

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

Andressa Karollini e Silva

**COMPARAÇÃO DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DO MAROPITANT,
ANTAGONISTA NK-1, EM DIFERENTES DOSES, EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

Belo Horizonte
2020

Andressa Karollini e Silva

**COMPARAÇÃO DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DO MAROPITANT,
ANTAGONISTA NK-1, EM DIFERENTES DOSES, EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suzane Lilian Beier

Coorientador: Prof. Dr. Eutálio Luiz Mariani Pimenta

Belo Horizonte
2020

S586c Silva, Andressa Karollini e – 1992.
Comparação do efeito antinociceptivo do maropitant, antagonista NK-1, em diferentes doses, em
cadelas submetidas à ovariectomia/Andressa Karollini e Silva – 2020.
51.:il.

Orientadora: Suzane Lilian Beie

Coorientador: Eutálio Luiz Mariani Pimenta

Dissertação de Mestrado apresentada a Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais.

1- Cadelas - Teses - 2- Analgesia multimodal- Teses – 3- Cirurgia - Teses - I- Beier, Suzane Lilian - 2 - Pimenta, Eutálio Luiz Mariani - III- Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária -. IV- Título

CDD – 636.089

Bibliotecário responsável Marcio Alves dos Santos CRB 35890
Escola de Veterinária, UFMG

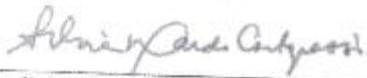
FOLHA DE APROVAÇÃO

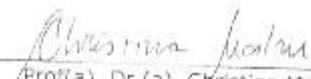
ANDRESSA KAROLLINI E SILVA

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração Medicina e Cirurgia Veterinária.

Aprovado(a) em 20 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a)-Dr(a). Suzane Lilian Beier
Presidente - Orientador(a)


Prof(a). Dr.(a). Silvia Galdo Cortopassi


Prof(a). Dr.(a). Christina Maim



AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, por ter me dado força, sabedoria e saúde para trilhar o caminho do mestrado que na maioria das vezes não foi fácil. Por ter sido meu amigo fiel, mesmo nos momentos de desânimo e falta de fé, nunca me abandonastes.

Aos meus amados pais Antônio e Solange por mais uma vez terem sido a minha âncora e o meu porto seguro em uma batalha, por não terem medido esforços para que eu me tornasse mestre. Eu tenho muito orgulho da mulher que sou hoje e dos sonhos que realizei até aqui e tudo isso eu devo a vocês, que me amaram, cuidaram e educaram da melhor maneira possível, sempre me ensinando a trabalhar, estudar, correr atrás dos meus sonhos e a nunca desistir. Essa conquista é tão minha quanto de vocês! Amo vocês demais!

Ao meu amado irmão Antônio Júnior por ser meu par nessa vida, meu companheiro fiel. Obrigada por sua amizade, por seu amor e carinho que transbordam o meu coração, te amo muito!

Aos meus queridos bisavós Joãozinho e Mariquita que hoje se encontram ao lado de Deus, sei que daí de cima vocês devem estar muito orgulhosos de sua bisneta. Como eu sinto saudade de vocês...

Aos meus queridos avós Heli e Aparecida por serem o esteio de nossa família. Obrigada pelo amor incondicional de vocês, por participarem ativamente de minha educação e de minha vida. Minha avó sempre tão cuidadosa, preocupada com a minha segurança distante de casa, sempre tão carinhosa, exemplo de caridade e bondade. Meu avô sempre me ensinando a querer ser uma pessoa melhor, exemplo de honestidade e integridade. Eu amo tanto vocês!

A minha madrinha Sandra, minha tia Sirlene, meus primos Samara, Nathália, Rafael, Ana Beatriz e Bárbara por sempre torcerem pelo meu sucesso, amo vocês!

Ao Rogério por ter acreditado em meu potencial, por ter contribuído tanto com essa dissertação, sempre com paciência e boa vontade, muito obrigada!

A minha querida professora e orientadora Suzane por ter me acolhido de braços abertos na UFMG, por ter me confiado esse lindo trabalho e por todos os ensinamentos que me tornaram uma profissional melhor, muito obrigada!

Ao professor e coorientador Eutálio por ter aceito esse desafio e por toda ajuda.

Ao professor Raphael que tanto contribuiu com a estatística desse trabalho, sem a sua ajuda essa dissertação não seria possível, muito obrigada!

Aos meus queridos colegas de pós-graduação Natália, Renata, Marina e Marcos. Obrigada Natália e Marina por todo o auxílio durante o período experimental, esse trabalho também é de vocês! Ao Oscar, Guedes e as bolsistas Suzane, Melissa, Júlia e Cristiane pelo carinho.

A todos que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente nessa jornada, gratidão!

RESUMO

A analgesia multimodal consiste na utilização de diversos fármacos que possuem mecanismos de ação diferentes entre si, tendo como objetivo promover analgesia adequada com menor incidência de efeitos adversos. O maropitant é um antiemético antagonista dos receptores NK-1 ligados a substância P, receptores estes que estão localizados no centro do vômito e também nas vias nociceptivas, sendo identificados em vísceras, medula espinhal e cérebro. O presente estudo teve como objetivo comparar o efeito antinociceptivo do maropitant em diferentes doses, em cadelas anestesiadas com sevoflurano submetidas à ovariohisterectomia por meio de parâmetros cardiorrespiratórios, ET^{SEVO} e temperatura retal, além de avaliar o requerimento analgésico no pós-operatório por meio da Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG). Quarenta e cinco cadelas adultas, distribuídas em cinco grupos de nove animais, pesando em média $12,1 \pm 4,2$ kg foram sedadas com acepromazina (0,02 mg/kg, IM) e morfina (0,5 mg/kg, IM) para preparo cirúrgico. Após a indução com propofol dose resposta (1 a 6 mg/kg, IV) e manutenção do plano anestésico com sevoflurano, foi administrado, por via intravenosa, um *bolus* de maropitant (1 mg/kg), seguido de infusão contínua em doses crescentes em quatro grupos, sendo eles G50 (50 mcg/kg/h), G75 (75 mcg/kg/h), G100 (100 mcg/kg/h) e G200 (200 mcg/kg/h) e um grupo controle (n=9) que recebeu o volume equivalente da IC em NaCl 0,9%. Os parâmetros cardiorrespiratórios (FC, *f*, PAS/ PAD/ PAM_{invasiva}, SpO₂, EtCO₂), ET^{SEVO} e temperatura retal foram avaliados em sete momentos distintos, sendo eles pré-indução (M0), pós-indução (M1), incisão cirúrgica (M2), tração do pedículo ovariano direito (M3), tração do pedículo ovariano esquerdo (M4), tração uterina (M5) e finalização da sutura cutânea (M6). Caso houvesse aumento de 20% nos valores de FC e PAM com relação ao M0, era realizado resgate analgésico com fentanil (1 mcg/kg, IV). Os escores de dor (ECDG) foram avaliados 1h, 2h, 4h e 6h após a cirurgia e foi administrado resgate com tramadol (5 mg/kg, SC) em caso de ECDG > 6. Para a análise dos dados foi realizada ANOVA seguida pelo teste F. As variáveis paramétricas foram comparadas por meio do teste de Tukey e as não-paramétricas pelos testes de Kruskal-Wallis e Skillings-Mack ou Friedman ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças significativas entre os protocolos analgésicos para as variáveis cardiorrespiratórias e temperatura retal. Quanto à ET^{SEVO} , houve diferença estatística entre o GC e o G50 ($p = 0,04$) e entre o GC e o G100 ($p = 0,03$). Na avaliação da dor pós-operatória pela ECDG, não foi observada diferença significativa entre os grupos. Conclui-se que a administração do maropitant em infusão contínua no período transoperatório de cadelas submetidas à ovariohisterectomia demonstrou eficácia na redução do requerimento anestésico médio de sevoflurano nos grupos G50 e G100, no entanto, não foi suficiente para suprimir as respostas autonômicas aos estímulos nociceptivos somático e visceral e não demonstrou efeito evidente nos escores da avaliação da dor pós-operatória pela ECDG.

Palavras-chave: analgesia, antagonismo, dor, receptores NK-1, substância P.

ABSTRACT

Multimodal analgesia consists of the use of several drugs that have different mechanisms of action, aiming to promote adequate analgesia with a lower incidence of adverse effects. Maropitant is an antiemetic antagonist of NK-1 receptors linked to substance P, these receptors are located in the center of vomit and also in the nociceptive pathways, being identified in the viscera, spinal cord and brain. The present study aimed to compare the antinociceptive effect of maropitant in different doses, in bitches anesthetized with sevoflurane submitted to ovariohysterectomy by means of cardiorespiratory parameters, ET^{SEVO} and body temperature, in addition to evaluate the analgesic requirement in the postoperative period using the Glasgow Pain Scale (ECDG). Forty-five adult female dogs, distributed in five groups of nine animals, weighing an average of 12.1 ± 4.2 kg were sedated with acepromazine (0.02 mg/kg, IM) and morphine (0.5 mg/kg, IM) for surgical preparation. After induction with propofol dose response (1 to 6 mg/kg IV) and maintenance of the anesthetic plan with sevoflurane, a bolus of maropitant (1 mg/kg) was administered intravenously, followed by continuous infusion of maropitant in increasing doses in four groups, they being G50 (50 mcg/kg/h), G75 (75 mcg/kg/h), G100 (100 mcg/kg/h) and G200 (200 mcg/kg/h) and a control group (n=9) that received the equivalent volume of CI in 0.9% NaCl. The cardiorespiratory parameters (HR, f, PAS/PAD/PAMinvasiva, SpO₂, EtCO₂), ET^{SEVO} and rectal temperature were evaluated at seven different times, being pre-induction (M0), post-induction (M1), surgical incision (M2), traction of the right ovarian pedicle (M3), traction of the left ovarian pedicle (M4), uterine traction (M5) and completion of skin suture (M6). If there was a 20% increase in HR and MAP values in relation to M0, analgesic rescue with fentanyl (1 mcg/kg, IV) was performed. Pain scores (ECDG) were assessed 1h, 2h, 4h and 6h after surgery and rescue with tramadol (5 mg/kg, SC) was administered in case of ECDG > 6. For data analysis, ANOVA was performed followed by the F test. Parametric measurements were compared using the Tukey test and non-parametric ones using the Kruskal-Wallis and Skillings-Mack or Friedman tests with $p < 0.05$. No significant difference was observed between analgesic protocols for cardiorespiratory variables and rectal temperature. As for ET^{SEVO} , there was a statistical difference between the CG and the G50 ($p = 0.04$) and between the CG and the G100 ($p = 0.03$). In the assessment of postoperative pain by ECDG, no significant difference was observed between groups. It is concluded that the administration of maropitant in continuous infusion during the operation of bitches submitted to ovariohysterectomy demonstrated efficacy in reducing the average anesthetic requirement of sevoflurane in groups G50 and G100, however, it was not sufficient to suppress autonomic responses to somatic and visceral nociceptive stimuli and showed no evident effect on the scores of the postoperative pain assessment by ECDG.

Keywords: analgesia, antagonismo, pain, NK-1 receptors, substance P.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Valores médios da frequência cardíaca, em batimentos por minuto e da pressão arterial sistólica, média e diastólica, em mmHg, em cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant com doses crescentes ou solução fisiológica em volume equivalente.....	33
Figura 2 -	Valores medianos da frequência respiratória, em movimentos por minuto e da saturação periférica de oxihemoglobina, em %, em cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant com doses crescentes ou solução fisiológica em volume equivalente.....	34
Figura 3 -	Valores médios da fração expirada de dióxido de carbono, em mmHg e da fração expirada de sevoflurano, em %, em cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant com doses crescentes ou solução fisiológica em volume equivalente.....	35
Figura 4 -	Valores médios da temperatura retal, em graus Celsius, em cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant com doses crescentes ou solução fisiológica em volume equivalente.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).....	33
Tabela 2 -	Valores de frequência respiratória e saturação periférica de oxihemoglobina em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).....	34
Tabela 3 -	Valores da fração expirada de dióxido de carbono e fração expirada de sevoflurano em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).....	35
Tabela 4 -	Valores da temperatura retal em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).....	35
Tabela 5 -	Valores da avaliação da dor pós-operatória em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).....	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 DOR.....	13
2.1.1 DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA.....	13
2.1.2 CLASSIFICAÇÃO.....	14
2.1.3 INDICADORES FISIOLÓGICOS.....	15
2.1.4 IDENTIFICAÇÃO.....	15
2.2 PRINCIPAIS ANALGÉSICOS.....	16
2.2.1 OPIOIDES.....	16
2.2.1.1 <i>Morfina</i>	18
2.2.1.2 <i>Fentanil</i>	18
2.2.1.3 <i>Naloxona</i>	19
2.2.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES).....	19
2.2.2.1 <i>Meloxicam</i>	20
2.3 ACEPROMAZINA.....	21
2.4 PROPOFOL.....	21
2.5 SEVOFLUORANO.....	22
2.6 MAROPITANT.....	22
2.6.1 INVESTIGAÇÕES ANTERIORES.....	24
3. OBJETIVOS.....	26
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
4.1 ANIMAIS.....	27
4.2 PROTOCOLO.....	27
4.2.1 GRUPOS ESTUDADOS.....	27
4.2.2 MOMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	27
4.3 AVALIAÇÃO TRANSOPERATÓRIA.....	30
4.3.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC).....	30
4.3.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (<i>f</i>).....	30
4.3.3 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS), MÉDIA (PAM) E DIASTÓLICA (PAD).....	30
4.3.4 SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIHEMOGLOBINA (S_{pO_2}).....	30
4.3.5 FRAÇÃO EXPIRADA DE DIÓXIDO DE CARBONO (ETCO ₂).....	30
4.3.6 FRAÇÃO EXPIRADA DE SEVOFLURANO (ET ^{SEVO}).....	30
4.3.7 TEMPERATURA RETAL.....	30
4.3.8 BOLUS FENTANIL.....	30
4.3.9 DURAÇÃO DO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....	31
4.3.10 DURAÇÃO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE MAROPITANT.....	31
4.4 AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA.....	31
4.4.1 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DOR.....	31
4.4.2 TRAMADOL.....	31
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
5. RESULTADOS.....	33
5.1 AVALIAÇÃO TRANSOPERATÓRIA.....	33
5.2 AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA.....	37
6. DISCUSSÃO.....	39
7. CONCLUSÃO.....	44
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
9. ANEXOS.....	51

1. INTRODUÇÃO

A anestesia geral balanceada é a estratégia anestésica mais utilizada em procedimentos cirúrgicos, consistindo na administração de uma combinação de diferentes fármacos para criar um estado anestésico, promovendo desta forma, de maneira reversível, perda da consciência, amnésia, relaxamento muscular e antinociceção, com a manutenção dos parâmetros fisiológicos de cada paciente próximos ou dentro da normalidade (Brown et al., 2010).

A nociceção induzida por um procedimento cirúrgico, de qualquer natureza, ocorre devido à ruptura dos tecidos e sua consequente inflamação e liberação de agentes nocivos que sensibilizam os nociceptores, sendo esta a principal razão para se colocar um paciente em estado de anestesia geral (Lake, 2005).

Desta maneira, a nociceção é a propagação destes estímulos potencialmente nocivos por meio do sistema sensorial durante uma lesão tecidual e a nociceção não controlada tem sido relatada como a principal causa de comprometimento hemodinâmico e estresse no período intraoperatório (McNicol et al., 2003).

Atualmente, a anestesia geral balanceada tem se baseado quase que exclusivamente na utilização de fármacos opioides, administrados como *bolus* intermitentes ou como infusões contínuas para o controle da nociceção no período intraoperatório e de dor no período pós-operatório (Brown et al., 2018). Porém, mesmo que esses fármacos tenham sido agentes bastante eficazes até o momento, é necessário levar em consideração os seus efeitos adversos que são bastante significativos, como depressão respiratória, náuseas, vômitos, retenção urinária, constipação, prurido, sedação, disforia, hipotensão e imunossupressão (McNicol et al., 2003).

A maioria das condições clínicas que cursam com dor possui um componente inflamatório; desta forma, os anti-inflamatórios associados com os opioides constituem o pilar do manejo da dor aguda e crônica (Kukanich; Bidgood; Knesl, 2012). No entanto, podem ser observados efeitos adversos como alterações gastrintestinais que se manifestam com inapetência, vômitos e diarreia (Monteiro-Steagall et al., 2013), assim como efeito nefrotóxico (Boström et al., 2002).

Estratégias de protocolos analgésicos que utilizam fármacos com diferentes mecanismos de ação têm sido desenvolvidas e são definidas como analgesia multimodal, tendo como principal objetivo o de promover conforto ao paciente, com menor incidência de efeitos adversos (Brown; Purdon; Van Dort, 2011; Mulier, 2017).

Devido à existência de vários neurotransmissores nas vias nociceptivas, a segmentação simultânea de múltiplos alvos nos quais os fármacos antinociceptivos possam atuar como opioides, cetamina, magnésio, dexmedetomidina, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), anestésicos locais e maropitant, é o pilar da estratégia de analgesia multimodal. Além disso, as vias nociceptivas possuem fortes conexões com as vias de excitação; dessa maneira, a utilização de agentes tranquilizantes como a acepromazina e de agentes hipnóticos como o propofol e o sevoflurano também contribuem com a antinociceção pela diminuição da excitação e estresse no período intraoperatório, apesar de não apresentarem efeito analgésico primário (Brown; Pavone; Naranjo, 2018).

