 2
  - Rosna ou guarda a área 3
  - Tenta morder 4
  - Chora 5

#### D. De uma forma geral:

*O cão está?*

- |   |                     |
|---|---------------------|
| (v)   | (vi)                |
| Feliz e satisfeito ou feliz e animado 0     | Confortável 0       |
| Quieto 1                                    | Inquieto 1          |
| Indiferente ou não-responsivo ao arredor 2  | Agitado 2           |
| Nervoso ou ansioso ou com medo 3            | Arqueado ou tenso 3 |
| Deprimido ou não-responsivo a estimulação 4 | Rígido 4            |

**Contagem total (i+ii+iii+iv+v+vi) =**

### 10.3 ESCALA DE MELBOURNE + GLASGOW

#### ESCALA MODIFICADA DE MELBOURNE E GLASGOW

Variável	Pontuação	Critério
<b>Postura</b>	0	Normal
	1	Rígido
	2	Arqueado ou tenso
	3	Anormal
	4	Protegendo a área afetada
<b>Nível de conforto</b>	0	Descansando ou confortável
	1	Inquieto
	2	Desconfortável
	3	Rolando ou movendo violentamente
<b>Pupila</b>	0	Normal
	1	Dilatada
<b>Salivação</b>	0	Não
	1	Sim
<b>Vômito</b>	0	Não
	1	Sim
<b>Vocalização</b>	0	Sem vocalização
	1	Latindo (se anormal)
	2	Chorando ou choramingando
	3	Gemendo
	4	Gritando
<b>Estado mental</b>	0	Não alterou
	1	Alterou
<b>Movimento</b>	0	Nenhuma anormalidade
	1	Rígido ou atáxico (sem coordenação motora)
	2	Lento ou relutante ao levantar ou sentar, ou mancando
<b>Resposta à palpação</b>	0	Sem resposta
	1	Olhando a ferida ou aparência de ansioso
	2	Chorando ou recuando
	3	Mordendo, rosnando ou protegendo ferida



1 **EFEITO DO RELAXAMENTO MUSCULAR PROMOVIDO PELO**  
2 **ATRACÚRIO NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DA MORFINA**  
3 **EM CÃES SUBMETIDOS À OVARIOSSALPINGO-**  
4 **HISTERECTOMIA**  
5

6 **Autores:** Fabio Otero Ascoli<sup>1</sup>, Daniele Alexandre Lourenço de Aquino<sup>2</sup>, João Henrique Neves  
7 Soares<sup>3</sup>, Mark Dilair Rabelo Rodrigues<sup>2</sup>, Rita Leal Paixão<sup>2</sup>, Hugo Caire de Castro Faria Neto<sup>1</sup>

8 **RESUMO**

9 O controle da dor pós-operatória apresenta importância cada vez maior na  
10 medicina veterinária. Os bloqueadores neuromusculares são utilizados em anestesia para  
11 promover relaxamento muscular, e podem minimizar a manipulação cirúrgica e,  
12 consequentemente, reduzir a lesão tecidual e a dor pós-operatória. O objetivo deste  
13 estudo foi avaliar a influência do relaxamento muscular promovido pelo atracúrio na  
14 analgesia pós-operatória da morfina e na qualidade dos acessos cirúrgicos, em cães  
15 submetidos à ovariossalpingo-histerectomia (OSH). Foram utilizadas 16 cadelas  
16 híbridas, mestiças, com peso entre 5 e 25 kg e idade entre 12 e 60 meses. Em todos os  
17 animais foi utilizado o mesmo protocolo anestésico, composto de acepromazina,  
18 tiopental sódico e halotano. No início da cirurgia, os animais do Grupo Atracúrio (GA,  
19 n=8) receberam atracúrio (0,3 mg.kg<sup>-1</sup> IV) e os do Grupo Placebo (GP, n=8) receberam  
20 salina (NaCl 0,9%). A analgesia pós-operatória foi realizada com morfina (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>  
21 IM) e a dor foi avaliada pelas escalas da Universidade de Melbourne e Analógica Visual  
22 durante 48 horas. Além disso, a qualidade dos acessos cirúrgicos foi avaliada pelo  
23 cirurgião, por meio de questionário. O relaxamento muscular do atracúrio não  
24 promoveu diferença na analgesia da morfina durante as 48 horas de avaliação, porém  
25 proporcionou melhores condições operatórias.

26 **Palavras-chave:** Relaxamento muscular, dor pós-operatória, atracúrio, ovariossalpingo-  
27 histerectomia e cães.

28  
29 1- Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular- Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) –Rio de  
30 Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: [fabiooascoli@yahoo.com.br](mailto:fabiooascoli@yahoo.com.br). Autor para correspondência

31 2- Programa de Pós-graduação em Clínica e Reprodução Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal  
32 Fluminense (UFF), Niterói, Brasil.

33 3- Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) –  
34 COPPE, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

1           **ATRACURIUM MUSCLE RELAXATION INFLUENCE UPON MORPHINE**  
2                           **POSTOPERATIVE ANALGESIA IN DOGS SUBMITTED TO**  
3   **OVARIOHYSTERECTOMY**

4  
5   **ABSTRACT**

6  
7           Postoperative pain has been gaining more importance in veterinary medicine.  
8    Neuromuscular blockers are used during anesthesia to provide relaxation muscle and  
9    can minimize surgical manipulation, and consequently less tissue injury and  
10   postoperative pain. The aim of this study was to evaluate the influence of muscle  
11   relaxation promoted by atracurium upon morphine postoperative analgesia as well as in  
12   the quality of surgical accesses, in dogs submitted to ovariohysterectomy. Sixteen  
13   healthy mongrel bitches, aging between 12 and 60 months old and weighing between 5  
14   and 25 kg were used in this study. All dogs were anesthetized with the same protocol,  
15   which included acepromazine, thiopental and halothane. In the beginning of the  
16   surgery, the animals of Atracurium Group (GA, n=8) received atracurium (0,3 mg.kg<sup>-1</sup>  
17   IV ) and the animals of Placebo Group (GP, n=8) received saline solution (NaCl 0,9%).  
18   Postoperative analgesia was performed with morphine (0,5mg.kg<sup>-1</sup> IM) and pain was  
19   assessed by Melbourne University and Visual Analogical Scales during 48 hours. In  
20   addition, the quality of surgery accesses was assessed by a questionnaire answered by  
21   the surgeon. The muscle relaxation promoted by atracurium did not induced significant  
22   difference in morphine postoperative analgesia; however, it provided better surgical  
23   conditions to surgeon.

24  
25   **Key-words:** Muscle relaxation, postoperative pain, atracurium, ovariohysterectomy and  
26   dogs.

