

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**EFEITO PREEMPTIVO DA GABAPENTINA COMO ADJUVANTE  
NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA  
DE OVARIOHISTERECTOMIA EM CÃES**

Porto Alegre, 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**EFEITO PREEMPTIVO DA GABAPENTINA COMO ADJUVANTE  
NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA  
DE OVARIOHISTERECTOMIA EM CÃES**

**Pesquisador:** Giordano Cabral Gianotti

**Tese apresentada como requisito parcial  
para obtenção do grau de Doutor em Ci-  
ências Veterinárias na Área de Morfologia,  
Cirurgia e Patologia Animal.**

**Orientador:** Emerson Antonio Contesini

Porto Alegre

2014

### CIP - Catalogação na Publicação

Gianotti, Giordano Cabral

Efeito preemptivo da gabapentina como adjuvante na analgesia pós-operatória de ovariectomia em cães / Giordano Cabral Gianotti. -- 2014. 201 f.

Orientador: Emerson Antonio Contesini.  
Coorientador: Adriano Bonfim Carregaro.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. dor. 2. gabapentina. 3. tramadol. 4. firocoxibe. 5. cão. I. Contesini, Emerson Antonio, orient. II. Carregaro, Adriano Bonfim, coorient. III. Título.

Giordano Cabral Gianotti

EFEITO PREEMPTIVO DA GABAPENTINA COMO ADJUVANTE NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA EM CÃES

Aprovado em 28 de março de 2014

---

Emerson Antonio Contesini

Orientador e Presidente da Comissão

---

Aury Nunes de Moraes

Membro da Comissão

---

Carlos Afonso de Castro Beck

Membro da Comissão

---

Iraci Lucena da Silva Torres

Membro da Comissão

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e todos os profissionais que nela trabalham pela acolhida durante 18 anos da minha vida, não formando apenas um médico veterinário, mas também uma pessoa.

À Faculdade de Veterinária da UFRGS, junto com seus Professores, Técnicos-administrativos e Alunos, que oportunizaram minha formação profissional com seriedade e respeito no melhor curso do País.

Ao Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS e Pessoal Técnico-administrativo pelos ensinamentos e oportunidades de aprendizado.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Coordenação e Técnicos-administrativos, pelo auxílio e oportunidade de cursar a pós-graduação.

Às agências CAPES, CNPQ e FAPERGS pelas bolsas concedidas e fomento para execução do trabalho.

À Farmácia de Manipulação DROGAVET, Empresa AGROSUL-MERIAL, LABORATÓRIO PATHOS e Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias – LACVET - da UFRGS pela viabilização e auxílio na preparação da fase experimental do projeto.

Às Organizações acolhedoras de cães (Maribel, Sandra e Shana), que além da preocupação, cuidado e devoção extrema ao cuidado animal, combatendo o abandono, sofrimento e maus-tratos ao animal, possibilitaram a participação dos cães neste Projeto.

Aos Colegas Brunna Barni, Marcelo Mucillo, Silvana Vidor, Simone Scherer, Simone Bianchi, Wanessa Beheregaray pelo auxílio fundamental, sempre com seriedade e comprometimento.

Aos “ACIMA DO DEZ” alunos, estagiários, monitores e IC Amanda, Bob, Ghünter, Kairuan, Natália, Bruna, Fernanda, Tuani, Débora, Gabriel, Helena, Felipe, Joice, Gabriela e Ana Paula que fizeram questão e não mediram esforços para participar de um projeto sobre analgesia.

Aos Funcionários do Bloco Cirúrgico de Ensino e Pesquisa da Faculdade de Veterinária Alexandre, Elenize, Fábio, Loir e Marichel.

Aos Colegas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul pelo apoio pleno recebido.

A todos os familiares, colegas e amigos que participaram dessa trajetória.

Ao professor Emerson, orientador, amigo e conselheiro, por todas as oportunidades recebidas e ensinamentos. Obrigado.

Pai e Mãe: só vocês mesmo! Obrigado. Amo os dois.

À minha Família, com minha (super-esposa, colega, amiga, mãe, professora, dona-de casa, amante e sempre linda) Wanessa e meu Filho Inácio. Impossível sem os dois. Obrigado. Meu amor por vocês é infinito!



# **EFEITO PREEMPTIVO DA GABAPENTINA COMO ADJUVANTE NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA EM CÃES**

Autor: **Giordano Cabral Gianotti**

Orientador: **Prof. Dr. Emerson Antonio Contesini**

## **RESUMO**

O controle da dor pós-operatória em animais domésticos é uma preocupação crescente, pois é extremamente difícil de ser identificado e se mal diagnosticada e tratada leva ao sofrimento do animal, sendo assim há necessidade de estabelecimento de novas alternativas terapêuticas. A gabapentina é um fármaco anticonvulsivo que vem sendo utilizado efetivamente no tratamento de processos dolorosos neuropático-crônicos, sendo identificando uma tendência ao seu uso como adjuvante no controle da dor aguda pós-operatória. Neste trabalho foi avaliado o potencial da administração pré-operatória da gabapentina, isolada ou associada ao tramadol ou ao firocoxibe no controle da dor pós-operatória de cães em um estudo cego, randomizado, placebo-controlado. Foram avaliados 47 caninos, fêmeas, entre 10 e 15 kg, submetidos à ovariohisterectomia, divididos em três grupos: tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, gabapentina a  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ,  $n=15$ ), gabapentina-tramadol (TRAGABA, gabapentina a  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$  e tramadol a  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ,  $n=16$ ) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, gabapentina a  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$  e firocoxibe a  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ,  $n=16$ ). Os fármacos foram administrados por via oral, exatamente uma hora antes do início da incisão cirúrgica. A indução anestésica ocorreu com propofol e fentanil, e a manutenção com isoflurano. Após o término da cirurgia, os animais eram extubados para então iniciar as avaliações pós-operatórias. Os animais eram avaliados no período pré-operatório (BASE) e em nove momentos de pós-operatórios (em minutos): 30, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1440. Nas avaliações foi verificado pressões arteriais (sistólica, diastólica e média), frequência cardíaca, tempo de sedação e o escore (nível) de dor utilizando-se o formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow e a Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID). Os resgates eram realizados com escore de seis pontos na ECMD ou de 30 mm na EAVID com morfina  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ . No grupo PLAGABA foram resgatados 11/15 animais, que receberam um total de 16 resgates ao decorrer das avaliações e apresentando tempo até ao primeiro resgate (média  $\pm$  desvio padrão) de  $149 \pm 56$  minutos; no grupo TRAGABA foram resgatados 14/16 animais, que receberam um total de 24 resgates ao decorrer das avaliações e apresentando tempo até ao primeiro resgate (média  $\pm$  desvio padrão) de  $199 \pm 144$  minutos; o grupo FIROGABA foi resgatado 1/16 animais. Os escores de FIROGABA foram significativamente menores que os escores dos demais grupos do momento 180 até 720. O protocolo experimental se adequou à proposta da pesquisa, sem possíveis influências inerentes da execução do mesmo. A gabapentina isolada não foi eficaz, assim como a associação da mesma com o tramadol. O tramadol não se mostrou um fármaco analgésico adequado para o controle da dor pós-operatória nas condições propostas. O firocoxibe se mostrou um ótimo analgésico para o controle da dor pós-operatória e parece ter seu efeito potencializado pela gabapentina. A gabapentina contribui para a analgesia pós-operatória quando associado a um anti-inflamatório não-esteroide.

**Palavras-chave:** dor; gabapentina; tramadol; firocoxibe; cão; ovariohisterectomia.

## **PREEMPTIVE EFFECTS OF ADJUNCT GABAPENTIN ON POSTOPERATIVE OVARIOHYSTERECTOMY ANALGESIA IN DOGS**

*Author: Giordano Cabral Gianotti*

*Advisor: Prof. Dr. Emerson Antonio Contesini*

### **ABSTRACT**

*The control of postoperative pain in domestic animals is now a preoccupation, because it is extremely difficult to identify and poorly diagnosed, leading to animal suffering. In this way the crescents demand for establishing new therapeutic alternatives to control the pain. Gabapentin is an anticonvulsant drug that has been used effectively in the treatment of neuropathic or chronic pain process, and could be trend used as an adjuvant in the management of acute postoperative pain. This study will evaluate the potential of preoperative gabapentin administration isolated, associated with tramadol or firocoxibe in controlling postoperative pain in dogs. This is a blind, randomized, placebo- controlled study. Forty seven females canines weighing between 10 and 15kg were submitted to ovariohysterectomy. The animals were divided into 3 groups: the treated with gabapentin and placebo (PLAGABA , gabapentin  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ,  $n = 15$ ), gabapentin and tramadol (TRAGABA , gabapentin  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$  and  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  tramadol,  $n = 16$ ) or gabapentin and firocoxibe (FIROGABA, gabapentin  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$  and  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  firocoxibe,  $n = 16$ ). The drugs were administered orally exactly one hour before the surgical incision. The anesthesia procedure was induced with propofol and fentanyl and maintained with isoflurane. After completed surgery procedure, animals were extubated and the postoperative evaluations were initiated. The animals were evaluated at preoperative period (BASE) and at nine moments of postoperative (in minutes): 30, 60, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1440. During all moments of evaluations were checked - arterial pressures (systolic, diastolic and the mean), heart rate, time sedation and pain score (level). The Short Form Glasgow Composite Pain Scale (CMPS-SF) and a Dynamic Interactive Visual Analogue Scale (DIVAS) was used to pain evaluation. Morphine  $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$  was administrated as rescue analgesic when the scale resulted at six points score in CMPS-SF or 30 mm in DIVAS. In the group PLAGABA 11/15 animals were rescued receiving a total of 16 rescues and the time to the first one (mean  $\pm$  standard deviation ) was  $149 \pm 56$  minutes. The TRAGABA group 14/16 animals were rescued receiving a total of 24 rescues and the time to the first one was  $199 \pm 144$  minutes. FIROGABA group only 1/16 animals were rescued. FIROGABA scores were significantly lower than the others groups at the time 180 to 720. The experimental protocol was appropriated to this study proposal without influences during execution. The gabapentin alone was not effective as well as the combination with tramadol. For postoperative pain control tramadol was not suitable by methodology proposed in this study. The firocoxibe was a great analgesic for postoperative pain control and its effects seems to be enhanced by gabapentin. Gabapentin contributes to postoperative analgesia when associated with NSAID.*

**Keywords:** *pain; gabapentin; tramadol; firocoxib; dog; ovariohysterectomy.*



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Delineamento do experimento: Esquema da organização e coleta de dados dos tratamentos aplicados para a avaliação da ação preemptiva da gabapentina como adjuvante na analgesia pós-operatória em cães..... **52**
- Figura 2** Média e desvio padrão (geral e por grupos) da dose ( $\text{mg/kg}^{-1}$ ) de propofol utilizada para indução anestésica de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **65**
- Figura 3** Média e desvio padrão tempo de período transanestésico de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **66**
- Figura 4** Diagrama de caixa dos períodos pré e transoperatório de concentração de isoflurano (V%) fornecido ao paciente e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **67**
- Figura 5** Distribuição do número de procedimentos operatórios realizados por cada cirurgião (total e por grupos) nos caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **68**
- Figura 6** Diagrama de caixa do tempo operatório dos grupos no transoperatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **69**
- Figura 7** Diagrama de caixa do tamanho da incisão cirúrgica nos grupos no transoperatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **69**
- Figura 8** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e trans- de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **71**
- Figura 9** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e transoperatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **72**
- Figura 10** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) nos períodos pré e transoperatório de tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **74**

- Figura 11** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) nos períodos pré e transoperatório de saturação de oxigênio em hemoglobina (%) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).... **75**
- Figura 12** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) nos períodos pré e transoperatório de pressão arterial média (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **78**
- Figura 13** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) nos períodos pré e transoperatório de temperatura esofágica ( $^{\circ}$ C) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **80**
- Figura 14** Média e desvio padrão do tempo em que os pacientes permaneceram sedados\*\* (escala de sedação, adaptada de Lascelles et al. [1994]) no pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **81**
- Figura 15** Diagrama de caixa dos períodos pré e pós-operatório de escore de dor avaliado no formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD – em pontos) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **85**
- Figura 16** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e pós-operatório de escore de dor avaliado na escala analógica visual interativa e dinâmica (EAVID – em milímetros) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **91**
- Figura 17** Número total de animais resgatados com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **93**
- Figura 18** Número total resgates com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **94**
- Figura 19** Número total de animais e respectivos número total de resgates com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **95**
- Figura 20** Número total de animais (total geral e total por grupos) e respectivos momentos de primeiro resgate com morfina nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **96**

- Figura 21** Diagrama de caixa do tempo para efetivar o primeiro resgate de pacientes, seus respectivos grupos, no pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **97**
- Figura 22** Distribuição da proporção de animais que não necessitaram resgate analgésico com morfina no decorrer do tempo segundo modelo de curva de sobrevivência Kaplan–Meier de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **98**
- Figura 23** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) do período pré e pós-operatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **101**
- Figura 24** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial sistólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **104**
- Figura 25** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial diastólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **107**
- Figura 26** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial média (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **110**
- Figura 27** Distribuição por grupos do número de cirurgias realizadas pelo cirurgião 1 e pelo cirurgião 2, respectivos animais que foram resgatados no pós-operatório com morfina de caninos submetidos à ovariectomia, tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **113**
- Figura 28** Média e desvio padrão do tamanho da incisão cirúrgica de pacientes no geral e em seus respectivos grupos quando resgatados ou não resgatados com morfina no pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **114**
- Figura 29** Média e desvio padrão do tempo operatório de pacientes no geral e em seus respectivos grupos quando resgatados ou não resgatados com morfina no pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **115**
- Figura 30** Distribuição por números de resgates pós-operatórios recebidos e seus respectivos tempos operatórios de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **116**

n=16).....

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Média  $\pm$  desvio padrão, no período pré-operatório (BASE), de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), pressão artérias sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e respectivos grupos avaliados de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n = 15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n = 16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n = 16)..... **64**
- Tabela 2** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e transoperatório de concentração de isoflurano (V%) fornecido ao paciente e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **66**
- Tabela 3** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e transoperatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **69**
- Tabela 4** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e transoperatório de frequência respiratória (movimentos por minuto = mpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **72**
- Tabela 5** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **73**
- Tabela 6** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório saturação de oxigênio em hemoglobina (%) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **74**
- Tabela 7** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de pressão arterial sistólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **76**
- Tabela 8** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de pressão arterial diastólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **77**
- Tabela 9** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de pressão arterial média (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **78**

- Tabela 10** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de temperatura esofágica ( $^{\circ}$ C) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).....
- Tabela 11** Média  $\pm$  desvio padrão do tempo de sedação e distribuição [Número (N) e percentual (%)] de animais sedados por grupo-momento no período pós-operatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **82**
- Tabela 12** Mediana  $\pm$  máximo e mínimo de escore no formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD – em pontos) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) e respectivos momentos de avaliação do período pré e pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **83**
- Tabela 13** Mediana  $\pm$  máximo e mínimo de escore na categoria “resposta a palpção da ferida cirúrgica”\* no formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD – em pontos) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) e respectivos momentos de avaliação do período pré e pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **87**
- Tabela 14** Número de animais (N $^{\circ}$ ) e representatividade em porcentagem (%) em cada pontuação da categoria resposta à palpção da ferida cirúrgica do formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) nos dez momentos de avaliação período perioperatório (ovariectomia), de cadelas tratadas com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15) ou gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **88**
- Tabela 15** Média  $\pm$  desvio padrão de escore de dor avaliado na escala analógica visual interativa e dinâmica (EAVID – em milímetros) e respectivos momentos de avaliação do período pré e pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **90**
- Tabela 16** Número total de animais resgatados com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **92**
- Tabela 17** Número total resgates com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **94**
- Tabela 18** Número total de animais avaliados (total geral e total por grupos) e distribuição (%) por número de resgates com morfina recebidos (distribuição geral e total por grupos) nos momentos do **95**

período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).....

- Tabela 19** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e pós-operatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **100**
- Tabela 20** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial sistólica (mm e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratado ... período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **103**
- Tabela 21** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial diastólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **106**
- Tabela 22** Média  $\pm$  desvio padrão do período pré e pós-operatório de pressão arterial média (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **109**
- Tabela 23** Correlação entre pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e escalas composta de mensuração de dor (ECMD) e analógica visual interativa e dinâmica (EAVID) aplicadas sob avaliação dos períodos pré e pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)..... **112**

## ANEXO

As tabelas I a XXII são referentes aos “dados brutos” do experimento e estão alocadas da página 180 a 200, no ANEXO XI.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	OBJETIVOS.....	21
2.1	OBJETIVO GERAL.....	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
3.1	FISIOPATOLOGIA	DA 22
3.1.1	Nociceção e dor.....	23
3.1.1.1	<i>Transdução</i> .....	23
3.1.1.2	<i>Transmissão</i> .....	24
3.1.1.3	<i>Projeção</i> .....	24
3.1.1.4	<i>Percepção</i> .....	26
3.1.1.5	<i>Modulação</i> .....	26
3.1.2	Sensibilização periférica.....	25
3.1.3	Sensibilização central.....	28
3.1.4	Inibição descendente.....	20
3.1.5	Efeitos fisiológicos	da 31
3.2	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS.....	32
3.2.1	Firocoxibe.....	37
3.3	OPIOIDES.....	38
3.3.1	Tramadol.....	39
3.4	ANTICONVULSIVANTES ADJUVANTES NO TRATAMENTO DA DOR	DA 41
3.4.2	Gabapetina.....	42
3.5	RECONHECIMENTO E AVALIAÇÃO DA DOR AGUDA EM	EM 43
3.6	MODELO EXPERIMENTAL.....	45
4	MATERIAL E MÉTODO.....	47
4.1	CONSIDERAÇÕES LEGAIS.....	47
4.2	LOCAL DE EXECUÇÃO DO PROJETO	47
4.3	ANIMAIS EXPERIMENTAIS.....	47
4.3.1	Critérios de inclusão	de inclu- 47



4.4	ALOCAÇÃO DOS ANIMAIS.....	48
4.5	EQUIPE DE TRABALHO.....	49
4.6	PREPARO DOS FÁRMACOS.....	50
4.7	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL .....	50
4.8	GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	51
4.9	PERÍODO OPERATÓRIO PRÉ-	52
4.9.1	Adaptação (48 horas antes da cirurgia).....	52
4.9.2	Jejum alimentar e hídrico.....	52
4.9.3	Período pré-operatório (uma hora antes da cirurgia).....	53
4.10	PERÍODO TRANSOPERATÓRIO.....	53
4.10.1	Procedimento anestésico.....	53
4.10.2	Procedimento cirúrgico.....	54
4.10.3	Avaliações e monitoração.....	55
4.11	PERÍODO OPERATÓRIO PÓS-	56
4.11.1	Determinação do estado mental e seda-	57
4.11.2	Avaliação da dor pós-	57
4.11.2.1	Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow – Formulário cur-	58
4.11.2.2	Escala analógica visual interativa e dinâmica	60
4.11.3	Analgesia de resga-	60
4.11.4	Avaliação dos parâmetros fisiológicos	61
4.11.5	Defecação e mic-	61
4.11.6	Apetite.....	62
4.11.7	Êmese.....	62
4.11.8	Sialorreia.....	62
4.12	TÉRMINO DAS AVALIAÇÕES.....	62
4.13	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	63
5.	RESULTADOS.....	64
5.1	ANIMAIS EXPERIMENTAIS.....	64
5.2	PROCEDIMENTO ANESTSICO.....	65
5.3	PROCEDIMENTO CIRÚGICO.....	65