Um dos caminhos da transmissão nociceptiva é a via dos receptores da neurocinina-1 (NK-1), que está presente tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto nos tecidos periféricos. A substância

P é o seu principal neurotransmissor/neuromodulador e está envolvida em múltiplos processos que incluem a transmissão da dor, vasodilatação, modulação da resposta inflamatória, bem como a transmissão neuronal sensorial envolvida no estresse, ansiedade e êmese. O envolvimento da substância P e dos receptores NK-1 no reflexo do vômito levou ao desenvolvimento de fármacos antagonistas NK-1 para prevenir e tratar a êmese em medicina veterinária, sendo o maropitant um potente e seletivo antagonista NK-1 que bloqueia a ação farmacológica da substância P no SNC, oferecendo, portanto, atividade antiemética em cães e gatos (Kraus, 2017).

Ensaio clínico de dor envolvendo os receptores NK-1 em humanos e animais têm sido desenvolvidos com o objetivo de extrapolar a sua utilização como adjuvante analgésico, devido o envolvimento da substância P e dos receptores NK-1 nas vias nociceptivas. Contudo, apesar dos ensaios clínicos com os antagonistas dos receptores NK-1 em humanos não terem apresentado eficácia analgésica, devido a diferenças na fisiologia da substância P entre as espécies ou entre a dor clínica e o tipo de estímulo/resposta nociceptiva esperada, a substância P tem demonstrado um papel importante na via nociceptiva dos animais, sendo liberada principalmente durante a sensibilização periférica, indicando desta forma um potencial papel como adjuvante analgésico para os antagonistas NK-1 (Hill, 2000).

Desta maneira, aplicada à rotina anestésica, a administração do maropitant como adjuvante analgésico em uma terapia de analgesia multimodal pode ser uma alternativa no controle da nocicepção ou da dor, principalmente em pacientes mais susceptíveis aos efeitos adversos ou refratários as terapias convencionais.

Os motivos intrínsecos que levaram a realização deste trabalho foram a necessidade de se estudar novas substâncias com potencial efeito analgésico e efeitos adversos pouco significativos, quando comparadas com as terapias convencionais e a baixa incidência de ensaios clínicos envolvendo os fármacos antagonistas de receptores NK-1, dentre eles o maropitant, como adjuvantes analgésicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOR

2.1.1 DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, em inglês) como sendo “uma experiência emocional e sensorial desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial” (Bonica, 1979). Porém, esta definição se torna limitada quando se trata de animais devido ao fato de que os mesmos não conseguem descrever a sensação ou a experiência emocional envolvida no processo álgico. Sendo assim, não há uma definição padrão científica universalmente aceita para dor em Medicina Veterinária; contudo, Molony e Kent (1997) propuseram defini-la como “uma experiência emocional e sensorial aversiva, representando a percepção de dano ou ameaça à integridade tecidual, resultando em mudanças na fisiologia e no comportamento, de forma a reduzir ou evitar esses possíveis danos e a sua reincidência, ou então para promover a sua recuperação”.

Os nervos periféricos são uma extensão do SNC, constituídos por fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas. Eles são os elos sobre os quais as informações sensoriais e motoras são transmitidas. As extremidades terminais das fibras nervosas sensoriais (nociceptores) reconhecem e transformam (transduzem) vários estímulos nociceptivos (mecânicos, térmicos, químicos) em sinais elétricos (potenciais de ação) que são transportados (transmitidos) para o corno dorsal da medula espinhal pelos neurônios de primeira ordem, onde são codificados (modulados) e retransmitidos pelos neurônios de segunda ordem a neurônios de terceira ordem que estão localizados em sítios supraespinhais no interior do tronco cerebral e no tálamo e hipotálamo. Os neurônios de terceira ordem projetam os sinais para áreas subcorticais e corticais, onde finalmente a dor é reconhecida (percepção) (Wiese; Yaksh, 2015).

Os nociceptores possuem características distintas dos mecanorreceptores e dos proprioceptores e, suas terminações nervosas são geralmente de dois tipos de fibra: A δ que são de diâmetro maior, mielinizadas, promovem a sinalização da dor primária, rápida, forte e aguda devido a sua alta velocidade de condução e as do tipo C que são fibras de pequeno diâmetro, amielínicas, promovem a sinalização da dor secundária, lenta e contínua devido a sua baixa velocidade de condução (Lynn, 1994).

A despolarização terminal dos nociceptores leva à abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem que ativam as proteínas sinápticas e de ligação, mobilizando as vesículas sinápticas para a membrana terminal. Essa mobilização leva à excitação principalmente de glutamato na fenda sináptica. Os neurotransmissores liberados iniciam a excitação pós-sináptica. O efeito pós-sináptico do glutamato é mediado por vários receptores ionotrópicos, dentre eles os alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolproprionico (AMPA) que promovem a ativação aguda da membrana por meio de um aumento maciço na condutância ao sódio e os N-metil-D-aspartato (NMDA) que levam a grande aumento na condutância ao cálcio, promovendo ativação e despolarização mais pronunciada. Populações de pequenos aferentes nociceptivos também podem conter e liberar um ou mais peptídeos, como a substância P, peptídeo intestinal vasoativo, somatostatina, peptídeo histidina isoleucina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e bombesina. Os efeitos de cada um desses peptídeos são mediados por receptores específicos, como é o caso dos receptores NK-1 que são ativados pela substância P (Wiese; Yaksh, 2015).

Quando uma lesão tecidual ocorre, há a liberação local e difusa de diversos mediadores químicos denominados substâncias algogênicas que, juntamente com os neurotransmissores aumentam ou diminuem a despolarização dos neurônios; dentre elas, podemos citar aquelas que são geradas em processos inflamatórios: bradicinina, ácido araquidônico, prótons extracelulares, serotonina e metabolismo lipídico. Além disso, os nociceptores sensibilizados também são capazes de gerar um processo inflamatório conhecido como inflamação neurogênica, onde as substâncias algogênicas liberadas promovem ativação celular, com a migração de mastócitos e neutrófilos para o local da lesão (Julius; Basbaum, 2001).

As citocinas inflamatórias como a interleucina (IL)-1 β e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) também possuem papel importante no processo nociceptivo, uma vez que medeiam a ativação da cicloxigenase tipo 2 (COX-2), que por sua vez promove a formação de prostaglandinas capazes de sensibilizar os nociceptores presentes nas fibras do tipo C, reduzindo o limiar nociceptivo e aumentando a excitabilidade da membrana, um fenômeno conhecido como hiperalgesia (Kobayashi; Horinuki, 2017).

Contudo, o corno dorsal da medula espinhal é uma região rica em interneurônios que são responsáveis pelo equilíbrio entre excitação e inibição neuronal, onde os neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) que atuam em receptores de mesmo nome; encefalina, endorfina e dinorfina que atuam em receptores do tipo μ (μ), δ (delta) e κ (kappa); acetilcolina que atua em receptores muscarínicos e nicotínicos e a glicina que atua em receptores glicinérgicos desempenham um papel inibitório importante nos neurônios aferentes. Desta maneira, tanto a percepção sensorial quanto as respostas motoras à dor podem ser modificadas pelo sistema descendente por meio de um complexo mecanismo de inibição do estímulo nociceptivo ascendente (Carr; Zachariou, 2014).

A região cinza periaquedutal do mesencéfalo recebe impulsos de várias regiões do cérebro, como o córtex, amígdala e hipotálamo, e é responsável pelo controle da atividade dos neurônios efetores localizados principalmente na região rostroventral da medula, onde os neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina podem promover a inibição ou excitação da via, de acordo com o subtipo de receptores em que atuam (Cordero et al., 2016).

2.1.2 CLASSIFICAÇÃO

A resposta a dor é única em cada indivíduo e envolve dois componentes: (1) o componente sensorial é a nocicepção, que é o processamento neural dos estímulos nocivos e (2) o componente afetivo é a percepção da dor, que é a desagradável experiência sensorial e emocional associada ao dano tecidual real ou potencial. A dor é o ponto final da estimulação nociceptiva e só pode ocorrer em um animal consciente, no entanto, também há o envolvimento de vias e centros mais profundos do cérebro que estão relacionados com a emoção e a memória, fazendo com que a dor seja uma experiência multidimensional, isto é, não apenas o que o animal sente, mas também como ele se sente (Reid et al., 2013).

A dor aguda tem sido definida como aquela que persiste durante o tempo esperado de inflamação e cicatrização após a lesão (até três meses) e a dor crônica tem sido definida como aquela que persiste além da duração esperada da dor aguda. Porém, a terapia deve ser baseada na causa subjacente da dor (nociceptiva, inflamatória ou patológica) e não em rótulos arbitrários baseados em sua duração (Woolf, 2010).

A dor nociceptiva ocorre quando os receptores neurais periféricos são ativados por estímulos nocivos (por exemplo, incisões cirúrgicas, trauma, calor ou frio). A dor inflamatória resulta gradualmente da ativação do sistema imunológico em resposta a uma lesão ou infecção e a dor patológica, também conhecida como dor mal-adaptativa, ocorre quando a dor é amplificada e sustentada por alterações moleculares, celulares e microanatômicas, coletivamente denominada de hipersensibilização periférica e central. A dor patológica é caracterizada por hiperalgesia (resposta exagerada ao estímulo nociceptivo), alodinia (resposta dolorosa a estímulos não nocivos, como toque ou pressão), expansão do campo doloroso além de seus limites originais e dor prolongada além do tempo esperado de inflamação e cura (Epstein et al., 2015).

2.1.3 INDICADORES FISIOLÓGICOS

Os cães, como todos os outros animais, respondem às situações de estresse ativando respostas sensoriais, autonômicas, endócrinas e imunes que constituem um mecanismo de defesa voltado para evitar lesões e manter a homeostase, desempenhando, portanto, um papel protetor. Entretanto, respostas ineficazes ao estresse, incluindo o estresse causado pela dor, podem promover respostas biológicas que resultam em profundas alterações fisiológicas e comportamentais (Muir III, 2015).

As manifestações fisiológicas da dor estão amplamente relacionadas à ativação do sistema nervoso simpático (SNS). O estresse causado pela dor induz um aumento na concentração de hormônio liberador de corticotrofina (CRH), desencadeando dessa forma ansiedade, medo e alguns sinais de agressividade. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e consequentemente a liberação de CRH pelo hipotálamo é, provavelmente, o componente mais importante da resposta ao estresse. O CRH liberado estimula a glândula hipófise a produzir hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), prolactina, vasopressina, hormônio estimulante da tireoide (TSH) e hormônio do crescimento (GH), os quais promovem catabolismo celular, mobilização de substratos para fornecer energia para a reparação de tecidos e retenção de água e sódio para a manutenção da homeostase cardiovascular. Além disso, a principal função do ACTH é estimular o córtex da adrenal a secretar cortisol e a medula da adrenal a secretar catecolaminas. O aumento de catecolaminas na circulação sistêmica é responsável por elevações na frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e débito cardíaco, podendo desencadear uma instabilidade hemodinâmica no paciente, além de sudorese, piloereção e dilatação da pupila (Muir III, 2015).

A dor pode produzir aumentos sustentados nas concentrações circulantes de cortisol, catecolaminas e glucagon, promovendo supressão das respostas imunes celular e humoral e a liberação sistêmica de opioides endógenos (endorfina, encefalina e dinorfina) podem contribuir com a imunossupressão. Uma variedade de proteínas e citocinas são sintetizadas a partir de leucócitos, fibroblastos e células endoteliais em resposta a lesão tecidual, como é o caso do TNF- α que pode propiciar a ocorrência de choque, incluindo hipotensão, hemoconcentração, hiperglicemia, hipercalemia, acidose não respiratória e ativação da cascata do complemento (Muir III, 2015).

2.1.4 IDENTIFICAÇÃO

Os animais são seres que não verbalizam e, portanto, não conseguem auto-relatar a presença de dor. Com isso, o seu reconhecimento fica a cargo do médico veterinário, sendo que a avaliação da associação de alterações em parâmetros fisiológicos e comportamentais é um dos métodos

mais precisos para avaliação da dor. Esta avaliação da dor deve fazer parte do exame clínico de rotina de todos os animais, sua pontuação é considerada o “quinto sinal vital”, após pulso, respiração, temperatura e pressão e a obtenção de um minucioso histórico pode ajudar a determinar alterações comportamentais que podem estar relacionadas com a mesma. Além disso, os tutores devem ser estimulados pelo médico veterinário a sempre observarem o padrão comportamental de seus animais e a procurarem ajuda caso ocorra alguma alteração (Epstein et al., 2015).

Os cães assumem posturas de dor características à medida que ocorre a sua intensificação. A posição de “prece”, uma postura esticada (aparência de cavalo de balanço) ou encurvada de base ampla é bem característica em animais que estão com dor abdominal. Outras alterações posturais que podem ser observadas são posição enrolada, tensa ou rígida e relutância em se mover ou deitar-se que frequentemente estão associadas a quadros agudos de dor torácica ou abdominal. Desta maneira, inquietação e mudanças frequentes na posição do corpo ou até mesmo tentativas de se sentar sem sucesso ou permanecer em pé por horas podem indicar que o animal está desconfortável ou com dor. Além disso, animais com dor também tendem a prestar mais atenção à área dolorosa, podendo apresentar comportamentos de lambar, morder ou até mesmo mastigar essa região. A vocalização está associada a situações dolorosas leves a graves, a depender da personalidade do animal e das circunstâncias ambientais. A sua ocorrência durante a recuperação anestésica pode sugerir delírio ou dor caso o animal reaja à estimulação ou manipulação da área dolorosa (Wiese, 2015).

A avaliação dos comportamentos evocados de dor é um componente necessário para determinar a sua presença e gravidade. A manipulação física das regiões suspeitas e de sua área circundante pode identificar áreas de hiperalgesia e alodinia. Os animais frequentemente respondem com esforços intencionais para escapar e ocasionalmente podem apresentar comportamentos agressivos, ou seja, morder, arranhar ou chutar em resposta a palpação de uma área dolorosa (Wiese, 2015).

Apesar de atualmente não existir um padrão-ouro para a avaliação de dor aguda em cães, a utilização de escalas podem diminuir a subjetividade dos avaliadores, resultando em um manejo mais eficaz. A Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG) em sua forma abreviada, baseia-se na avaliação de dor aguda em cães por meio de parâmetros comportamentais, assumindo a forma de um questionário que é preenchido por um observador experiente quanto a seis categorias: vocalização, atenção à ferida, mobilidade, resposta ao toque, comportamento e uma combinação entre postura e atividade, associadas à descritores, incluindo um escore de 0 a 24. Embora existam outras escalas para avaliação de dor aguda, a ECDG tem sido a mais aceita para este fim, pelo fato de ter sido desenvolvida especificamente para aplicação clínica, utilizando-se princípios psicométricos, que estão bem estabelecidos em medicina humana para a medição de fatores como inteligência, dor e qualidade de vida (Reid et al., 2007). Além disso, a sua grande vantagem é ser direta, limitando interpretações, reduzindo desta forma a influência subjetiva do avaliador.

2.2 PRINCIPAIS ANALGÉSICOS

2.2.1 OPIOIDES

Existem evidências que sugerem que o cultivo da papoula do ópio (*Papaver somniferum*) ocorre desde os anos 3.000 antes de Cristo. No entanto, somente em 1806, quando a morfina foi isolada do ópio por Sertürner, que a farmacologia dos opiáceos modernos nasceu verdadeiramente. Em

1847 a fórmula química exata da morfina foi descoberta e em conjunto com a invenção da agulha hipodérmica em 1853, a sua administração tornou-se uma ferramenta bastante difundida na prática clínica daquela época. A morfina desde então tem sido considerada o analgésico opioide arquétipo e o agente ao qual todos os outros analgésicos são comparados (Blakemore; White, 2002; Charlton, 2005).

Após o isolamento da morfina, manipulações químicas simples dos alcaloides básicos dos opiáceos começaram a produzir uma gama de opioides semi-sintéticos, dentre eles a buprenorfina, nalbufina, naloxona e oxycodona. Durante o século XX, vários compostos sintéticos também foram produzidos, sendo divididos em quatro agrupamentos químicos: os derivados da morfina (levorfanol e butorfanol), os derivados do difenil-heptano (metadona e propoxifeno), os derivados benzomorfanos (pentazocina e fenazocina) e os derivados da fenilpiperidina (petidina, alfentanil, fentanil, sufentanil e remifentanil) (Blakemore; White, 2002; Charlton, 2005).

Os opioides também podem ser classificados de acordo com o efeito em seus receptores, podendo ser considerados agonistas, agonistas parciais e antagonistas. Os agonistas interagem com o seu receptor e produzem uma resposta máxima do mesmo, como é o caso da analgesia após a administração da morfina. Por outro lado, os antagonistas se ligam aos seus receptores, mas não produzem uma resposta funcional, enquanto ao mesmo tempo impede que um agonista se ligue a esse receptor, como é o caso da naloxona. Os agonistas parciais ligam-se aos seus receptores, mas promovem apenas uma resposta funcional parcial, não importando a quantidade do fármaco que foi administrada, como é o caso da buprenorfina. Além disso, os opioides podem ser categorizados de acordo com o tipo de receptor opioide no qual eles produzem os seus efeitos, sendo eles os receptores μ , δ e κ (Pathan; Williams, 2012).

Atualmente, os opioides são a principal classe de fármacos utilizada como agente antinociceptivo, atuando em seus receptores acoplados à proteína G que estão presentes no córtex, região cinza periaquedutal do mesencéfalo, amígdala e na medula espinhal (Waldhoer et al., 2004). A sua ligação a esses receptores interrompe a transmissão de informações nos circuitos nociceptivos, diminuindo a condutância dos canais de cálcio dependentes de voltagem e produzindo ativação da condutância dos canais de potássio dependentes de voltagem, sendo o efeito dessas alterações uma hiperpolarização da célula em questão e, para as células neuronais, redução da liberação de neurotransmissores (Pathan; Williams, 2012).