## 1 INTRODUÇÃO

2  
3 Estudos recentes têm sido realizados com o intuito de avaliar os efeitos do  
4 trauma cirúrgico causados em animais de companhia. A ovariossalpingo-histerectomia  
5 (OSH) é uma das cirurgias realizadas com maior frequência em cães e por isso é  
6 comumente utilizada como modelo de dor relacionado a trauma de tecidos moles nessa  
7 espécie (Hellyer, 1999; Gaynor, 1999; Hansen, 2003). Segundo Hellyer (1999), para  
8 iniciar uma boa estratégia no controle da dor é importante reconhecer que a dor pós-  
9 operatória varia entre os procedimentos cirúrgicos, que podem ser classificados em:  
10 procedimento indolor, com dor mínima, moderada ou severa, sendo a OSH classificada  
11 como uma cirurgia de dor moderada. Segundo Lascelles et al. (1994), a dor pós-  
12 operatória gera um aumento da resposta ao estresse cirúrgico, do tempo de recuperação  
13 e da morbidade do paciente. Os bloqueadores neuromusculares (BNM) são utilizados  
14 como adjuvantes da anestesia geral, para fornecer o grau desejado de relaxamento  
15 muscular esquelético durante a cirurgia sem empregar concentrações elevadas de  
16 anestésico geral (Jones, 1992; Taylor, 1996; Martinez e Keegan, 2007). É importante  
17 salientar que a dor geralmente está aumentada na presença de inflamação e distensão  
18 das vísceras, e que a manipulação excessiva dos tecidos pode agravar a dor pós-  
19 operatória (Mathews, 2000). Apesar dos benefícios, a utilização clínica dos BNM  
20 possui cuidados particulares como, por exemplo, a necessidade de ventilação mecânica,  
21 visto que ocorre paralisia da musculatura respiratória e maior dificuldade no  
22 monitoramento do plano de anestesia pela perda dos reflexos motores (Martinez, 1999;  
23 Martinez e Keegan, 2007). A hipótese sugerida pelos autores é que a falta de tônus e o  
24 conseqüente relaxamento da musculatura estriada esquelética com o uso desses  
25 fármacos pode evitar manobras cirúrgicas bruscas e lesões desnecessárias sobre a massa  
26 muscular, reduzindo ao mesmo tempo a lesão tecidual, o trauma pós-cirúrgico e o  
27 período de recuperação.

28 O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do relaxamento muscular  
29 promovido pelo atracúrio na analgesia pós-operatória da morfina e na qualidade dos  
30 acessos cirúrgicos, em cães submetidos à OSH.

31

32

## 1 MATERIAL E MÉTODO

### 3 Animais:

4 Foram utilizadas 16 cadelas, mestiças, com faixa etária de 1 a 5 anos e peso  
5 corporal entre 5 a 28 kg. A avaliação pré-operatória consistiu em avaliação física e  
6 exames laboratoriais que incluíram hemograma completo e bioquímica sérica (uréia,  
7 creatinina, ALT e proteínas totais). Antes de cada cirurgia foi realizado jejum alimentar  
8 de 12 horas e hídrico de 2 horas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e  
9 Pesquisa da Universidade Federal Fluminense - CEP CMM/HUAP nº 108/06 - e os  
10 proprietários de todos os animais leram e assinaram o termo de consentimento livre e  
11 esclarecido.

### 13 Grupos Experimentais:

14 Os animais foram divididos de forma aleatória em dois grupos: Grupo Atracúrio  
15 (GA, n=8) ou Grupo Placebo (GP, n=8). O mesmo volume de atracúrio (0,3 mg.kg<sup>-1</sup> IV)  
16 ou de solução salina (NaCl 0,9%) foi administrado nos animais do GA ou GP,  
17 respectivamente, no início da incisão de pele (aproximadamente 10 minutos após a  
18 indução anestésica).

### 20 Anestesia e Procedimento cirúrgico:

21 Antes de cada cirurgia, as frequências cardíaca e respiratória foram mensuradas  
22 em cada animal, por meio de estetoscópio, para servir de referência e comparação com  
23 os valores obtidos no período pós-operatório. Todos os animais foram anestesiados com  
24 o mesmo protocolo anestésico e pela mesma equipe. Acepromazina (0,02 mg.kg<sup>-1</sup> IM)  
25 foi administrada 30 minutos antes da indução anestésica, realizada com tiopental sódico  
26 (10 mg.kg<sup>-1</sup> IV) e após a intubação endotraqueal, a anestesia foi mantida com halotano  
27 1,3% (1,5 CAM) (Steffey et al., 1974). Solução de Ringer com lactato foi administrada  
28 na velocidade de 10 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> durante a anestesia, por meio de um cateter intravenoso  
29 introduzido na veia cefálica. Antes do início da cirurgia foi administrada enrofloxacina  
30 5,0 mg.kg<sup>-1</sup> IV, o que foi repetido nos dois dias seguintes da avaliação da dor pós-  
31 operatório, por via oral. A frequência e o ritmo cardíaco foram monitorados durante  
32 toda a cirurgia por meio de eletrocardioscopia na derivação II do plano frontal. A

1 pressão arterial foi mensurada de forma não-invasiva pelo método oscilométrico com  
2 manguito posicionado no membro anterior esquerdo e a saturação de oxigênio na  
3 hemoglobina foi determinada por um oxímetro de pulso com sensor colocado na língua  
4 do animal. A temperatura corporal foi mensurada durante toda a cirurgia com um  
5 termômetro digital posicionado no esôfago e mantida entre 37,5 e 38,5°C com o auxílio  
6 de um colchão térmico. A pressão parcial de CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub> - mmHg) e a concentração de  
7 halotano (ETHALO - Vol. %) no final da expiração foram avaliadas por um analisador  
8 de gases, utilizando respectivamente as técnicas infravermelha e piezoelétrica. O  
9 volume corrente (VC), frequência respiratória (f) e volume minuto (VM) foram  
10 determinados por um ventilômetro (5420 Volume Monitor - Ohmeda). Todos os  
11 animais foram mantidos em ventilação mecânica no modo mandatório controlado a  
12 volume (10 mL.kg<sup>-1</sup>) e a frequência respiratória ajustada para manter os valores de  
13 ETCO<sub>2</sub> entre 35 e 45 mmHg. Os tempos de anestesia (TA) – tempo compreendido entre  
14 o momento da indução até o término da oferta de halotano; tempo de cirurgia (TC) –  
15 tempo compreendido entre o início e o fim da cirurgia; e o tempo de extubação (TE) –  
16 desde o fim da oferta do halotano até o momento da extubação, foram registrados. As  
17 OSH foram realizadas sempre pela mesma equipe e com a mesma técnica cirúrgica.  
18 Após a cirurgia, o cirurgião preencheu um questionário para avaliação da qualidade do  
19 relaxamento da parede abdominal (RPA), do acesso ao pedículo esquerdo (APE), do  
20 acesso ao pedículo direito (APD) e do acesso ao corpo do útero (ACU), categorizados  
21 como péssimo, ruim, razoável, bom ou excelente (apêndice 1). Após a extubação, os  
22 animais foram colocados em um recinto de 1,6 m<sup>2</sup> localizado dentro do laboratório, com  
23 as finalidades de padronização do ambiente e facilitação da observação e do registro das  
24 imagens, onde havia recipiente de comida e água, além dos utensílios próprios de cada  
25 animal.

26

### 27 **Avaliação da dor:**

28 A avaliação da dor pós-operatória foi realizada em todos os animais por três  
29 avaliadores, médicos veterinários que desconheciam a que grupo cada animal pertencia.  
30 Um dos avaliadores (avaliador interno) esteve presente em todos os tempos de  
31 avaliação, enquanto os dois outros (avaliadores externos) realizaram as análises por  
32 meio de imagens gravadas. Os tempos de avaliação foram: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 20,

1 24, 36, 48 horas após a extubação. A Escala Analógica Visual (EAV) (Lascelles et al.,  
2 1994) e a Escala Numérica Multifatorial da Universidade de Melbourne (ENMUM)  
3 foram utilizadas para a avaliação da dor pós-operatória (Firth e Haldane, 1999). Essa  
4 última foi utilizada como base para determinar a necessidade de resgate analgésico,  
5 realizado com morfina ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , IM) caso, nas seis primeiras horas, os animais  
6 apresentassem pontuação acima de seis por duas avaliações ou por uma avaliação após  
7 as seis horas do período pós-operatório. Após o resgate, a avaliação prosseguiu até  
8 completar as 48 horas. As cadelas foram liberadas, ao final da avaliação, sendo  
9 prescritos enrofloxacina ( $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ , PO) por 7 dias e carprofeno ( $4,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ , PO) por  
10 3 dias.