5.4	AVALIAÇÃO TRANSANESTÉSICA.....	70
5.4.1	Eletrocardiograma.....	70
5.4.2	Frequência cardíaca.....	70
5.4.3	Frequência respiratória.....	71
5.4.4	Tensão de dióxido de carbono ao final da expiração.....	73
5.4.5	Saturação de oxigênio em hemoglobi- na	74
5.4.6	Pressão arterial sistólica.....	75
5.4.7	Pressão arterial diastólica.....	76
5.4.8	Pressão arterial mé- dia	77
5.4.9	Temperatura esofágica.....	79
5.4.10	Resgates com fenta- nil	80
5.5	AVALIAÇÃO PÓS-OPERATRIA.....	81
5.5.1	Avaliação do tempo de sedação.....	81
5.5.2	Avaliação da	83
5.5.2.1	<i>Formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow.....</i>	83
5.5.2.1.1	<u>Avaliação da resposta à palpação da ferida cirúrgica pela ECMD.....</u>	86
5.5.2.2	<i>Escala analógica visual interativa e dinâmica.....</i>	89
5.5.3	Avaliação de resgate analgési- co	92
5.5.3.1	<i>Sobrevida da população em relação a indivíduos não necessitaram resgates (curva de Kaplan</i>	98
5.5.4	Variáveis fisiológicas.....	99
5.5.4.1	<i>Frequência cardíaca.....</i>	99
5.5.4.2	<i>Pressão arterial sistóli-</i>	102
5.5.4.3	<i>Pressão arterial diastólica.....</i>	105
5.5.4.4	<i>Pressão arterial média.....</i>	108
5.5.5	Avaliação defecação/micção.....	111
5.5.6	Avaliação apetite.....	111
5.5.7	Avaliação ême-	111
5.5.8	Avaliação se reia	111
5.6	CORRELAÇÃO.....	112

5.6.1	Escalas de avaliação de dor e variáveis fisiológicas.....	112
5.6.2	Tempo de anestesia <i>versus</i> tempo de sedção.....	113
5.6.3	Cirurgião <i>versus</i> animais resgatados.....	113
5.6.4	Incisão cirúrgica <i>versus</i> animais resgatdos.....	114
5.6.5	Suplementação transanestésica de fentanil <i>versus</i> animais resgatados	114
5.6.6	Tempo de cirurgia <i>versus</i> animais resgatdos.....	115
5.6.7	Tempo de cirurgia versus número de resgates analgésicos por animal..	116
6	DISCUSSÃO.....	117
7	CONCLUÇÃO.....	151
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	152
	ANEXO I.....	170
	ANEXO II.....	170
	ANEXO III.....	171
	ANEXO IV.....	172
	ANEXO V.....	173
	ANEXO VI.....	174
	ANEXO VII.....	175
	ANEXO VIII.....	176
	ANEXO IX.....	177
	ANEXO X.....	179
	ANEXO.....	180

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente em medicina veterinária a identificação e o tratamento da dor é uma preocupação recorrente sob aspecto ético, clínico e científico. Com caninos domésticos, bem mais próximos e integrados socialmente, há uma maior preocupação, mas as dificuldades estão no reconhecimento, estabelecimento de terapia adequada e preparo dos profissionais habilitados a indicar o tratamento.

Apesar disso, ainda existem resistências em relação à forma de pensar o tratamento da dor dos animais domésticos. Animais, de uma maneira geral, têm uma atividade comportamental distinta de humanos e apresentam capacidade de mascarar a sensação dolorosa por instinto de sobrevivência. Acresce-se a isto que, quando se trabalha com um número grande de indivíduos – produção de alimentos ou pesquisa –, muitas vezes tratadores envolvidos parecem esquecer que eles são suscetíveis à dor e passam a negligenciá-la. Esse pensamento acaba por condenar o animal ao sofrimento.

Semelhanças anatômicas, associadas a variáveis fisiológicas e comportamentais, indicam que os animais são vulneráveis a sentir dor, sofrem e reagem às suas consequências de forma semelhante aos seres humanos. Sob aspectos comportamentais, a dor em cães altera a interação social (humor, agressividade), reduz consumo de alimento e a locomoção. Sistemicamente ocorre alterações em nível de SNC simpático, metabólicas, alterações cardiovasculares, respiratórias, imunossupressão e mudanças neuronais que compõem aspectos patológicos da dor.

Em medicina veterinária existem escassos relatos em relação a utilização de gabapentina no combate a processos dolorosos; sua indicação basicamente ocorreu em tratamentos de dores neuropáticas e crônicas, mesmo assim, sem doses e frequência de administração bem estabelecidas. Em processos dolorosos agudos, sua eficácia analgésica é apenas comprovada em experimentos com animais de laboratório, o que torna relevante a pesquisa envolvendo o uso desse fármaco em clínica médica animal, tendo em vista que ele apresenta um potencial interessante.

Durante a realização da cirurgia de ovariectomia em cães e gatos uma das maiores preocupações está em realizar o procedimento de maneira prática (rápida) e segura para o animal. Salientando que os procedimentos desse tipo são bastante invasivos, já que a abordagem e exposição da cavidade abdominal são amplas e envolve manipulação intensa de vísceras, alta possibilidade de contaminação, de instalação de in-

tenso processo inflamatório e excisão de considerável quantidade de tecido visceral. Obviamente que a preocupação imediata envolve a recuperação do paciente, a cicatrização da ferida cirúrgica e o não sofrimento (dor) do animal no período pós-operatório. Com o animal já adaptado às novas circunstâncias e após a retirada dos pontos espera-se que o paciente já esteja livre de dores e de possíveis complicações. Esquecendo-se muitas vezes que o processo inflamatório intracavitário pode perdurar por semanas resultando em processos crônicos, principalmente dor, que pode passar despercebida pela capacidade dos animais em mascarar tais eventos.

A ação deletéria que o processo doloroso desencadeia no organismo dos animais pode ser minimizada por meio da ação farmacológica de diversos medicamentos. Apesar dos constantes esforços empregados em pesquisas na área de analgesia/controle da dor, ainda há diversas lacunas a ser preenchidas, como o uso de novos fármacos, a combinação dos já existentes, bem como a determinação da forma e do momento em que eles devem ser empregados. Nesse contexto, busca-se aperfeiçoar a prática analgésica em animais, em especial os de estimação.

Mesmo existindo técnicas efetivas e consagradas, ainda continuam a ser realizadas pesquisas a fim de melhorar o conforto de pacientes, principalmente em cirurgia. Durante o ato operatório, em procedimentos que não há dor prévia, o estímulo algico surge principalmente pela lesão tecidual que por meio do processo inflamatório dará início a sensibilização periférica e central e, se não tratada, se perpetuará no momento pós-operatório. O tratamento da dor não está simplesmente vinculado ao controle/supressão imediato da sensação dolorosa, mas também limitar ao máximo repercussões orgânicas deletérias e ampliar a efetividade farmacológica associada à redução de efeitos adversos causados por grande parte da classe dos analgésicos. Quando a abordagem do processo nociceptivo é ineficaz ele pode evoluir a um processo crônico que poderá, muitas vezes, acompanhar o paciente por toda a vida.

A gabapentina é um fármaco que sempre foi empregado para o tratamento de convulsões, mas, por possuir curta meia-vida de eliminação, caiu em desuso. Na atualidade, apesar de não se ter a exata compreensão de que seja sua atuação em processos dolorosos, tem sido clinicamente comprovada sua efetiva ação no tratamento de dores de origem neuropática e crônica, com seu uso difundido na terapêutica de pacientes caninos. Provavelmente, tem seu mecanismo de ação relacionado à modulação da dor por bloqueio aos canais de cálcio, supressão da liberação de glutamato e substância P, além de modular a atividade de receptores GABA. Estudos recentes tentam estabelecer se a

administração prévia da gabapentina a procedimentos operatórios geradores de neuropatias e dores crônicas tem a capacidade de fornecer qualidade analgésica e evitar a cronicização. Os resultados, em sua maioria em humanos, são controversos – muitas vezes em função de metodologias inadequadas e falta de dados concretos –, mas existe uma tendência a acreditar que a gabapentina possa interferir positivamente no tratamento. Há muitos relatos de maior conforto no pós-operatório, bem como redução do consumo de analgésicos nesse período.

Em um experimento desenvolvido por Wagner et al. (2010) foi avaliado o potencial da gabapentina como adjuvante na analgesia pós-operatória em cães submetidos à amputação de membros anteriores não tendo sido observada vantagem na utilização do fármaco. Na sua pesquisa foram empregadas escalas de dor e questionários repassados aos proprietários de cães no pós-operatório, que buscavam mensurar a eficácia analgésica do fármaco. Por não haver uma padronização nas avaliações (avaliadores) e na terapêutica de controle pós-operatório, o método utilizado pode ser questionado e considerado inadequado, afinal avaliar isoladamente a ação da gabapentina frente a diversos protocolos associados pode não ser confiável.

Um último estudo, proposto por Aghighi (2012), em que se utilizou a gabapentina nos períodos pré e pós-operatório em cães submetidos à cirurgia do disco intervertebral também não foram observadas vantagens no nível de dor. Apesar de esse estudo ter utilizado um método mais padronizado, com equipe treinada e empregado em ambiente hospitalar, avaliando justamente a capacidade do fármaco em reduzir níveis de dor pós-operatória, os níveis de escores para fins de resgates eram elevados para os padrões atuais. Concomitantemente à gabapentina ainda eram administrados corticosteroides, anti-inflamatórios não-esteroidais e dois agentes opioides, reduzindo o potencial do estudo em avaliar isoladamente o fármaco.

Nesta tese foi realizada a avaliação do efeito da administração pré-operatória de gabapentina como adjuvante na analgesia pós-operatória. Buscou-se efetivamente empregar um método “limpo”, padronizado em um estudo cego para minimizar ao máximo as interferências em um processo de dor inflamatória de origem somática e visceral. A técnica de ovariectomia já é consagrada e usada como modelo experimental em cães. Estes foram padronizados em sanidade, tamanho e porte; houve padronização da técnica operatória, houve treinamento da equipe, e do avaliador. Emprego de métodos de avaliação de dor estudados e treinados para aumentar a acurácia da avaliação.

Isoladamente, procurou-se comprovar que a administração oral da gabapentina no período pré-operatório iria fornecer qualidade analgésica pós-operatória aos pacientes tratados, o que é esperado, mas talvez não por tempo suficiente para todo o período experimental. Como parte de uma estratégia de analgesia multimodal, associou-se também a administração do tramadol e do firocoxibe avaliando a interferência nos escores de dor, na atividade e conforto pós-operatório. Nesse caso, é esperado o incremento da qualidade analgésica fornecida em relação à administração isolada dos fármacos; a administração de fármacos de diferentes mecanismos de ação, bloqueando e modulando de maneira mais efetiva a dor dos animais. Como complementação, procurou-se avaliar se as doses utilizadas foram adequadas e suas possíveis interferências no comportamento animal, sendo esperado que efeitos adversos sejam menos pronunciados, com mínimas alterações comportamentais.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o potencial do uso pré-operatório de gabapentina, isolada ou associada ao tramadol ou firocoxibe, para o controle da dor aguda pós-operatória em cães submetidos à ovariectomia.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar o impacto do emprego pré-operatório de gabapentina para o controle da dor pós-operatória em cães.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar isoladamente o efeito da gabapentina no controle da dor pós-operatória em cães.

Avaliar o efeito do emprego pré-operatório da gabapentina como adjuvante ao tramadol para o controle da dor pós-operatória em cães.

Avaliar efeito do emprego pré-operatório da gabapentina como adjuvante ao firocoxibe para o controle da dor pós-operatória em cães.

Avaliar o efeito do emprego pré-operatório do tramadol para o controle da dor pós-operatória em cães.

Avaliar o efeito do emprego pré-operatório do firocoxibe para o controle da dor pós-operatória em cães.

Avaliar a capacidade do modelo experimental empregado na avaliação da dor pós-operatória em cães.



### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. FISIOPATOLOGIA DA DOR

A dor aguda é um processo associado a estímulos nocivos potencialmente prejudiciais e a sensações desagradáveis de origem próxima definida, cuja principal função é a proteção (TEIXEIRA, 2009). A manifestação pode durar desde alguns segundos até meses conforme as características do evento promotor (WOOLF, 2004). O seu desenvolvimento pode ter características fisiológicas e patológicas.

A dor fisiológica é um sistema de alerta que auxilia na proteção do organismo contra danos nos tecidos por ameaças físicas, térmicas ou químicas (WOOLF e SALTER, 2000). Inicia por ativação de receptores (nociceptores) de alto limiar através de danos teciduais mínimos, sendo bem delimitada e transitória, acompanhada de reflexos protetores que limitarão o dano potencial da agressão (LAMONT et al., 2000).

Na dor clínica/patológica as sensações promovidas são mais desagradáveis e intensas, resultados de danos teciduais mais pronunciados. Processos inflamatórios (dor inflamatória, originária de trauma, cirurgia, infecção) e neuropatias (dor neuropática, originária de lesões em feixes nervosos centrais ou periféricos), associados ou não, são os principais eventos desencadeadores (DEMARCO e PASCOE, 2008). O processamento da sinalização nociva normalmente é aumentado e alterado, desencadeado pela hipersensibilização (diminuição do limiar nociceptivo) resultando em hiperalgesia (resposta aumentada a um estímulo doloroso) e alodinia (sensação dolorosa promovida por um estímulo não-nocivo) (MERSKEY E BOGDUK, 1994).

A dor clínica tem função biológica importante, pelo seu caráter protetivo e pela perda de função da área, auxiliando nos processos de recuperação (cicatrização) e limitando agravamento do dano, mas isso não deve ser tomado como evidência de que a dor é um meio aceitável de contenção ou que não deva ser tratada (DEMARCO e PASCOE, 2008). Muitos processos inflamatórios e neuropáticos exacerbados podem se tornar processos incuráveis, caracterizando doença, com significativo aumento das taxas morbidade/mortalidades vinculadas (PERKINS e KEHLET, 2000).

### 3.1.1. Nociceção e dor

A nociceção é a sensação de estímulos nocivos. Ela envolve a detecção e quantificação de transdução de estímulos nocivos, os processos envolvidos na modificação e transmissão dessa informação para o cérebro (transmissão, modulação, e projeção), e reconhecimento do estímulo. Quando ela passa a ser percebida (percepção) é classificada como dor. (CHAPMAN et al., 2001; CHAPMAN, 2005;). A nociceção é uma resposta a um estímulo físico e discriminativo em um receptor, nervo, ou área do cérebro – processo neurobiológico pelo qual o estímulo nocivo é codificado como impulso neural e enviado para o cérebro e interpretado em propriedades. A percepção é o processamento cognitivo e emocional da sensação em uma experiência subjetiva, dolorosa e desagradável (LAMONT et al., 2000).

#### 3.1.1.1. Transdução

Transdução é o processo de conversão de estímulos térmicos, mecânicos ou químicos nocivos em potencial de ação (PA). Os transdutores (nociceptores) são de alto limiar e ativados por estímulos químicos, térmicos ou mecânicos. Localizam-se no terminal distal dos neurônios aferentes primários (AP) sensoriais (fibras A-delta e C) e estão distribuídos em tecidos superficiais, profundos e vísceras (GOZZANI, 1997). Quando ativados, há influxo de íons, despolarizando a membrana neuronal e iniciando PA. A frequência dos PA é proporcional à intensidade e duração dos estímulos (VANDERAH, 2007).

A maioria dos nociceptores são polimodais, que fazem a transdução de estímulos táteis e nocivos, respondendo a uma variedade de estímulos. O nociceptores unimodais respondem somente a estímulos nocivos térmicos e mecânicos (TEIXEIRA, 2009). Ainda, existem os chamados nociceptores silenciosos (*silentes*), de alto limiar, ativados somente por uma lesão tecidual real (WOOLF e SALTER, 2000). O alto limiar desta terminação nervosa garante que, em circunstâncias normais, é relativamente insensível a qualquer estímulo. Após a liberação de mediadores inflamatórios, no entanto, o limiar é muito reduzido, e estes nociceptores anteriormente silenciosos são ativados por uma variedade de estímulos térmicos e mecânicos de baixa intensidade (VANDERAH, 2007). É provável que seja o mecanismo por meio do qual a inflamação produz hiperalgesia primária (LAMONT et al., 2002).

### 3.1.1.2. *Transmissão*

Transmissão é o processo pelo qual os AP (neurônios sensoriais de primeira ordem - NSPO) propagam o PA para a medula espinhal (ME). Esses neurônios nociceptivos se originam nos gânglios da raiz dorsal (GRD) e seus axônios terminam nas lâminas do corno dorsal da medula espinhal (CDME). Os principais neurônios nociceptivos periféricos são compostos de fibras A-delta ( $A_D$ ) e C (MARCHAND, 2008).

Fibras  $A_D$  apresentam tamanho intermediário, são mielinizadas e com velocidade de condução de  $10-30 \text{ m.s}^{-1}$ , responsáveis pela sensação rápida, puntiforme e localizada, em resposta aos estímulos térmicos e mecânicos. Fibras C, maioria das fibras nociceptivas periféricas, apresentam axônios não mielinizados, velocidade de condução lenta ( $0,5-2 \text{ m.s}^{-1}$ ), proferindo uma sensação demorada, difusa e mal localizada, respondendo a estímulos mecânicos, térmicos e químicos (em grande parte são polimodais) (MILLAN, 1999; MUIR, 2009). Também são encontradas fibras sensoriais A-beta ( $A_B$ ) responsáveis por transmitir estímulos mecânicos inócuos (toque e informações proprioceptivas) que em determinadas situações podem estar envolvidas na transmissão da dor. São mais espessas, mielinizadas e velocidades de condução rápida ( $30-100 \text{ m.s}^{-1}$ ) (WOOLF, 1991; MARCHAND, 2008). Toda a transmissão desses neurônios é regulada por potenciais de ação gerados por diferentes formas de canais de sódio voltagem-dependentes (NaV) (DEMARCO e PASCOE, 2008).

### 3.1.1.3. *Projeção*

Projeção é o processo de transmissão de informações através da ME para o cérebro (tronco cerebral, tálamo e projeções). O processo é iniciado com a sinapse dos NSPOs com os neurônios no CDME (lâminas da substância cinzenta). A conexão entre o NSPO com o neurônio sensorial de segunda ordem (NSSO) pode ser direta (monossináptica) ou indireta (polissináptica) através de interneurônios (DEMARCO e PASCOE, 2008; MUIR, 2009). Normalmente as conexões nociceptivas ascendentes ocorrem nas lâminas (L) mais superficiais do CDME ( $L_I$ ,  $L_{II}$  e  $L_V$ ). As fibras  $A_D$  predominantemente fazem sinapse com  $L_I$ ,  $L_{II}$  e  $L_V$ , as fibras C fazem sinapses predominantemente com a  $L_{II}$  e  $L_V$  e as fibras  $A_B$  predominantemente com a  $L_{II}$  e  $L_{IV}$  (ALMEIDA et al., 2004).