A ativação desses receptores gera dois efeitos principais na transmissão da informação nociceptiva, sendo eles o bloqueio de estímulos aferentes na medula espinhal e o aumento da inibição das vias descendentes, começando pela região cinza periaquedutal, seguindo em direção a medula espinhal ventral rostral. Estes dois efeitos diminuem o processamento da informação nociceptiva (Becerra et al., 2006). Em contraste, a ação dos opioides na amígdala diminui a percepção nociceptiva e o efeito emocional da dor (Veinante et al., 2013).

Praticamente todos os opioides utilizados na prática clínica de hoje exercem ação, pelo menos em parte, no receptor μ , sendo que alguns podem ter atividade adicional em um ou mais receptores opioides ou em receptores distintos. Enquanto o agonismo nos receptores μ é responsável pela maioria das propriedades analgésicas dos opioides, esse mesmo agonismo também é responsável pela maioria dos efeitos adversos comumente observados com o uso desse tipo de medicamento que podem ser bastante significativos. Os opioides podem causar redução no nível de consciência e euforia/disforia, depressão respiratória, liberação de histamina e conseqüentemente hipotensão,

náuseas, vômito, constipação, retenção urinária, prurido, rigidez muscular e miose (Pathan; Williams, 2012).

2.2.1.1 *Morfina*

A morfina é um alcaloide natural derivado da papoula do ópio e é considerada o opioide mais utilizado no tratamento da dor moderada a grave. É uma substância cuja constante de dissociação é pequena, ou seja, uma base fraca (pKa 7,9), altamente solúvel em água em condições ácidas, com início da analgesia de latência razoável, após dose única que dura de três a quatro horas e pouco solúvel em lipídeos em pH fisiológico (7,4), o que significa que ela pode produzir analgesia de longa duração (doze a vinte e quatro horas) quando administrada no espaço epidural ou subaracnoideo (Barnhart et al., 2000; Kilpatrick; Smith, 2005).

Seus efeitos estão associados à ativação do receptor μ e incluem analgesia, depressão respiratória, redução da motilidade gastrointestinal, náusea e vômitos. Os trabalhos tem demonstrado que a morfina possui maior afinidade pelo subtipo um do receptor μ , que medeia principalmente o efeito analgésico do que pelo subtipo dois, que acredita-se estar envolvido na depressão respiratória e nos efeitos adversos gastrintestinais, além também de se ligar aos receptores κ , podendo promover desta forma analgesia periférica e disforia e aos receptores δ que estão envolvidos na analgesia supraespinhal e espinhal, bem como na redução da motilidade e secreção gastrintestinal. A morfina se liga três a dez vezes mais fortemente aos receptores μ em comparação aos receptores κ e δ , respectivamente (Gutstein; Akil, 2001; Kilpatrick; Smith, 2005; Wang et al., 2010).

Na maioria das espécies a sua biotransformação se dá por conjugação com o ácido glicurônico formando dois subprodutos: morfina-6-glicuronídeo e morfina-3-glicuronídeo, apresentando atividade farmacológica indistinguível em relação à morfina em modelos animais e no homem e baixa afinidade para receptores opioides, podendo contribuir para os efeitos excitatórios em algumas situações. Muito pouco da morfina é excretada pela urina, sendo os subprodutos eliminados por filtração glomerular em quase sua totalidade (Gutstein; Akil, 2001).

2.2.1.2 *Fentanil*

O citrato de fentanil é um opioide sintético que possui alta afinidade e ação intrínseca no receptor opioide μ . Suas características incluem início de ação rápida devido a sua alta lipossolubilidade (três minutos), de curta duração, em torno de vinte minutos após administração pela via intravenosa (IV), com uma potência analgésica de setenta e cinco a cem vezes maior do que a morfina (Boas; Villiger, 1985). Apresenta menos efeitos adversos, como por exemplo, depressão respiratória, sedação e disforia quando comparado com a morfina em cães. Uma única aplicação de fentanil é comumente utilizada para produzir analgesia de curta duração durante a anestesia. Para prolongar este efeito, o fármaco deve ser repetidamente aplicado em intervalos regulares, o que pode promover depressão respiratória com mais facilidade, ou ser continuamente infundido (Freye et al., 1991; Sano et al., 2006).

A redistribuição rápida da substância do compartimento central para o tecido periférico, como músculo esquelético e gordura, reduz a concentração plasmática e é responsável pela remissão dos efeitos clínicos, após subseqüentes alterações resultantes da eliminação do fármaco. Apresenta biotransformação hepática e eliminação renal, porém, alguns trabalhos de farmacocinética do fentanil em cães tem demonstrado que o mesmo também possui metabolização extra-hepática e eliminação extra renal, em menor escala (Sano et al., 2006).

2.2.1.3 Naloxona

Em vários contextos médicos, a reversão dos efeitos da analgesia opioide pode ser necessária, particularmente para aqueles pacientes que estão apresentando depressão respiratória considerável ou nível de consciência marcadamente deprimido (Pathan; Williams, 2012).

A naloxona é o antagonista mais seletivo dos receptores opioides, atuando nos três subtipos clássicos, não apresentando propriedades agonistas conhecidas e tem sido utilizada há bastante tempo para este fim em medicina de emergência e anestesia, necessitando da administração de pequenas doses para promover o seu efeito (Anderson, 1988).

Porém, as principais desvantagens da naloxona são a sua duração e a sua meia-vida de eliminação relativamente curtas em comparação aos agonistas opioides que ela precisa antagonizar, em torno de trinta a sessenta minutos, respectivamente. Em consequência, os animais precisam ser monitorados com cautela em razão do risco de “renarcotização” após o seu uso (Veng-Pedersen et al., 1995). Além disso, por algum tempo acreditou-se que a naloxona não apresentava efeitos adversos próprios, no entanto, muitos trabalhos vem demonstrando a ocorrência de edema pulmonar, hipertensão, arritmias e parada cardíaca. Desta maneira, o seu uso deve ser avaliado com bastante cautela e a sua administração deve ser titulada lentamente em pequenos incrementos, em vez de um *bolus* rápido, visando a diminuição da ocorrência de possíveis efeitos adversos (Anderson, 1988).

2.2.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)

Os AINEs são fármacos utilizados para o controle da dor ortopédica aguda e crônica, bem como para a dor pós-operatória, com eficácia comprovada (Mansa et al., 2007). No entanto, é importante compreender os mecanismos pelos quais estes medicamentos promovem os seus efeitos analgésicos e os seus efeitos adversos, a fim de se minimizar possíveis riscos.

A grande maioria dos AINEs apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas e a sua biotransformação e eliminação ocorre pela via hepática, por meio de conjugação e secreção biliar, respectivamente. Desta maneira, doenças hepáticas podem diminuir a taxa de eliminação, aumentando consequentemente a sua meia-vida e a exposição total ao fármaco, o que poderia aumentar os seus efeitos adversos (Lascelles et al., 2009).

Os AINEs possuem uma grande diversidade estrutural, porém, todos eles apresentam os mesmos mecanismos de ação, a inibição das enzimas ciclooxigenases (COX). A COX está presente na maioria dos tecidos corporais e a sua regulação está intimamente relacionada com uma variedade de estímulos. Duas formas primárias foram identificadas: COX-1 e COX-2, sendo que estudos recentes têm demonstrado que ambas as isoformas possuem as mesmas atividades (estrutural e induzível) (Simmons et al., 2004; Lascelles et al., 2009).

A COX-1 produz muitos eicosanoides diferentes, dentre eles a que mais apresenta efeitos clinicamente significantes é a prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 promove diversas alterações fisiológicas que incluem vasodilatação, sensibilização periférica e central por meio dos nociceptores e alterações gastrointestinais como aumento do fluxo sanguíneo para esta região, da

produção de muco, da secreção de bicarbonato pelo duodeno e da renovação das células epiteliais, além de diminuição da secreção ácida gástrica (Simmons et al., 2004).

A COX-2 é constitutivamente expressa no corno dorsal da medula espinhal e um aumento da sua expressão geralmente ocorre em tecidos lesionados, levando a produção de PGE2 e prostaciclina I2 (PGI2) que resulta em sensibilização dos nociceptores periféricos, contribuindo para a propagação dos estímulos nociceptivos como ocorre com a COX-1. A PGE2 promove os mesmos efeitos fisiológicos que a produzida pela COX-1 e a liberação de PGI2 resulta em vasodilatação e efeitos gastroprotetores similares aos da PGE2 (Simmons et al., 2004). Além disso, a COX-2 é constitutivamente expressa também nos rins que em resposta à depleção de volume, hipotensão ou hiponatremia, aumenta a produção de PGE2, resultando no aumento do fluxo sanguíneo renal pela diminuição da resistência vascular periférica e estimulação da liberação de renina pelas células justaglomerulares (Rodriguez et al., 2000).

Os efeitos adversos gastrintestinais são ocasionados indiretamente pela inibição da PGE2 e PGI2 e diretamente pela irritação da mucosa gastrintestinal, podendo promover anorexia, vômitos e diarreia, que podem evoluir para gastrite, enterite, ulceração e perfuração (Wooten et al., 2008). A lesão renal secundária à administração desses medicamentos pode ocorrer devido à inibição das prostaglandinas, tendo em vista que a PGE2 é extremamente importante na manutenção da perfusão renal em situações de hipovolemia. Casos de nefropatia induzida por AINEs em cães são mais comumente associados com superdosagem ou outros fatores complicadores como desidratação, anestesia malconduzida, choque hemorrágico e doença renal preexistente (KuKanich; Bidgood; Knesl, 2012).

A relação inibitória COX-1/COX-2, também conhecida como razão IC50 (proporção de 50% de inibição de COX-1 e COX-2), é frequentemente referenciada como uma medida de segurança dos AINEs, porém, tal abordagem deve ser avaliada com cautela, tendo em vista que este conceito somente se aplica à diminuição na frequência de efeitos adversos gastrintestinais em animais saudáveis e não em doentes e não tem associação com efeitos adversos renais ou hepáticos, nem com eficácia (Mattia; Coluzzi, 2005). Os efeitos adversos renais estão mais relacionados com a inibição da COX-2 e os efeitos adversos hepáticos podem estar relacionados à produção de metabólitos reativos e serem independentes da inibição da COX, já que a toxicidade idiossincrática tem sido observada nos AINEs licenciados para uso (MacPhail et al., 1998).

Além disso, não há estudos comprovando melhor eficácia dos AINEs seletivos em comparação aos AINEs menos seletivos. Sendo assim, como esses fármacos são notavelmente eficazes e ainda carregam potenciais efeitos adversos significativos, é preciso avaliar e monitorar de perto o seu uso em cada animal.

2.2.2.1 *Meloxicam*

O meloxicam é um potente fármaco anti-inflamatório não esteroide da classe do ácido enólico, derivado do oxicam. Atua inibindo preferencialmente a atividade da COX-2 e conseqüentemente a síntese de prostaglandinas, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (99,5%) (Davies; Skjodt, 1999). É aprovado para uso em cães para o controle da dor e da inflamação associada à osteoartrite e está disponível em formulações orais, transmucosas orais e parenterais. Dados publicados de sua eficácia estão disponíveis para o manejo da dor crônica e perioperatória (Budsberg, 2015).

Possui perfil de tolerabilidade favorável e índice terapêutico mais elevado em comparação aos outros AINEs. Forma quatro metabólitos que apresentam eliminação rápida, levando a uma meia-vida de duração curta. Além disso, os metabólitos são farmacologicamente inativos, não alteram o fluxo sanguíneo renal e, portanto, não são capazes de causar nefrotoxicidade (Tacca et al., 2002). A sua administração a cães euvolêmicos submetidos à anestesia não resultou em alterações na função renal e a sua incidência de efeitos adversos gastrintestinais é baixa (Budsberg, 2015).

2.3 ACEPROMAZINA

A acepromazina é o fármaco mais potente dos derivados da classe dos fenotiazínicos, além de um dos sedativos mais utilizados em medicina veterinária, produzindo sedação em doses relativamente baixas. Sua administração promove relaxamento muscular discreto e é isenta de efeito analgésico (Lemke, 2014). Desta maneira, a tranquilização deve ser complementada com analgésicos ou anestésicos gerais para bloquear as respostas nociceptivas durante procedimentos dolorosos (Posner; Burns, 2009).

O início da sua ação após administração intramuscular (IM) concomitante com um opioide se dá em quinze minutos e os efeitos de pico são observados aos trinta minutos, com duração de duas a três horas (Smith et al., 2001). A biotransformação ocorre no fígado e os subprodutos conjugados ou não são eliminados pela urina (Lemke, 2014).

A classe dos fenotiazínicos geralmente induz efeitos comportamentais, autonômicos e endócrinos. Os efeitos comportamentais são principalmente mediados pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos localizados nos gânglios basais e no sistema límbico, inibindo comportamento de fuga condicionado e diminuindo a atividade motora espontânea. Esses sedativos também apresentam alta afinidade para ligação em receptores autônomos (adrenérgicos e muscarínicos), sendo que o bloqueio dos receptores adrenérgicos alfa-1 é responsável pela hipotensão, comumente observada com o seu uso perioperatório. O bloqueio dos receptores dopaminérgicos localizados no hipotálamo aumenta a secreção de prolactina e é responsável pela maioria dos efeitos endócrinos associados à administração dos fenotiazínicos (Lemke, 2014).

A acepromazina é comumente utilizada isolada ou em associação com opioides na medicação pré-anestésica (MPA) para facilitar a colocação de cateteres intravenosos e reduzir a dose necessária para induzir e manter a anestesia com agentes injetáveis e inalatórios (Lemke, 2014).

2.4 PROPOFOL

Na década de 1970, um alquilfenol lipofílico, o propofol (2,6 diisopropilfenol), demonstrou apresentar atividade anestésica em camundongos. Após a observação de eventos adversos com a sua administração naquela época, como a liberação acentuada de histamina, novas pesquisas foram desenvolvidas a fim de se mudar o veículo do produto, que hoje é comercializado como uma emulsão aquosa que contém óleo de soja, glicerol e lecitina de ovo e que conseqüentemente pode ser propício ao crescimento bacteriano. Diante disso, possui tempo limitado de uso após a abertura do frasco, devendo ser descartado após seis a doze horas (Duke, 1995).

O propofol é comumente utilizado em *bolus* para indução anestésica e permissão da intubação orotraqueal para a manutenção da anestesia com agentes inalatórios, por exemplo, promovendo a perda da consciência de forma rápida, em torno de vinte a quarenta segundos após a sua

administração pela via IV, com recuperação completa em torno de vinte minutos (Morgan; Legge, 1989).

Em cães, a sua farmacocinética se enquadra no modelo bicompartimental aberto. O início de ação rápido é ocasionado pela absorção pelo SNC. A ação curta e a recuperação rápida e suave resultam da redistribuição do cérebro para outros tecidos e da eficácia da eliminação pela biotransformação no plasma. Possui volume de distribuição grande, como seria esperado por sua natureza lipofílica. É biotransformado principalmente por conjugação, mas seu desaparecimento rápido no plasma é maior do que o fluxo sanguíneo hepático, sugerindo a existência de sítios de biotransformação extra-hepáticos, sendo os compostos inativos eliminados pela urina e, em menor grau, pela bile (Zoran; Riedesel; Dyer, 1993).

Como a grande maioria dos anestésicos, o propofol é um agonista dos receptores GABA, induzindo depressão e diminuição da atividade metabólica cerebral devido à potencialização dos efeitos inibitórios desses receptores. Além disso, alguns efeitos adversos deste fármaco têm sido bem documentados na literatura, sendo os mais comuns os cardiorrespiratórios, bradicardia, hipotensão e apneia transitória (Sahinovic; Struys; Absalom, 2018).

2.5 SEVOFLURANO

Embora o sevoflurano tenha sido sintetizado no início dos anos 70, a sua liberação para uso clínico só ocorreu por volta dos anos 90 (Wallin; Regan; Napoli, 1995). Isto se deve em parte ao fato da sua síntese ser bastante onerosa e à preocupação inicial de efeitos adversos aparentes, que mais tarde demonstraram ser uma consequência de um projeto experimental malconduzido (Patel; Goa, 1996).

O sevoflurano é um líquido incolor, volátil e não inflamável, com um odor agradável e que não irrita as vias aéreas, podendo ser utilizado na indução anestésica com máscara, apresentando efeito rápido. É estável a temperatura ambiente e tem um ponto de ebulição de 58,6 °C e uma pressão de vapor de 157 mmHg. Portanto, em contraste com o desflurano, ele pode ser utilizado em vaporizadores padrões (Patel; Goa, 1996). Possui uma concentração alveolar mínima (CAM), que é a porcentagem necessária para impedir o movimento em 50% dos animais durante um estímulo nociceptivo que varia de 2,09 a 2,36% em cães (Clarke, 1999).

Em geral, existe uma relação inversa entre o coeficiente de partição sangue/gás de um anestésico inalatório e o tempo necessário para que as concentrações inspiradas e alveolares atinjam o equilíbrio. O sevoflurano possui um baixo coeficiente (0,69), resultando em um equilíbrio mais rápido da fração inspiratória alveolar (Shiraishi; Ikeda, 1990). A eliminação de um anestésico inalatório também está relacionada à sua solubilidade no sangue. Entre 95 e 98% do sevoflurano é eliminado por meio dos pulmões, sendo que a força motriz para essa eliminação é a diferença nas pressões parciais entre a mistura de gases inspirada e o sangue capilar pulmonar. Desta maneira, de 2 a 5% da sua dose absorvida é metabolizada pelo fígado e eliminada rapidamente pelos rins (Kharash et al., 1995).

Os efeitos adversos mais comumente observados com a sua administração são depressão respiratória e diminuição da pressão arterial de maneira dose-dependente e aumento da pressão intracraniana ocasionada pela vasodilatação cerebral (Hert; Moerman, 2015).