11

### 12 **Análise estatística:**

13 Para comparar as variáveis peso, idade, TC, TA e TE entre GA e GP, foi  
14 utilizado o teste t de Student ( $P<0,05$ ). A pontuação da EAV e da ENMUM referente a  
15 cada momento das avaliações foi comparado entre os grupos GA e GP pelo teste Mann-  
16 Whitney ( $P<0,05$ ). O teste de McNemar foi utilizado para verificar a concordância  
17 entre os três avaliadores com relação à ENUM e à EAV em todos os momentos de  
18 avaliação e em ambos os grupos ( $P<0,05$ ). Para comparar os grupos GA e GP quanto  
19 aos parâmetros da avaliação do cirurgião RPA, APE, ACD e ACU foi utilizado o teste  
20 Exato de Fisher ( $P<0,05$ ).

21

### 22 **RESULTADOS**

23

24 Não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao peso, idade, TC,  
25 TA e TE (Tab. 1). A pontuação de dor em ambos os grupos não foi diferente durante as  
26 48 horas de avaliação. Dois animais do GP receberam resgate analgésico, sendo um  
27 animal na terceira e o outro na oitava hora de avaliação, enquanto nenhum animal do GA  
28 necessitou de analgesia complementar. GP e GA apresentaram comportamento de dor  
29 semelhante para os todos os três avaliadores em todas as horas avaliadas tanto pela  
30 ENMUM quanto pela EAV, com concordância entre os três avaliadores em todos os  
31 momentos analisados.

32

**Tabela 1.** Peso, idade, tempo de cirurgia (TC), tempo de anestesia (TA) e tempo de extubação (TE) das cadelas submetidas à ovarioossalpingo-histerectomia, nos quais foi administrado o atracúrio (GA) ou placebo (GP) antes da cirurgia (média ± desvio padrão)

	<b>Peso (kg)</b>	<b>Idade (meses)</b>	<b>TC (min)</b>	<b>TA (min)</b>	<b>TE (min)</b>
<b>GA (n=8)</b>	12,2 ± 4,2	32,3 ± 13,1	45,3 ± 4,3	78,6 ± 13,3	14,4 ± 5,4
<b>GP (n=8)</b>	14,9 ± 4,5	30,8 ± 11,8	48,4 ± 7,5	87,1 ± 14,7	18,3 ± 11,3

A avaliação do RPA, APE, APD e ACU feita pelo cirurgião nos dois grupos estudados estão demonstrados na tabela 2.

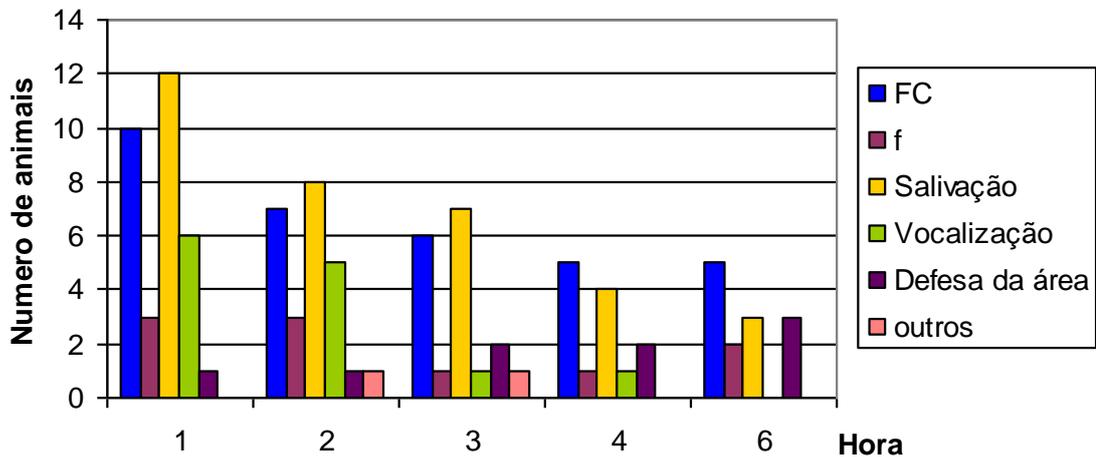
**Tabela 2.** Avaliação do cirurgião quanto à qualidade de relaxamento da parede abdominal (RPA), acessos ao pedículo esquerdo (APE), ao pedículo direito (APD) e ao corpo do útero (ACU) durante a ovarioossalpingo-histerectomia de cadelas anestesiadas com halotano, nas quais foi administrado atracúrio (n=8) ou placebo (n=8).

	<b>RPA (%)</b>		<b>APE (%)</b>		<b>APD (%)</b>		<b>ACU (%)</b>	
	<b>GA</b>	<b>GP</b>	<b>GA</b>	<b>GP</b>	<b>GA</b>	<b>GP</b>	<b>GA</b>	<b>GP</b>
<b>Excelente</b>	62,5	12,5	75	25	62,5	12,5	62,5	12,5%
<b>Bom</b>	37,5	50	25	25	37,5	12,5	37,5	62,5%
<b>Regular</b>	0	37,5	0	37,5	0	25	0%	25%
<b>Ruim</b>	0	0	0	12,5	0	50	0%	0%

RPA= relaxamento de parede abdominal, APE= acesso ao pedículo esquerdo, APD= acesso ao pedículo direito, ACU= acesso ao corpo do útero, GA= grupo atracúrio e GP= grupo placebo.

Dentre os parâmetros da ENMUM que mais contribuíram para o aumento dos escores avaliados pelo avaliador interno nas seis primeiras horas foram: salivação, frequência cardíaca e vocalização, conforme representação na figura 1.

**Figura 1.** Número de animais que apresentaram alteração nas variáveis da Escala Numérica Multifatorial da Universidade de Melbourne, durante as primeiras seis horas de avaliação da dor pós-operatórias em 16 cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia.



FC= Frequência Cardíaca; f= Frequência Respiratória.

## DISCUSSÃO

Fatores como a extensão e a localização da ferida cirúrgica, além da habilidade do cirurgião podem influenciar diretamente na intensidade da dor pós-operatória (Hansen, 1997; Mathews, 2000). Para minimizar este efeito, este estudo foi conduzido pela mesma equipe de cirurgiões que utilizou a mesma técnica em todos os animais, para melhor padronização do modelo experimental de dor aguda. Um parâmetro que demonstrou essa padronização foi a ausência de diferença no tempo de cirurgia entre os grupos estudados (Tab. 1).

A hipótese deste estudo foi que o relaxamento da musculatura esquelética abdominal promovido pelos BNM, poderia facilitar a manipulação cirúrgica durante laparotomias e provavelmente contribuir para uma redução da dor pós-operatória, devido a uma possível redução da inflamação local. Entretanto, não foi observado benefício do relaxamento muscular promovido pelo atracúrio na analgesia pós-operatória da morfina, durante as 48 horas de avaliação. Isto pode ser em parte por causa da pouca sensibilidade das escalas utilizadas, o que pode não ter permitido a identificação de diferenças entre os grupos (Shih, et al., 2007) ou devido ao relaxamento