Nessas estruturas, as sinapses podem ocorrer em diferentes neurônios: neurônios próprio-espinhais, que se estendem a múltiplos seguimentos espinhais e estão relacionados com a resposta reflexa; subtipos de interneurônios, localizados principalmente

na L<sub>II</sub> (substância gelatinosa), responsáveis pela modulação da resposta excitatória e inibitória no CDME; neurônios de projeção, responsáveis pela transmissão rostral da informação até centros supraespinhais e centrais (BRONDANI, 2007). Os três componentes são interativos e são essenciais para o processamento de informação nociceptiva com geração de uma resposta organizada e apropriada (DEMARCO e PASCOE, 2008). Ainda existem os componentes ascendentes não nociceptivos que levam informações térmica e mecânica inócua a partir de fibras A<sub>D</sub> e A<sub>B</sub> (LAMONT et al., 2000).

Os neurônios de projeção são neurônios nociceptivos específicos (NNE) - concentrados principalmente na L<sub>I</sub> e estimulados por atividades mecânicas e térmicas oriundas das fibras A<sub>D</sub> e C polimodais de áreas topograficamente delimitadas – e neurônios dinâmicos de amplo espectro (NDAE) - predominam na L<sub>V</sub> e recebem as aferências das fibras A<sub>B</sub> (descargas inócuas de receptores de baixo limiar), fibras A<sub>D</sub> e C (informação nociceptiva) (MARCHAND, 2008). Os estímulos são mecânicos, térmicos, químicos proporcionalmente em maior quantidade que neurônios nociceptivos podem desencadear uma resposta nociceptiva mais agressiva (MUIR, 2009).

As projeções ascendentes dos neurônios ocorrem por setores da substância branca da ME até o troco cerebral, mesencéfalo e córtex. Grande parte dos NNE e NDAE projeta a informação nociceptiva às vias superiores contralateralmente pelo trato espinotalâmico (TET) (ALMEIDA et al., 2004). Um grupo de fibras do TET (paleoespinotalâmico) com distribuição mais central e densa faz projeções nos núcleos talâmicos mediais e outros campos receptivos, implicados nos componentes afetivo-emocionais da dor. Mais lateralmente, chegam aos núcleos talâmicos laterais um grupo de fibras o TET (neoespinotalâmico) que são menos pronunciadas e mais difusas, responsáveis pelos componentes discriminativos da dor (MACHADO, 2007). Outras aferências do TET fazem sinapses com o núcleo parabrâquial (responsável por desencadear respostas autonômicas à dor) e áreas mesencefálicas, medula oblonga e ponte, ativando vias inibitórias descendentes (MARCHAND, 2008)

Os tratos espinoreticular e espinomesencefálico são caminhos importantes na modulação descendente da dor. Envia projeções da L<sub>I</sub>, L<sub>V</sub>, L<sub>VII</sub> e L<sub>VIII</sub> para o sistema límbico fazendo fortes conexões com formação reticular (FR), substância cinzenta periaquedutal (SCP) (MUIR, 2009). Mais recentemente tem se estudado o papel do trato espinohipotálâmico e as respectivas lâminas que carregam suas projeções mediando respostas autonômicas e endócrinas à dor (DEMARCO e PASCOE, 2008).

#### 3.1.1.4. *Percepção*

Percepção é o processamento cognitivo e emocional da sensação dolorosa (MUIR, 2009). O sistema límbico (paleocórtex) é uma região complexa (amígdala, giro do cíngulo, hipocampo, hipotálamo e locus cerúleo) responsável por mediar componentes da dor: emoções, memória, estados de vigilância e alerta, medo e ansiedade e atividade do sistema simpático autônomo (VANDERAH, 2007). O tálamo recebe e processa grande parte a informação sensorial projetando para centros subcorticais e corticais. É fundamental para a percepção da dor (LAMONT et al., 2000). Núcleos laterais enviam aferências (neurônicas de terceira ordem) principalmente para o córtex somatossensorial primário e secundário (aspectos sensoriais discriminativos) e pré-frontal (aspecto afetivo-discriminativo). Núcleos ventroposterolaterais emitem projeções ao córtex cingulado e áreas cerebrais envolvidas nos aspectos afetivo-cognitivo da dor. Áreas dos núcleos basais envolvidas com a atenção e controle motor (MARCHAND, 2008; MUIR, 2009)

A transmissão do impulso para o córtex cerebral desempenha um papel vital na integração de percepção da dor. No córtex é que ocorre a integração, processamento e reconhecimento da informação nociva (TEIXEIRA, 2009). Nele são ativadas as regiões corticais somatossensoriais, insular anterior e cíngulo anterior (um componente do córtex límbico - associado), fornecendo evidências convincentes de que as regiões corticais estão envolvidas na recepção de impulsos nociceptivo (MUIR, 2009). Embora haja diferenças funcionais e estruturais entre espécies, parece claro que o córtex é capaz de modular tanto aspectos cognitivos e afetivos aversivos da sensação de dor e de mediar os padrões de comportamento cada vez mais complexos (LAMONT et al., 2000; DEMARCO e PASCOE).

#### 3.1.1.5. *Modulação*

Modulação é o processo pelo qual a informação nociceptiva é inibida ou aumentada (MUIR, 2009). Ela ocorre principalmente no CDME e nas regiões supraespinhais responsáveis pelas vias descendente que vão inibir ou facilitar a neurotransmissão (MARCHAND, 2008). Primitivamente, mecanismos pensados para fazer parte de momentos de fuga ou luta, os interneurônios, localizados em sua grande maioria na L<sub>II</sub> do CDME, são responsáveis por grande parte dessa resposta modulatória, já que fazem sinapses com fibras A<sub>D</sub> e C, modulando a liberação de neurotransmissores excitatórios na fenda sináptica (MARCHAND, 2008)

A resposta inibitória envolve regiões corticais e tálamo, substância cinzenta periaquedutal (SCP) Núcleos ventrais da Ponte e ME e o CDME (LAMONT, 2002). Apesar de ocorrer a modulação em nível central, as vias inibitórias descendentes são talvez as mais importantes vias na promoção da antinocicepção (BRONDANI, 2007). Os núcleos ventrais da ME recebem sinapses dos TET e TER e enviam projeções por meio do funículo dorsal até os interneurônios na ME (MUIR, 2009). Com ativação dos TET e TER as vias descendentes enviam sinais aos interneurônios que atuam sobre as fibras A<sub>D</sub> e C inibindo a liberação neurotransmissora, reduzindo a excitabilidade deste. A SCP influencia o CDME quase exclusivamente através das vias serotoninérgica e noradrenérgicas (HUDSPITH et al., 2006). É ativada pelas projeções nociceptivas da ME, tálamo e córtex e modula a nocicepção e utiliza as mesmas vias dos núcleos ventrais da ME para inibição no CDME (LAMONT, 2000).

### 3.1.2. Sensibilização periférica

A sensibilização periférica ocorre devido à liberação de neuropeptídeos dos terminais nervosos, bem como de aminas vasoativas dos tecidos danificados e células inflamatórias (HELLEBREKERS, 2002). A atuação desses mediadores nas terminações nociceptivas faz com que ocorra uma diminuição no limiar de resposta ao estímulo assim como uma potencialização de resposta a estímulos nocivos. Nociceptores (isso inclui os nociceptores *silentes*) de alto limiar passam a responder estimulação de baixa intensidade, gerando mais facilmente o PA (DEMARCO e PASCOE, 2008). Essa manifestação no local da lesão recebe a denominação de hiperalgesia primária (BRONDANI, 2007). A geração do PA por meio dos ascendentes primários dá início a manifestação clínica da dor e a sensibilização central no CDME (DEMARCO e PASCOE, 2008).

As quinases iniciam o processo de sensibilização fosforilando e ativando receptores, transdutores e NaV (MARCHAND, 2008). Os terminais periféricos das fibras nociceptivas aferentes liberam substância P, neurocinina A e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, que alteram a excitabilidade de fibras nervosas sensoriais e simpáticas, promovem vasodilatação, extravasamento de proteínas plasmáticas e recrutamento de células inflamatórias (LAMONT, 2008). Agentes quimiotáxicos fazem o recrutamento de células inflamatórias (linfócitos, macrófagos e monócitos) e plaquetas que contribuem com a liberação de outros mediadores como íons hidrogênio, norepinefrina, bradicinina, histamina, íons potássio, citocinas (interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6 e fator de ne-

crose tumoral), serotonina, fator de crescimento do nervo, óxido nítrico e produtos derivados do metabolismo do ácido araquidônico (as lipooxigenases e ciclooxigenases que darão origem aos leucotrienos e prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos) (BRODANI, 2007).

A mobilização dessas substâncias no meio inflamatório é chamada de “sopa sensibilizadora” (HELLEBREKERS, 2002). Ocorre então a atuação sobre as terminações nervosas (nociceptores) das fibras A<sub>D</sub> e C que têm seu limiar a resposta diminuído, bem como a potencialização da resposta a um determinado estímulo (MUIR, 2009). Nociceptores de uma subpopulação de aferentes primários (fibras C polimodais) não mielinizados que normalmente respondem a estímulos térmicos e mecânicos, quando expostos a intensamente à sopa sensibilizadora passam a responder intensamente a estímulos nocivos. Essas terminações são denominadas “nociceptores *silentes*” (LAMONT et al., 2000; OCHROCH et al., 2003).

### 3.1.3. Sensibilização central

Com a ativação dos aferentes primários e o desencadeamento da hiperalgesia primária, o processo de evolução da dor clínica, ascende ao corno dorsal da medula, alterando suas características: aumento de áreas de sensibilidade (aumento a resposta ao estímulo) em áreas vizinhas ao local da lesão (hiperalgesia secundária) e aparecimento de áreas que respondem a estímulos inócuos como se fossem dolorosos (alodinia) (DEMARCO e PASCOE, 2008; MUIR, 2009). São alterações resultantes de modificações dinâmicas na excitabilidade dos neurônios no CDME e seus receptores amplamente relacionados ao NDAE (MARCHAND, 2008).

O principal neurotransmissor excitatório liberado pelos terminais nociceptivos é o glutamato, o qual se liga preferencialmente a  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e N-metil-d-aspartato (NMDA) (canais iônicos ionotrópicos ligante-dependentes) (VANDERAH, 2007; LAMONT, 2008). Ativação do receptor AMPA produz potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSE) rápidos e transitórios (de 10 a 20 milissegundos) (WOOLF, 1991; BLEAKMAN et al., 2006). O glutamato geralmente é liberado por sinalização dos aferentes primários (inicialmente A<sub>D</sub>) e fazem a ativação dos receptores AMDA (com receptores também pré-sinápticos, como *feedback* negativo para mais liberação do GLU). Os PPSEs rápidos codificam o início, intensidade, duração e localização do estímulo nocivo (dor pungente – localizada, passageira e

afiada) relacionados à dor dita fisiológica. (MUIR e WOOLF, 2001; WOOLF e SALTER, 2000).

O bloqueio dos receptores NMDA ocorre por um magnésio ( $Mg^{++}$ ) ligado ao canal de voltagem. Produzem PPSE mais lentos e sustentados ( $> 10$  segundos) (PETRENKO et al., 2003). A ativação do nociceptor de estímulos lentos/sustentada (relacionado às fibras-C) resulta na libertação de grandes quantidades de GLU e Taquicinas (substância P [SP] e neurocininas). Primariamente ocorre a ativação de receptores AMIDA e de Neurocininas promovem uma intensa e continuada despolarização com o influxo de cálcio e sódio, para então ocorrer o deslocamento do  $Mg^{++}$  nos receptores NMDA e seu recrutamento associado à ligação do glutamato (LAMONT et al., 2000; MARCHAND, 2008). Como consequência, há intensa e contínua despolarização principalmente com influxo contínuo de cálcio. A mobilização do cálcio intracelular ativa outros sistemas enzimáticos (o aumento de cálcio intracelular ativa a via óxido nítrico sintase - produção de óxido nítrico - e via da fosfolipase  $A_2$ /ciclooxigenase-2 (COX-2) - produção de prostaglandina (PG) que como consequência mantém por períodos mais prolongados a excitabilidade da membrana (GOZZANI, 1997).

Com a ativação dos receptores NMDA as fibras aferentes de pequeno calibre  $A_D$  e C produzem potenciais sinápticos lentos nos neurônios espinhais, que podem durar até 20 segundos (LAMONT, 2008). Isso permite que, ao ocorrer estímulo repetitivo, haja somação temporal dos potenciais lentos. Essa somação de potenciais lentos é responsável pelo aumento progressivo no número de potenciais de ação produzido nos neurônios da medula espinhal (GOZZANI, 1997). Se a frequência dos estímulos é menor 0,3 Hz, o número de potenciais de ação será constante, mas se a frequência de estímulo for maior que 0,5 Hz, o número de potencial de ação gerado aumenta com cada estímulo produzido (TEIXEIRA, 2009), ocorrendo a somação de despolarizações (WOOLF, 1991). Esse fenômeno de somação, designado *wind-up*, é um aumento rápido da dor aguda e é promotor, através das aferências primárias (principalmente fibras C) da sensibilização central. O *wind-up* pode ser transitório, mas a sensibilização central depois de desencadeada persiste por período prolongado mesmo com o desaparecimento da causa inicial (GOZZANI, 1997).

A sensibilização central ocorre com um aumento da excitabilidade e descarga espontânea nos neurônios do corno dorsal e um aumento associado no campo receptivo para estes neurônios (DEMARCO e PASCOE, 2008). Portanto, é manifestada a nível celular como uma alteração nas propriedades de campo receptivas: redução no limiar;



aumento na capacidade de resposta; extensão espacial; recrutamento de novas entradas (MARCHAND, 2008). As fibras  $A_B$  são neurônios sensoriais primários associados com mecanorreceptores periféricos de baixo limiar e responsáveis pela geração de sensações inócuas (LAMONT et al., 2000). Estão associados à transmissão de suas aferências pelas  $L_{II}$  e  $L_{IV}$  no CDME e fazem sinapses com NDAE. Quando ocorre a hipersensibilização das fibras  $A_D$  e C há um predomínio na transmissão da informação nociceptiva no corno dorsal da medula (NDAE), e estes começam a responder de modo anormal ou exacerbado aos impulsos aferentes  $A_B$  (WOOLF, 1991). Com o desenvolvimento de sensibilização central, a ativação de mecanorreceptores fibras  $A_B$  por estímulos táteis, previamente não dolorosos, passa a evocar reflexos flexores de retirada, respostas autonômicas e sensações de dor (WOOLF, 1991; LAMONT et al., 2000).

O efeito final dessas mudanças é o aumento da capacidade de resposta dos neurônios do CDME sobre a liberação de neurotransmissores na fenda, amplificando a transmissão das fibras  $A_D$  e C (hiperalgesia primária), a expansão dos campos receptivos no CDME de fora da zona primária de lesão (hiperalgesia secundária e alodinia) bem como a permissão para que fibras não nociceptivas ( $A_B$ ) passem a projetar sua atividade pelas vias nociceptivas (alodinia). (WOOLF e KING, 1990; LAMONT, 2000; MUIR, 2009).

#### **3.1.4. Inibição descendente**

Os principais neurotransmissores da via descendente são a serotonina, a norepinefrina e os opioides endógenos. A liberação de opioides endógenos (encefalinas, beta-endorfinas e dinorfinas) tem atuação em receptores nos centros supraespinhais (SCP, núcleo magno da rafe e lócus cerúleo), na medula espinhal (receptores pré e pós-sinápticos) e na periferia (TEIXEIRA, 2009; MUIR, 2009). O sistema opioide-endógeno é regulado principalmente pela SCP, onde estímulos dolorosos promovem a liberação dessas substâncias (endorfina, encefalina e dinorfina) que atuam em vários receptores suprimindo as respostas nociceptivas na periferia, medula espinhal e centros superiores (MUIR, 2009) Esses receptores são classificados como receptor delta (OP1), receptor mü (OP2), receptor kappa (OP3) e receptor sigma.(GOZZANI, 1997). Receptores OP1, OP2 e OP3 mediam analgesia (LAMONT, 2002). Centralmente (mesencéfalo e medula) opioides ativam o sistema antinociceptivo endógeno descendente que modula nocicepção no corno dorsal na pré-sinapse (fechamento canais de cálcio) e pós-sinapse

(abertura canais potássio) diminuindo a liberação de neurotransmissores excitatórios (GOZZANI, 1997). A nível subcortical (sistema límbico), altera o componente emocional da resposta dor, alterando a percepção e tornando assim a dor um evento tolerável. Recentemente, na presença do processo inflamatório, detectou-se um aumento na expressão dos receptores no local, confirmando ação periférica (HEYLER et al., 2007; MARCHAND, 2008)

A serotonina (5-HT) e a norepinefrina (NE) são os neurotransmissores da anti-nocicepção atuando de maneira sinérgica (LAMONT, 2000). As fibras descendentes liberam os neurotransmissores no CDME. A NE ativa receptores alfa-1 dos interneurônios liberando ácido-gama amino-butírico (GABA) e glicina e por receptores alfa-2, reduzindo a excitação dos interneurônios (MARCHAND, 2008). Sua ligação também ocorre nas terminações dos neurônios de primeira ordem impedindo a liberação de glutamato, reduzindo a excitação dos neurônios de segunda ordem. Da mesma maneira, os receptores da 5-HT estão expressos nos interneurônios, NPO e NOS, modulando a nocicepção de forma semelhante à NE (TEIXEIRA, 2009).

GABA e Glicina são os principais neurotransmissores inibitórios no sistema nervoso (vias gabaérgicas). São liberados principalmente pelas vias noradrenérgicas e serotoninérgicas nos interneurônios do CDME (DEMARCO e PASCOE, 2008). Sua ativação nos NSPO e NSSO (pré e pós-sinapse) levam a hiperpolarização do neurônio e impede a liberação de glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. A glicina atua em receptores na L<sub>II</sub> do CDME, na pós-sinapse, hiperpolarizando NSSO (DEMARCO e PASCOE, 2008; MARCHAND, 2008).

### **3.1.5. Efeitos fisiológicos da dor**

Além das considerações éticas para o alívio da dor, as consequências fisiopatológicas do seu não tratamento podem impactar negativamente na saúde dos animais, contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade (KEHLET, 1988; YEAGER et al., 1987). As consequências iniciam com respostas integradas e regulatórias do sistema neuroendócrino e autônomo como *feedback* para limitar a inflamação e garantir a homeostase. No início são benéficas e adaptativas, mas depois ocorre a desregulação e a doença (MIAO e LEVINE, 1999). Inicialmente, a ativação do sistema nervoso simpático e neuroendócrino é regulada direta e indiretamente por conexões nas vias nocicepti-

vas ou por mediadores inflamatórios, como interleucinas e fator de necrose tumoral (BRONDANI, 2007).