2.6 MAROPITANT

A substância P, o agonista mais potente do receptor NK-1, desempenha um papel fundamental na fisiopatologia do vômito (Diemunsch; Grélot, 2000). O maropitant é um antagonista sintético e não peptídico do receptor NK-1, possuindo distribuição central e inibindo seletivamente o efeito da substância P no centro do vômito. Desta maneira, como o maropitant é uma molécula de ação central que bloqueia a via final comum do reflexo do vômito, este medicamento oferece um amplo espectro de atividade antiemética em cães (Benchaoui et al., 2007).

O efeito antiemético do maropitant foi demonstrado pela primeira vez em uma série de ensaios clínicos em cães, onde a sua administração evitou a êmese induzida por emetogênicos que agem de forma periférica (sulfato de cobre, ipecacuanha), centralmente (apomorfina) ou periféricamente e centralmente (cisplatina). Posteriormente, novos ensaios clínicos comprovaram a sua eficácia na prevenção do vômito em pacientes submetidos à quimioterapia e no tratamento de condições clínicas como enterite causada por parvovirose, gastroenterite resultante de indiscrição alimentar e pancreatite (De la Puente-Redondo et al., 2007).

De acordo com a bula do fármaco, a sua indicação para estes fins requer uma dose de 1 mg/kg pela via subcutânea (SC) ou 2 mg/kg pela via oral (VO). Porém, em 2014, a Zoetis®, empresa farmacêutica responsável pela produção e comercialização do produto, formalizou um pedido de extensão para uma nova via de administração, no caso a via IV, também na dose de 1 mg/kg ao Comitê de Medicamentos para Uso Veterinário da Agência Europeia de Medicamentos que em 2015 emitiu um parecer favorável (EMA, 2015).

Estudos utilizando a ligação da substância P em cães indicam que o maropitant é um antagonista do receptor NK-1 com uma constante inibitória (K_i) de 0,5 nM. Em contraste, a metade da concentração inibitória máxima (IC_{50}) do medicamento nos subtipos de receptores NK-2 ou NK-3 é superior a 1000 nM. Além disso, a seletividade desse fármaco para inibir a ligação da substância P é ainda demonstrada pela sua falta de atividade quando testado em altas concentrações contra uma ampla gama de outros neurotransmissores (EMA, 2015).

Os estudos farmacocinéticos indicam que uma única dose de 1 mg/kg pela via SC resulta em níveis plasmáticos de 11,4 nM às vinte e quatro horas após a sua administração. Como o maropitant exibe alta ligação às proteínas plasmáticas (99%), isso corresponde a uma concentração plasmática livre de 0,11 nM que mantém a atividade antiemética. Apesar de 0,11 nM ser menor do que 0,5 nM, é importante lembrar que os níveis da substância ativa no tronco cerebral são provavelmente os determinantes para a duração do seu efeito e os dados submetidos e avaliados dentro de outras aplicações do medicamento, indicam uma concentração três vezes maior do mesmo no cérebro do que no plasma (EMA, 2015). Além disso, após administração IV o fármaco apresenta uma fase de distribuição rápida, seguida por uma de eliminação não-linear que tende a mudar para linearidade com o aumento da dose. Possui meia-vida de 4,36 horas e o metabolismo e a eliminação ocorrem pela via hepática, podendo apresentar também eliminação secundária pela via renal (Benchaoui et al., 2007).

Quanto aos efeitos adversos, a margem de segurança do maropitant foi avaliada em até três vezes a dose e o período de tratamento recomendados em animais de laboratório e em um ensaio clínico em que mais de cem cães receberam o medicamento na dose de 8 mg/kg, uma vez ao dia, por dois dias consecutivos, com ambos os estudos não apresentando alterações significativas (Benchaoui et al., 2007).

Contudo, os receptores NK-1 e a substância P também são encontrados em múltiplas áreas das vias da dor, incluindo fibras nociceptivas aferentes, gânglios da raiz dorsal, corno dorsal e projeções ascendentes da medula espinhal e centros cerebrais superiores envolvidos na percepção da dor. Os receptores NK-1 foram identificados no corno dorsal da medula espinhal em gatos e em vísceras como esôfago, cólon e vesícula urinária em ratos (Boscan et al., 2011). Mais de 80% das fibras viscerais aferentes possuem a substância P em comparação às fibras somáticas aferentes que possuem apenas 21%, sugerindo um papel maior para os antagonistas dos receptores NK-1 na antinocicepção visceral do que na somática (Niyom et al., 2013).

2.6.1 INVESTIGAÇÕES ANTERIORES

Sakurada e colaboradores em 1995 observaram que a administração intratecal de um antagonista peptídico de receptores NK-1 em ensaios clínicos de dor (teste de formalina) em ratos, resultou em um controle de dor significativo, sugerindo que a mesma possa ser mediada, pelo menos parcialmente, por receptores NK-1 localizados na medula espinhal.

Com relação aos estímulos nociceptivos transoperatórios, Boscan e colaboradores em 2011 desenvolveram um estudo utilizando 8 animais em que foi administrado primeiramente um *bolus* de 1 mg/kg de maropitant pela via IV, seguido de 30 mcg/kg/h de infusão contínua (IC) como medicação analgésica antes do estímulo de tração mecânica ovariana em cadelas posteriormente submetidas à ovariectomia laparoscópica, avaliando o requerimento anestésico de sevoflurano desses animais nesse momento. Após as avaliações das doses iniciais, doses maiores foram administradas, consistindo em um segundo *bolus* de 5 mg/kg pela via IV, seguido de IC de 150 mcg/kg/h com posteriores determinações sendo realizadas, concluindo desta forma que o maropitant diminuiu significativamente o requerimento anestésico de sevoflurano, entre 24 a 30% durante a estimulação nociceptiva ovariana em cadelas submetidas à ovariectomia, sugerindo um papel em potencial para os antagonistas NK-1 no controle da dor ovariana.

Segundo Alvillar e colaboradores (2012), a administração pela via IV de um *bolus* de 5 mg/kg seguido de IC de 150 mcg/kg/h de maropitant diminuiu em 16% o requerimento anestésico de sevoflurano durante a estimulação nociceptiva da cauda em sete cães, porém, a sua posterior administração pela via epidural na dose de 1 mg/kg e 2 mg/kg em dois grupos distintos, não alterou o requerimento anestésico após a estimulação nociceptiva quando se comparou com o grupo controle que recebeu pela via epidural solução fisiológica a 0,9%.

A única diferença entre esses dois estudos é o local de estimulação nociceptiva. A técnica do grampo de cauda é uma estimulação nociceptiva somática que inclui pele, tecido subcutâneo, musculatura e ossos, enquanto que o estudo de Boscan e colaboradores em 2011, promoveu estimulação visceral por tração dos ovários, demonstrando sua eficiência como adjuvante no controle da dor visceral.

Em 2013, Niyom e seus colaboradores realizaram um estudo clínico sobre as propriedades analgésicas do maropitant, com a sua administração pela via IV em doses subsequentes de 1 e 5 mg/kg antes da estimulação mecânica nociceptiva do ligamento ovariano, com posterior realização de procedimento laparoscópico de ovariohisterectomia (OVH) em quinze gatas, constatando que houve diminuição do requerimento anestésico de sevoflurano em 15% durante as estimulações nociceptivas, contudo, não houve diminuição progressiva do requerimento anestésico com o aumento da dose do maropitant.

De acordo com um estudo desenvolvido por Marquez e colaboradores em 2015 com trinta cadelas, a utilização do maropitant como MPA na dose de 1 mg/kg pela via SC em um grupo experimental, minimizou a resposta neuroendócrina que está relacionada com o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial durante a estimulação cirúrgica de OVH, mantendo o requerimento anestésico de isoflurano ligeiramente mais baixo em comparação ao outro grupo que recebeu morfina na dose de 0,5 mg/kg pela via SC como MPA. A qualidade da recuperação inicial também foi melhor com o grupo do maropitant, observando o retorno a alimentação dentro do período de recuperação anestésica de 3 horas. No entanto, ao considerar todos os parâmetros que foram avaliados durante o protocolo experimental, nenhuma diferença clínica importante foi encontrada entre os grupos, sugerindo que a utilização do maropitant como MPA pode ser comparável a utilização de morfina para este fim, em cirurgias de OVH em cães.

Fukui e colaboradores avaliaram em 2017 o efeito do maropitant, carprofeno ou a combinação de ambos, na preservação da CAM-bar de sevoflurano em cães. A CAM-bar é a concentração alveolar mínima que impede uma resposta autonômica ao estímulo nociceptivo, fornecendo informações relacionadas ao estresse neuroendócrino intraoperatório, enquanto que a CAM tradicional reflete a supressão de neurônios motores no corno ventral da medula espinhal. Os seis animais utilizados no estudo foram divididos em grupos que receberam apenas maropitant (1 mg/kg), apenas carprofeno (4 mg/kg), uma combinação de ambos na mesma dose ou solução fisiológica uma hora antes da determinação da CAM-bar, sendo esta aferida durante a anestesia com sevoflurano, por meio de estímulo elétrico nociceptivo (50 Hz, 10 ms) aplicado à gengiva utilizando-se um estimulador elétrico. A CAM-bar foi significativamente reduzida com o maropitant (15%) e o carprofeno (10,2%) isolados e a combinação de ambos (16,2%) quando comparados com a solução fisiológica, entretanto, não houve diferença significativa na porcentagem média dos mesmos, indicando uma falta de efeito aditivo dos dois fármacos. Desta maneira, o maropitant possui a capacidade de fornecer analgesia central similar aos AINEs, porém, com um perfil de efeitos adversos mais favorável que os mesmos.

Um trabalho mais recente realizado por Swallow e colaboradores (2017) de requerimento anestésico utilizando o maropitant como MPA na dose de 1 mg/kg pela SC em conjunto com metadona na dose de 0,3 mg/kg e acepromazina na dose de 0,03 mg/kg em vinte e quatro cadelas submetidas à OVH demonstrou que o maropitant não ofereceu benefícios comprovados estatisticamente ao protocolo anestésico e analgésico utilizado quando comparado ao grupo controle que recebeu solução fisiológica a 0,9% em conjunto com a metadona e acepromazina, embora reduções clinicamente significativas no requerimento anestésico de isoflurano foram notadas.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Comparar o efeito antinocepcivo do maropitant em doses crescentes de infusão contínua ou solução fisiológica no período transoperatório de cadelas submetidas à ovariectomia (OVH) e avaliar a dor no período pós-operatório ao longo de seis horas.

3.2 ESPECÍFICOS

Comparar os efeitos cardiorrespiratórios (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, oximetria de pulso e fração expirada de CO₂), temperatura retal, fração expirada de sevoflurano, duração do procedimento cirúrgico e da infusão contínua de maropitant, além de resgates com fentanil durante o transoperatório de cadelas submetidas à OVH anestesiadas com sevoflurano.

Avaliar a dor no pós-operatório durante seis horas em cadelas anestesiadas com sevoflurano e submetidas à OVH com administração de maropitant em doses crescentes de infusão contínua ou solução fisiológica durante o transoperatório.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Participaram desse estudo quarenta e cinco cadelas (n=45), jovens, hígdas, sem raça definida (SRD), pesando $12,1 \pm 4,2$ kg (Anexos), oriundas de ONGs de proteção animal, encaminhadas para fazerem parte de um projeto de castração da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) que visa o controle populacional, sendo o procedimento cirúrgico de OVH realizado no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária (HV-EV) mediante autorização prévia dos tutores e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os animais foram admitidos nas dependências do hospital um dia antes da cirurgia para a realização de exame físico e coleta de sangue para realização de exames laboratoriais (hemograma, ureia e creatinina sérica) que foram processados pelo Laboratório de Patologia Clínica do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da EV-UFMG. Participaram desse estudo somente animais que não apresentaram alterações clínicas e laboratoriais. Após as avaliações as cadelas foram alojadas em gaiolas metálicas com largura e comprimento de 60 x 120 cm respectivamente, em sala arejada, com temperatura entre 22 e 25 °C. Foi preconizado um jejum alimentar de oito horas e jejum hídrico de duas horas antes da cirurgia.

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFMG sob o protocolo de número 140/2019, sendo realizada no Centro Cirúrgico de Pequenos Animais e no Canil da Cirurgia do HV-EV-UFMG.

4.2 PROTOCOLO

4.2.1 GRUPOS ESTUDADOS

Participaram desse estudo 45 cadelas distribuídas aleatoriamente em cinco grupos com nove animais cada. Os cinco grupos utilizaram os seguintes protocolos:

G50: *bolus* de 1 mg/kg seguido de infusão contínua de 50 mcg/kg/h de maropitant¹,
G75: *bolus* de 1 mg/kg seguido de infusão contínua de 75 mcg/kg/h de maropitant,
G100: *bolus* de 1 mg/kg seguido de infusão contínua de 100 mcg/kg/h de maropitant,
G200: *bolus* de 1 mg/kg seguido de infusão contínua de 200 mcg/kg/h de maropitant e,
GC (CONTROLE): *bolus* seguido de infusão contínua de solução fisiológica em volume equivalente².

4.2.2 MOMENTOS DE AVALIAÇÃO

Em todos os momentos foram avaliadas: frequência cardíaca (FC); frequência respiratória (*f*); pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) pelo método invasivo; oximetria de pulso (SpO₂); fração expirada de CO₂ (EtCO₂); fração expirada de sevoflurano (ET^{SEVO}) e temperatura retal. Exceções ocorreram em M0 devido ao fato de que os animais ainda não estavam anestesiados, não sendo possível mensurar a pressão arterial pelo método invasivo, além da EtCO₂ e ET^{SEVO}.

¹Cerenia 10 mg/mL Zoetis Brasil – Saúde Animal – Nova Jersey, Estados Unidos da América.

²Solução Fisiológica 0,9% 100 mL Fresenius Medical Care – Bad Homburg vor der Höhe, Alemanha.

As avaliações foram realizadas em sete momentos distintos:

- M0 – Pré-indução anestésica,
- M1 – Pós-indução anestésica,
- M2 – Incisão cirúrgica,
- M3 – Tração pedículo ovariano direito,
- M4 – Tração pedículo ovariano esquerdo,
- M5 – Tração uterina e,
- M6 – Finalização da sutura cutânea.

No dia da cirurgia todos os animais, independente dos grupos, eram encaminhados para uma sala de preparo onde recebiam a mesma medicação pré-anestésica (0,02 mg/kg de acepromazina³ e 0,5 mg/kg de morfina⁴ pela via IM), na região da coxa (músculos semitendinoso ou semimembranoso) com o auxílio de seringa⁵ e agulha hipodérmica⁶.

Após o animal alcançar um grau adequado de sedação que permitia a sua manipulação sem promover estresse ao mesmo, era realizada a tricotomia⁷ ampla da região abdominal e das regiões metacarpianas e metatarsianas bilaterais. Foi implantado um cateter 20G⁸ na veia cefálica do membro torácico esquerdo seguindo critérios de antisepsia, para a administração de fármacos e fluidoterapia durante o procedimento cirúrgico. Os animais eram então encaminhados ao Centro Cirúrgico de Pequenos Animais, sendo posicionados em decúbito esternal ou lateral (posição mais confortável para cada) na mesa cirúrgica para a avaliação M1 pelo avaliador responsável pela monitoração antes da administração dos fármacos transanestésicos pelo avaliador responsável pela anestesia. Apenas o avaliador responsável pela monitoração anestésica tinha conhecimento do protocolo que estava sendo utilizado para cada grupo.

A indução da anestesia foi realizada com propofol⁹ em uma velocidade de administração de cinco minutos de acordo com a dose resposta de cada animal, variando de 1 a 6 mg/kg. Após a indução, os animais foram intubados com o auxílio de um laringoscópio¹⁰ com tubo endotraqueal¹¹ compatível e a manutenção anestésica foi realizada por meio de aparelho de anestesia¹² com sevoflurano¹³ diluído em oxigênio de 40 a 60%. A calibração inicial do vaporizador de sevoflurano foi mantida em uma configuração mínima de 2%, com os ajustes subsequentes sendo realizados pelo avaliador responsável pela anestesia de acordo com parâmetros clínicos (alteração em plano anestésico) e cardiorrespiratórios (alteração em frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial) obtidos ao longo da cirurgia, mimetizando o que ocorre em anestésias de rotina para o procedimento cirúrgico de OVH, variando de 1,1 a 2,3%. Foi instituído desde o início a ventilação mecânica por volume controlado (VCV) com os ajustes iniciais de 10-12mL/kg de

³Acepran 0,2% Vetnil – Receita de Campeões – Louveira, SP.

⁴Dimorf 10 mg/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda – Itapira, SP.

⁵Seringa BD Integra de 3 mL Becton – Dickinson Indústria Cirúrgicas Ltda – Juiz de Fora, MG.

⁶Agulha hipodérmica BD Integra de calibre 25x7 Becton – Dickinson Indústria Cirúrgicas Ltda – Juiz de Fora, MG.

⁷Máquina de tricotomia Golden A5 Oster – Balneário Piçarras, SC.

⁸Cateter BD Insyte 20G Becton – Dickinson Indústria Cirúrgicas Ltda – Juiz de Fora, MG.

⁹Propovan 10 mg/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda – Itapira, SP.

¹⁰Laringoscópio MD Convencional Macintosh Curva Medical Devices – Paquistão.

¹¹Sonda endotraqueal do tipo Murphy Solidor – Lamedid – Osasco, SP.

¹²Aparelho de anestesia WATO EX – 30/20 Mindray – Medical International Limited – Shenzhen, China.

¹³Sevocris 1 mL/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda – Itapira, SP.

volume corrente (Vt), 1:2 de I:E e frequência respiratória ajustada para manter o animal em normocapnia (EtCO₂ 35-45 mmHg).