1 muscular não ter promovido redução na lesão tecidual cirúrgica e conseqüentemente  
2 menor dor pós-operatória. Hardie et al. (1997) comentam que as escalas de avaliação de  
3 dor disponíveis para uso em animais podem não avaliar comportamentos normais  
4 reduzidos e que, geralmente, valores altos são atribuídos a determinados  
5 comportamentos que não necessariamente signifiquem dor. Um exemplo é a  
6 vocalização, que frequentemente recebe uma pontuação alta nas escalas de dor e muitas  
7 vezes pode ser um comportamento de pedido de atenção ou decorrente do efeito dos  
8 fármacos utilizados na anestesia e/ou analgesia. Fox et al. (2000) observaram que o  
9 butorfanol aumentou a vocalização em cães como resultado da disforia provocada por  
10 este fármaco e não por dor, similar ao encontrado neste estudo, no qual a vocalização  
11 esteve presente em alguns animais nas primeiras horas de avaliação. Neste período de  
12 avaliação, também foram observadas alterações fisiológicas, como aumento de  
13 freqüência cardíaca e salivação (Fig. 1). Estas alterações podem ser decorrentes do  
14 desequilíbrio dos sistemas nervoso simpático e parassimpático que ocorre na  
15 recuperação de animais submetidos à anestesia geral (Hellyer et al., 2007). Devido a  
16 estas alterações comportamentais e fisiológicas durante o pós-operatório imediato,  
17 optou-se, durante as primeiras seis horas de avaliação, por realizar o resgate analgésico  
18 apenas quando ocorressem duas pontuações compatíveis com dor na ENMUM (>6), ou  
19 quando houvesse uma única pontuação maior ou igual a 10. Além disso, neste estudo  
20 não existia nenhum grupo sem tratamento analgésico. Desta forma, foi pensado que se  
21 realmente o animal estivesse com dor nas primeiras seis horas de avaliação, a pontuação  
22 de dor se repetiria no horário seguinte da avaliação que apresentou pontuação de dor.  
23 Outro fator que demonstra a pouca sensibilidade das escalas utilizadas foi que não  
24 houve nenhum resgate analgésico após as 8 horas, e todos os animais permaneceram  
25 com pontuação baixa (grande maioria) até o final da avaliação, 48 horas após a  
26 extubação. A morfina, utilizada como analgésico neste estudo, possui duração de  
27 analgesia de 4 a 6 horas (Pascoe, 2000), logo o esperado pelos autores era que os  
28 animais demonstrassem dor após este período. Como citado por Flecknell (1994), os  
29 cães por serem de natureza alegre, na maioria das vezes, demonstram dor por meio de  
30 pequenas alterações comportamentais, principalmente em cirurgias que causem dor leve  
31 a moderada como a OSH, e que pode passar despercebido por alguém não familiar com  
32 o comportamental normal deste animal. Outros fatores que podem ter influenciado o

1 resultado encontrado são o ambiente estranho, o qual interfere no comportamento, o fato  
2 do espaço limitado em que todos os animais foram mantidos durante o período das  
3 avaliações e o número reduzido de cães em cada grupo. Sendo assim, estudos  
4 posteriores devem ser realizados a fim de desenvolver métodos mais sensíveis de  
5 avaliação da dor pós-operatória em cães.

6 Não foi observada diferença no tempo de extubação entre os grupos, o que  
7 denota que a dose de atracúrio utilizada no GA ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) foi suficiente para  
8 promover relaxamento muscular durante as cirurgias sem causar bloqueio residual e  
9 aumento do tempo de extubação, conseqüentemente, sem a necessidade de realização da  
10 reversão do bloqueio. Não existem estudos em cães anestesiados com halotano  
11 avaliando o tempo de relaxamento promovido pelo atracúrio com a dose utilizada neste  
12 estudo. Entretanto, Kastrup et al. (2005) observaram que em cães anestesiados com  
13 sevoflurano, o relaxamento muscular médio promovido pelo atracúrio na dose de  $0,3$   
14  $\text{mg.kg}^{-1}$  foi de 59 minutos. E pelo halotano ser menor potencializador do atracúrio no  
15 bloqueio neuromuscular, é esperado que este tempo seja menor com o uso do halotano  
16 (Martinez e Keegan, 2007). Esta informação sustenta a ausência de efeitos residuais e  
17 influência no tempo de extubação nos animais deste estudo.

18 Na maioria dos animais em que o atracúrio foi utilizado, houve excelência na  
19 qualidade de RPA, APE, APD e ACU, enquanto apenas 12,5 a 25% dos animais que  
20 receberam placebo apresentaram esse resultado, o que pode ser atribuído ao melhor  
21 relaxamento muscular obtido nos animais do GA (Tab. 2). De acordo com as  
22 considerações feitas por Ilkiw (1992), o relaxamento promovido pelos BNM facilita a  
23 exposição de órgãos profundos na cavidade abdominal, proporcionando condições  
24 operatórias satisfatórias, o que poderia gerar menor lesão celular e menor intensidade de  
25 dor no período pós-operatório. Esta suposição não foi evidenciada neste estudo, pois  
26 não foi observada diferença na pontuação de dor entre os grupos estudados.

27 Os BNM são fármacos utilizados em técnicas de anestesia balanceada com  
28 objetivo de fornecer relaxamento muscular intenso e melhores condições cirúrgicas,  
29 sem a necessidade de se aprofundar o plano de anestesia geral e conseqüentemente  
30 sujeitar o paciente a depressão cardiovascular intensa (Martinez e Keegan, 2007). De  
31 fato, o resultado desse estudo demonstrou uma melhor qualidade operatória quanto aos  
32 parâmetros de relaxamento abdominal e ao acesso às estruturas do aparelho reprodutor

1 feminino. Embora essa forma de avaliação possua limitações, os parâmetros utilizados  
2 para tal são clinicamente úteis nas etapas da OSH (Fossum, 2002), e podem refletir a  
3 melhoria das condições operatórias deste modelo com a utilização do atracúrio.

## 4 5 **CONCLUSÃO**

6  
7 Embora a administração do atracúrio não tenha promovido benefício na  
8 analgesia pós-operatória da morfina, melhores condições operatórias, como,  
9 relaxamento da parede abdominal, acesso aos pedículos esquerdo e direito e ao corpo do  
10 útero, foram observadas em cadelas anestesiadas com halotano e submetidas à OSH.

## 11 12 **COMITÊ DE ÉTICA**

13  
14 Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade  
15 Federal Fluminense - CEP CMM/HUAP nº 108/06, os proprietários de todos os animais  
16 leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

## 17 18 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

19  
20 FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain  
21 in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 214, n. 5, p. 651-659,  
22 1999.

23  
24 FLECKNELL, P.A. Advances in the assessment and alleviation of pain in laboratory  
25 and domestic animals. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 21, p. 98-105, 1994.

26  
27 FOSSUM, T.W. Cirurgias dos sistemas reprodutivo e genital. In: \_\_\_\_\_. Cirurgia de  
28 Pequenos Animais. 1ª ed. Editora Roca, SP, Brasil. 2002. Capítulo 23, p. 571-637.

29  
30 FOX, S.M.; MELLOR, D.J.; STAFFORD, K.J.; LOWOKO, C.R.O.; HODGE, H. The  
31 effects of ovariohysterectomy plus different combinations of halothane anaesthesia and

1 butorphanol analgesia on behaviour in the bitch. **Research in Veterinary Science**, v.  
2 68, p. 265-274, 2000.

3 HANSEN, B. Through a glass darkly: using behavior to assess pain. **Seminars in**  
4 **Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, p. 61-74, 1997.

5

6 HANSEN, B. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. **Institute of**  
7 **Laboratory Animal Research**, v. 44, n. 3, 2003.

8

9 HARDIE, E.M.; HANSEN, B. D.; CARROLL, G. S. Behavior after ovariohysterectomy  
10 in the dog: what`s normal? **Applied Animal Behaviour Science**, v. 51, p. 111-128,  
11 1997.

12

13 HELLYER, P.W. Pain management: Part 1. **Veterinary Medicine**, p. 259-266, 1999.

14

15 HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S. A.; FAILS, A. D. Pain and its Management. In:  
16 Lumb & Jones`Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4<sup>a</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing,  
17 2007, p. 997 – 1008.