A dor aguda ativa o eixo hipófise-pituitária-adrenal, com liberação do hormônio liberador de CRH (hipotálamo), hormônio antidiurético, prolactina, hormônio ACTH e beta-endorfina (hipófise) e glicocorticóides (adrenal) (DEMARCO e PASCOE, 2008). A partir dos efeitos conhecidos de glicocorticóides e  $\beta$ -endorfina, podem-se assumir efeitos imunossupressores. O estresse cirúrgico reduz a atividade da neurocinina, reduz a imunidade celular mediada e proliferação de linfócitos, altera a distribuição de células T e diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias (SACERDOTE et al., 2000). No sistema cardiovascular ocorre um aumento de catecolaminas circulantes que resulta em incremento da frequência cardíaca, da pressão arterial, da resistência vascular e, conseqüentemente, do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio, podendo predispor à hipóxia do miocárdio (FOX et al., 1994; SACCÒ, 2013). O comprometimento pulmonar ocorre pela diminuição da expansão da caixa torácica associada à tosse e disfunção diafragmática, todos simpático-mediados. Há um aumento compensatório da frequência respiratória, mas diminuição na eficácia da troca gasosa, podendo levar a hipóxia e, associando-se à imunossupressão, pneumonias associadas. Todas essas alterações levam a um estresse orgânico e alteração da homeostase, induzindo a um estado catabólico, transtornos de humor e sono/vigília (DEMARCO e PASCOE, 2008; FLECKNELL, 2008).

### **3.2. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS**

A inflamação é uma resposta do organismo à injúria tecidual, tem função protetora, que visa remover as causas químicas, físicas ou biológicas do dano aos tecidos a fim de restabelecer suas funções (LEES et al., 2004). Tal lesão está associada à liberação de uma série de mediadores inflamatórios que buscam sinalizar ao organismo tal o dano ocorrido (CASHMAN, 1996). A ação dessas substâncias no local da inflamação promove dilatação das arteríolas, incremento do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular, liberação de agentes quimiotáticos e estímulos nociceptivos (CHARLIER e MICHAUX, 2003, SCHWAB et al., 2003). Nesse meio tecidual, a ativação da enzima fosfolipase A<sub>2</sub> é responsável pela síntese do ácido araquidônico (AA) que serve de substrato para produção de uma série de mediadores com funções orgânicas regulatórias. As principais vias catalíticas oxidativas do AA ocorrem pela ação das enzimas ci-

clooxygenase (COX) e lipoxigenase (LOX) (CHARLIER e MICHAUX, 2003; LANDONI, 2005).

As COXs atuarão sobre o AA formando os peróxidos cíclicos (PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>), os quais posteriormente darão origem a prostaglandinas (PG - PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e tromboxanos (TX<sub>A2</sub>) (HELLEBREKERS, 2002; TASAKA, 2002; CHARLIER e MICHAUX, 2003; LANDONI, 2005), enquanto as LOXs originarão os leucotrienos (LTs) (TASAKA, 2002; CHARLIER e MICHAUX, 2003; LANDONI, 2005). Na via catalítica das COXs, existem atualmente três isoenzimas conhecidas: a COX-1, forma constitutiva em muitos tecidos, cuja função principal é a produção de PGs fisiológicas; a COX-2, forma induzível, sintetizada por células inflamatórias e presente em altas concentrações em locais de lesão tecidual e inflamação (ENBERG et al., 2006); e a COX-3, cuja existência foi demonstrada em estudos *in vitro* com linhagens de macrófagos, e cuja ação no SNC é relacionada quase que exclusivamente com a dor. (CARVALHO et al., 2004).

A COX-1, chamada de constitutiva, está presente em diversos tecidos do organismo e tem importante papel na produção de substâncias regulatórias. As PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub> são responsáveis por diversos mecanismos de proteção ao trato gastrointestinal (TGI) como redução da secreção de ácido clorídrico, aumento da secreção de muco no estômago e de bicarbonato no duodeno, bem como intensificação do aporte sanguíneo à membrana mucosa por meio de vasodilatação (CHARLIER e MICHAUX, 2003; LITTLE et al., 2007). Quando há alteração na função renal, as PGs prostaciclina e tromboxanos são recrutadas como forma de regulação da atividade: controle de liberação de renina, regulação da vasculatura e controle da função tubular (PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> são responsáveis pelo controle ou liberação da renina e por promover vasodilatação, enquanto PGF<sub>2</sub> e TX<sub>A2</sub> promovem vasoconstrição). Mas isso ocorre apenas em animais com alteração da volemia. (CARVALHO et al., 2004). A COX-1 ainda apresenta importante papel na coagulação sanguínea, sendo a única COX presente nas plaquetas (VANE et al., 1998). Ela atua na síntese do TX<sub>A2</sub>, que induz a agregação plaquetária e da PGI<sub>2</sub>, que apresenta efeitos anticoagulantes (CHARLIER e MICHAUX, 2003; LASCELLES e COURT, 2007). Em relação à sua expressão, diante de quadros inflamatórios, a atividade da COX-1 apresenta um aumento discreto, de duas a quatro vezes (CARVALHO et al., 2004).

A COX-2, identificada no início da década de 1990, era considerada uma enzima apenas induzível pelo processo inflamatório (VANE et al., 1998); A PGE<sub>2</sub> produzida

pela COX-2 atua na manutenção da sensação de dor aguda aumentando a liberação de adenosina-monofosfato-cíclico no nociceptor, diminuindo conseqüentemente seu limiar de ativação (KUKANICH et al., 2012). Centralmente as PGs sintetizadas pela COX-2 intermediam a nocicepção medular e a sensibilização central: receptores de SP, taquicínicas e NMDA exercem seus efeitos ativando processos intracelulares que incluem a formação de PG's (LATREMOLIERE e WOOLF, 2009). A COX-2 é expressa no cérebro e na medula espinhal regulando a lesão traumática e a inflamação periférica. (OCHROCH et al., 2003). A PGE<sub>2</sub> periférica reduz o limiar de nociceptores, promove a despolarização, aumentando o número de potenciais de ação e estímulos repetitivos. (BUDSBERG, 2009).

Mais recentemente, foi detectada a presença constitutiva da enzima COX-2 (funções fisiológicas) em tecidos não inflamados como SNC, rins, útero gravídico, líquido sinovial e até mesmo no TGI (VANE et al., 1998; KAM e SEE, 2000). Isso significa seu envolvimento nas funções fisiológicas não inflamatórias: nas atividades do SNC, que apresente concentrações semelhantes às da COX-1 (VANE et al., 1998), na função regulatória do fluxo sanguíneo renal, na reparação da mucosa gástrica e na cicatrização de fraturas ósseas (TASAKA, 2002; CARVALHO et al., 2004; LANDONI, 2005; ENBERG et al., 2006; PAPICH, 2008). Ainda assim, em sua grande maioria, é expressa em muitos tecidos inflamados, como monócitos, sinóvia, macrófagos e células endoteliais, em que é rapidamente induzida, tendo sua presença aumentada de 10 a 80 vezes (estimulada por fatores de crescimento, citocinas [IL e FNT]) (KAM e SEE, 2000).

A COX-3, possivelmente uma variante da COX-1, visto que é derivada do mesmo gene desta isoforma, encontra-se distribuída principalmente no córtex cerebral, na medula espinhal e no coração (CHANDRASEKHARAN et al., 2002). Sua expressão no SNC de cães é significativamente maior que em humanos ou roedores (SCHWAB, 2003). Diferentemente das outras isoformas, a COX-3 não originaria PGs pró-inflamatórias, mas sim um membro da família das ciclopentanonas com atividade anti-inflamatória. (CARVALHO et al., 2004).

Durante o processo inflamatório, a máxima expressão da COX-2 (pico de ação/produção) na periferia para gerar quantidades suficientes de PGE<sub>2</sub> leva de 2 a 8 horas. Com isso é presumível que a pronta expressão da COX-1 no sítio inflamatório é responsável pela liberação inicial de PGs. (LEES et al., 1999; OCHROCH et al., 2003). Como a COX-2 é constitutiva no SNC, sua indução é rápida, levando a crer que sua participação é bastante relevante na sensibilização central. (OCHROCH et al., 2003)

Para combater o processo inflamatório é amplamente difundido o uso dos agentes anti-inflamatórios não esteroidais. Seus mecanismos de ação só foram identificados em 1971, quando se propôs que a supressão do processo inflamatório ocorreria pela inibição da enzima COX, mediadora da síntese de PG - substâncias responsáveis pelo desencadeamento do processo inflamatório (VANE e BOTTING, 1998; CARVALHO et al., 2004). As PGs e prostaciclina (PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>) sintetizadas têm importante relevância na produção da dor inflamatória, aumentando (potencializando) a sensibilidade de nociceptores à substâncias algogênicas (bradicinina e histamina), facilitando a geração e transmissão da informação nociva (LASCELLES, 2002).

Enquanto a COX-1 é amplamente relacionada às funções de tamponamento gastrointestinal e de manutenção dos mecanismos hemostáticos, a COX-2 é vinculada principalmente à ativação dos processos inflamatórios e, conseqüentemente, sua inibição vai permitir o efeito farmacológico mais efetivo do que se busca na administração dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE). Assim, o desenvolvimento de fármacos com alta seletividade a COX-2 (quando comparada a COX-1) tornou-se importante no combate aos processos inflamatórios. (LEES et al., 2004; KING et al., 2009). Fármacos COX-2 seletivos não são necessariamente mais eficazes do que as demais AINEs, mas provavelmente tenham características que comprovam menores incidências de eventos adversos, principalmente sobre o TGI. (PAPICH, 2008)

Se a inibição da COX-2 representa o mecanismo de ação dos AINEs para a produção do efeito anti-inflamatório e analgésico, com o uso de COX-2 seletivos os efeitos adversos serão minimizados (CASHMAN, 1996). Maior inibição da COX-2 em relação a COX1 tem sido associada a uma maior segurança do TGI. (CLARK, 2006). Grande parte dos AINEs disponíveis tem o grau de inibição das enzimas variável (NOLAN, 2000). Essa inibição é medida pela relação COX-2/COX-1 (ou COX 1/COX2) e refere-se às proporções da concentração do fármaco que causa 50% de inibição (CI50) de cada isoenzima no sistema de teste utilizado. Portanto, uma relação inferior a um (na relação COX1/COX2 deve ser superior a um) sugere uma atividade preferencial do fármaco diante da COX-2, ou seja, é necessária uma concentração menor do fármaco para inibir a COX-2 do que é solicitada para inibir a COX-1 (LASCELLES, 2002; PAPICH, 2008).

Os dados relacionados a esta seletividade são conflitantes e variáveis em função da utilização de métodos incorretos (só estudos *in vitro*, por exemplo) ou incoerentes (LASCELLES, 2002). Estudos que avaliam a inibição da COX indicam diferenças entre

espécies animais em relação à expressão e à atividade da enzima, o que inviabilizaria em muitos casos a de extrapolação interespecies de ensaios *in vitro*. (JONES e BUDSBERG, 2000). Como uma ferramenta de avaliação, os testes *in vitro* são importantes para sugerir inicialmente a margem de segurança de um fármaco pela a indústria farmacêutica. Uma abordagem global de eficácia e efeitos adversos para qualquer composto individual é baseada em estudos de avaliação de margem de segurança, interferência na reprodução animal e estudos multicêntricos-cegos em animais de rotina clínica (PAPICH, 2008; KUKANICH et al., 2012). Todos os dados *in vivo* de desempenho do medicamento no indivíduo tratado devem ser considerados para compreender segurança. Portanto, para o correto esclarecimento sobre os reais efeitos dos AINEs em animais deve-se considerar o ambiente clínico, sempre discutindo individualmente cada fármaco, com base em uma medicina baseada em evidências. (CLARK, 2006)

Dos fármacos COX-2 seletivos, o deracoxibe foi o primeiro aprovado para o uso em cães (com relação COX-1/COX-2 de 12,38). Após, o firocoxibe foi apresentado ao mercado (com uma relação COX-1/COX-2 variando de 384 a 427) (PAPICH, 2008). Dentro da relação de seletividade, é inicialmente relevante a participação da enzima COX-1 na produção de PGs inflamatórias, já que os níveis teciduais da expressão de COX-2 podem levar algumas horas. (NOLAN, 2000; GILRON et al., 2003). Portanto, AINEs que inibem não só a COX-2, como também a COX-1 (com perfil farmacocinético que permitam ampla distribuição, inclusive em SNC), têm um maior impacto imediato na dor, porque inibem o início da produção de PGs. Os AINEs designados COX-2 seletivos, provavelmente, previnem de imediato a produção de PGs no SNC, mas não inibem imediatamente a produção destas na periferia (OCHROCH et al., 2003).

De maneira geral, os AINEs são ácidos fracos, de fácil absorção oral, com maior atração por tecidos de baixo pH, como os tecidos inflamados. Possuem alto grau de ligação em proteínas plasmáticas e apresentam baixo volume de distribuição, permitindo uma melhor ação na região inflamada, que normalmente apresenta alta quantidade de proteínas (KUKANICH et al., 2012). Na maioria das espécies, os AINEs sofrem metabolismo oxidativo no fígado e são eliminados pela urina. Além disso, por apresentarem reciclagem entero-hepática, cães e gatos excretam parte dos metabólitos na bile, o que provoca a maior incidência de alterações gastrointestinais nestas espécies (TASAKA, 2002; LANDONI, 2005; ABATAN et al., 2006); (STOELTING, 1999; TOTTEN et al., 2006).

Atualmente em medicina veterinária, os AINEs são classificados em cinco grupos distintos: não seletivos (aspirina, Acetaminofen, Etodolaco, Cetoprofeno, Ceterorralo, Naproxen); COX1-COX2 seletivos (Flunixin-meglumine); preferenciais cox-2 (Carprofen, meloxicam, piroxicam, etodolaco, ácido tolfenâmico, vedaprofeno); CoX-2 seletivos (deracoxibe, mavacoxibe, firocoxibe); e agentes duais (tepoxalina) (LAMONT e MATHEWS, 2007; BUDSBERG, 2009).

### 3.2.1. Firocoxibe

AINEs são fármacos amplamente utilizados em medicina veterinária pelo seu potencial para combater processos dolorosos de grau moderado a elevado. Firocoxibe é o AINE com maior seletividade COX-2 disponível atualmente no mercado, e que foi recentemente aprovado pelo FDA (*Food and Drugs Administration* – EUA) para uso veterinário. O grupo dos Coxibes, ao qual o fármaco pertence, é reconhecido por apresentar baixos índices de efeitos colaterais (CLARK, 2006; LAMONT e MATHEWS, 2007; PAPICH, 2008).

É um novo AINE eficaz, desenvolvido especificamente para uso veterinário com seletividade para COX-2 entre 350 e 430 vezes e mínimo impacto (inibição) sobre a COX-1 (LEES et al., 2004). Estudos clínicos relatam que o firocoxibe é altamente eficaz e aceitável para o controle da dor e inflamação associada com a osteoartrite em cães (POLLMEIER et al., 2006; RYAN et al., 2006), e experimentalmente em cães com sinovite (HERMAN, 2008). Em Pollmeier et al. (2006), cães tratados com firocoxibe e carprofeno por 30 dias, a satisfação de proprietários e veterinários com o tratamento com o fármaco foi positiva, sendo que o firocoxibe foi significativamente mais eficaz que o carprofeno. Já em um estudo recente de Autefage et al. (2011), no qual foi administrado firocoxibe por 52 semanas em 39 cães, esse fármaco se mostrou eficaz para combater a osteoartrite com baixa incidência de efeitos colaterais gastrintestinais. No TGI são mínimos os efeitos adversos, assim como não exerce influências em padrões hematológicos ou bioquímicos após 29 dias de administração (STEAGALL et al., 2007). Como já é relatado, deve-se evitar o uso em pacientes com lesões gástricas preexistentes, pois impede a cicatrização da lesão (GOODMAN et al., 2009).



Em relação aos efeitos preemptivos, antinociceptivos e anti-inflamatórios do firocoxibe em procedimentos cirúrgicos, não existem estudos concretos realizados. Apesar de não ser aprovado para o controle da dor pós-operatória, no Fórum Anual do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária em 2004 foi discutida a sua eficácia no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariectomia (OSH), se mostrando eficaz no controle da dor, mas não melhor que outros tratamentos (CLARK, 2006). Estudos vinculando o firocoxibe ao controle da dor pós-operatória vêm demonstrando que o fármaco apresenta boa capacidade de fornecer analgesia em OSH (CAMARGO et al., 2011), cirurgias de tecidos moles (KONDO et al., 2012) e em procedimentos ortopédicos (DAVILA et al., 2013). Na pesquisa realizada por Camargo et al. em 2011, foi comprovado que o fármaco se apresenta como boa alternativa para o tratamento da dor pós-operatória de cadelas submetidas à OSH, mas recomendou novos estudos; afinal, de 13 animais do grupo avaliado, dois necessitaram de complementação analgésica. A dose utilizada no estudo e recomendada nas apresentações comerciais é de 5 mg.kg<sup>-1</sup>(BUDSBERG, 2009).

### 3.3. OPIOIDES

Por muitos anos, os opioides vêm sendo usados como fármacos bastante efetivos no fornecimento de analgesia em pequenos animais (PASCOE, 2000). Apresentam alto potencial sedativo e analgésico atuando no controle da dor aguda e crônica. Podem ser administrados por diversas vias (STOELTING, 1999; FANTONI e MASTROCINQUE, 2010).

Os opioides são a classe farmacológica que melhor mimetizam a via antinociceptiva endógena desencadeando a modulação inibitória descendente da dor. Atuam em receptores responsáveis pela atuação do sistema opioide-endógeno (LAMONT et al., 2000). Suprimem as respostas nociceptivas na periferia, medula espinhal e centros superiores (MUIR, 2009). Atuam em receptores opioides, responsáveis pelos efeitos, que são classificados como receptor delta (OP1), receptor mü (OP2), receptor kappa (OP3) e receptor sigma.(GOZZANI, 1997). Os receptores OP1, OP2 e OP3 mediam analgesia. (LAMONT, 2002). Promovem a inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios e a liberação de neurotransmissores inibitórios (MUIR, 2009). Atuam centralmente ativando o sistema antinociceptivo endógeno descendente pré e pós-sinápticos, modulando sistema límbicos, aumentando a tolerância à dor, e na presença do processo in-

flamatório, apresentam uma boa eficácia analgésica local (HEYLER et al., 2007; MARCHAND, 2008).

A capacidade do fármaco em se ligar aos receptores opioides é que determinam a seletividade do agente através da afinidade e capacidade em promover o efeito. São classificados em agonistas ou antagonistas-puros, agonistas-parciais e agonistas-antagonistas (LASCELLES, 2002). Produzem efeitos de hipnoanalgesia, ou seja, suprimem a dor e causam sedação. Aliviam a dor somática e visceral bloqueando os impulsos nociceptivo (GÓRNIK, 2002). No SNC esses agentes produzem analgesia, sedação e efeito ansiolítico. Podem causar supressão da tosse e alívio da dispneia (BAILEY e EGAN, 2001). São eficazes e seguros, mas os efeitos adversos são dose-dependente, bastante presentes, estando relacionados à maneira de ligação e ao tipo de receptor que será ativado (PAPICH, 2000), sendo a depressão respiratória, náusea, vômitos, sedação e excitação os efeitos mais comuns (PASCOE, 2000).