Após ajuste do plano anestésico, foi cateterizada, por meio de punção percutânea, a artéria dorsal no membro pélvico esquerdo com cateter 22G¹⁴ para a monitoração da pressão arterial pelo método invasivo (PAS, PAM e PAD). O cateter foi conectado ao transdutor de pressão, posicionado e zerado na altura do coração (articulação escapuloumeral quando em decúbito esternal). Foram fixados eletrodos para avaliação do traçado eletrocardiográfico, obtenção da frequência cardíaca e ritmo cardíaco. O sensor do oxímetro de pulso foi posicionado na língua, mucosa labial ou mucosa vaginal para obtenção da oximetria (SpO₂) e a linha de amostragem foi inserida no tubo endotraqueal com o auxílio de uma agulha hipodérmica e conectada ao analisador de gases anestésicos do monitor multiparamétrico¹⁵ pelo avaliador responsável pela monitoração anestésica.

Em seguida à indução da anestesia e instrumentação dos animais era realizada a coleta dos dados (M1) pelo avaliador responsável pela monitoração anestésica e somente após isso administrado o *bolus* e dado início a infusão contínua (IC) predeterminada para cada grupo pela via IV pelo avaliador responsável pela anestesia. Todos os animais receberam fluidoterapia com Ringer Lactato¹⁶ no período transoperatório na taxa de 5 mL/kg/h.

Durante a anestesia, todas as vezes que as cadelas apresentaram um aumento de 20% em relação aos valores de frequência cardíaca e pressão arterial média obtidos no M1, foi realizado o resgate analgésico transoperatório com fentanil¹⁷ em uma dose menor (1 mcg/kg) a fim de se promover menos interferência na obtenção dos dados em um *bolus* lento e diluído pela via IV.

O procedimento cirúrgico foi realizado por um mesmo cirurgião. Ao término da cirurgia, a IC era desligada e o fornecimento anestésico era descontinuado. Após o retorno da respiração espontânea o animal era desconectado do sistema de anestesia inalatória. A extubação era realizada após o animal apresentar os seguintes critérios (paciente alerta, ventilação espontânea, SpO₂ ≥ 95% em ar ambiente, hemodinâmica estável e sem evidências de complicações cirúrgicas).

No pós-operatório imediato os cães receberam 0,1 mg/kg de meloxicam¹⁸ pela via IV e foram encaminhados ao Canil da Cirurgia para a avaliação da dor pós-operatória durante seis horas e mantidos sob aquecimento.

Todos os animais que participaram desse estudo demonstraram recuperação adequada, não apresentaram nenhum tipo de complicação ao longo dos tempos avaliados, foram monitorados durante seis horas após a cirurgia, recebendo alta após este período sem nenhuma intercorrência.

¹⁴Cateter BD Insyte 22G Becton – Dickinson Indústria Cirúrgicas Ltda – Juiz de Fora, MG.

¹⁵Monitor Multiparamétrico LifeWindow LW8 Lite Digicare Biomedical – Rio de Janeiro, RJ.

¹⁶Ringer Lactato 500 mL Equiplex – Indústria Farmacêutica Ltda – Aparecida de Goiânia, GO.

¹⁷Fentanest 0,05 mg/mL Laboratório Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda – Itapira, SP.

¹⁸Maxicam 0,2% Ourofino – Saúde Animal – Cravinhos, SP.

4.3 AVALIAÇÃO TRANSOPERATÓRIA

4.3.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

Os valores de frequência cardíaca, em batimentos por minuto, foram obtidos por meio do eletrocardiógrafo do monitor multiparamétrico, ajustado para a leitura na derivação DII de Eithoven.

4.3.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (*f*)

Os valores da frequência respiratória, em movimentos por minutos, foram obtidos observando a movimentação do gradil costal durante um minuto (no M0) e pelo capnógrafo do monitor multiparamétrico (M1 a M6).

4.3.3 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS), MÉDIA (PAM) E DIASTÓLICA (PAD)

Os valores da pressão arterial sistólica, média e diastólica, em mmHg, foram obtidos pelo método invasivo, com cateter colocado na artéria dorsal do membro pélvico esquerdo e conectado ao monitor multiparamétrico.

4.3.4 SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIHEMOGLOBINA (SPO₂)

Os valores da saturação periférica de oxihemoglobina, em %, foram obtidos por meio de leitura direta em monitor multiparamétrico, sendo o sensor posicionado na mucosa vaginal em M0 e na língua ou mucosa labial nos momentos posteriores.

4.3.5 FRAÇÃO EXPIRADA DE DIÓXIDO DE CARBONO (ETCO₂)

Os valores da fração expirada de dióxido de carbono, em mmHg, foram obtidos pelo analisador de gases anestésicos do monitor multiparamétrico.

4.3.6 FRAÇÃO EXPIRADA DE SEVOFLURANO (ET^{SEVO})

Os valores da fração expirada de sevoflurano, em %, foram obtidos pelo analisador de gases anestésicos não sensível a metano do monitor multiparamétrico.

4.3.7 TEMPERATURA RETAL

Os valores da temperatura retal, em graus Celsius, foram obtidos utilizando-se termômetro clínico digital¹⁹ posicionado no reto dos animais em M0 e termômetro esofágico do monitor multiparamétrico nos demais momentos.

4.3.8 BOLUS FENTANIL

Os animais que apresentaram aumento de 20% em relação aos valores de frequência cardíaca e pressão arterial média no transoperatório receberam um *bolus* de 1 mcg/kg de fentanil IV.

¹⁹Termômetro Clínico Digital Geratherm Rapid – Medical do Brasil – São Paulo, SP.

4.3.9 DURAÇÃO DO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

A fim de se padronizar a técnica e minimizar a variação da manipulação cirúrgica, todos os animais foram operados pelo mesmo cirurgião experiente.

4.3.10 DURAÇÃO DA INFUSÃO CONTÍNUA DE MAROPITANT

A fim de se analisar se um grupo permaneceu por mais tempo em infusão contínua de maropitant em comparação a outro, o tempo médio de infusão para todos os grupos foi cronometrado.

4.4 AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

4.4.1 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DOR

As escalas de dor avaliam o grau de dor e indiretamente a analgesia pós-operatória obtida ao longo do procedimento cirúrgico. Nesse estudo, a avaliação da dor e consequentemente do requerimento analgésico pós-operatório foi realizada por dois avaliadores em quatro tempos distintos, sendo eles: T1 (uma hora após o final do procedimento cirúrgico), T2 (duas horas após o final do procedimento cirúrgico), T4 (quatro horas após o final do procedimento cirúrgico) e T6 (seis horas após o final do procedimento cirúrgico) por meio da Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG) em sua forma abreviada (Anexos), adaptada de Reid e colaboradores em 2007.

A ECDG baseia-se na descrição de parâmetros comportamentais, vocalização, deambulação e respostas do animal à palpação do sítio cirúrgico. A cada parâmetro avaliado foram atribuídos valores numéricos. No momento da avaliação, os observadores atribuíam um escore à cada manifestação exibida pelo animal. Estes valores foram somados e assim o escore foi encontrado. O escore final (somatório dos parâmetros I, II, III, IV, V e VI) variou de zero a vinte e quatro pontos, sendo que o escore zero indicou ausência de dor/desconforto e o escore vinte e quatro indicou o grau máximo de dor/desconforto.

4.4.2 TRAMADOL

Os animais que apresentaram escores de dor maiores do que seis na ECDG receberam resgate analgésico de 5 mg/kg de tramadol²⁰ pela via SC segundo Reid e colaboradores em 2007.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis mensuradas para todos os protocolos foram avaliadas por meio de um modelo misto, considerando efeitos fixos da dose de maropitant e tempo. As medidas repetidas em um mesmo animal foram consideradas ao serem adicionadas ao modelo de interceptos aleatórios. A significância dos efeitos fora estabelecida com base em análise de variância seguida pelo teste F. As médias de quadrados mínimos foram comparadas por meio do teste de Tukey. Para as variáveis em que não eram cumpridas as premissas da análise de variância, verificadas por meio de análise gráfica dos resíduos e testes de Shapiro-Wilk e Barlett, testes não paramétricos foram empregados. Testes de Kruskal-Wallis e Durbin foram utilizados para estudo dos efeitos de cada protocolo dentro do tempo. Testes de Skillings-Mack e Conover ou Friedman e Nemenyi foram realizados para avaliar o efeito de tempo dentro de cada protocolo empregado. As respostas são

²⁰Tramal 50 mg/mL Grünenthal do Brasil – Indústria Farmacêutica Ltda – São Paulo, SP.

apresentadas em médias de quadrados mínimos ou mediana e desvio-padrão ou intervalo interquartil. Para todas as análises o nível de significância considerado foi de 5%. As avaliações foram realizadas por meio do programa R (R Core Team, 2019).

5. RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO TRANSOPERATÓRIA

Não foram observadas diferenças entre os pesos médios dos animais entre todos os grupos.

O tempo médio de cirurgia em minutos para cada grupo foi de GC $32,85 \pm 3,76$; G50 $30,12 \pm 3,18$; G75 $27,75 \pm 4,13$; G100 $31,37 \pm 11,36$ e G200 $27,22 \pm 6,3$. Na comparação estatística pelo teste F não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,39$).

O tempo médio de infusão contínua do maropitant em minutos para cada grupo foi de GC $42,14 \pm 6,54$; G50 $39,71 \pm 4,23$; G75 $35,42 \pm 6,95$; G100 $38,25 \pm 13,20$ e G200 $34,85 \pm 8,09$, sendo que na comparação estatística pelo teste F também não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,47$).

Foram necessárias $4 \text{ mg/kg} \pm 0,92$ para o GC; $4,5 \text{ mg/kg} \pm 0,93$ para o G50; $4,6 \text{ mg/kg} \pm 2$ para o G75; $5,2 \text{ mg/kg} \pm 1,13$ para o G100 e $5,2 \text{ mg/kg} \pm 0,8$ para o G200 de propofol para a indução anestésica.

Não foi observada diferença entre os protocolos analgésicos para as variáveis cardiorrespiratórias (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação periférica de oxihemoglobina e fração expirada de dióxido de carbono) (Tabelas 1 a 3, Figuras 1 a 3). Quanto à fração expirada de sevoflurano, houve diferença estatística entre o GC ($2,11 \pm 0,07$) e os grupos G50 ($1,81 \pm 0,07$; $p < 0,04$) e G100 ($1,81 \pm 0,06$; $p < 0,03$) (Tabela 3, Figura 3). Com relação à temperatura retal, não foi observada diferença entre os grupos (Tabela 4, Figura 4).

Tabela 1. Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).

		Momentos						
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
FC (bpm)	GC	77 ± 14,6 ^a	97 ± 24,5 ^b	98 ± 22,6 ^b	87 ± 20,3 ^b	72 ± 18,8 ^c	70 ± 12,1 ^c	84 ± 22,2 ^c
	G50	80 ± 15,3 ^a	114 ± 17,7 ^b	99 ± 6,4 ^b	92 ± 24,7 ^b	77 ± 14,2 ^c	74 ± 10,4 ^c	77 ± 11,2 ^c
	G75	73 ± 18,8 ^a	98 ± 39,4 ^b	99 ± 27 ^b	94 ± 33,8 ^b	66 ± 16,3 ^c	64 ± 18,9 ^c	66 ± 15,5 ^c
	G100	86 ± 23,3 ^a	98 ± 20,7 ^b	100 ± 30,5 ^b	89 ± 24,6 ^b	74 ± 14,9 ^c	76 ± 19,6 ^c	83 ± 20,2 ^c
	G200	88 ± 25,5 ^a	102 ± 27,2 ^b	96 ± 21,3 ^b	91 ± 14,9 ^b	76 ± 18,4 ^c	71 ± 20,7 ^c	63 ± 24,6 ^c
PAS (mmHg)	GC	--	101,6 ± 14 ^a	99,5 ± 16,1 ^a	126 ± 12,7 ^b	113,5 ± 13 ^b	96,6 ± 13,5 ^a	102 ± 14,2 ^a
	G50	--	98,5 ± 12,9 ^a	93,5 ± 13,5 ^a	115 ± 15,2 ^b	108 ± 15,8 ^b	96 ± 13,5 ^a	92,7 ± 9 ^a
	G75	--	100 ± 12,3 ^a	105 ± 16,3 ^a	132 ± 11,3 ^b	119 ± 13 ^b	100 ± 11,9 ^a	99,7 ± 10,2 ^a
	G100	--	96,1 ± 11 ^a	97,3 ± 13,5 ^a	120,4 ± 12 ^b	114 ± 12,3 ^b	102,2 ± 6,9 ^a	92,6 ± 8 ^a
	G200	--	98,4 ± 11,1 ^a	93,2 ± 3,9 ^a	110 ± 12,2 ^b	111,5 ± 10 ^b	92,1 ± 8,1 ^a	90,7 ± 5,9 ^a
PAM (mmHg)	GC	--	71,6 ± 6,8 ^a	70,2 ± 12,1 ^a	101,2 ± 9,6 ^b	89,2 ± 11,1 ^b	71 ± 8 ^a	75,6 ± 11,9 ^a
	G50	--	70,3 ± 12 ^a	68,8 ± 9,1 ^a	90,1 ± 14,3 ^b	87 ± 13,1 ^b	71,8 ± 12,5 ^a	67,7 ± 8,7 ^a
	G75	--	71 ± 11,9 ^a	75,8 ± 12 ^a	105 ± 14,9 ^b	89,7 ± 15,8 ^b	72,7 ± 13,3 ^a	71,8 ± 8,4 ^a
	G100	--	65,4 ± 7 ^a	69,1 ± 9,4 ^a	97,3 ± 15,5 ^b	90,1 ± 13,2 ^b	73,4 ± 9,5 ^a	66,1 ± 7,9 ^a
	G200	--	67,7 ± 4,2 ^a	66,5 ± 3,7 ^a	86,1 ± 10,6 ^b	89 ± 12,2 ^b	65,6 ± 6,3 ^a	60,3 ± 5 ^a
PAD (mmHg)	GC	--	61,7 ± 7,4 ^a	62,1 ± 10,2 ^a	87,8 ± 9,5 ^b	76,3 ± 10,4 ^b	59 ± 6,2 ^a	63,7 ± 10,9 ^a
	G50	--	58,6 ± 10,5 ^a	58,8 ± 7 ^a	79,2 ± 13,3 ^b	76,7 ± 12,2 ^b	59 ± 10,9 ^a	56,5 ± 8,8 ^a
	G75	--	57,2 ± 12,5 ^a	63,6 ± 11,7 ^a	93,2 ± 14,7 ^b	76,1 ± 15,5 ^b	58,3 ± 13,1 ^a	59,2 ± 9,5 ^a
	G100	--	54,3 ± 6,1 ^a	57,4 ± 8,7 ^a	84,6 ± 14,2 ^b	78,2 ± 13,1 ^b	61,7 ± 9,5 ^a	54,8 ± 8,9 ^a
	G200	--	56,8 ± 4,5 ^a	56,2 ± 3,6 ^a	75,5 ± 9,5 ^b	75,6 ± 11,4 ^b	53,8 ± 6,9 ^a	48 ± 5,6 ^a

Valores apresentados como média (\bar{x}) e erro padrão (EP).

Pré-indução anestésica (M0), pós-indução anestésica (M1), incisão cirúrgica (M2), tração pedículo ovariano direito (M3), tração pedículo ovariano esquerdo, (M4), tração uterina (M5) e finalização da sutura cutânea (M6). Médias seguidas de mesma letra, maiúscula na coluna e minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

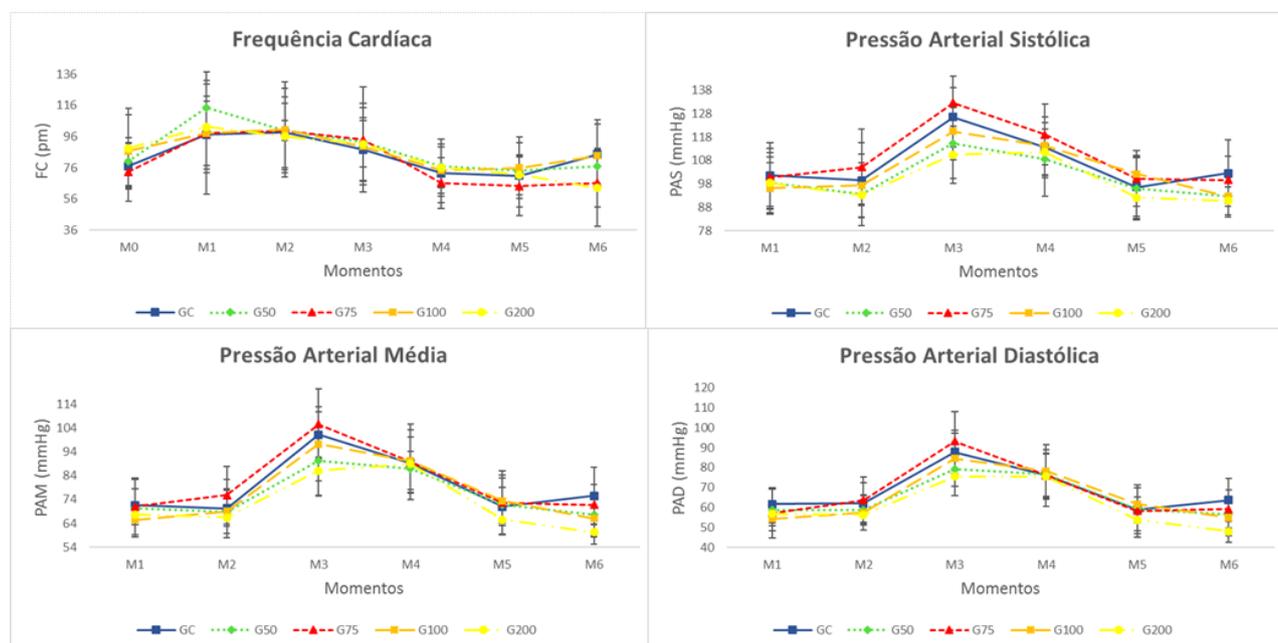


Figura 1. Valores médios da frequência cardíaca, em batimentos por minuto e da pressão arterial sistólica, média e diastólica, em mmHg, em cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant com doses crescentes ou solução fisiológica em volume equivalente.