18

19 GAYNOR, J.S. Is postoperative pain management important in dogs and cats?.  
20 **Veterinary Medicine**, p. 254-258, 1999.

21

22 ILKIW, J.E. Advantages of and Guidelines for Using Neuromuscular Blocking Agents.  
23 In: **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 22, n. 2, p.  
24 347-350, 1992.

25

26 JONES, R.S. Muscle relaxants in canine anaesthesia 1: History and the drugs. **Journal**  
27 **of Small Animal Practice**, v. 33, p. 371-375, 1992.

28

29 KASTRUP, M.R.; MARSICO, F.F.; ASCOLI, F.O.; BECKER, T.; SOARES, J.H.N.;  
30 GOMEZ DE SEGURA, I.A. Neuromuscular blocking properties of atracurium during  
31 sevoflurane or propofol anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**,  
32 v. 32, p. 222-227, 2005.

1 LASCELLES, B.D.X.; BUTTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. Postoperative  
2 analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. **Veterinary Record**,  
3 v. 134, p. 187-191, 1994.  
4

5 MARTINEZ, E.A. Newer neuromuscular blockers: is the practitioner ready for muscle  
6 relaxants? **The Veterinary Clinics of North America (Small animal)**, v.29, n. 8. ,  
7 p.11-17, 1999.  
8

9 MARTINEZ, E.A.; KEEGAN, R.D. Muscle relaxants and neuromuscular blockade. In:  
10 Lumb & Jone´s Veterinary Anesthesia and Analgesia. 3<sup>a</sup> ed. Iowa. Blackwell  
11 Publishing, 2007, Chapter 15, p. 419-437.  
12

13 MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management: Management  
14 of Pain. **The Veterinary Clinics of North America (Small animal)**, v. 30, n. 4, p. 729-  
15 755, 2000.  
16

17 PASCOE, P. Opioid Analgesics: Management of Pain. **The Veterinary Clinics of**  
18 **North America (Small animal)**, v. 30, n. 4, p. 757-772, 2000.  
19

20 SHIH,A.C.; ROBERTSON, S.; ISAZA, N.; PABLO, L.; DAVIES, W. Comparison  
21 between analgesic effects os buprnorphine, carprfen, and buprenorphine with carprofen  
22 for canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 69-  
23 79, 2008.  
24

25 STEFFEY , E.P.; GILLESPIE, J.R.; BERRY, J.D.; EGER, E. I.; MUNSON, E.S.  
26 Anesthetic potency (MAC) of nitrous oxide in the dog, cat and stump tail monkey.  
27 **Journal of Applied Physiology**, v. 36, p. 530-532, 1974.  
28

29 TAYLOR, P. Agentes que atuam na junção neuromuscular e nos gânglios autônomos.  
30 In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B. et al. (Ed.) *Goodman &*  
31 *Gilman's As bases farmacológicas da Terapêuticas*. 9<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-  
32 Hill, 1996. 1436 p., cap. 9, p. 131-145.

1 **APÊNDICE 1** - Questionário para avaliação do cirurgião

2

3

**AVALIAÇÃO DOS CIRURGIÕES**

4

5

6 Nome do Cirurgião:

Data:

7 Nome do Animal:

Nº Exp:

8

9

	<b>Péssimo</b>	<b>Ruim</b>	<b>Razoável</b>	<b>Bom</b>	<b>Excelente</b>
<b>Relaxamento de parede abdominal</b>					
<b>Acesso ao pedículo esquerdo</b>					
<b>Acesso ao pedículo direito</b>					
<b>Acesso ao corpo do útero</b>					

16

	<b>Pouco</b>	<b>Normal</b>	<b>Excessivo</b>
<b>Sangramento de parede</b>			

17

18

19

20

## **Comparação da analgesia pós-operatória do cetoprofeno ou cetorolaco administrados antes da ovariosalpingo-histerectomia em cadelas**

**Autores:** Fabio Otero Ascoli<sup>1</sup>, Mark Dilair Rabelo Rodrigues<sup>2</sup>, João Henrique Neves Soares<sup>3</sup>, Daniele Alexandre Lourenço de Aquino<sup>2</sup>, Rita Leal Paixão<sup>2</sup>, Hugo Caire de Castro Faria Neto<sup>1</sup>

### **Comparison of the postoperative analgesia of ketoprofen or ketorolac administered before ovariohysterectomy in dogs**

#### **Resumo**

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) possuem grande aplicação na analgesia pós-operatória e têm sido utilizados antes do início do procedimento cirúrgico com a finalidade de minimizar a hipersensibilização periférica e facilitar o controle da dor pós-operatória. O objetivo deste estudo foi comparar a analgesia pós-operatória promovida pelo cetoprofeno (CTP) ou cetorolaco (CTR), quando administrados antes da ovariosalpingo-histerectomia eletiva (OSH) em cadelas, durante as primeiras 48 horas. Foram

---

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular- Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) –Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: [fabiooascoli@yahoo.com.br](mailto:fabiooascoli@yahoo.com.br). Autor para correspondência

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Clínica e Reprodução Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Brasil.

<sup>3</sup> Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – COPPE, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

utilizadas 16 cadelas híbridas, sem raça definida, com peso entre 5 e 25 kg e idade entre 1 e 5 anos. Em todos os cães foi utilizado o mesmo protocolo anestésico, composto de acepromazina, tiopental sódico e halotano. No momento da MPA, os animais do grupo CTP (n=8) receberam cetoprofeno (2,0 mg.kg<sup>-1</sup> IV) e os do grupo CTR (n=8) receberam cetorolaco (0,3 mg.kg<sup>-1</sup> IV), ambos no mesmo volume. A dor pós-operatória foi avaliada utilizando-se as escalas numérica multifatorial da Universidade de Melbourne e a analógica visual, durante 48 horas. As avaliações foram realizadas 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36 e 48 horas após a extubação. O cetoprofeno ou o cetorolaco, administrados antes da OSH eletiva em cadelas, foram igualmente eficazes no controle da dor pós-operatória.

**Palavras-chave:** cães, ovariosalpingo-histerectomia, dor pós-operatória, cetoprofeno, cetorolaco.

### **Abstract**

The nonsteroidal anti-inflammatories (AINEs) have been widely used for postoperative analgesia, which also have been used before the surgical procedure to minimize the peripheral sensitization and consequently facilitate the control of postoperative pain. The aim of this study was to compare the postoperative analgesia promoted by ketoprofen (CTP) or ketorolac (CTR) when administered before the elective ovariohysterectomy (OSH) in bitches, during the first 48 hours. Sixteen healthy mongrel bitches, aging between 1 and 5 years old and weighing between 5 and 25 kg were used in this study. All dogs were anesthetized with the same protocol, which included acepromazine,

thiopental and halothane. At the same time of premedication, the animals of CTP group (n=8) received ketoprofen ( $2,0 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ ) and the animals of CTR group (n=8) received ketorolac ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ IV}$ ), both in the same volume. The University of Melbourne Pain Scale (ENMUM) and visual analogue scale (EAV) were used for assessment of 48 hours postoperative pain. The assessments were done at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36 e 48 hours after the extubation. Either CTP or CTR had the same analgesic efficiency in the control of postoperative pain, before the elective OSH.

Key words: dogs, postoperative pain, ovariohysterectomy, ketoprofen, ketorolac.

## **Introdução**

Nas últimas décadas, os médicos veterinários e seus clientes passaram a se preocupar com a dor e seus efeitos adversos, que interferem na qualidade de vida dos animais (Hellyer, 1999). Em função disto, houve uma evolução gradual nas atitudes dos novos veterinários, que passaram a aplicar mais analgésicos nos pacientes, principalmente para minorar a dor pós-operatória (Lascelles et al., 1999), embora atualmente esta prática ainda seja relativamente pequena (Flecknell e Roughan, 2004).