### **3.3.1. Tramadol**

O tramadol é atualmente um dos opioides mais utilizados em medicina veterinária para o tratamento da dor pós-operatória em cães (LORENA et al., 2014). Este fármaco apresenta vantagens sobre os opioides tradicionais por possuir menor incidência de efeitos adversos (SHIPTON, 2000), possibilidade de administração oral (SHIPTON 2000; LAMONT e MATHEWS, 2007) e duração do efeito (podendo chegar até mais de 8 horas) prolongado em comparação aos opioides fortes como morfina (MARTINS et al., 2010; VETTORATO et al., 2010). Apesar disso, existem poucos estudos na literatura veterinária sobre a eficácia analgésica do tramadol no controle da dor pós-operatória em cães (LAMONT, 2008; TEIXEIRA et al., 2013).

É um análogo sintético da codeína, com potência dez vezes menor que a morfina e fraca ação agonista sobre receptor  $\mu$ , e por isso não é classificado como substância controlada, sendo denominado um “opioide atípico” (STOLETING, 1999; TEIXEIRA et al., 2013). Sua atuação principal é vinculada à inibição da recaptação neuronal da noradrenalina e serotonina, podendo facilitar a liberação das mesmas (SHIPTON, 2000; GUTSTEIN e AKIL, 2001). Na apresentação contém uma mistura racêmica com duas moléculas (enantiômero [+] e [-]) de ação sinérgica complementar que resulta no seu potencial analgésico (RAFFA et al., 1992). Suas propriedades analgésicas podem se dividir em opioidérgicas e não opioidérgicas (monoaminérgicas) com atuação nas vias

inibitórias descendentes (SOUSA, 2009). O efeito opioidérgico resulta da ligação do enantiômero (+) aos receptores  $\mu$ , porém sua afinidade é cerca de 6000 vezes menor que a da morfina (RAFFA et al., 1992; FANTONI & MASTROCINQUE, 2010) e 10 vezes menor que a da codeína (RAFFA et al., 1992). O mecanismo monoaminérgico resulta da inibição da recaptação de noradrenalina (NE) pelo enantiômero (-) e aumento da liberação e inibição da recaptação da serotonina (5-HT) pelo enantiômero (+) (RAFFA et al., 1992; GARRIDO et al., 2003). As monoaminas (NE e 5-HT), que estão envolvidas nos efeitos antinociceptivos do tramadol, são neurotransmissores da via inibitória descendente do SNC (GROND e SABLLOTZKI, 2004). Ao inibir a recaptação de NE, indiretamente, o tramadol ativa adrenoreceptores alfa-2 pós-sinápticos no SNC (DESMEULES et al., 1996).

A ligação do tramadol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 20%. Ele é metabolizado pelo fígado e excretado junto com seus metabólitos pelo rim. A biotransformação no fígado segue duas principais vias metabólicas, N e O desmetilação (reação de fase I) e conjugação dos compostos desmetilados (reação de fase II) (LEE et al., 1993). Após administração oral de tramadol em cães, a biodisponibilidade é de  $65 \pm 35\%$ , similar à observada na espécie humana, entretanto, a meia-vida é de aproximadamente 1,7 h e do metabólito (+) 2,1 h, extremamente mais curtas que no homem (5,5 e 6,7 h, respectivamente) (KUKANICH e PAPICH, 2004).

É metabolizado por enzimas do citocromo 450, tendo seu metabólito principal oriundo do enantiômetro (+), o O-desmetil-tramadol, apresentando de 200 a 300 vezes mais afinidade aos receptores  $\mu$  que o racêmico (RAFFA et al., 1992; BUDD e LANGFORD, 1999, GROND e SABLLOTZKI, 2004). Desta forma, o metabólito (+) parece ser o responsável pelo efeito analgésico opioide, atuando como agonista  $\mu$  e inibindo a recaptação de serotonina; o metabólito do enantiômetro (-) inibe a recaptação de noradrenalina, resultando no efeito complementar e sinérgico, que resulta no efeito analgésico do tramadol (RAFFA et al., 1992; DAYER et al., 1997). Após administração oral, o tramadol é metabolizado mais rapidamente em animais do que no homem (GROND e SABLLOTZKI, 2004). Kukanich e Papich (2004) confirmaram essa aparente produção limitada de metabólito (+) em cães. Esses níveis significativamente baixos foram comparados em análises utilizando doses equipotentes em humanos, o que se permite supor que os efeitos analgésicos estão de fato mais vinculados às formas não metabolizadas do fármaco (KUKANICH e PAPICH, 2011).

Em função da sua baixa atuação em receptores opioides, apresenta baixa incidência de efeitos adversos e ao mesmo tempo tem sua ação analgésica inibida apenas em 30% quando antagonizado pela naloxona (MYERS, 2005). Os efeitos secundários comuns associados com a administração de tramadol incluem sedação e disforia e se relata diminuição do limiar para convulsão. Devido a capacidade de inibir a recaptação de serotonina, deve-se utilizar com cautela em associação a outros agentes que exercem seus mecanismos de ação pela elevação dessa monoamina (LAMONT, 2008).

Alguns dados apoiam o uso de tramadol em pacientes veterinários, entretanto mais estudos precisam ser realizados para confirmar sua eficácia e segurança em cães e gatos (KUKANICH, 2013). Dosagens do tramadol em cães não estão bem definidas ainda (LAMONT, 2008). Em um regime de dose oral de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  administrados cada 6 horas, resultou em concentrações no plasma de tramadol e seu principal metabolito, que foram consistentes com os níveis associados com a analgesia em seres humanos (KUKANICH e PAPICH, 2004). Fantoni e Mastrocinque (2010) relataram doses de tramadol entre 2 e  $4 \text{ mg.kg}^{-1}$  em cães para processos dolorosos moderados. Com base na experiência clínica, vem se recomendando na literatura doses de 3 a  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$  administrados por via oral a cada 8 a 12 horas (LAMONT, 2008) Mais recentemente, em um estudo de Davila et al., (2013), os efeitos analgésicos em procedimentos ortopédicos não foram satisfatórios no modelo empregado. Além disso, apresentam propriedades imunossupressoras menos evidentes do que outros opioides (SACERDOTE et al., 2000), apesar vários estudos indicam a capacidade de o tramadol modular as respostas inflamatórias, reduzindo edema e hiperalgesia, sem alterar a migração de células inflamatórias (BIANCHI et al., 1999). É bastante indicado, pois possui menos efeitos adversos na recuperação pós-operatória de pacientes (BUDD e LANGFORD, 1999).

#### **3.4. ANTICONVULSIVANTES ADJUVANTES NO TRATAMENTO DA DOR**

A epilepsia é o distúrbio neurológico crônico de maior incidência em cães e em muitos casos responsável pela morte prematura desses animais (PODELL, 1996). Os métodos consagrados para seu tratamento em sua grande maioria são baseados na terapêutica farmacológica (BANKSTAHL, 2013). Fenobarbital e brometo de potássio são eficientes em cerca de 70% dos tratamentos, mas além de induzirem sedação e letargia nos animais, podem não ser eficazes gerando a necessidade de investigar a utilizar novos agentes (MUÑANA, 2013). Fármacos utilizados para o tratamento de epilepsia

também apresentam eficácia no controle da dor, comprovadamente de origem neuropática, atuando sobre neurotransmissores e canais iônicos, suprimindo circuitos hiperreativos da medula e córtex espinhal estabilizando descargas das vias aferentes primárias (TREMONT-LUKATS e BACKONJA, 2000, MARTINS e SOUTO, 2011). Gabapentina, ácido valpróico, topiramato e a pregabalina são fármacos anticonvulsivantes para o tratamento da epilepsia refratária que apresentam comprovadas propriedades antinociceptivas. Há também a fármacos de primeira geração como carbamazepina, fenitoína e lamotrigina, que tem suas propriedades analgésicas contestadas (BACKONJA, 2000). Os anticonvulsivantes exercem seus efeitos analgésicos em canais que estão envolvidos tanto no desenvolvimento da epilepsia como da dor neuropática (COSTA, 2009). A carbamazepina, fenitoína e lamotrigina atuam na inibição dos canais de sódio enquanto a gabapentina e a pregabalina fazem a diminuição da atividade nos canais de cálcio, ambos os tipos de canais modulando a atividade da contundância neuronal (LAMONT, 2008; MACEDO, 2009). Talvez um dos maiores complicadores da utilização por longos períodos de anticonvulsivantes sejam os efeitos adversos. Eles variam conforme a dose administrada, mas geralmente cursam em letargia, sedação/sonolência, inapetência, êmese e sialorreia. Por serem agentes de uso contínuo exigem monitoração constante do estado de saúde dos animais para evitar sobrecarga dos sistemas de metabolização e excreção (MUÑANA, 2013).

### **3.4.1. Gabapentina**

A gabapentina – análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA) – é um fármaco que foi introduzido na terapêutica para o controle de crises convulsivas (OTERO, 2005). É absorvida pelo trato gastrointestinal por transporte ativo, 3% se ligam às proteínas plasmáticas, a eliminação é extra-hepática e, por forma inalterada, por via sistema renal (MACEDO, 2009). Sua absorção oral é bastante eficaz e rápida, conseguindo atingir concentração plasmática máxima em média 1,3 horas após a administração. Ao mesmo tempo, apresenta uma meia-vida aproximada de 3,3 horas, o que torna o fármaco com ação curta (KUKANICH e COHEN, 2011). Atualmente vem sendo utilizada com sucesso como adjuvante nos tratamentos de processos dolorosos crônicos e neuropáticos (STOELTING, 1999). Seu mecanismo de ação analgésico não está bem elucidado, mas parece não ter relação direta com o bloqueio dos receptores NMDA (N-metil D-aspartato), canais de sódio e/ou mesmo a receptores opioides (GAYNOR,

2009). Apesar disso, em um levantamento bibliográfico feito por Cheng e Chiou (2006) é citado que fortes evidências levam a crer que a ação antinociceptiva do fármaco está relacionada aos canais de cálcio espinhais, tipo N, subunidades *ALFA-2-DELTA* em conjunto com alterações do processo inflamatório e vias de sinalização celular.

Segundo Lamont e Mathews (2007) seu uso como auxiliar na analgesia em processos pós-operatórios (PO) agudos em humanos vem crescendo, pois parece ser um fármaco com potencial para auxiliar no controle da dor. Trabalhos que avaliaram a qualidade analgésica (intensidade da dor) e consumo de analgésico PO de pacientes em cirurgia abdominal (TURAN et al., 2004; PARIKH et al., 2010), cirurgia musculoesquelética (CLARKE, 2009), cirurgias de câncer (FASSOULAKI, 2005). Igualmente, sua ação adjuvante a manobras analgésicas em cirurgias diversas (ECKHARDT, 2000; TURAN et al., 2006) vem demonstrando a sua capacidade analgésica. Isso também é corroborado em estudos retrospectivos que indicam a eficácia do fármaco como adjuvante na analgesia pós-operatória de pacientes humanos, bem como na qualidade de recuperação e redução de eventos adversos nesse período (MATHIESEN et al., 2007; TIIPPANA et al., 2007; CLIVATTI et al., 2009).

Em animais de estimação, seu emprego é raro como adjuvante na analgesia pós-operatória. Até este momento, não há ensaios clínicos avaliando sua segurança e eficácia como um agente analgésico em cães e gatos (LAMONT e MATHEWS, 2007). Em 2010, Wagner et al. (2010) descreveram os efeitos da gabapentina no PO de cães submetidos à amputação de membros, não observando efeitos relevantes ou mesmo vantagens na administração preventiva do fármaco. A carga analgésica que os indivíduos receberam no PO imediato, além do fármaco avaliado, foi extremamente alta. As doses de gabapentina aplicadas foram de  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ , seguidas de doses de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , durante 3 dias. O estudo de Aghighi et al. (2013) demonstrou que não há benefícios na utilização de gabapentina no controle da dor pós-operatória de animais submetidos a procedimentos cirúrgicos na coluna vertebral. Já Lamont (2008) recomendou a dose de  $3\text{-}10 \text{ mg.kg}^{-1}$  a cada 12 h.

### **3.5. RECONHECIMENTO E AVALIAÇÃO DA DOR AGUDA EM CÃES**

Estudos recentes têm permitido desenvolver algumas escalas que avaliam a qualidade analgésica pós-operatória de pacientes caninos. A aplicação dessas ferramentas avalia a eficácia antinociceptiva de muitos fármacos em pesquisas ou fornecem sub-

sídios na rotina clínica para ajuste de doses de medicamentos em animais (FLECKNELL, 2008).

As avaliações de dor nos animais são geralmente muito subjetivas, pois envolvem parâmetros comportamentais essenciais para tais identificações, podendo variar de indivíduo para indivíduo, bem como de avaliador para avaliador. Para quantificar tais testes buscou-se ainda identificar os parâmetros fisiológicos que mais se alteram na presença do processo doloroso (HELLYER et al., 2007a). Sinais clássicos, como vocalização e agitação em conjunto com aumento na frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial são demonstrados. Por outro lado, alterações mais sutis como diminuição do apetite e do sono, alteração postural e resistência ao manuseio também podem ser importantes indicativos (SHAFFRAN, 2008).

É necessário lembrar que a precisão da avaliação da qualidade analgésica em alguns pacientes pode sofrer alterações em ambientes estressantes, que irão gerar interferências no comportamento dos animais (FLECKNELL, 2008). Mudanças comportamentais comuns a processos dolorosos também poderão estar presentes em estado de ansiedade e medo, ou, nos casos de prostração, relacionados a efeitos de alguns fármacos (SHAFFRAN, 2008).

Atualmente, a Escala Análoga Visual (EAV) é a mais utilizada, sendo considerada efetiva na avaliação do conforto dos pacientes. É uma escala semiobjetiva que vai de zero a 100, em que zero é ausência de dor e 100 significa a máxima dor possível (HANSEN, 2003; SHAFFRAN, 2008). Normalmente utiliza-se uma linha reta horizontal, com o “zero” – 0 – na extremidade esquerda e o “cem” – 100 – na extremidade direita, sendo que o observador deverá atribuir, baseado em seus conhecimentos, o valor considerado do grau de dor ao animal avaliado, sem interferir ou interagir com o animal – simplesmente observando-o (HOLTON et al., 1998b). Diversos estudos utilizaram a escala de maneira satisfatória como ferramenta de avaliação da dor pós-operatória em animais (REID e NOLAN, 1991; LASCELLES et al.; 1997; HOLTON et al., 1998b).

Apesar da EAV já ser consagrada, outras escalas foram elaboradas para tentar aumentar a sensibilidade à quantificação do nível de dor cães. Exemplos utilizados de maneira objetiva nas avaliações são a Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow, Escócia, (*The Glasgow Composite Measure Pain Scale – CMPS*) desenvolvidas por Holton et al. (2001) e Morton et al. (2005), e ainda a Escala Análoga Visual Dinâmica e Interativa – EAVDI (LASCELLES et al. 1994; SHIH et al. 2008; CAMARGO et al., 2011). Elas utilizam padrões comportamentais de dor aguda, cirúrgi-

ca e traumática aliados à interação avaliador-pacientes para conseguir quantificar o grau de conforto analgésico nos animais de maneira precisa. Um das maiores limitações desses testes são as variações entre os avaliadores e sua validação.

No desenvolvimento e nos testes de aplicação da Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow conseguiram padronizar e validar a sua utilização em cães. Após alguns anos, Reid et al (2007) compuseram e validaram uma forma simplificada da *The Glasgow CMPS* (short form – CMPS-SF), sendo ela testada e validada (GUILLOT et al., 2011) e aplicada com sucesso em outros idiomas (MURRELL, 2008).

Comprovadamente é uma escala simples que pode ser aplicada de forma rápida e confiável em um ambiente clínico, sendo concebida como uma ferramenta de tomada de decisão diante de cães com dor aguda. É dividida em trinta opções descritivas e seis categorias comportamentais e de mobilidade (ANEXO I). Os descritores são classificados de acordo com a gravidade da dor associada, e o avaliador deve optar por um descritor dentro da categoria. A pontuação máxima, em cães com mobilidade não comprometida é 24, sendo que o índice para ser realizada a intervenção analgésica é de 6/24 (REID et al., 2007; MURRELL et al., 2008; VATOLINA et al. 2009).

EAVID (ANEXO II) é uma derivação da EAV, utilizando uma linha de 100 mm na qual zero é nenhuma dor e 100 a pior dor possível imaginada pelo observador naquela situação. O observador marca de acordo com a dor percebida diante do animal avaliado. Em um primeiro momento o animal é avaliado na gaiola, com relação ao seu comportamento e à sua postura, sem interferência. Depois, o animal é chamado e observa-se seu comportamento. Por fim, o animal deve ser retirado da gaiola, manuseado e acariciado delicadamente, com movimentação e reação à palpação na ferida cirúrgica. Então, o observador, pontua conforme sua avaliação (SHIH et al. 2008; CAMARGO et al., 2011).

Com objetivo de complementar e auxiliar a avaliação dos animais, o emprego de técnicas de filmagem pode ser uma ferramenta bastante útil para o exame comportamental dos pacientes. Essa técnica permite que se avalie o animal sem a aproximação do avaliador, bem como possibilita que um avaliador externo analise o comportamento de interação do animal. A avaliação por meio de vídeo permite outro ponto de vista relativo à interpretação do comportamento dos animais. A utilização desse recurso é recomendada, e já tem sido empregado em outros estudos (HARDIE et al., 1997; HOLTON, 1998a; HANSEN, 2003).



É importante lembrar que vários fatores podem interferir na avaliação da qualidade analgésica dos animais, sendo as interferências ambientais e o despreparo dos avaliadores uma das maiores dificuldades (SHAFFRAN, 2008). Em relação às cirurgias, as abdominais geralmente são mais dolorosas que cirurgias extracavitárias, em tecidos mais superficiais, mas em muitos casos, essa variabilidade considera também técnicas e manobras cirúrgicas mais ou menos apuradas com maiores ou menores danos teciduais (HELLYER et al., 2007a). Por isso, a padronização de técnicas e de equipe, o preparo desta, aliados a um ambiente adequado para os animais, é fundamental para o sucesso da pesquisa, bem como do padrão comportamental animal (HARDIE et al., 1997).

### 3.6. MODELO EXPERIMENTAL

A escolha do animal para a experimentação científica é importante e deve considerar a praticidade na manipulação, ser adequado ao ensaio a ser feito e ter um baixo custo operacional (MASSONE, 2003). O manejo pré-experimento recomenda a aclimação/adaptação dos animais em pelo menos uma semana. Ainda é recomendado jejum prévio de no mínimo 8 horas (FLECKNELL, 1994; TRANQUILLI et al., 2007).

Diversos estudos, tanto em cães como em animais de laboratório, utilizam a cirurgia de ovariosalpingohisterectomia/ovariohisterectomia eletiva como modelo experimental para avaliação de dor e qualidade analgésica pós-operatória. Gonzales et al. (2000) utilizaram o procedimento de OSH como modelo experimental para avaliação de analgesia preemptiva em ratos e consideraram tal técnica aplicável para seus objetivos. Na área da medicina veterinária, a utilização de OSH como cirurgia padrão para avaliação da capacidade analgésica de diversos fármacos é utilizada em diversos estudos (HANCOCK et al., 2005; SHIH et al., 2008; SELMI et al., 2009; CAMARGO et al., 2011). Isso permite padronização de estímulo cirúrgico aliado à possibilidade de controle populacional de cães, um problema social atual nos centros urbanos brasileiros.