Tabela 2. Valores de frequência respiratória e saturação periférica de oxihemoglobina em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).

		Momentos						
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
FR (mpm)	GC	32 (24-40) ^a	18 (15-20) ^b	20 (18,5-20,2) ^b	20 (20-21,2) ^b	20 (20-20,5) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b
	G50	24 (20-32) ^a	20 (17-20) ^b	19,5 (17,5-20) ^b	20 (19-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (19,7-20) ^b
	G75	28 (20-28) ^a	20 (18-20) ^b	20 (15,7-20) ^b	20 (19,5-20,2) ^b	19 (20-20,7) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b
	G100	40 (28-52) ^a	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b
	G200	28 (24-32) ^a	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b	20 (20-20) ^b
SpO₂ (%)	GC	96 (95-99) ^b	98 (97-98,5) ^a	98 (97-99,2) ^a	98 (97,7-100) ^a	99 (98,7-100) ^a	99 (98,7-100) ^a	99 (98-99,5) ^a
	G50	91 (89-94) ^b	99 (98-100) ^a	100 (98,7-100) ^a	100 (99-100) ^a	100 (99,5-100) ^a	100 (98-100) ^a	100 (98-100) ^a
	G75	95 (94-97) ^a	99 (96-100) ^a	98 (94,5-100) ^a	99 (97,7-100) ^a	99 (98,5-100) ^a	99 (98,7-100) ^a	100 (98-100) ^a
	G100	94 (92-96) ^a	94 (93-98) ^a	99 (97-100) ^a	98 (95-100) ^a	99 (98-100) ^a	100 (98-100) ^a	100 (98-100) ^a
	G200	96 (95-98) ^b	100 (99-100) ^a	100 (97-100) ^a	99 (98-100) ^a	99 (99-100) ^a	100 (100-100) ^a	100 (100-100) ^a

Valores apresentados como mediana (Md) e intervalo interquartil (IIQ).

Pré-indução anestésica (M0), pós-indução anestésica (M1), incisão cirúrgica (M2), tração pedículo ovariano direito (M3), tração pedículo ovariano esquerdo, (M4), tração uterina (M5) e finalização da sutura cutânea (M6). Medianas seguidas de mesma letra, maiúscula na coluna e minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste de Kruskal-Wallis e Skillings-Mack ($p < 0,05$).

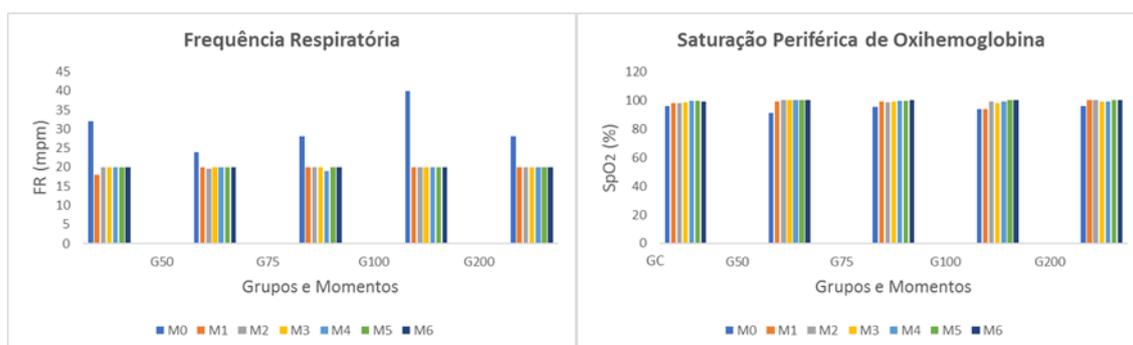


Figura 2. Valores medianos da frequência respiratória, em movimentos por minuto e da saturação periférica de oxihemoglobina, em %, em cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant com doses crescentes ou solução fisiológica em volume equivalente.

Tabela 3. Valores da fração expirada de dióxido de carbono e fração expirada de sevoflurano em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).

		Momentos						Grupos
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	
EtCO₂ (mmHg)	GC	45 ± 6,2 ^a	42,1 ± 3 ^a	37 ± 4,2 ^a	40 ± 2,7 ^a	42 ± 3,1 ^a	39,8 ± 4,6 ^a	--
	G50	43 ± 4,9 ^a	43 ± 3,2 ^a	41 ± 5,3 ^a	42 ± 3,7 ^a	43 ± 2,7 ^a	44 ± 3,8 ^a	--
	G75	43 ± 4,2 ^a	41 ± 4 ^a	39 ± 3,4 ^a	39 ± 4,5 ^a	41 ± 5,1 ^a	42 ± 2,1 ^a	--
	G100	43 ± 5,1 ^a	41 ± 5,7 ^a	40 ± 4,9 ^a	42 ± 5,2 ^a	42 ± 3,7 ^a	44 ± 3,8 ^a	--
	G200	45 ± 3,8 ^a	44 ± 2,6 ^a	42 ± 2,6 ^a	40 ± 6,2 ^a	39 ± 6,9 ^a	39,5 ± 3,6 ^a	--
ET^{SEVO} (%)	GC	1,8 ± 0,4 ^A	2,1 ± 0,3 ^A	2,2 ± 0,3 ^A	2,3 ± 0,4 ^A	2,1 ± 0,1 ^A	1,7 ± 0,3 ^A	2,1 ± 0,07 ^a
	G50	1,5 ± 0,6 ^B	1,7 ± 0,4 ^B	2,1 ± 0,2 ^B	2 ± 0,2 ^B	1,9 ± 0,2 ^B	1,5 ± 0,3 ^B	1,8 ± 0,07 ^b
	G75	2 ± 0,4 ^A	2,1 ± 0,2 ^A	2,2 ± 0,1 ^A	2,2 ± 0,1 ^A	1,9 ± 0,3 ^A	1,4 ± 0,3 ^A	2 ± 0,07 ^a
	G100	1,6 ± 0,4 ^B	1,9 ± 0,1 ^B	2,0 ± 0,1 ^B	1,9 ± 0,2 ^B	1,8 ± 0,1 ^B	1,4 ± 0,2 ^B	1,8 ± 0,06 ^b
	G200	1,9 ± 0,2 ^A	2,1 ± 0,1 ^A	2,1 ± 0,1 ^A	2,2 ± 0,1 ^A	1,9 ± 0,3 ^A	1,1 ± 0,4 ^A	1,9 ± 0,06 ^a

Valores apresentados como média (\bar{x}) e erro padrão (EP).

Pré-indução anestésica (M0), pós-indução anestésica (M1), incisão cirúrgica (M2), tração pedículo ovariano direito (M3), tração pedículo ovariano esquerdo, (M4), tração uterina (M5) e finalização da sutura cutânea (M6). Médias seguidas de mesma letra, maiúscula na coluna e minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

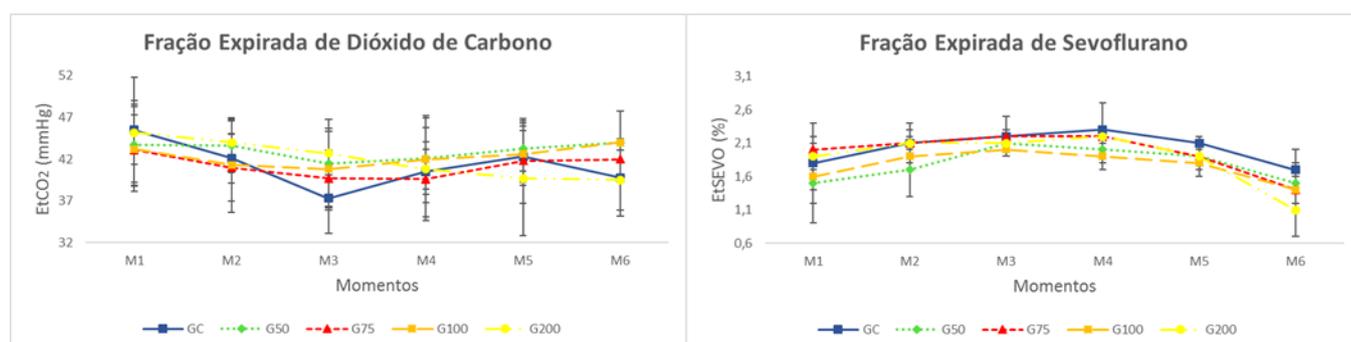


Figura 3. Valores médios da fração expirada de dióxido de carbono, em mmHg e da fração expirada de sevoflurano, em %, em cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant com doses crescentes ou solução fisiológica em volume equivalente.

Tabela 4. Valores da temperatura retal em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).

		Momentos						
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
TR (graus Celsius)	GC	37 ± 0,7 ^a	37 ± 0,8 ^b	36,9 ± 0,6 ^c	36,5 ± 0,7 ^d	36,3 ± 0,7 ^e	35,9 ± 0,9 ^f	35,6 ± 0,7 ^g
	G50	37 ± 0,6 ^a	36,7 ± 0,6 ^b	36,2 ± 0,9 ^c	36 ± 0,9 ^d	35,6 ± 0,9 ^e	35,3 ± 0,8 ^f	35,1 ± 0,7 ^g
	G75	37 ± 0,8 ^a	36,7 ± 0,5 ^b	36,8 ± 0,5 ^c	36,5 ± 0,5 ^d	36,2 ± 0,5 ^e	36 ± 0,5 ^f	35,8 ± 0,5 ^g
	G100	38 ± 0,4 ^a	36,7 ± 0,3 ^b	36,8 ± 0,4 ^c	36,6 ± 0,4 ^d	36,3 ± 0,4 ^e	35,9 ± 0,4 ^f	35,5 ± 0,5 ^g
	G200	37 ± 0,6 ^a	36,5 ± 0,7 ^b	36,6 ± 0,8 ^c	36,1 ± 0,9 ^d	35,9 ± 0,9 ^e	35,6 ± 0,9 ^f	35,3 ± 0,5 ^g

Valores apresentados como média (\bar{x}) e erro padrão (EP).

Pré-indução anestésica (M0), pós-indução anestésica (M1), incisão cirúrgica (M2), tração pedículo ovariano direito (M3), tração pedículo ovariano esquerdo, (M4), tração uterina (M5) e finalização da sutura cutânea (M6). Médias seguidas de mesma letra, maiúscula na coluna e minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

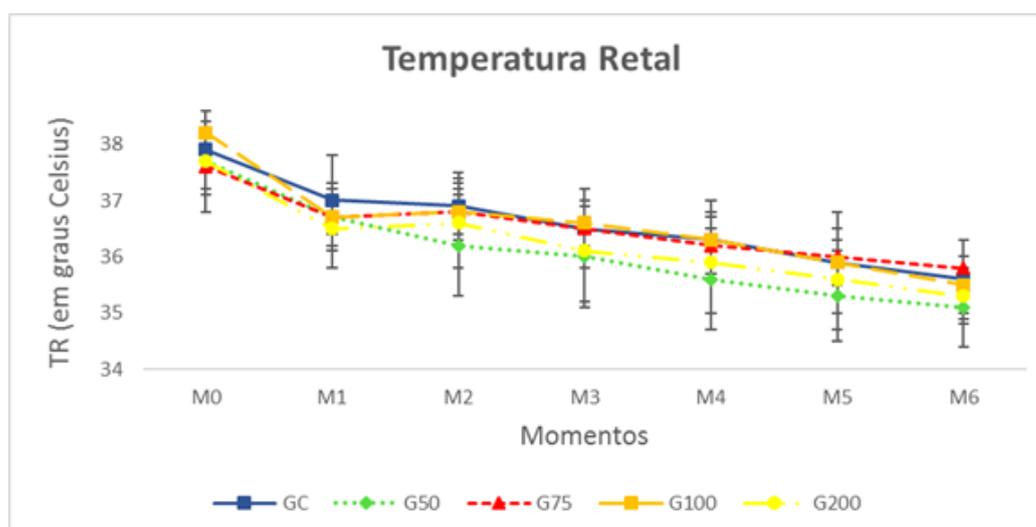


Figura 4. Valores médios da temperatura retal, em graus Celsius, em cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant com doses crescentes ou solução fisiológica em volume equivalente.

Os *bolus* de fentanil foram realizados em 8 animais do GC, 7 animais do G50, 8 animais do G75, 9 animais do G100 e 9 animais do G200, em sua grande maioria nos momentos M2, M3 e M4, totalizando 24 resgates no GC, 20 resgates no G50, 20 resgates no G75, 17 resgates no G100 e 20 resgates no G200, que correspondem aproximadamente a 3,0 mcg/animal no GC, 2,86 mcg/animal no G50, 2,5 mcg/animal no G75, 1,89 mcg/animal no G100 e 2,22 mcg/animal de fentanil no G200. Na comparação estatística pelo teste de Kruskal-Wallis não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,58$).

5.2 AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

De acordo com a ECDG utilizada nesse estudo, não foi observada diferença entre os protocolos analgésicos em nenhum dos tempos de avaliação da dor pós-operatória (Tabela 5, Figura 5).

Tabela 5. Valores da avaliação da dor pós-operatória em 45 cadelas submetidas à ovariectomia com infusão contínua de maropitant na taxa de 50 mcg/kg/h (G50), 75 mcg/kg/h (G75), 100 mcg/kg/h (G100), 200 mcg/kg/h (G200) ou solução fisiológica em volume equivalente (GC).

ECDG (Escala Composta de Dor de Glasgow)	Tempos			
	T1	T2	T4	T6
GC	1 (0-4) ^a	1 (0-4) ^a	0 (0-3) ^a	0 (0-0) ^b
G50	4 (0-5) ^a	2 (0-5) ^a	1 (0-1) ^b	0 (0-1) ^b
G75	3 (0-6) ^a	2 (0-5) ^a	1 (0-3) ^b	0 (0-3) ^b
G100	2 (0-6) ^a	1 (0-3) ^a	0 (0-2) ^b	0 (0-1) ^b
G200	1,5 (0-5) ^a	1 (0-3) ^a	0 (0-2) ^b	0 (0-1) ^b

Valores apresentados como mediana (Md) e intervalo interquartil (IQ).

Pré-indução anestésica (M0), pós-indução anestésica (M1), incisão cirúrgica (M2), tração pedículo ovariano direito (M3), tração pedículo ovariano esquerdo, (M4), tração uterina (M5) e finalização da sutura cutânea (M6). Médias seguidas de mesma letra, maiúscula na coluna e minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

O resgate analgésico com tramadol foi realizado em 3 animais do GC, 3 animais do G50, 4 animais do G75, 3 animais do G100 e 5 animais do G200 em T1 e T2. Na comparação estatística pelo teste de Kruskal-Wallis não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,20$).

6. DISCUSSÃO

A administração da infusão contínua de maropitant como adjuvante analgésico em doses crescentes no transoperatório de cadelas submetidas à ovariectomia demonstrou eficácia na redução do requerimento anestésico de sevoflurano (ET^{SEVO}) nos grupos que receberam 50 e 100 mcg/kg/h, no entanto, não foi suficiente para suprimir as respostas autonômicas aos estímulos nociceptivos somático e visceral durante o procedimento cirúrgico. Foi observada diferença estatística na comparação entre os grupos GC – G50 ($p = 0,04$) e GC – G100 ($p = 0,03$) para esta variável. Na comparação entre o grupo GC e os grupos G75 e G200 foi observada uma tendência a manter ou aumentar o requerimento anestésico de sevoflurano desde M1 até M4 e subsequente diminuição (Tabela 3).

Desta maneira, este estudo demonstrou uma diminuição de 14% no requerimento médio de sevoflurano entre o grupo controle e o grupo que recebeu 50 mcg/kg/h de maropitant e entre o grupo controle e o grupo que recebeu 100 mcg/kg/h de maropitant. A administração dos *bolus* de fentanil no transoperatório poderia influenciar na diminuição do requerimento anestésico de sevoflurano, no entanto, não foi observada diferença entre o número de resgates realizados em cada grupo e na comparação estatística pelo teste de Kruskal-Wallis não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,58$).

Em estudos utilizando apenas *bolus*, Nioym e colaboradores (2013) relataram uma redução de 15% do requerimento anestésico de sevoflurano após a administração de 1 ou 5 mg/kg de maropitant em gatas submetidas a estímulo nociceptivo visceral no ligamento ovariano e Fukui e colaboradores (2017) relataram a redução de 15% da CAMbar de sevoflurano em cães após a administração de 1 mg/kg de maropitant.

Em estudos utilizando o maropitant em *bolus* seguido de infusão contínua, tendo como modelo experimental estímulos nociceptivos, Boscan e colaboradores (2011) relataram redução de 24 a 30% do requerimento anestésico de sevoflurano após a administração de 1 mg/kg seguido de 30 mcg/kg/h e posteriormente 5 mg/kg seguido de 150 mcg/kg/h de maropitant, em cadelas submetidas a um estímulo nociceptivo visceral no ovário e no ligamento ovariano. Alvillar e colaboradores (2012) relataram uma redução de 16% do requerimento anestésico de sevoflurano após a administração de 5 mg/kg seguido de 150 mcg/kg/h de maropitant durante a estimulação nociceptiva da cauda em cães. Embora as doses entre os estudos tanto do *bolus* quanto da IC possam variar, observa-se que o *bolus* de 1 mg/kg e a IC entre 100 e 150 mcg/kg/h demonstram serem suficientes para reduzir o requerimento anestésico de sevoflurano de 15 a 24% durante o período avaliado com o modelo de nocicepção para quase todos os trabalhos previamente citados. Salientamos que em nenhum estudo com cães até a presente data foi avaliado o efeito de redução do requerimento de sevoflurano e analgésicos trans e pós-operatórios utilizando o maropitant em *bolus* seguido de infusão contínua com o modelo de dor clínica envolvendo o procedimento cirúrgico.