Clinicamente, a dor aguda manifesta-se em resposta ao trauma e à inflamação. A dor pós-operatória é o principal exemplo de dor aguda (Woolf, 1995), já que todo procedimento cirúrgico promove algum grau de lesão

tecidual e, conseqüentemente, dor que, em seres humanos, prejudica a sua recuperação (Kehlet e Holte, 2001).

Uma das cirurgias mais comuns na medicina veterinária é a ovariossalpingo-histerectomia (OSH) que, em muitos casos, é realizada eletivamente em animais saudáveis, previamente livres de dor. Sendo assim, toda dor pós-operatória pode ser atribuída à esta cirurgia, o que a caracteriza como um bom modelo para investigação da analgesia pós-operatória (Slingsby, et al., 2006).

Os fármacos mais utilizados para o alívio da dor em animais são os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e os opióides (Papich, 1997). Vários representantes dos AINEs têm sido recomendados para o tratamento da dor pós-operatória, porém poucos estudos comparam a eficácia entre os mesmos. Os AINEs são inibidores das enzimas cicloxigenases COX-1 e COX-2. A COX-1 é conhecida como forma constitutiva e é ativa em vários tecidos, incluindo estômago, intestino, rins e plaquetas. Além disto, está envolvida nas funções fisiológicas normais mediadas pelas prostaglandinas, tais como a citoproteção gástrica, a agregação plaquetária e a manutenção do fluxo sanguíneo renal. Após uma lesão tecidual, a COX-1 converte o ácido araquidônico, produto da degradação dos fosfolipídios da membrana citoplasmática pela fosfolipase A2, em prostanóides (tromboxano, prostaciclina e prostaglandinas) que estão envolvidos nas funções fisiológicas normais mediadas por estas substâncias (Mathews, 2002; Kaye et al., 2008). A COX-1 é aumentada aproximadamente duas a três vezes ao redor do local da lesão tecidual e está envolvida na transmissão da dor em menor grau do que a COX-2. A COX-2 é conhecida

como a isoforma indutível e é expressa em apenas um número limitado de tecidos, inclusive cérebro e rim. A síntese desta enzima e sua manifestação são exacerbadas por estímulos pró-inflamatórios. Com base nos padrões de expressão e localização, supõe-se que a COX-2 seja responsável, principalmente, pela síntese de mediadores da dor e da inflamação (Vane e Botting, 1995).

O cetoprofeno é um dos AINEs não-seletivos mais utilizados na clínica de pequenos animais pela fácil disponibilidade, eficácia analgésica e custo mais acessível (Wagner et al, 2008). Em cães, a analgesia do cetoprofeno inicia-se dentro de 30 a 60 minutos e persiste por 12 a 24 horas após sua administração pela via intramuscular (Mathews, 2000b). O ceterolaco possui o mesmo mecanismo de ação e efeitos colaterais dos AINEs não-seletivos (Gillis e Brogden, 1997). Embora com menor emprego clínico, é descrito como eficaz no tratamento da dor pós-operatória em animais (Mathews, 2000a). A duração da analgesia em cães é de 8 a 12 horas, porém são recomendadas no máximo duas aplicações, devido ao seu potencial de causar úlcera gástrica (Mathews, 2002). Segundo Mathews e Foster, o ceterolaco, na dose de  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ , possui eficácia comparável à do cetoprofeno, na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , no tratamento da dor pós-laparotomia em cães.

Segundo Lemke et al. (2002), a administração de AINEs antes do trauma cirúrgico, presumivelmente, pode reduzir a inflamação no sítio cirúrgico. Atenua, desta maneira, a amplificação periférica e central do estímulo nociceptivo (hiperalgesia), o que diminuiria a dor pós-operatória e poderia facilitar o seu controle. Esta estratégia é ainda bastante controversa devido à

escassez de estudos controlados, o que faz com que sejam necessárias maiores investigações para comprovar sua eficácia em cães (Fantoni e Mastrocinque, 2004).

O objetivo deste estudo foi comparar a analgesia pós-operatória promovida pelo cetoprofeno ou cetorolaco durante as primeiras 48 horas, quando administrados antes da OSH eletiva em cadelas.

## **Material e Método**

### ***Animais:***

Foram utilizadas 16 cadelas, sem raça definida, na faixa etária de 1 a 5 anos e peso corporal entre 5 e 25 kg. A avaliação pré-operatória consistiu em avaliação física e exames laboratoriais que incluíram hemograma completo e bioquímica sérica (uréia, creatinina, ALT e proteínas totais). Antes de cada cirurgia foi realizado jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal Fluminense - CEP CMM/HUAP nº 108/06 e os proprietários de todos os animais leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### ***Grupos Experimentais:***

As cadelas foram divididas, aleatoriamente, por sorteio, em dois grupos: grupo cetoprofeno (CTP) -  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  e grupo cetorolaco (CTR) -  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ , ambos compostos por oito animais.

### ***Anestesia e Procedimento cirúrgico:***

Antes de cada cirurgia, as frequências cardíaca e respiratória foram mensuradas em cada cadela para servir como referência e comparação com os valores obtidos no período pós-operatório. Todos os animais foram anestesiados com o mesmo protocolo e pela mesma equipe. Acepromazina (0,02 mg.kg<sup>-1</sup> IM) foi administrada 30 minutos antes da indução anestésica, realizada com tiopental sódico (10 mg.kg<sup>-1</sup> IV). Após a intubação endotraqueal, a anestesia foi mantida com halotano 1,3% (1,5 CAM) (Steffey et al., 1974). Uma solução de Ringer com lactato foi administrada na velocidade de 10 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> IV durante a anestesia, por meio de um cateter intravenoso introduzido na veia cefálica. Antes do início da cirurgia foi administrado enrofloxacin 5,0 mg.kg<sup>-1</sup>IV. A frequência e o ritmo cardíaco foram monitorados durante toda a cirurgia por meio de eletrocardioscopia na derivação II do plano frontal. A pressão arterial foi mensurada de forma não-invasiva pelo método oscilométrico com manguito posicionado no membro anterior esquerdo. A saturação de oxigênio da hemoglobina foi determinada por um oxímetro de pulso com sensor colocado na língua do animal. A temperatura corporal foi mensurada durante toda a cirurgia com um termômetro digital posicionado no esôfago e mantida entre 37,5 e 38,5°C, com o auxílio de um colchão térmico. A pressão parcial de CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub> - mmHg) e a concentração de halotano (ETHALO - Vol. %) no final da expiração foram avaliadas por um analisador de gases, utilizando-se, respectivamente, as técnicas infravermelha e piezoelétrica. O volume corrente (VC), a frequência respiratória (f) e o volume minuto (VM) foram determinados por um ventilômetro (5420 Volume Monitor -

Ohmeda). Todos os animais foram mantidos em ventilação mecânica no modo mandatório controlado o volume ( $10 \text{ mL.kg}^{-1}$ ) e a frequência respiratória ajustada para manter os valores de ETCO<sub>2</sub> entre 35 e 45 mmHg. Foram registrados o tempo de anestesia (TA) (compreendido entre o momento da indução até o término da oferta de halotano), o tempo de cirurgia (TC) (compreendido entre o início e o fim da cirurgia) e o tempo de extubação (TE) (desde o fim da oferta do halotano até o momento da extubação) . As OSH foram realizadas sempre pela mesma equipe e com a mesma técnica cirúrgica. Após extubação, os animais foram colocados em um cercado de madeira de  $1,6 \text{ m}^2$ , localizado dentro do laboratório, com a finalidade de padronizar o ambiente e, também, facilitar a observação e o registro das imagens. Neste cercado havia recipientes de comida e água, além de utensílios próprios de cada animal.