Aliado ao modelo experimental vale lembrar que a gonadectomia é uma das técnicas cirúrgicas mais realizadas na prática veterinária, pois é o meio mais confiável de controle da população de animais de estimação. A importância do controle da população é indicada por um estudo da *American Humane Association*, que relata que, a cada ano, nos EUA são sacrificados entre 3,9 e 5,9 milhões de cães (VAN GOETHEM, 2006). Estudos vinculados à Organização Mundial da Saúde afirmam a não efetividade de práticas de recolhimento de animais de rua no controle populacional de cães e gatos e

que somente os investimentos em controle da procriação animal e educação humana quanto à sua responsabilidade de posse, propriedade ou guarda (BÖGEL, 1990).

O procedimento de esterilização em cães, que além do controle populacional, pode promover benefícios para a saúde desses animais – Podem reduzir os riscos de infecções uterinas e câncer de ovário, se realizadas antes do primeiro ou segundo cio, diminuindo ainda extremamente o risco de câncer de mama. Sob o ponto de vista ético e legal o procedimento cirúrgico de esterilização baseia-se na *Resolução nº 962, de 27 de agosto de 2010 do Conselho Federal de Medicina Veterinária e no Projeto de Lei da Câmara dos Deputados Nº 4, DE 2005 (Nº 1.376/2003)*.

## **4. MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1. CONSIDERAÇÕES LEGAIS**

As etapas do trabalho foram desenvolvidas atendendo às normas de pesquisa, padrões éticos e de bem-estar animal recomendadas pela Lei nº 11.794 – Procedimentos para o Uso Científico de Animais –, pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e pelas diretrizes recomendadas pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CEUA - UFRGS). Antes de dar início ao seu desenvolvimento, o presente projeto foi apreciado, regulamentado e aprovado sob registro **CEUA/UFRGS 23426**. Os procedimentos foram os seguintes.

### **4.2. LOCAL DE EXECUÇÃO DO PROJETO**

A realização do projeto ocorreu no Bloco Cirúrgico de Ensino e Pesquisa da Faculdade de Veterinária da UFRGS, à av. Bento Gonçalves, 9090, Porto Alegre, RS.

### **4.3. ANIMAIS EXPERIMENTAIS**

Foram utilizados 47 caninos, fêmeas, sem raça definida (SRD), massa corpórea entre 8,5 e 15,5 kg ( $12,5 \pm 2,1$  kg), obedecendo aos critérios de inclusão descritos a seguir. Os animais selecionados eram de propriedade de pessoas cadastradas que procuraram a instituição para realizar o procedimento operatório nos seus cães, ou seja, oriundos da rotina hospitalar. Os proprietários participantes estavam cientes da experimentação e concordaram com ela conforme Termo de Consentimento Livre Informado (ANEXO III).

#### **4.3.1. Critérios de inclusão**

A seleção dos animais ocorria entre 10 e 15 dias antes dos procedimentos experimentais. Todos os animais deveriam ter obrigatoriamente massa corpórea entre 10 e 15 kg, sem quaisquer características que o definissem com alguma raça (sem raça definida). Esses indivíduos deveriam ser dóceis, interativos e tranquilos. Deveriam ser adul-

tos jovens – entre um e sete anos de vida – preferencialmente primíparos e sem indícios de estarem no proestro ou estro.

A condição corporal deveria ser de 3/5 (adaptado de Laflame, 1997 - ANEXO IV); sempre isentos de eventuais processos dolorosos ou alterações posturais, comportamentais e neurológicas que pudessem interferir nas avaliações dos cães. Ainda, somente poderiam participar do projeto animais que não sofressem quaisquer tipos de tratamentos medicamentosos que pudessem interferir diretamente na experimentação.

Todos os animais deveriam ser saudáveis e considerados ASA I (conforme classificação da Associação Americana de Anestesiologia – American Society of Anesthesiology. Adaptado de Fantoni et al., 2010 - ANEXO V). Para tal comprovação foi realizado exame clínico completo de rotina, que compreende a inspeção de todos os sistemas funcionais dos animais – ausculta cardiorrespiratória; verificação de pulso, linfonodos, mucosas; palpação abdominal; inspeção das cavidades oral e auricular, dos olhos, da pele, da temperatura, da hidratação e das condições da cognição e de locomoção.

Ainda, para a constatação do estado de saúde dos animais, foi realizada a colheita de uma amostra de sangue por meio de punção percutânea da veia cefálica com dispositivo de coleta em tubo de EDTA 3 mL (Vacutainer<sup>®</sup> - Becton, Dickinson Indústrias Cirúrgicas LTDA., Juiz de Fora, MG, Brasil). Com as amostras de sangue foram realizados exames de hemograma, contagem de proteínas plasmáticas totais, alanina aminotransferase (ALT – função hepática) e creatinina (função renal) no Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias – UFRGS (LACVET). Por último, os animais passaram por um exame ultrassonográfico no Setor de Diagnóstico por Imagem do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS para constatar sua higidez bem como a integridade reprodutiva.

#### 4.4. ALOCAÇÃO DOS ANIMAIS

Foram mantidos em condições homeotérmicas – temperatura entre 24 e 26 °C, umidade 60% (Termo-Higrômetro Digital - Incoterm Indústria de Termômetros LTDA. – Porto Alegre, RS) e luminosidade externa, obedecendo ao ciclo de fotoperíodo da época. A alimentação ocorreu com ração comercial *tipo superpremium* (*Original<sup>®</sup> Ração Adulto* – Hill's Pet Nutrition, Inc., Topeka, KS, USA) manutenção, com a quantidade regulada pelo peso vivo de cada animal seguindo orientações do fabricante; rece-

beram água *ad libitum*. As instalações dos animais e fômites eram higienizadas diariamente, sendo feitas constantes observações quanto à adaptação e saúde dos cães.

Os alojamentos eram individuais. Projetados de forma a propiciar acessibilidade, conforto, segurança e estabilidade para os animais, minimizando possíveis interferências nas avaliações. Construídos em alvenaria, tinham área de 1,6 m<sup>2</sup> e altura de 1,05 m, pintura e piso impermeáveis e porta de entrada em aço.

Cada alojamento estava equipado com uma câmera individual (Minicâmera Color 1/3" CCD - Sony, *Japan*) com resolução horizontal 480 linhas, capacidade de captação de imagens noturnas e diurnas, 24 horas por dia, com armazenamento temporal das cenas.

#### 4.5. EQUIPE DE TRABALHO

A equipe de execução do projeto, contou, além do pesquisador responsável, com a participação de professores, técnicos administrativos, alunos de graduação e pós-graduação. Todos os integrantes da equipe foram orientados por meio de um protocolo padrão com os seguintes objetivos: treinar os procedimentos; evitar diferenças de ação diante dos procedimentos; minimizar interferências nos resultados decorrentes da alternância das pessoas ou trocas de posto em funções fundamentais. Os componentes foram divididos em equipes de trabalho conforme descrito a seguir.

- Equipe de Seleção: composta por dois integrantes fixos, médicos veterinários, que utilizaram os critérios determinados para a escolha dos animais do experimento.
- Equipe Operatória: composta por cinco integrantes – cirurgião auxiliar, instrumentador, anestesista e volante. Os cirurgiões (2), auxiliar e anestesista, eram médicos veterinários e pós-graduandos. Os membros dessa equipe eram fixos e não participaram de outras equipes do projeto afim de não influenciar o experimento, bem como padronizar estímulos cirúrgicos e referências anestésicas.
- Equipe de Manejo: composta por oito integrantes era responsável pelo trabalho de recepção, preparo, alimentação, higienização, bem como por passear com os animais e dar-lhes alta hospitalar.
- Avaliação/Observação: responsabilidade do executor do projeto, preparado para identificar e interpretar os parâmetros avaliados e a necessidade de suplementação analgésica (resgate analgésico descrito a seguir de maneira presencial ou por ví-

deo). Era o responsável pela administração dos fármacos e emprego de escalas/avaliação do nível de dor dos pacientes e, quando necessário, aplicação do resgate analgésico. Esteve isolado das demais equipes para evitar interferências/influências externas.

- **Administrador:** a função de administração foi desenvolvida por um membro alheio às demais funções do projeto. Era responsável: pela randomização dos animais dentro de cada etapa por sorteio; pela determinação dos grupos a que os animais pertenceriam; pela orientação quanto à manipulação dos fármacos e do avaliador sobre a administração dos medicamentos; pela distribuição dos cirurgiões. Em relação aos objetivos do projeto, foi responsável pela coleta dos dados registrados pelo avaliador e pelo *cegamento do experimento*, não interferindo/interagindo em qualquer etapa ou trabalho das demais equipes.

#### 4.6. PREPARO DOS FÁRMACOS

Nos procedimentos utilizaram-se como fármacos experimentais Gabapentina (Neurotin<sup>®</sup> 400 mg cápsulas - Laboratórios Pfizer LTDA., Guarulhos – SP, Brasil), Clo-ridrato de Tramadol (Tramal<sup>®</sup> 50 mg cápsulas - Laboratórios Pfizer LTDA., Guarulhos – SP, Brasil), Firocoxibe (Previcox<sup>®</sup> 227 mg - Merial Saúde Animal LTDA., Paulínia, SP, Brasil) e placebo (Excipiente A [Composição: estearato de magnésio 0,5 %; aeros-ill 1 %; texapon ZACD 1 %; Talco premium 30 %; Celulose microcristalina QSP 70 %] – Farma Nostra, Rio de Janeiro RJ, Brasil).

Os fármacos eram processados e manipulados na farmácia de manipulação (Drogavet Manipulação Veterinária, Porto Alegre, RS, Brasil). Lá, eram retirados de seus respectivos blisters e cápsulas originárias, pesados triturados e/ou homogeneizados. Eram calculados e separados os volumes de cada princípio ativo específico de cada paciente, acondicionado em cápsulas de gelatina (Cápsula n° 0 branco-branco - Farma Nostra, Rio de Janeiro RJ, Brasil) que foram completadas com o excipiente. Quando se tratava da cápsula de placebo, era composta apenas do excipiente. Após, as cápsulas eram separadas conforme orientação, acondicionadas duas a duas em embalagens que constassem apenas da numeração dos respectivos animais que iriam recebê-las.

#### 4.7. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O experimento é caracterizado como cego aleatório em que todo o pessoal clínico responsável pelo tratamento e avaliação dos pacientes desconheceu o tratamento administrado ao paciente, não influenciando nos resultados observados. O experimento compreendeu a observação de aspectos clínicos e escores quantitativos e qualitativos referentes à sedação e ao grau de dor dos animais submetidos a três diferentes protocolos analgésicos para cirurgia ovariohisterectomia (OSH).

#### **4.8. GRUPOS EXPERIMENTAIS**

A amostra total compreendeu 47 animais, subdivididos em dois grupos de 16 caninos ( $n = 16$ ) e um grupo de 15 caninos ( $n=15$ ), submetidos, cada um, a tratamento específico. A determinação do tamanho da amostra e número de indivíduos por grupo se embasa em trabalhos já consagrados na área como os desenvolvidos por Shih et al. (2008), Wagner et al. (2010) e Camargo et al. (2011). As recomendações em ciências estatísticas dão conta que o cálculo amostral inicial deverá se apoiar em trabalhos consagrados da área, ainda que, durante obtenção de resultados preliminares, possa ser recalculado. Os animais foram distribuídos nos seguintes grupos (recebendo respectivos tratamentos):

- **GRUPO PLAGABA** (Gabapentina)

Grupo composto por 15 animais submetidos à OSH, recebendo uma hora antes do início do procedimento placebo associado à gabapentina a  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ , por via oral.

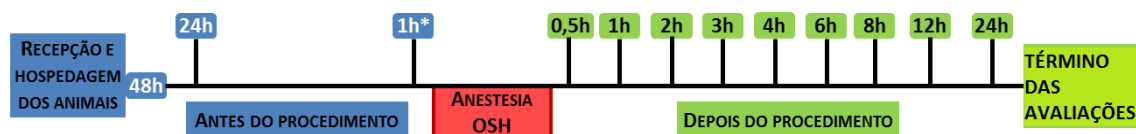
- **GRUPO FIROGABA** (Gabapentina +Firocoxibe)

Grupo de 16 animais submetidos à OSH, recebendo uma hora antes do início do procedimento firocoxibe a  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à gabapentina a  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ , por via oral.

- **GRUPO TRAGABA** (Gabapentina +Tramadol)

Grupo de 16 animais submetidos à OSH, recebendo uma hora antes do início do procedimento tramadol a  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à gabapentina a  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ , por via oral.

Durante o experimento foram coletados parâmetros comportamentais e fisiológicos dos pacientes (escores). Essas observações foram realizadas de acordo com os intervalos de tempo previamente estabelecidos: uma hora antes do início do procedimento; 30 minutos, uma, duas, três, quatro, seis, oito, doze e vinte e quatro horas após o



**Figura 1:** Delineamento do experimento: Esquema da organização e coleta de dados dos tratamentos aplicados para a avaliação da ação preemptiva da gabapentina como adjuvante na analgesia pós-operatória em cães.

► Uma hora antes do início do procedimento operatório os animais receberam as medicações dos grupos correspondentes  
término do procedimento, considerando como ponto de partida o momento da extubação do paciente (Figura 1). Todas as observações foram realizadas tanto por vídeo, como presencialmente.

#### 4.9. PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO

A recepção dos animais selecionados ocorreu 48 horas antes do início dos procedimentos operatórios para adaptação. A finalidade desse procedimento é a familiarização dos animais com os pesquisadores/colaboradores, a verificação de seu condicionamento, da redução do estresse e da promoção de bem-estar. Isso permitia um reconhecimento prévio de fatores comportamentais e fisiológicos, bem como a redução da carga de estresse dos cães durante o desenvolvimento das práticas. Os animais foram acomodados em alojamentos específicos.

##### 4.9.1. Adaptação (48 horas antes da cirurgia)

O período de adaptação iniciava-se 48 horas antes do início da cirurgia. Os animais eram manipulados quatro vezes ao dia pelos integrantes da equipe do projeto e pelo avaliador: promoção da atividade física (passeio) por cerca de 30 minutos com momento de liberdade no solário. Neste período, caso algum animal apresentasse problemas de comportamento e interação social, principalmente frente ao avaliador, como



medo e agressividade, era excluído do estudo. Até o período que se iniciava o jejum eram mimetizadas as manobras de coleta de parâmetros e aplicação das escalas.

#### **4.9.2. Jejum alimentar e hídrico**

Os animais passaram por um período de jejum alimentar de doze horas e hídrico de 4 horas.

#### **4.9.3. Período pré-operatório (uma hora antes da cirurgia)**

Pouco mais de uma hora antes do início dos procedimentos cirúrgicos foram coletados os parâmetros basais dos animais tomados como referência nas avaliações transoperatórias e pós-operatórias (momento BASE). Foram eles: Frequência cardíaca (FC, em bpm); pressão arterial sistólica (PAS, em mm Hg), diastólica (PAD, em mm Hg) e média (PAM, em mm Hg) (PetMap® Graphic- Digicare Biomedical Technology, Boyton Beach, FL, USA) - tamanho do cuff foi baseado em 40% da circunferência do membro; Escala de Sedação (adaptada de Lascelles et al. [1994])(ANEXO VI); Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID); dados constantes no formulário simplificado da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD – FS, *the Glasgow Composite Measure Pain Scale – Short form*. Adaptado de Reid et al., 2007); e alimentação, defecação/micção, sialorreia.

Eram então administradas as medicações aos animais dos seus respectivos grupos e imediatamente a equipe cirúrgica era avisada que o procedimento cirúrgico (incisão) deveria iniciar exatamente uma hora após aquele momento.

A vinte minutos do início do procedimento operatório os animais eram tricotomizados e realizado acesso venoso pela punção percutânea da veia cefálica na região radio-ulnar, com um cateter 22g (Safelet® - Nipro Medical LTDA., Sorocaba, SP, Brasil). Imediatamente, iniciava-se a infusão de fluidoterapia de suporte com solução de Ringer com lactato (Solução de Ringer com Lactato – Baxter Hospitalar LTDA., São Paulo SP, Brasil) a uma velocidade de  $3,0 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , foi administrada ampicilina sódica (Ampicilina Sódica 1g – Laboratório Teuto Brasileiro LTDA., Anápolis, Go, Brasil) a  $22 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intravenosa, como antibiótico profilático, e então o paciente encaminhado para o interior da sala cirúrgica.

## 4.10. PERÍODO TRANSOPERATÓRIO

### 4.10.1. Procedimento anestésico

Cerca de cinquenta minutos após a administração dos medicamentos analgésicos foi procedida à indução anestésica pelo acesso venoso com propofol (Propovan® 1% - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA., Itapira, SP, Brasil) ao efeito (*vide* resultados). Atingindo-se o nível de profundidade anestésica adequada, o paciente acessou-se a via aérea com sonda endotraqueal com balonete (tamanho variável, conforme porte do paciente) para que então recebesse oxigênio 100% em sistema de ventilação semifechado circular valvular, mantido em respiração espontânea. Após, o paciente era posicionado em decúbito dorsal, acomodado em um colchão térmico.

Já posicionado, iniciou-se imediatamente a administração de anestésico inalatório isoflurano (Isoforine® 99% - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA., Itapira, SP, Brasil) em vaporizador universal controlado por rotâmetro (Vaporizador Muliagente 1415® – K. Takaoka Industria e Comércio LTDA., São Paulo, SP, Brasil) para a manutenção da anestesia. A determinação do fluxo de anestésico foi variável, conforme a necessidade do paciente, procurando mantê-la entre 1 e 2 V%. A fluidoterapia de suporte foi mantida com solução de ringer com lactato a uma velocidade de 3 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>.

Nos dois minutos que antecederam a incisão cirúrgica os pacientes receberam a aplicação de um *bolus* de fentanil (Fentanest® 50 - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA., Itapira, SP, Brasil) a 5 mcg.kg<sup>-1</sup> IV lentamente.

O procedimento anestésico era realizado sempre pela mesma equipe.

### 4.10.2. Procedimento cirúrgico

Para a técnica cirúrgica de OSH, com o canino em decúbito dorsal, era realizada a antisepsia com álcool, iodo PVP-I tópico e álcool. A incisão, na linha média ventral, pré-retroumbilical, com tamanho variando entre 7 e 9 cm.