Em um único estudo com avaliação da dor perioperatória em gatas submetidas à ovariectomia Corrêa et al (2019); não encontraram diferença estatística na redução do isoflurano no período transoperatório utilizando *bolus* de 1mg/kg seguido de infusão contínua de 30 ou 100 mcg/kg/h de maropitant, porém observou-se redução no resgate analgésico pós-operatório de 30 e 70% nos grupos 30 e 100 mcg/kg/h, respectivamente, avaliados até 6 horas no pós-operatório.

Embora o objetivo do nosso estudo não tenha sido a determinação da CAMbar, podemos fazer um paralelo com o requerimento médio de sevoflurano durante o procedimento no qual o ajuste da concentração foi realizada de acordo com parâmetros clínicos e cardiorrespiratórios mediados pelo sistema nervoso autônomo. Portanto, estes resultados prévios encontrados na literatura corroboram em parte com nosso trabalho que encontrou uma redução de 14% no requerimento médio de sevoflurano para todos os momentos avaliados do grupo 50 mcg/kg/h e 100 mcg/kg/h.

A OVH em cadelas foi utilizada como um modelo de dor aguda para a avaliação dos tratamentos analgésicos por se tratar de um procedimento rotineiro na clínica cirúrgica de pequenos animais, que promove dor aguda acentuada (Mwangi et al., 2018) e por ter sido utilizada anteriormente em estudos com a administração do maropitant como adjuvante analgésico, possibilitando comparação de resultados ou dados (Boscan et al., 2011; Marquez et al., 2015; Swallow et al., 2017).

Neste estudo, a escolha na utilização do maropitant por meio de um *bolus* (1 mg/kg IV), seguido de IC em diferentes doses para todos os grupos, excetuando o grupo controle, durante todo o procedimento cirúrgico, foi baseada no trabalho realizado por Boscan e colaboradores (2011), a fim de se minimizar a variabilidade de absorção e distribuição do fármaco e ampliar a sua concentração plasmática. Todos os animais foram submetidos à realização de OVH por um mesmo cirurgião experiente para padronizar a técnica e diminuir a variação da manipulação cirúrgica. Não houve diferença estatística para o tempo de duração do procedimento cirúrgico, demonstrando adequada padronização da técnica cirúrgica. Também não ocorreu diferença estatística no tempo de infusão do maropitant, demonstrando que nenhum grupo permaneceu por mais tempo em infusão, o que poderia causar interferência nos dados. No trabalho de Boscan e colaboradores (2011), todos os animais permaneceram em até duas horas de infusão contínua de maropitant para que fosse possível determinar a CAM do sevoflurano durante as estimulações nociceptivas dos ovários. No trabalho de Marquez e colaboradores (2015), foi realizada ovariohisterectomia em cadelas, no entanto, o maropitant foi administrado isoladamente na dose de 1 mg/kg na medicação pré-anestésica. Os animais permaneceram anestesiados com isoflurano por um período de até duas horas também e o procedimento cirúrgico durou por volta de uma hora e quarenta minutos. No trabalho de Swallow e colaboradores (2017), também foi realizada ovariohisterectomia em cadelas, contudo, o maropitant na dose de 1 mg/kg foi administrado em conjunto com a medicação pré-anestésica (acepromazina na dose de 0,03 mg/kg e metadona na dose de 0,3 mg/kg). Os animais permaneceram anestesiados com isoflurano por um período de uma hora e o procedimento cirúrgico foi realizado em quarenta minutos.

A utilização de medicação pré-anestésica tem como objetivos, ajudar na contenção, facilitar a manipulação dos animais, reduzir o estresse e a ansiedade, produzir relaxamento muscular e promover indução e recuperação anestésicas suaves (Muir III et al., 2001). A morfina tem sido utilizada com o intuito de promover analgesia e conforto adequados aos pacientes que se submetem à procedimentos cirúrgicos que promovem dor aguda acentuada, além disso, Marquez e colaboradores em 2015 também a utilizaram na medicação pré-anestésica em comparação com o maropitant em cadelas que foram submetidas à ovariohisterectomia.

A neuroleptoanalgesia realizada pela combinação de um tranquilizante e um opioide é uma excelente opção como medicação pré-anestésica, devido ao sinergismo que ocorre entre esses fármacos, potencializando o grau de sedação e analgesia (Posso e Ashmawi, 2012). Sendo assim, devido ao fato de ser um estudo clínico que utilizou animais oriundos de ONGs de proteção

animal, encaminhados para fazerem parte de um projeto de castração da UFMG, optou-se pela administração de acepromazina e morfina como medicação pré-anestésica em todas as cadelas dos grupos experimentais, visando desta maneira, sedação adequada para a instrumentação antes da indução anestésica, além de mimetizar o que geralmente ocorre em campanhas para este tipo de procedimento cirúrgico. Ademais, devido a utilização de um grupo controle (placebo) para melhorar a interpretação das comparações entre os grupos e por razões éticas e de bem-estar envolvidas na utilização desses animais, era de extrema importância a realização de analgesia preemptiva e transoperatória.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos em nenhum momento experimental para as variáveis cardiorrespiratórias (FC, *f*, PAS, PAD, PAM, SPO₂ e EtCO₂) (Tabelas 1, 2 e 3). Entretanto, na comparação entre tempos, houve um aumento significativo da FC em M1, M2 e M3 e um decréscimo para valores abaixo do basal em M4, M5 e M6 para todos os grupos quando comparado com M0 (Tabela 1). A elevação da FC após a indução anestésica pode ser explicada pelo fato de ocorrer, durante a laringoscopia e intubação orotraqueal, um aumento da atividade simpática em resposta a esse estímulo, sendo que, uma única dose de indução de propofol pode atenuar esta resposta, mas não a impede (Harris et al., 1988). Além disso, essa elevação da FC em M1 também pode estar relacionada com a hipotensão transitória (10 a 20 mmHg) que foi observada por Boscan e colaboradores (2011), 5 a 10 minutos após a administração do *bolus* de maropitant. Quanto a elevação da FC nos momentos subsequentes (M2 e M3), esses resultados já eram esperados e são decorrentes do primeiro estímulo cirúrgico somático e visceral representados pela incisão cutânea e pela tração do primeiro pedículo ovariano, respectivamente (Mwangi et al., 2018). Durante o procedimento cirúrgico, quando ocorria um aumento de 20% nos valores de FC em relação ao M1, era realizado resgate analgésico com fentanil (1 mcg/kg IV), sendo que um dos efeitos adversos observados após a sua administração é a bradicardia, principalmente se o *bolus* for realizado de forma rápida (Sano et al., 2006). Aguado e colaboradores em 2015 realizaram um trabalho de requerimento anestésico de sevoflurano em ratos que foram submetidos a ensaios clínicos de dor (clampeamento da cauda) e demonstraram que a administração do maropitant intraperitoneal concomitantemente à IC de remifentanil diminuiu em 11% o requerimento anestésico, quando comparada à IC isolada (6%), concluindo que o maropitant potencializa os efeitos do remifentanil. Apesar de não ter sido evidenciada diferença estatística entre os grupos no presente estudo, durante a anestesia foi observada pelo avaliador responsável pela anestesia uma tendência a diminuição da FC após o *bolus* de fentanil, principalmente nos grupos de maiores concentrações do maropitant (G75, 100 e G200), mostrando que aparentemente nessas dosagens existe potencialização do fentanil, justificada pela diminuição da FC.

A utilização de *bolus* de fentanil no período transoperatório em praticamente todos os animais do estudo demonstrou que a infusão contínua de maropitant em nenhuma dosagem foi suficiente para suprimir os estímulos nociceptivos somáticos e viscerais do procedimento cirúrgico de OVH em cadelas. A escolha do fentanil como fármaco de resgate analgésico transoperatório foi baseada no fato de este possuir início de ação rápida e de curta duração (Sano et al., 2006), não interferindo, portanto, na avaliação da dor pós-operatória.

A *f* apresentou valores mais altos somente em M0, provavelmente pela excitação no momento da coleta dos parâmetros basais, o que pode promover taquipneia nos animais. O restante dos momentos se mantiveram com valores aproximados devido a instituição desde o início de ventilação mecânica por volume controlado (VCV) com a frequência respiratória ajustada para manter o animal em normocapnia (EtCO₂ 35 – 45 mmHg) (Tabela 2). Ao longo do procedimento

cirúrgico, devido a ineficiência do maropitant em suprimir as respostas autonômicas aos estímulos nociceptivos somático e visceral, alterações nos parâmetros clínicos (aumento da FR, por exemplo) e conseqüentemente no plano anestésico foram observadas, sendo necessárias medidas como a reaplicação do resgate analgésico com fentanil e/ou aumento do fornecimento do anestésico inalatório, no caso o sevoflurano, para a manutenção do plano anestésico adequado, mimetizando o que ocorre em anestésias de rotina para o procedimento cirúrgico de OVH. Apesar de não ter sido observada diferença estatística da FR entre os grupos, as respostas autonômicas e os ajustes de plano anestésico para cada grupo influenciaram na obtenção dos resultados de requerimento anestésico de sevoflurano.

A pressão arterial (PAS, PAD e PAM) aumentou significativamente em M3 e M4 em todos os grupos estudados (Tabela 1), sendo esta uma consequência das respostas autonômicas ao estímulo nociceptivo somático e visceral, que levam à hipertensão secundária à vasoconstrição (Sorkin, 1997). Esse aumento não persistiu durante o restante do período cirúrgico: M5 e M6 (Tabela 1), provavelmente devido a intervenção analgésica com fentanil e a redução do estímulo nociceptivo após a ligadura e liberação da tração do segundo pedículo ovariano. Por outro lado, Marquez e colaboradores (2015) também observaram um aumento da PAS durante o período transoperatório de cadelas submetidas à OVH que receberam morfina (0,5 mg/kg) ou maropitant (1 mg/kg) pela via subcutânea, no entanto, esse aumento foi menor no grupo maropitant quando comparado ao grupo da morfina. Diferentemente do nosso estudo, a administração do maropitant neste trabalho foi realizada na medicação pré-anestésica e foi obtida somente a pressão arterial sistólica (PAS) pelo método não-invasivo com o auxílio do doppler vascular, sendo que o monitoramento ideal da pressão arterial para fins de pesquisa seria o método invasivo com o auxílio de monitor multiparamétrico, o que poderia justificar a discrepância nos resultados obtidos pelos dois estudos. Como no presente trabalho o aumento da pressão arterial em M3 e M4 ocorreu também no GC, podemos afirmar que o maropitant não potencializou o efeito da morfina em nenhuma das taxas ao qual foi administrado e que mesmo a morfina, um opioide, não foi suficiente para abolir o estímulo nociceptivo no transoperatório.

As diferenças obtidas entre os momentos para a SpO₂ em GC, G50, e G200 (Tabela 2) devem estar relacionados à dificuldade na obtenção de dados fidedignos para este parâmetro em M0, ou seja, em animais conscientes e que estão em constante movimentação. Vários fatores podem afetar a acurácia da oximetria de pulso, como por exemplo a movimentação (Ralston et al., 1991). Além disso, em M0 a fração inspirada de oxigênio era de 21% (ar ambiente), enquanto que durante os demais momentos (M1 a M6) a mesma era de 40 a 60%, resultando em valores de pressão alveolar de oxigênio superiores com conseqüente aumento da pressão parcial de oxigênio e saturação da hemoglobina.

A TR apresentou redução ao longo do tempo, com menores valores sendo observados em M6 (Tabela 4). Borms e colaboradores (1994), estimaram que a hipotermia no período perioperatório pode atingir de 50 a 90% dos pacientes, sendo essa uma alteração bastante frequente em sala cirúrgica. Assim, de acordo com Parte-Peréz (2003) a anestesia geral bloqueia a resposta normal do organismo ao resfriamento, causando uma rápida queda da temperatura corporal, justificando a diminuição observada. Além disso, a hipotermia leva ao aumento do nível sérico de catecolaminas que promove o aumento da FC e da pressão arterial, desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio ao miocárdio e aumento da irritabilidade miocárdica (Frank et al., 1997), o que pode ter interferido na obtenção dos resultados dos parâmetros cardiorrespiratórios.

Na avaliação da dor pós-operatória pela Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG) em sua forma abreviada, não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 5). Na comparação entre tempos, observaram-se maiores escores nas duas primeiras horas. Em todos os grupos houve redução gradativa dos escores, apresentando os menores valores em T4 e T6.

Marquez e colaboradores em 2015 avaliaram a dor pós-operatória por meio da Escala Visual Analógica (EVA) e da ECDG durante três horas após a extubação, entretanto, nesse trabalho o maropitant foi administrado apenas como medicação pré-anestésica na dose de 1 mg/kg pela via SC. Desta maneira, este é o primeiro estudo que avalia o efeito da infusão contínua de maropitant na dor no pós-operatório imediato de cadelas submetidas à ovariectomia. Contudo, apesar das evidências apontarem que a infusão contínua de 50 mcg/kg/h e 100 mcg/kg/h de maropitant diminuem o requerimento anestésico de sevoflurano transoperatório para esses grupos quando comparados ao GC, no período pós-operatório esse efeito não foi observado estatisticamente, já que os escores de dor entre os grupos, apesar de baixos, foram semelhantes.

A administração da morfina como medicação pré-anestésica e o seu poder analgésico residual pode ter sido um dos fatores que contribuíram para que os resultados obtidos nas avaliações pós-operatórias não apresentassem diferença significativa. Marquez e colaboradores (2015) concluíram que a administração de maropitant (1 mg/kg) pode ser comparável a administração de morfina (0,5 mg/kg) pela via subcutânea como medicação pré-anestésica em cadelas submetidas à ovariectomia. Além disso, amostras de sangue deveriam ter sido coletadas a cada cinco minutos no transoperatório para a análise da farmacocinética do fármaco avaliado, no entanto, devido a restrições financeiras, as concentrações plasmáticas do maropitant não foram avaliadas neste estudo. A utilização de uma escala de relaxamento muscular pelo cirurgião poderia ter auxiliado na identificação dos animais que não apresentaram relaxamento muscular adequado e que, conseqüentemente, receberam maior tração mecânica durante a realização do procedimento cirúrgico de OVH, tendo em vista que os mesmos poderiam apresentar um grau mais elevado de nocicepção no período intraoperatório e dor no período pós-operatório, influenciando nos resultados obtidos. Por fim, a utilização de uma escala de sedação anteriormente a escala ECDG, principalmente nos tempos T1 e T2, também poderia ter facilitado a interpretação dos resultados obtidos, tendo em vista que os animais podem apresentar grau leve a moderado de sedação no pós-operatório imediato.

7. CONCLUSÃO

A administração da infusão contínua de maropitant como adjuvante analgésico em doses crescentes no transoperatório de cadelas submetidas à ovariectomia demonstrou eficácia na redução do requerimento anestésico médio de sevoflurano nos grupos que receberam 50 e 100 mcg/kg/h, no entanto, não foi suficiente para suprimir as respostas autonômicas aos estímulos nociceptivos somático e visceral durante o procedimento cirúrgico e não demonstrou efeito analgésico evidente nos escores da avaliação da dor pós-operatória pela ECDG.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUADO, D.; ABREU, M.; BENITO, J. et al. Amitriptyline, minocycline and maropitant reduce the sevoflurane minimum alveolar concentration and potentiate remifentanyl but do not prevent acute opioid tolerance and hyperalgesia in the rat. *Eur J Anaesthesiol*, v. 32, n. 4, p. 248-254, 2015.
- ALVILLAR, B. M.; BOSCAN, P.; MAMA, K. R. et al. Effect of epidural and intravenous use of the neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. *Vet Anaesth Analg*, v. 39, n. 2, p. 201-205, 2012.
- ANDERSON, J. A. Reversal agents in sedation and anesthesia: A review. *Anesth Progr*, v. 35, n. 2, p. 43-47, 1988.
- BARNHART, M. D.; HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular and intravenous administration in dogs. *Am J Vet Res*, v. 61, n. 1, p. 24-28, 2000.
- BECERRA, L.; HARTER, K.; GONZALEZ, R. G. et al. Functional magnetic resonance imaging measures of the effects of morphine on central nervous system circuitry in opioid-naïve healthy volunteers. *Anesth Analg*, v. 103, n. 1, p. 208-216, 2006.
- BENCHAOUI, H. A.; COX, S. R.; SCHNEIDER, R. P. et al. The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs. *J Vet Pharmacol Therap*, v. 30, n. 4, p. 336-344, 2007.
- BLAKEMORE, P. R.; WHITE, J. D. Morphine, the Proteus of organic molecules. *Chem Commun*, n. 11, p. 1159-1168, 2002.
- BOAS, R. A.; VILLIGER, J. W. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br J Anaesth*, v. 57, n. 2, p. 192-196, 1985.
- BONICA, J. J. The need of a taxonomy. *Pain*, v. 6, n. 3, p. 247-252, 1979.
- BOSCAN, P.; MONNET, E.; KHURSHEED, M. et al. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. *Am J Vet Res*, v. 72, n. 12, p. 1576-1579, 2011.
- BORMS S. F.; ENGELEN, S. L.; HIMPE, D. G. et al. Bair hugger forced-air warming maintains normothermia more effectively than thermo-lite insulation. *J Clin Anesth*, v. 6, n. 4, p. 303-307, 1994.
- BOSTRÖM, I. M.; NYMAN, G. C.; LORD, P. E. et al. Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. *Am J Vet Res*, v. 63, n. 5, p. 712-721, 2002.
- BROWN, E. N.; LYDIC, R.; SCHIFF, N. D. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*, v. 363, n. 27, p. 2638-2650, 2010.