### ***Avaliação da dor:***

A avaliação da dor pós-operatória foi realizada pelo mesmo avaliador (avaliador interno - FOA), em todos os animais nos momentos de avaliação: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36 e 48 horas. Os animais foram filmados em todos os momentos, para posterior análise de outros dois avaliadores (avaliadores externos: um homem e uma mulher, ambos médicos veterinários). Este estudo foi realizado de forma cega, em que todos os três avaliadores desconheciam o grupo ao qual o animal pertencia. A Escala Analógica Visual (EAV) (Lascelles, et al., 1994) e a Escala Numérica Multifatorial da Universidade de Melbourne (ENMUM) foram utilizadas para a avaliação da dor

pós-operatória (Firth e Haldane, 1999). Esta última foi utilizada como a escala de base para a necessidade de resgate analgésico, realizado neste estudo com morfina ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , IM), quando, nas seis primeiras horas, os animais apresentassem pontuação acima de seis na ENMUM, por duas avaliações ou por uma, após as seis horas do período pós-operatório. Em ambas as situações, a avaliação prosseguiu até completar as 48 horas após o término da cirurgia. As cadelas foram liberadas, ao final da avaliação, sendo prescritos enrofloxacina ( $5,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ , PO) por 7 dias e carprofeno ( $4,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ , PO) por 3 dias.

### ***Análise estatística:***

Para comparar as variáveis peso, idade, TC, TA e TE entre os grupos CTP e CTR, foi utilizado o teste de t-Student ( $P < 0,05$ ). O teste Mann-Whitney foi aplicado para comparar a pontuação da EAV ou da ENMUM obtidas em cada momento das avaliações entre os grupos CTP e CTR ( $P < 0,05$ ). Empregou-se o teste de McNemar ( $P < 0,05$ ) para verificar a concordância entre a pontuação do avaliador interno e dos avaliadores externos com a EDUM, enquanto que para a EAV foi utilizado o teste de Friedman ( $P < 0,05$ ).

### **Resultados**

Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a peso, idade, tempos de cirurgia, anestesia e extubação (Tabela 1).

Para as duas escalas de avaliação de dor utilizadas neste estudo, não houve diferença significativa na presença de dor entre CTP e CTR durante as

primeiras 48 horas pós-operatórias. Apenas um animal necessitou de resgate na quarta hora no grupo CTP. Além disto, houve concordância entre os três avaliadores, durante todos os períodos de avaliação, tanto em relação à EAV quanto para a ENMUM.

Quatro cadelas (50%) do grupo CTP e três cadelas (37,5%) do grupo CTR apresentaram episódios de vômito durante as 48 horas pós-operatórias. A distribuição da ocorrência de vômito está disposta na tabela 2.

## **Discussão**

Os AINEs aliviam a dor moderada a severa e sua eficácia pode ser comparável àquela dos opióides puros, no controle de alguns quadros de dor aguda de tecido mole ou dor ortopédica (Mathews, 2002). Inúmeros estudos nos últimos anos têm demonstrado a eficiência dos AINEs no controle da dor pós-operatória em cães submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos (Lemke et al., 2002), onde se destacam os estudos com dor pós-operatória em cadelas submetidas à OSH (Lascelles et al., 1998; Wagner et al., 2008). Wagner e colaboradores demonstraram que, em cadelas submetidas a OSH, o grupo tratado com cetoprofeno apresentou menores pontuações de dor do que o grupo em que se utilizou morfina nas primeiras 4 horas após final de cirurgia.

O uso de AINEs não-seletivos antes do procedimento cirúrgico é contraindicado por alguns autores (Mathews, 2002). Entretanto, estudos demonstram ser seguro utilizar estes fármacos antes de cirurgias eletivas em animais saudáveis (Lobetti et al., 2000). Um dos principais problemas deste uso é a possibilidade de hipotensão durante um procedimento cirúrgico e,

conseqüentemente, potencialização dos efeitos renais destes fármacos (Mathews, 2002). As pressões arteriais sistólica, média e diastólica foram monitoradas e foi administrado fluidoterapia de suporte em todos os animais deste estudo, com a finalidade de identificar e evitar quadros hipotensivos durante a cirurgia e suas possíveis influências pós-operatórias na função renal.

O principal possível benefício do uso de AINEs é a inibição da síntese de prostaglandinas na lesão tecidual do trauma cirúrgico, reduzindo as alterações nos nociceptores periféricos que promovem a hiperalgesia (Souter et al., 1994). Alguns estudos em cães demonstraram um melhor controle da dor no período pós-operatório quando administrado o AINEs de forma preemptiva (Lascelles et al., 1998).

Neste estudo não foi observada diferença na pontuação de dor entre a utilização do cetoprofeno ou do ceterolaco durante as 48 horas pós-operatórias da OSH. Além disto, apenas um animal do grupo CTP necessitou de resgate analgésico neste período, apesar do tempo de analgesia do cetoprofeno ser de 24 horas e o do ceterolaco entre 8 e 12 horas, quando administrados por via intramuscular (Mathews, 2000a). A possível explicação para a não identificação de dor após o término da ação analgésica pode ser a pouca sensibilidade das escalas utilizadas. Isto também pode ter sido responsável pela ausência de distinção entre os tratamentos utilizados (Shih et al., 2007). Neste estudo foram utilizadas uma escala unidimensional (VAS) e uma escala multidimensional (ENMUM). Apesar de a VAS ser uma escala clássica e utilizada em vários trabalhos com dor em cães (Lascelles et al., 1994), é ela baseada somente na observação e na interpretação subjetiva por parte do avaliador, sem que ocorra

interação com o animal, o que pode ser um fator responsável pela baixa sensibilidade na avaliação da dor pós-operatória (Lascelles et al., 1998). Cães com dor, geralmente, se recusam a se locomover e permanecem quietos no canil. Assim, provavelmente, apresentarão uma pontuação baixa se forem observados à distância, podendo mascarar a informação correta (Hansen, 2003). Algumas escalas unidimensionais foram comparadas em um estudo com cães e mostraram variabilidade significativa, sendo, assim, consideradas pouco precisas para avaliação da dor aguda nestes animais no ambiente hospitalar (Holton et al., 1998). Entretanto, as escalas multidimensionais, como a ENMUM, são mais compatíveis com a natureza multidimensional da dor (Morton et al., 2005) e possuem vantagens, tais como a minimização dos efeitos da opinião do observador durante a avaliação e a menor variabilidade entre os avaliadores (Fifth e Haldane, 1999). Além disto, estas escalas possuem uma interação do avaliador com o animal, o que permite registrar melhor a reação do mesmo à dor em situações como palpação da ferida cirúrgica e, desta forma, obter informações mais úteis para a determinação da presença ou não de dor (Hellyer et al., 2007).

Devido às vantagens das escalas multidimensionais sobre as unidimensionais citadas anteriormente, a ENMUM foi utilizada como referência para realização de resgate analgésico. A ENMUM, além de se basear no comportamento do animal, também possui registros de parâmetros fisiológicos que influenciam na pontuação total (como salivação, freqüências cardíaca e respiratória). As pontuações mais altas foram observadas nas primeiras horas de avaliação, em ambos os grupos estudados. Este resultado se deve ao fato

de, na maioria das vezes, haver alterações fisiológicas, como aumento de frequência cardíaca e salivação no pós-operatório imediato, decorrentes do desequilíbrio dos sistemas nervoso simpático e parassimpático em animais submetidos à anestesia geral (Hellyer et. al., 2007) e efeitos residuais dos fármacos utilizados na anestesia. Devido a estas alterações durante o período pós-operatório imediato, optou-se, durante as primeiras seis horas de avaliação, por realizar o resgate analgésico apenas quando ocorressem duas pontuações acima de seis pontos na ENMUM.