Acessando a cavidade abdominal pela incisão da linha alba, localizava-se o corno uterino direito e por meio deste, o ovário direito. Foram fixadas duas pinças hemostáticas tipo Crile craniais ao ovário incluindo ligamento suspensório e a estrutura

arteriovenosa ovariana. A terceira pinça fixou-se no ligamento próprio, entre o ovário e o corno uterino. A incisão foi realizada entre a segunda pinça e o ovário e a ligadura com fio absorvível (Polycryl<sup>®</sup> – Polysuture Indústria E Comércio LTDA., São Sebastião do Paraíso, MG, Brasil) foi aplicada sobre a estrutura arteriovenosa e posteriormente as pinças hemostáticas removidas. Seguiu-se para a identificação do ovário esquerdo e para sua remoção procedeu-se da mesma maneira realizada no lado direito. Para a secção do útero, fez-se a abertura do ligamento largo adjacente à artéria e à veia uterina proximalmente ao cérvix. Exteriorizava-se o corpo uterino e colocavam-se três pinças hemostáticas imediatamente craniais ao cérvix. Procedeu-se a secção do corpo uterino caudal à pinça mais próxima dos cornos uterinos, removendo-se, em bloco, ovários, cornos e corpo uterino. Uma ligadura transfixante com fio absorvível foi aplicada próxima ao cérvix, e as pinças hemostáticas foram removidas. O coto uterino então foi omentalizado, procedeu-se a uma inspeção na cavidade abdominal à procura de possível hemorragia nas regiões onde foram aplicadas as ligaduras. Após a inspeção da cavidade, a laparotomia foi empregada por meio da técnica de sutura de Sultam com fio monofilamentar não absorvível (Nylon<sup>®</sup> – Technofio, Ace Indústria e Comércio LTDA., Goiânia, GO, Brasil) englobando a fáscia muscular e o peritônio. Para redução do espaço subcutâneo, a técnica empregada foi o Zig-Zag com uso de fio absorvível. Para a coaptação da pele, foi realizada a sutura intradérmica com fio não absorvível. A escolha do diâmetro dos fios baseou-se no porte e peso do animal, variando de 2-0 a 3-0, tanto para os fios absorvíveis como para os não-absorvíveis.

As cirurgias foram realizadas sempre por dois cirurgiões que foram distribuídos uniformemente entre os grupos experimentais a fim de que realizassem um número idêntico de procedimentos operatórios por grupos. O restante da equipe era formado sempre pelos mesmos integrantes.

#### **4.10.3. Avaliações e monitoração**

Para todo o procedimento anestésico o nível de consciência considerado adequado (“plano cirúrgico”), foi ausência de reflexos palpebrais, globo ocular em rotação dorso-ventral, relaxamento da musculatura mandibular e padrão cardiorrespiratório condizente com o padrão basal de cada animal e constante. Esses referenciais indicavam o nível de anestésico fornecido aos pacientes, e até procedimentos de intervenção.

Durante todo o procedimento anestésico propriamente dito, os parâmetros fisiológicos transoperatórios foram avaliados com monitor multiparamétrico (Dash 4000® – General Electric/Finland). Logo após a realização da indução anestésica os sensores do monitor foram colocados no paciente e os momentos para registro e avaliação dos parâmetros transoperatórios foram fixados em oito (INDU – logo após a indução; INCIS – logo após o término da incisão; OD – logo após a secção do ovário direito; OE – logo após a secção do ovário esquerdo; COTO – logo após a secção do coto uterino; CAVI – início do fechamento da cavidade abdominal; PELE – início do fechamento da pele; ALTA – depois de finalizada a sutura da pele, logo antes da retirada dos sensores). Todos os dados obtidos serão registrados na ficha de coleta de dados (ANEXO VII), individual para cada animal.

O eletrocardiograma (ECG - derivação II), a FC, a frequência respiratória ( $f$  – em mpm), pressão de dióxido de carbono ao final da expiração ( $E_T\text{CO}_2$  – em mm Hg), a saturação de oxigênio em hemoglobina ( $\text{Sp.O}_2$  - %), a temperatura esofágica ( $^{\circ}\text{C}$ ) e as PAS, PAD, e PAM foram controlados constantemente no monitor multiparamétrico.

Muitos dos itens avaliados no período transoperatório são parâmetros fisiológicos indicativos de estresse cirúrgico (dor) ou superficialização. Distorções em relação aos parâmetros basais (considerando sempre valores 30% maiores ou menores) ou em níveis de consciência deveriam ser imediatamente corrigidas com intervenção (aumento ou diminuição ao nível de anestésico inalatório, suplementação com anestésico – propofol – ou analgésico – fentanil –, incremento na taxa de infusão de fluidos). No caso  $E_T\text{CO}_2$ , sempre que valores estavam acima de 45 mm Hg a ventilação espontânea deveria ser assistida (suplementada) manualmente. A temperatura esofágica mínima admitida foi de  $37^{\circ}\text{C}$ , sendo o paciente constantemente aquecido com colchão térmico e mantido o ambiente em temperatura constante de  $23^{\circ}\text{C}$ . As PAS, PAD e PAM foram mensuradas no mesmo monitor, sendo os parâmetros de PAM considerados ideais foram entre 80 e 130 mm Hg e, quando necessário, foram implementadas manobras visando à correção da pressão.

Caso fosse detectado necessidade de suplementação analgésica durante o ato cirúrgico eram aplicadas doses de fentanil de  $2\text{ mcg.kg}^{-1}$  até a remissão dos sinais indicativos de dor, a critério do anestesista.

#### **4.11. PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO**

O pós-operatório (PO), objeto principal de estudo do projeto de pesquisa, consistia nas vinte e quatro horas posteriores a extubação pós-operatória dos pacientes em que ocorria sua avaliação constante em relação a parâmetros fisiológicos, escalas multidimensionais de dor, resgates, nível de sedação e considerações relativas à micção, defecação, apetite e êmese. Detectado o desconforto algico, o paciente imediatamente era tratado.

Após o término do procedimento cirúrgico, os animais foram encaminhados para a sala de recuperação/avaliação na qual estavam instalados anteriormente, desde que extubados, com temperatura corpórea acima de 37 °C, responsivos e despertos (mínimo escore 1 de sedação, segundo a Escala de Sedação). O momento da extubação foi considerado o momento “0”, de partida, para a contagem do tempo para as demais avaliações do período.

No total ocorreram nove momentos de avaliação: 30 (aos 30 minutos de PO), 60 (à uma hora de PO), 120 (a duas horas de PO), 180 (a três horas de PO), 240 (a quatro horas de PO), 360 (a seis horas de PO), 480 (a oito horas de PO), 720 (a doze horas de PO) e 1440 (a vinte e quatro horas de PO). Todos os parâmetros avaliados durante as etapas da experimentação foram registrados em uma ficha geral de controle, onde constam escores de dor considerados, ficha transoperatória e analgésica (ANEXO VIII). Todas as avaliações foram realizadas por um único avaliador.

#### **4.11.1. Determinação do estado mental e sedação**

Ao final do procedimento anestésico, os pacientes foram avaliados por meio da escala de sedação (adaptada de Lascelles et al. [1994]) a fim de identificar possíveis interferências que o alterado nível de consciência poderia causar sobre as avaliações do grau de dor dos animais. Esse parâmetro é secundário, servindo para eventual análise da interferência do nível de sedação nas avaliações dos animais. Essa escala leva em conta o comportamento de alerta, bem como a habilidade de locomoção do animal, considerando quatro escores que vão de 0 a 3, em que escore “zero” o cão está alerta, levanta e caminha; escore “um” o cão está alerta e em decúbito esternal; escore “dois” o cão está sonolento e mantém-se, com dificuldades, em decúbito esternal; escore “três” o animal está sonolento e deitado. O tempo de sedação calculado será considerado do momento

da extubação até a avaliação posterior que indicar escore “zero”. Animais com escore “um” de sedação são incluídos nas avaliações pós-operatória.

#### **4.11.2. Avaliação da dor pós-operatória**

A avaliação da dor dos animais no período PO ocorreu mediante emprego de duas escalas multidimensionais de dor: a Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) e o formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow. Essas escalas foram adaptadas em um formulário único (ANEXO IX) Para a aplicação das escalas utilizou-se a seguinte sequência (diretrizes para o uso das escalas):

- I. Em um primeiro momento, o paciente a ser avaliado era observado por cerca de dois minutos em um monitor afastado do canil com imagens obtidas diretamente dele por uma câmera.
- II. Depois, o avaliador se dirigia ao canil e observava o paciente acomodado no canil por cerca de dois minutos.
- III. Após, o paciente era chamado pelo avaliador e estimulado e se levantar e ir até ele, sendo observada sua postura. Posteriormente, o paciente era encorajado a sair o canil, interagir com o avaliador e caminhar cerca de 10 m, sendo avaliado também nessa etapa.
- IV. Após, ocorria a palpação da ferida cirúrgica a cerca de 2 cm dela, bilateralmente e em suas extremidades craniais e caudais, sempre com estímulo de intensidade padronizada, sendo observada a reação.
- V. O animal então retornava ao canil para demais observações para então o observador preencher as escalas de dor.

No preenchimento das escalas de dor a pontuação não era exposta ao avaliador até o final de todas as considerações necessárias ao período. Após todas as avaliações e considerações o avaliador recebia a pontuação das escalas indicando a necessidade ou não da realização do resgate analgésico.

##### *4.11.2.1. Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow – Formulário curto*

O formulário curto da ECMD da Universidade de Glasgow é composto por trinta opções descritivas divididas em seis categorias comportamentais e de mobilidade. Cada opção descritiva, dentro de suas categorias, tinha pontuações distintas. Dentro das categorias os descritores são classificados de acordo com a gravidade da dor associada, e o avaliador deve optar por um descritor dentro da categoria. A pontuação máxima é de 24, sendo considerado ponto de corte, para aplicação do resgate analgésico, seis pontos ou mais. O preenchimento da escala era composto pelas seguintes opções e categorias (no momento do preenchimento a pontuação não era expressa):

**Categoria 1** – Observação do comportamento isolado do paciente no alojamento

- ( 0 ) Quietos e/ou calmos ou
- ( 1 ) Choramingando e/ou chorando ou
- ( 2 ) Grunhindo e/ou gemendo ou
- ( 3 ) Gritando

**Categoria 2** - Observação do comportamento do paciente no alojamento em relação à ferida

- ( 0 ) Ignorando a ferida/área dolorida ou (0 ponto)
- ( 1 ) Olhando a ferida/área dolorida ou (1 ponto)
- ( 2 ) Lambendo a ferida/área dolorida ou (2 pontos)
- ( 3 ) Esfregando a ferida/área dolorida ou (3 pontos)
- ( 4 ) Mordendo a ferida/área dolorida (4 pontos)

**Categoria 3** – Observação do paciente fora do alojamento em relação à sua locomoção:

- ( 0 ) Normalmente ou
- ( 1 ) Mancando ou
- ( 2 ) Lentamente e/ou relutante ou
- ( 3 ) Forma endurecida ou
- ( 4 ) Ele se recusa a mover

**Categoria 4** – Observação do paciente fora do alojamento em relação à compressão da ferida cirúrgica:

- ( 0 ) Não faz nada ou
- ( 1 ) Olha em volta ou
- ( 2 ) Se retrai/recua ou
- ( 3 ) Rosna ou protege a área ou
- ( 4 ) Tenta Morder ou

( 5 ) Chora

**Categoria 5** – Observação do paciente em relação ao comportamento geral:

- ( 0 ) Feliz/satisfeito ou feliz/saltitante ou
- ( 1 ) Quieto ou
- ( 2 ) Indiferente/não-responsivo ao ambiente ou
- ( 3 ) Nervoso, ansioso e/ou com medo ou
- ( 4 ) Deprimido/não-responsivo ao ambiente

**Categoria 6** – Observação do paciente em relação à postura geral:

- ( 0 ) Confortável ou
- ( 1 ) Perturbado ou
- ( 2 ) Inquieto ou
- ( 3 ) Curvado/tenso ou
- ( 4 ) Rígido, endurecido e/ou tenso

#### 4.11.2.2. *Escala analógica visual interativa e dinâmica*

A EAVID apresenta-se sob a forma de linha reta horizontal de 100 mm, com valores de zero, na extremidade esquerda, e cem, na extremidade direita. Zero corresponde à ausência de dor; cem, à dor mais intensa que possa ser concebida pelo observador. Por ser uma escala interativa, os passos de interação com os animais são imprescindíveis para a pontuação. Após seguir as orientações de observação e interação com os animais o manipulador deveria marcar um ponto indicativo do grau de dor sobre a linha. Após, as marcações foram transformados em forma numérica, medindo-se a distância marcada na linha em mm, da esquerda para direita. A pontuação máxima é de 100, sendo considerado ponto de corte valores iguais ou maiores que 50 para aplicação do resgate analgésico.

#### **4.11.3. Analgesia de resgate**

O resgate analgésico foi a manobra empregada quando identificada a presença de dor nos animais do projeto. Após a aplicação das escalas em pontuações iguais ou superiores a 6 no formulário curto da ECMD e/ou iguais ou superiores a 30 mm na



EAVDI, o resgate era realizado empregando-se morfina na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via intramuscular.

Quando foi necessário efetuar o resgate de um animal, mesmo sob influência do fármaco analgésico (morfina), as avaliações subsequentes foram mantidas e os escores registrados e considerados para aferição do grau de dor dos animais e, se necessário, reintervenção.

Para as análises posteriores dos resultados, esses valores de escores foram desconsiderados por até três horas da aplicação da morfina (resgate), por estarem sob influência de um fármaco não contemplado nos objetivos de avaliação do projeto. Optou-se, então, por um método de correção de valores, substituindo os escores nos momentos posteriores à aplicação do resgate, incluídos no período de três horas, sob influência da morfina, por uma média aritmética, conforme explicado a seguir:

- Quando apenas o escore de um tempo estava sob influência, realizava-se a média entre o escore no momento de resgate e o escore do primeiro momento após o momento influenciado.

- Quando os escores de dois tempos seguidos estavam sob influência, para a substituição do primeiro escore realizava-se a média entre o escore no momento de resgate e o escore subsequente ao escore a ser substituído; para o segundo escore a ser substituído realizava-se a média entre o primeiro escore já substituído (novo) e o escore posterior ao segundo escore a ser substituído.

- Quando os escores de três tempos seguidos estavam sob influência, para a substituição do primeiro escore realizava-se (em sequência) a média entre o escore do momento de resgate e o escore seguinte ao escore a ser substituído; para o terceiro escore a ser substituído realizava-se a média entre o segundo escore a ser substituído e o escore posterior ao terceiro escore a ser substituído; para o segundo escore a ser substituído realizava-se a média entre o primeiro escore já substituído e o terceiro escore já substituído.

Sempre que a média resultasse em um valor menor ao real escore daquele momento, permaneceria esse escore ao invés da média.

Durante as avaliações foram considerados sempre o número de resgate recebido por cada paciente e momentos em que os mesmos foram realizados.

#### **4.11.4. Avaliação dos parâmetros fisiológicos**

Sempre após as avaliações conforme as escalas, outro membro da equipe coletava dados referentes aos parâmetros fisiológicos dos animais. São eles: FC, PAS, PAD, PAM.

#### **4.11.5. Defecação e micção**

Foram avaliadas a frequência, consistência das fezes e dificuldade na defecação. Também, foram avaliados a frequência, conteúdo e a atividade de micção.

#### **4.11.6. Apetite**

Foi avaliado o apetite (vontade de comer) dos animais logo após os momentos de avaliação. Era oferecido, para aferição do apetite, ração úmida (PEDGREE® Frango - pedaços ao molho, Mars Brasil Inc., Mogi Mirim, SP).

#### **4.11.7. Êmese**

Foi avaliada a ocorrência ou não de vômito ou presença de substância vomitiva no decorrer do período pós-operatório, relacionado ou não com a administração de morfina.

#### **4.11.8. Sialorreia**

Foi avaliada a presença ou ausência de sialorreia no decorrer do período pós-operatório.

### **4.12. TÉRMINO DAS AVALIAÇÕES**

Após a fase experimental de avaliações (24 horas de pós-operatório), cada paciente, quando em perfeita saúde, foi liberado e entregue ao seu proprietário. Recebeu alta médica com instruções de manejo doméstico para seus cuidadores (ANEXO X) e

prescrição em receita de medicamentos para analgesia pós-operatória, sendo prescrito a administração por via oral de firocoxibe a  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  a cada 24 h, durante seis dias e tramadol  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  a cada 8 h durante três dias.

Sendo constatado pelo proprietário, em casa, qualquer tipo de alteração no animal, foi recomendado que retornassem com o cão ao hospital veterinário para reavaliação pela equipe de pesquisa. Caso tudo ocorresse normalmente, estava prescrita a revisão e retirada de pontos no hospital veterinário, em 10 dias, para então se proceder à alta do paciente.

#### 4.13. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram digitados os dados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa *SPSS* (IBM SPSS Statistics v. 18.0, IBM Inc., Chicago, USA) para análise estatística. Para avaliar a distribuição das variáveis utilizou-se o teste de Kolmogorov Smirnov. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas pela média e o desvio padrão e as com distribuição assimétrica, pela mediana o mínimo e o máximo. Foram comparadas as variáveis categóricas pelo teste de Qui-quadrado, e, em casos de tabelas 2x2, pelo teste de Qui-quadrado com correção de Yates ou teste Exato de Fisher. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas entre os grupos pelo teste de Análise de Variância (ANOVA) seguido de Tukey e, ao longo do tempo, pela Análise de Variância para medidas repetidas seguido do teste de Bonferroni. As variáveis com distribuição assimétrica foram comparadas entre os grupos pelo teste de Kruskal Wallis e, ao longo do tempo, pelo teste de Friedman, seguido pelo teste *post-hoc* proposto por Schaich and Hamerle, para avaliar escores da ECMD. Para as comparações múltiplas entre os grupos realizamos o teste *post-hoc* de Tukey na variável transformada por postos. Para a comparação entre os tempos utilizamos o teste de Wilcoxon e corrigidos os valores P pela correção de Bonferroni transformada por Finner.

Para avaliar a correlação entre variáveis quantitativas foram utilizados o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman segundo a distribuição das variáveis.

Para avaliar a sobrevida do resgate foi realizada uma curva de Kaplan Meier e comparados os grupos pelo teste do Log Rank.

Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

## 5. RESULTADOS

Os valores brutos obtidos e o comportamento individual observados nos indivíduos segundo as escalas dos parâmetros avaliados estão alocados em tabelas no anexo da tese.

### 5.1 ANIMAIS EXPERIMENTAIS

O peso dos cães incluídos no estudo apresentava variações nos intervalos (média±desvio padrão) a seguir: de 12,4±2,5 kg, no grupo PLAGABA; de 13±1,9 kg, no grupo TRAGABA; e de 12,2±1,7 kg, no grupo FIROGABA. Não houve diferenças entre os grupos.

Os parâmetros avaliados nos animais, durante o pré-operatório (BASE), foram frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM). Não houve diferenças significativas entre grupos em relação a esses parâmetros (Tabela 1).

O grupo PLAGABA apresentou um animal a menos,  $n = 15$ , em relação aos demais em função da exclusão de um paciente por complicações não relacionadas à experimentação.