- BROWN, E. N.; PURDON, P.L.; VAN DORT, C. J. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci*, v. 34, p. 601–628, 2011.
- BROWN, E. N.; PAVONE, K. J.; NARANJO, M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesth Analg*, v. 127, n. 5, p. 1246-1258, 2018.
- BUDSBERG, S. C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. (Ed.). *Handbook of Veterinary Pain Management*. 3. ed. Saint Louis: Elsevier, 2015. p. 142-160.
- CARR, F. B.; ZACHARIOU, V. Nociception and pain: lessons from optogenetics. *Front Behav Neurosci*, v. 8, p. 69, 2014.
- CHARLTON, J. E. Opioids: core curriculum for professional education in pain. *Seattle: IASP Press*, p. 63-70, 2005. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/FreeBooks?navItemNumber=677>>. Acesso em: 18 fev. 2019.
- CLARKE, K. W. Desflurane and sevoflurane. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v. 29, n. 3, p. 793-810, 1999.
- CORDERO, E. M, INQUIMBERT, P.; SCHLICHTER, R. et al. Neuronal networks and nociceptive processing in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuroscience*, v. 338, n. 3, p. 230-247, 2016.
- CORRÊA, J. M. X.; SOARES, P. C. L. R.; NIELLA, R. V. et al. Evaluation of the antinociceptive effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Medicine International*, v. 1, p. 1-7, 2019.
- DAVIES, N. M.; SKJODT, N. M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Clin Pharmacokinet*, v. 36, n. 2. p. 115–126, 1999.
- DE LA PUENTE-REDONDO, V.; SIEDEK, E. M.; BENCHAOUI, H. A. et al. The anti-emetic efficacy of maropitant (Cerenia TM) in the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of underlying clinical aetiologies in canine patients in Europe. *J Small Anim Pract*, v. 48, n. 2, p. 93–98, 2007.
- DIEMUNSCH, P. GRE´LOT, L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs*, v. 60, n. 3, p. 533–546, 2000.
- DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. *Can Vet J*, v. 36, n. 3, p. 181-183, 1995.
- EPSTEIN, M.; RODAN, I.; GRIFFENHAGEN, G. et al. 2015 AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, v. 2, n. 51, p. 67-84, 2015.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Epar summary for the public: Cerenia*. 2015. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cerenia-epar-summary-public_en.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2019.
- FRANK, S. M.; FLEISHER, L. A.; BRESLOW, M. J. et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA*, v. 277, p. 1.127 – 1.134, 1997.

- FREYE, E.; SCHNIZLER, M.; SCHENK, G. Opioid-induced respiratory depression and analgesia may be mediated by different subreceptors. *Pharm Res*, v. 8, n. 2, p. 196–199, 1991.
- FUKUI, S.; OOHAMA, N.; TAMURA, J. et al. Interaction between maropitant and carprofen on sparing of the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC BAR) of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci*, v. 79, n. 3, p. 502–508, 2017.
- GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H. Opioid analgesics. In: HARMAN, J. G; LIMBIRD, L. E.; GOODMAN GILMAN, A. (Ed.) *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 569–619.
- HARRIS, C. E.; MURRAY, A. M.; ANDERSON, J. M. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia*, v. 43, (Suppl), p. 32–36, 1988.
- HILL, R. NK1 (substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans? *Trends Pharmacol Sci*, v. 21, n. 7, p. 244–246, 2000.
- HERT, S.; MOERMAN, A. Sevoflurane. *F1000Research*, v. 4, n. 626, p.1-8, 2015.
- JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, v. 413, n. 6852, p. 203–210, 2001.
- KHARASH, E. D.; KAROL, M. D.; LANNI, C. et al. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology*, v. 82, n.6, p. 1369–1378, 1995.
- KILPATRICK, G. J.; SMITH, T.W. Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms. *Med Res Rev*, v. 25, n. 5, p. 521–544, 2005.
- KOBAYASHI, M.; HORINUKI, E. Neural Mechanisms of Nociception during Orthodontic Treatment. *J Oral Sci*, v. 59, n. 2, p. 167-171, 2017.
- KRAUS, B. L. H. Spotlight on the perioperative use of maropitant citrate. *Vet Med (Auckl)*, v. 8, p. 41-51, 2017.
- KUKANICH, B.; BIDGOOD, T.; KNESEL, O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg*, v. 39, n. 1, p. 69–90, 2012.
- LAKE, A. P. J. Balanced anaesthesia 2005: avoiding the transition from acute to chronic pain. *South Afr J Anaesth Analg*, v. 11, n. 1, p. 14–18, 2005.
- LASCELLES, B. D.; KING, S.; ROE, S. et al. Expression and activity of COX-1 and 2 and 5 LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. *J Orthop Res*, v. 27, n. 9, p. 1204–1208, 2009.
- LEMKE, K. A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; KURT, A. G. (Ed.). *Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4. ed. São Paulo: Roca, 2014. p. 203-241.

- LYNN, B. The fibre composition of cutaneous nerves and the classification and response properties of cutaneous afferents, with particular reference to nociception. *Pain Rev*, v. 1, p. 172–183, 1994.
- MACPHAIL, C. M.; LAPPIN, M. R.; MEYER, D. J. et al. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc*, v. 15, n. 212(12), p. 1895–1901, 1998.
- MANSA, S.; PALME R, E.; GRØNDAHL, C. et al. Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. *Vet Rec*, v. 160, n. 13, p. 427–430, 2007.
- MARQUEZ, M.; BOSCAN, P.; WEIR, H. et al. Comparison of NK-1 receptor antagonist (maropitant) to morphine as a pre-anaesthetic agent for canine ovariohysterectomy. *Plos One*, v. 10, n. 10, p. 1-10, 2015.
- MATTIA, C.; COLUZZI, F. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anesthesiol*, v. 71, n. 7-8, p. 461–470, 2005.
- MCNICOL, E.; HOROWICZ-MEHLER, N.; FISK, R. A. et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*, v. 4, n. 5, p. 231–256, 2003.
- MOLONY, V; KENT, A. Comments on Anand and Craig (Letters to the Editor). *Pain*, v. 70, p. 293, 1997.
- MONTEIRO-STEAGALL, B. P.; STEAGALL, P. V.; LASCELLES, B. D. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *J Vet Intern Med*, v. 27, n. 5, p. 1011–1019, 2013.
- MORGAN, D. W. T.; LEGGE, K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet Rec*, v. 124, n. 2, p. 31, 1989.
- MULIER, J. Opioid free general anesthesia: a paradigm shift? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, v. 64, n. 8, p. 427–430, 2017.
- MWANGI, W. E.; MOGOA, E. M.; MWANGI, J. N. et al. A systematic review of analgesia practices in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet World*, v. 11, n. 12, p. 1725-1735, 2018.
- MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E.; SKARDA, R. T.; BEDNARSKI, R. M. (Ed.) *Manual de Anestesia Veterinária*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.
- MUIR III, W. W. Pain and Stress. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. (Ed.) *Handbook of Veterinary Pain Management*. 3. ed. Saint Louis: Elsevier, 2015. p. 42-60.
- NIYOM, S.; BOSCAN, P.; TWEDT, D. C. et al. Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. *Vet Anaesth Analg*, v. 40, n. 4, p. 425-431, 2013.
- PARTE-PÉREZ, L. Monitoreo de la temperatura durante la anestesia. Es realmente necesario? *Rev Cubana Pediatr*, v. 75, n. 1, 2003.

- PATHAN, H.; WILLIAMS, J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*, n. 6, v. 1, p. 11-16, 2012.
- PATEL, S. S.; GOA, K. L. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*, v. 51, n. 4, p. 658–700, 1996.
- POSNER, L. P.; BURNS, P. Sedative agents: tranquilizers, alpha-2 agonists and related agents. (Ed.). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Wiley-Blackwell, 2009. p. 337-380.
- POSSO, I. P.; ASHMAWI, H. A. Princípios gerais do tratamento da dor. In: DENISE, F. (Ed.) *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 47-57.
- R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019. Disponível em : <<https://www.R-project.org/>>.
- RALSTON, A. C.; WEBB, R. K.; RUNCIMAN, W. B. Potential errors in pulse oximetry III: Effects of interference, dyes, dyshaemoglobins and other pigments. *Anaesthesia*, v. 46, n. 4, p. 291-295, 1991.
- REID, J.; NOLAN, A. M.; HUGHES, J. M. L. et al. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Anim Welf*, v. 16, n. S, p. 97-104, 2007.
- REID, J.; SCOTT, M.; NOLAN, A. et al. Pain assessment in animals. *In Practice*, v. 35, n. 2, p. 51–56, 2013.
- RODRÍGUEZ, F.; LLINÁS, M. T.; GONZÁLEZ, J. D. et al. Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake. *Hypertension*, v. 36, n. 2, p. 276–281, 2000.
- SAHINOVIC, M. M.; STRUYS, M. M. R. F.; ABSALOM, A. R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet*, v. 57, n. 12, p. 1539-1558, 2018.
- SAKURADA, T.; KATSUMATA, K.; YOGO, H. et al. The neurokinin-1 receptor antagonist, sendide, exhibits antinociceptive activity in the formalin test. *Pain*, v. 60, n. 2, p. 175–80, 1995.
- SANO, T.; NISHIMURA, R.; KANAZAWA, H. et al. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg*, v. 33, n. 4, p. 266–273, 2006.
- SHIRAIISHI, Y.; IKEDA, K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anaesth*, v. 2, n. 6, p. 381–386, 1990.
- SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*, v. 56, n. 3, p. 387–437, 2004.

- SMITH, L. J.; YU, J. K.; BJORLING, D. E. et al. Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazina, on preanesthetic sedation, physiologic values, and histamine release in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, v. 218, n. 7, p. 1101-1105, 2001.
- SORKIN, L.S. Basic Pharmacology and Physiology of Acute Pain Processing. *Anesthesiol Clin North America*, v. 15, n. 2, p. 235-250, 1997.
- SWALLOW, A.; RIOJA, E.; ELMER, T. et al. The effect of maropitant on intraoperative isoflurane requirements and postoperative nausea and vomiting in dogs: a randomized clinical trial. *Vet Anaesth Analg*, v. 44, n. 4, p. 785-793, 2017.
- TACCA, M.; COLUCCI, R.; FORNAI, M. et al. Efficacy and tolerability of meloxicam, a COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Drug Invest*, v. 22, n. 12, p. 799-818, 2002.
- VEINANTE, P.; YALCIN, I.; BARROT, M. The amygdala between sensation and affect: a role in pain. *J Mol Psychiatry*, v. 1, n. 1, p. 9, 2013.
- VENG-PEDERSEN, P.; WILHELM, J. A.; ZAKSZEWSKI, T. B. et al. Duration of opioid antagonism by nalmefene and naloxone in the dog: an integrated pharmacokinetic/pharmacodynamics comparison. *J Pharm Sci*, v. 84, n. 9, p. 1001- 1106, 1995.
- WALDHOER, M.; BARTLETT, S. E.; WHISTLER, J. L. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*, v. 73, p. 953–990, 2004.
- WALLIN, R. F.; REGAN, B. M.; NAPOLI, M. D. et al. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg*, v. 54, n. 6, p. 758–766, 1995.
- WANG, Y. H.; SUN, J. F.; TAO, Y. M. et al. The role of kappa-opioid receptor activation in mediating antinociception and addiction. *Acta Pharmacol Sin*, v. 31, n. 9, p. 1065–1070, 2010.
- WIESE, A. J. Assessing Pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. (Ed.). *Handbook of Veterinary Pain Management*. 3. Ed. Saint Louis: Elsevier, 2015. P. 67-97.
- WIESE, A. J.; YAKSH, T. L. Nociception and pain mechanisms. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. (Ed.). *Handbook of Veterinary Pain Management*. 3. Ed. Saint Louis: Elsevier, 2015. P. 10-41.
- WOOLF, C. J. What is this thing called pain? *J Clin Invest*, v. 120, n. 11, p. 3742–3744, 2010.
- WOOTEN, J. G.; BLIKSLAGER, A. T.; RYAN, K. A. et al. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res*, v. 69, n. 4, p. 457–464, 2008.
- ZORAN, D. L.; RIEDESEL, D. H.; DYER, D. C. Pharmacokinetics of propofol in mixed breed dogs and greyhounds. *Am J Vet Res*, v. 54, n. 5, p. 755, 1993.

9. ANEXOS

Quadro 1. Características das cadelas oriundas de ONGs de proteção animal, encaminhadas para fazerem parte de um projeto de castração da UFMG que visa o controle populacional e que foram utilizadas nesse estudo.

Grupo	Animal	Raça	Idade Aproximada (anos)	Peso (kg)	Sexo
1	Inezita	SRD	3 anos	14 kg	Fêmea
1	Rogéria	SRD	2 anos	12,3 kg	Fêmea
1	Meg	SRD	2 anos	20 kg	Fêmea
1	Shade	SRD	4 anos	20 kg	Fêmea
1	Mel	SRD	4 anos	11,8 kg	Fêmea
1	Pandora	SRD	3 anos	11,1 kg	Fêmea
1	Estrela	SRD	4 anos	16 kg	Fêmea
1	Verinha	SRD	1 ano	8,2 kg	Fêmea
1	Belinha	SRD	5 anos	11,4 kg	Fêmea
2	Penélope	SRD	2 anos	16 kg	Fêmea
2	Caramelinha	SRD	1 ano	5,2 kg	Fêmea
2	Wendy	SRD	5 anos	4,4 kg	Fêmea
2	Maya	SRD	4 anos	10 kg	Fêmea
2	Natasha	SRD	6 anos	14,5 kg	Fêmea
2	Lulu	SRD	3 anos	17,3 kg	Fêmea
2	Meg	SRD	3 anos	10,4 kg	Fêmea
2	Laila	SRD	2 anos	14,2 kg	Fêmea
2	Branquinha	SRD	5 anos	15 kg	Fêmea
3	Mel	SRD	5 anos	13,5 kg	Fêmea
3	Luna	SRD	1 ano	11,5 kg	Fêmea
3	Chica	SRD	1 ano	14,2 kg	Fêmea
3	Jade	SRD	4 anos	10,1 kg	Fêmea
3	Clara	SRD	2 anos	14,5 kg	Fêmea
3	Dama	SRD	6 anos	9 kg	Fêmea
3	Menina	SRD	4 anos	11,3 kg	Fêmea
3	Anita	SRD	6 anos	14,4 kg	Fêmea
3	Crispina	SRD	1 ano	8,3 kg	Fêmea
4	Tilzinha	Poodle	1,5 anos	7,5 kg	Fêmea
4	Suzi	SRD	1 ano	9,5 kg	Fêmea
4	Yara	SRD	3 anos	13 kg	Fêmea
4	Linda Liz	SRD	1 ano	19 kg	Fêmea
4	Pretinha	SRD	2 anos	13,4 kg	Fêmea
4	Menina	SRD	5 anos	13,7 kg	Fêmea
4	Flora	SRD	3 anos	24 kg	Fêmea
4	Sofia	SRD	3 anos	5,5 kg	Fêmea
4	Aurora	SRD	2 anos	6,1 kg	Fêmea
5	Shakira	SRD	1 ano	11 kg	Fêmea
5	Duda	SRD	6 anos	6,75 kg	Fêmea
5	Kira	SRD	3 anos	15,7 kg	Fêmea
5	Gaia	SRD	2 anos	14 kg	Fêmea
5	Alice	SRD	4 anos	7,3 kg	Fêmea
5	Brida	SRD	4 anos	11,3 kg	Fêmea
5	Bela	SRD	1,5 anos	13,4 kg	Fêmea
5	Lilica	SRD	2 anos	7,6 kg	Fêmea
5	Menininha	SRD	3 anos	7,5 kg	Fêmea

Quadro 2. Forma abreviada da Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG).

A. Observe o cão no canil, ele está?			
I. Quietos	0	II. Ignorando a ferida ou a área dolorida	0
I. Chorando ou choramingando	1	II. Olhando a ferida ou a área dolorida	1
I. Gemendo	2	II. Lambendo a ferida ou a área dolorida	2
I. Gritando	3	II. Esfregando a ferida ou a área dolorida	3
		II. Mordendo a ferida ou a área dolorida	4
B. Coloque a guia no cão e saia do canil com ele, o cão levanta e/ou anda como?			
III. Normal	0		
III. Claudica	1		
III. Lentamente ou relutante	2		
III. Rígido	3		
II. Recusa-se a se mover	4		
C. Se ele tem uma ferida ou área dolorida, incluindo o abdome, aplique pressão suave 5 cm ao redor dessa área, como o cão respondeu?			
IV. Não fez nada	0		
IV. Ficou atento	1		
IV. Esquivou-se	2		
IV. Rosnou ou protegeu o local	3		
IV. Mordeu	4		
IV. Chorou	5		
D. No geral, o cão está?			
V. Feliz e contente ou feliz e saltitante	0	VI. Confortável	0
V. Quietos	1	VI. Inquieto	1
V. Indiferente ou irresponsivo ao meio	2	VI. Agitado	2
V. Nervoso ou ansioso ou receoso	3	VI. Corpo arqueado ou tenso	3
V. Deprimido ou irresponsivo à estimulação	4	VI. Rígido	4
Total (I+II+III+IV+V+VI)= _____			

Fonte: Adaptado de Reid et al., 2007.