Apesar destas diferenças na sensibilidade entre as escalas utilizadas EAV e ENMUM, foi observada concordância entre os três avaliadores, durante todos os períodos de avaliação, para as duas escalas utilizadas.

Um último fator que pode ter contribuído para a não identificação de diferença entre os protocolos analgésicos é a natureza alegre do cão, o que em muitas situações dificulta a identificação da dor, principalmente em procedimentos de dor moderada, como a OSH (Flecknell,1994).

A incidência de vômito foi semelhante, tanto nos animais tratados com cetoprofeno quanto com ceterolaco e pode estar relacionada à inibição de formação das prostaglandinas protetoras da mucosa gastrintestinal que os AINEs podem promover (Tasaka, 1996).

## **Conclusão**

Tanto o cetoprofeno quanto o ceterolaco, administrados antes da ovariossalpingo-histerectomia, promoveram analgesia semelhante em cadelas durante 48 horas, não sendo observada diferença entre os tratamentos nem

com a escala analógica visual nem com a escala numérica multifatorial da universidade de Melbourne.

A incidência de vômito no pós-operatório foi semelhante entre o grupo medicado com cetoprofeno e aquele em que foi aplicado cetorolaco, quando administrados antes da ovariossalpingo-histerectomia em cadelas.

### **Referências Bibliográficas**

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Analgesia preemptive: mito ou fato?. **Clínica Veterinária**, n. 28, p. 23-33, 2000.

FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 214, n. 5, p. 651-659, 1999.

FLECKNELL, P. A. Advances in the assessment and alleviation of pain in laboratory and domestic animals. **Journal of Veterinary Anesthesia**, v. 21, p. 98-105, dez, 1994.

FLECKNELL, P. A.; ROUGHAN, J. V. Assessing pain in animals – putting research into practice. **Animal Welfare**, v. 13, p. S71-75, 2004.

GILLIS, J.; BROGDEN, R. N. Ketorolac: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. **Drugs**, v. 53, n. 1, p. 139 – 188, 1997.

HANSEN, B. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. **Institute of Laboratory Animal Research**, v. 44, n. 3, 2003.

HELLYER, P. W. Pain management: Part 1. **Veterinary Medicine**, p. 259-266, 1999.

HELLYER, P. W.; ROBERTSON, S. A.; FAILS, A. D. Pain and its Management. In: Lumb & Jones`Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4<sup>a</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007, p. 997 – 1008.

HOLTON, L. L.; SCOTT, E. M.; NOLAN, A. M.; REID, J.; WELSH, E.; FLAHERTY, D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 212, n. 1, p. 61-66, 1998.

KAYE, A. D.; BALUCH, A.; KAYE, A. J.; RALF, G.; LUBARSKY, D. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibitors and preemptive analgesia in acute pain management. **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 21, p. 439-445, 2008.

KEHLET, H.; HOLTE, K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. **British Journal of Anaesthesia**, v. 87, n. 1, p. 62-72, 2001.

LASCELLES, B. D. X.; BUTTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. **Veterinary Record**, v. 134, p. 187-191, 1994.

LASCELLES, B. D., CRIPPS, P. J., JONES, A. WATERMAN-PEARSON, A. E. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Surgery**, v. 27, p. 568-582, 1998.

LASCELLES, B. D.; CAPNER, C. A.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. **Veterinary Record**, v. 145, p. 601-604, 1999.

LEMKE, K. A.; RUNYON, C. L.; HORNEY, B. S. Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 221, n.9, p. 1268-1275, 2002.

LOBETTI, R. G.; JOUBERT K. E. Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 12, 2000.

MATHEWS, K. A.; FOSTER, R. F. A Prospective study of the analgesic efficacy and potential side effects of ketoprofen in dogs after splenectomy. In: Proceedings of the international veterinary emergency and critical care symposium. 1996, Santo Antônio, USA, 1996, p. 886.

MATHEWS, K. A. Pain assessment and general approach to management: Management of Pain. **The Veterinary Clinics of North America (Small animal)**, v. 30, n. 4, p. 729-755, 2000a.

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America (Small animal)**, v. 30, n. 4, p. 783-804, 2000b.

MATHEWS, K. A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 2, p. 89-97, 2002.

MORTON, C.M.; REID, J.; SCOTT, E.M.; HOLTON, L.L.; NOLAN, A.M. 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**, v.66, n. 12, p. 2154-2166, 2005.

PAPICH, M. G. Principles of Analgesic Drug Therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, n. 2, p.80-93, mai, 1997.

PASCOE, P. Opioid Analgesics: Management of Pain. **The Veterinary Clinics of North America (Small animal)**, v. 30, n. 4, p. 757-772, 2000.

SHIH,A.,C.; ROBERTSON, S.; ISAZA, N.; PABLO, L.; DAVIES, W. Comparison between analgesic effects os buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 69-79, 2008.

STEFFEY , EP; et al. Anesthetic potency (MAC) of nitrous oxide in the dog, cat and stump tail monkey. **Journal of Applied Physiology**, v. 36, p. 530-532, 1974.

SLINGSBY, L. S.; MURISON, P. J.; GOSENS, L.; ENGELEN, M.; WATERMAN-PEARSON, A. E. A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 313-327, 2006.

SOUTER, A. J.; FREDMAN, B.; WHITE, P. F. Controversies in the perioperative use nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 79, p. 1178 – 90, 1994.

TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia aplicada à Medicina veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p. 195-207.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. New insights into mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflammation Research**, v. 44, p. 1-10, 1995.

WAGNER, A. E; WORLAND G. A.; GLAWE J. C.; HELLYER, P. W. Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 233, n.1, p. 109-115, 2008.

WOOLF, C. J. Somatic pain – pathogenesis and prevention. **British Journal of Anesthesia**, v. 75, p. 169-176, 1995.

**Tabela. 1** - Peso, idade, tempo de cirurgia (TC), tempo de anestesia (TA) e tempo de extubação (TE) de cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia, nas quais foi administrado cetoprofeno (CTP) ou ceterolaco (CTR) antes da cirurgia (média  $\pm$  desvio padrão).

	<b>Peso (kg)</b>	<b>Idade (meses)</b>	<b>TC (min)</b>	<b>TA (min)</b>	<b>TE (min)</b>
<b>CTP (n=8)</b>	15,6 $\pm$ 5,0	34,3 $\pm$ 13,0	50,2 $\pm$ 13,1	88,0 $\pm$ 17,4	10,87 $\pm$ 5,0
<b>CTR (n=8)</b>	13,0 $\pm$ 5,5	29,0 $\pm$ 23,6	49,5 $\pm$ 12,8	86 $\pm$ 11,9	13,75 $\pm$ 5,5

**Tabela 2:** Incidência de episódios de vômitos durante as primeiras 48 horas de pós-operatório, em cadelas submetidas a ovariosalpingo-histerectomia, tratadas com cetoprofeno (CTP) ou ceterolaco (CTR).

<b>GRUPO CTP (n=8)</b>	<b>MOMENTO (hora)</b>	<b>GRUPO CTR (n=8)</b>	<b>MOMENTO (hora)</b>
<b>Cadela 2</b>	Sexta	<b>Cadela 1</b>	Décima sexta
<b>Cadela 4</b>	Oitava	<b>Cadela 4</b>	Quarta e décima sexta
<b>Cadela 6</b>	Segunda	<b>Cadela 8</b>	Quarta e décima segunda
<b>Cadela 7</b>	Primeira		