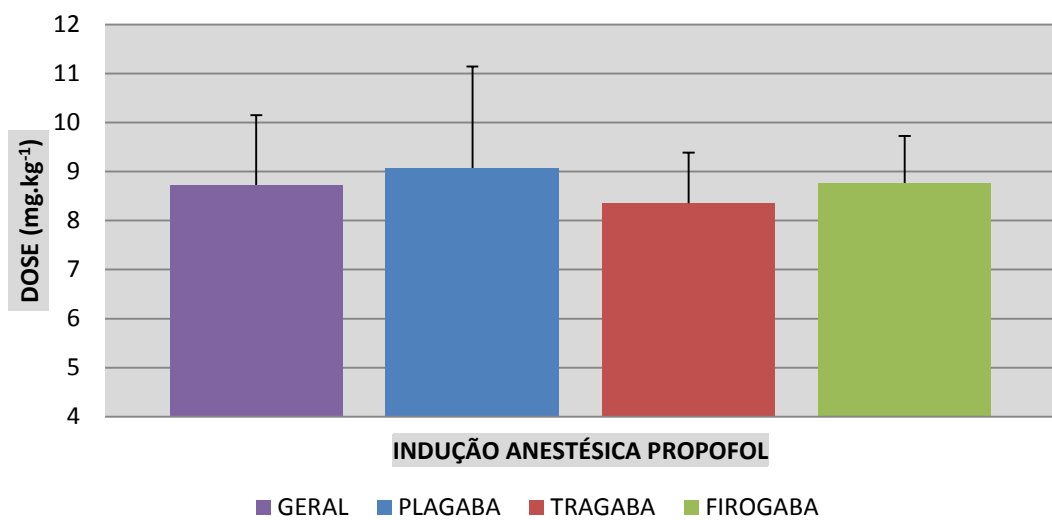
**Tabela 1:** Média ± desvio padrão, no período pré-operatório (BASE), de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), pressão artérias sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e respectivos grupos avaliados de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA,  $n = 15$ ), gabapentina-tramadol (TRAGABA,  $n = 16$ ) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA,  $n = 16$ ).

GRUPO	Variáveis pré-operatórias				
	FC (bpm <sup>1</sup> )	$f$ (mpm <sup>2</sup> )	PAS (mm Hg <sup>3</sup> )	PAD (mm Hg)	PAM (mm Hg)
PLAGABA	124±24	20±7	147±22	82±12	103±12
TRAGABA	114±14	23±8	157±16	82±23	107±11
FIROGABA	111±22	22±7	154±29	80±14	107±18

<sup>1</sup>bpm: batimentos por minuto; <sup>2</sup>mpm: movimentos por minuto; <sup>3</sup>mm Hg: milímetros de mercúrio

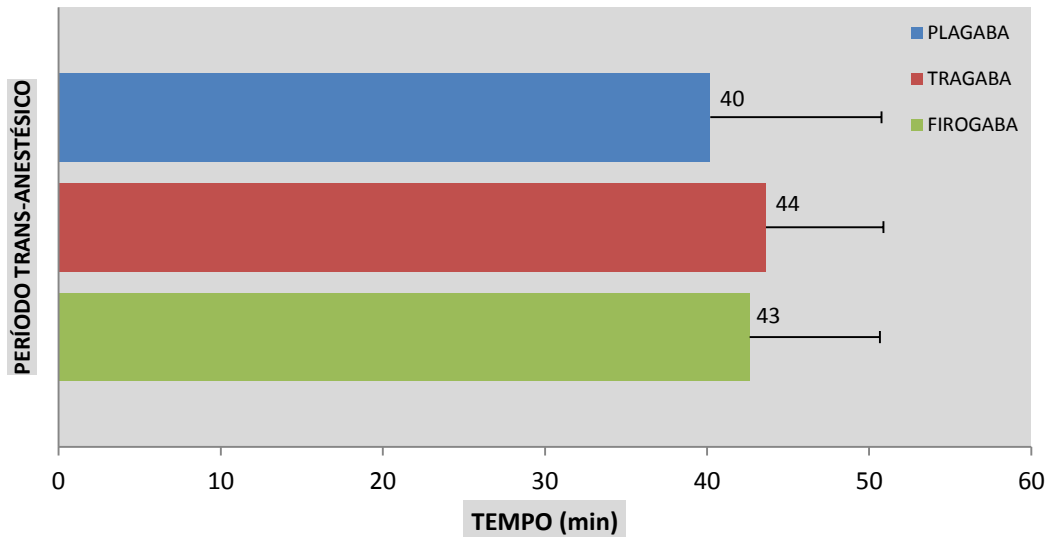
## 5.2 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Os cães receberam para a indução anestésica propofol na dose (média±desvio padrão) de  $9,1\pm 2,1$  mg.kg<sup>-1</sup> no grupo PLAGABA,  $8,4\pm 1$  mg.kg<sup>-1</sup> no grupo TRAGABA e  $8,8\pm 1$  mg.kg<sup>-1</sup> no grupo FIROGABA (Figura 2). Não houve diferença significativa entre os grupos.



**Figura 2:** Média e desvio padrão (geral e por grupos) da dose (mg/kg<sup>-1</sup>) de propofol utilizada para indução anestésica de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

O período transanestésico foi o tempo transcorrido desde a indução anestésica até a cessação do fornecimento do anestésico na sala cirúrgica. Os tempos foram (média±desvio padrão) de  $40\pm 10$  min no grupo PLAGABA,  $44\pm 7$  min no grupo TRAGABA e  $43\pm 8$  min no grupo FIROGABA (Figura 3). Não houve diferença significativa entre os grupos.



**Figura 3:** Média e desvio padrão do tempo de período transanestésico de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► Período transanestésico: tempo transcorrido da indução anestésica até a cessação do fornecimento do anestésico na sala cirúrgica.

A concentração de isoflurano fornecida aos pacientes no período transanestésico foi registrada em sete momentos (Tabela 2, Figura 4).

A concentração de isoflurano fornecida aos pacientes do grupo FIROGABA no momento INCIS foi significativamente maior que a dos demais grupos.

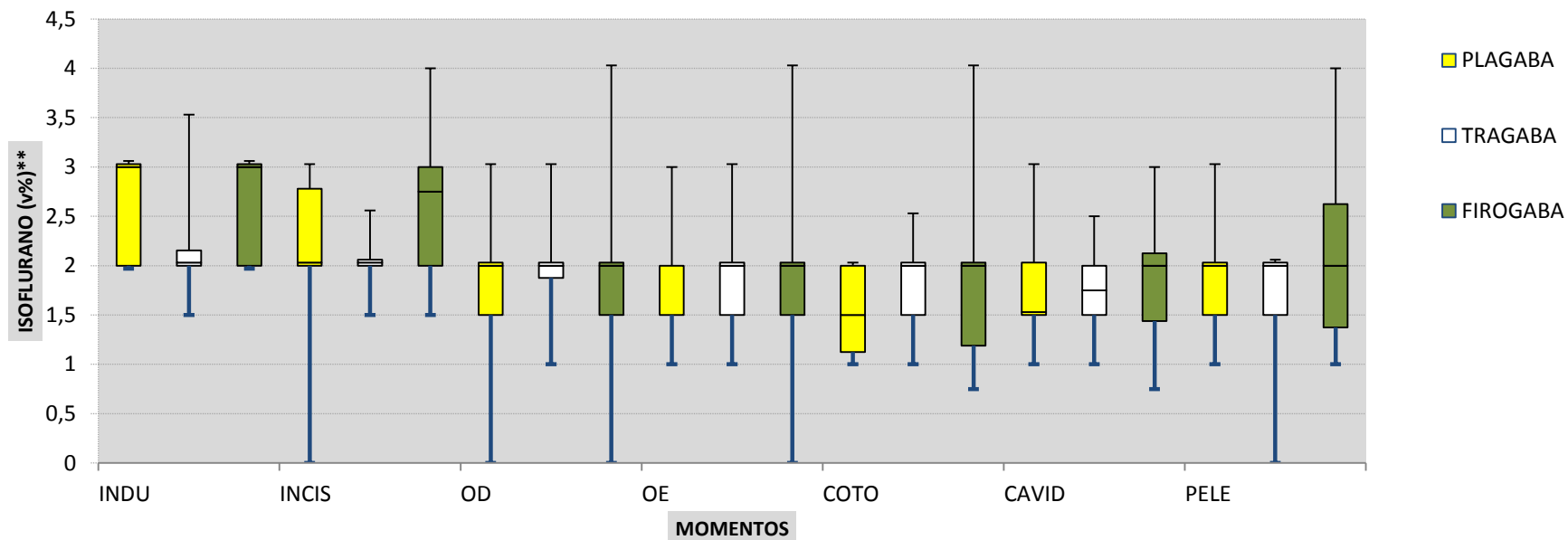
Nos demais momentos não houve diferença entre os grupos.

**Tabela 2:** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e transoperatório de concentração de isoflurano (V%) fornecido ao paciente e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	CONCENTRAÇÃO DE ISOFLURANO (V%)								
	MOMENTO								
	BASE	INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	-	2,5 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,8 <sup>x</sup>	1,75 $\pm$ 0,7	1,75 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,4	1,75 $\pm$ 0,5	1,75 $\pm$ 0,6	-
TRAGABA	-	2,0 $\pm$ 1	2,0 $\pm$ 0,3 <sup>x</sup>	2,0 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,4	1,75 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,5	-
FIROGABA	-	3 $\pm$ 0,5	2,75 $\pm$ 0,8 <sup>φ</sup>	2,0 $\pm$ 0,9	2,0 $\pm$ 0,9	2,0 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 0,9	-

► INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele. Momento BASE e ALTA não foram aferidos na variável.

φ, x Grupos seguidos pelos símbolos iguais (φ, e/ou x) não diferem significativamente pelo teste de Tukey, sendo que  $p < 0,05$  e  $\phi > x$ .



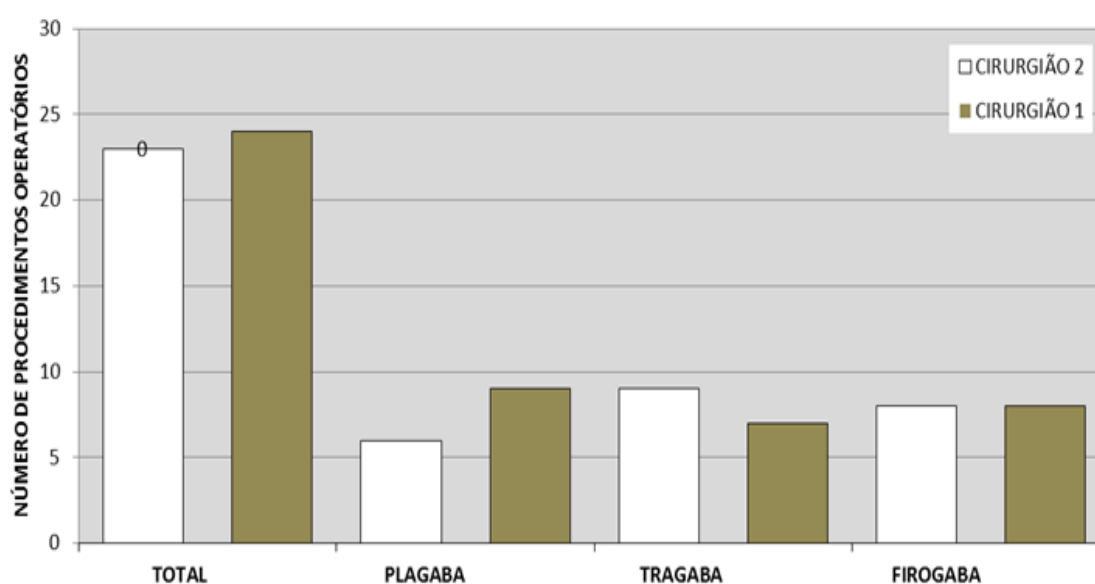
**Figura 4:** Diagrama de caixa dos períodos pré e transoperatório de concentração de isoflurano (V%) fornecido ao paciente e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariosalpingohisterectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

- ▶ As caixas representam os quartis (em que o centro representa 50% dos valores) com linha transversa em seu interior indicando mediana. As barras verticais superiores e inferiores representam valores máximos e mínimos respectivamente no momento de avaliação do grupo.
- ▶ INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele. Momento BASE e ALTA não foram aferidos na variável.



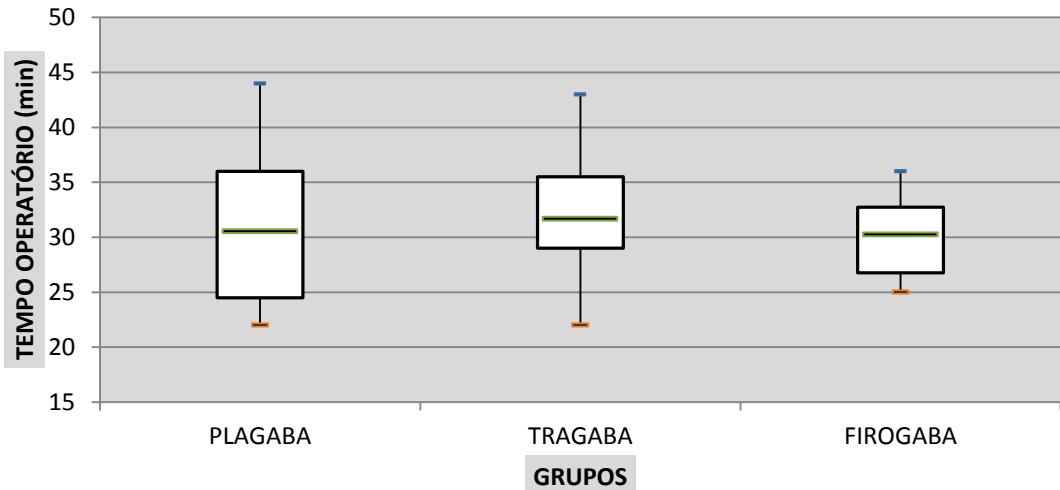
### 5.3 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

No total foram realizados 47 procedimentos operatórios, distribuídos entre dois cirurgiões (cirurgião 1 e cirurgião 2). O cirurgião 1 foi responsável pela realização de 23 procedimentos (seis no grupo PLAGABA; nove no grupo TRAGABA; oito no grupo FIROGABA). O cirurgião 2 foi responsável pela realização de 24 procedimentos (nove no grupo PLAGABA; sete no grupo TRAGABA; oito no grupo FIROGABA) (Figura 5). Não houve diferenças na distribuição.



**Figura 5:** Representação gráfica da distribuição do número de procedimentos operatórios realizados por cada cirurgião (total e por grupos) nos caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

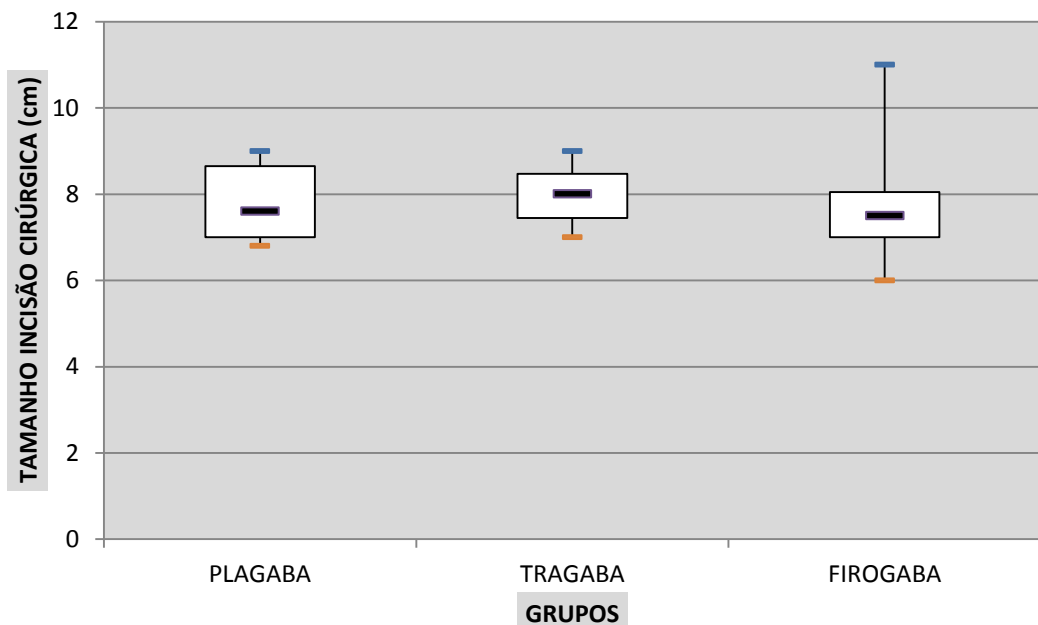
O período operatório foi o tempo transcorrido do início da incisão cirúrgica até a finalização do último ponto de pele. Os tempos foram (média±desvio padrão) de 30,5±7 min no grupo PLAGABA, 31,5±6 min no grupo TRAGABA e 30±4 min no grupo FIROGABA (Figura 6). Não houve diferenças significativas entre os grupos.



**Figura 6:** Diagrama de caixa do tempo operatório dos grupos no transoperatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► As caixas representam os quartis (em que o centro representa 50% dos valores) com linha horizontal em seu interior que indica a mediana. As barras verticais superiores e inferiores representam valores máximos e mínimos respectivamente no momento de avaliação do grupo.

O tamanho da incisão cirúrgica foi (média±desvio padrão) de  $7,9\pm 0,8$  cm no grupo PLAGABA,  $31,5\pm 6$  cm no grupo TRAGABA e  $30\pm 4$  cm no grupo FIROGABA (Figura 7). Não houve diferenças significativas entre os grupos.



**Figura 7:** Diagrama de caixa do tamanho da incisão cirúrgica nos grupos no transoperatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► As caixas representam os quartis (em que o centro representa 50% dos valores) com linha horizontal em seu interior que indica a mediana. As barras verticais superiores e inferiores representam valores máximos e mínimos respectivamente no momento de avaliação do grupo.

## 5.4 AVALIAÇÃO TRANSANESTÉSICA

### 5.4.1 Eletrocardiograma

Em todos os pacientes foi procedida a monitoração eletrocardiográfica. Seus resultados revelaram ausência de alterações significativas entre os grupos.

### 5.4.2 Frequência cardíaca

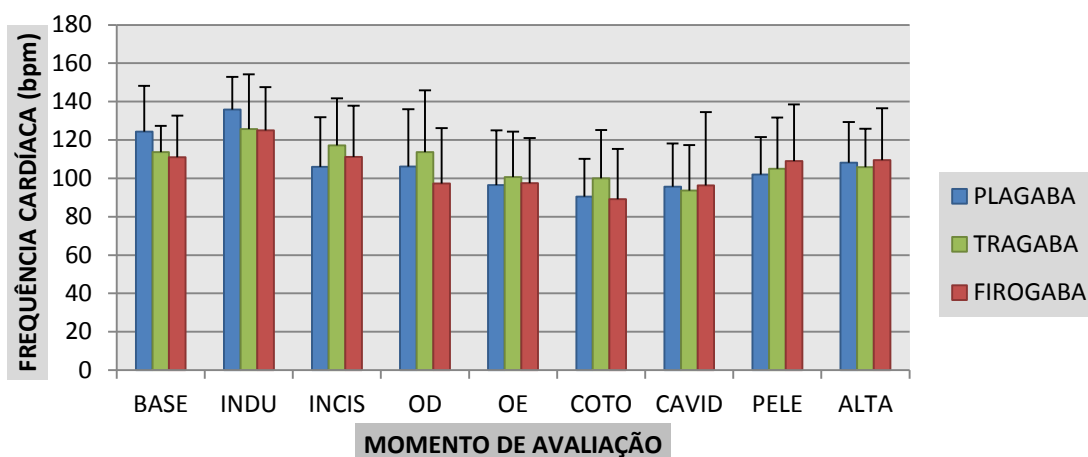
Não houve diferença significativa de FC entre os grupos. Entre momentos avaliados, a FC momento BASE foi significativamente maior que momento COTO no grupo PLAGABA; a FC do momento INDU foi significativamente maior que momento CAVID no grupo TRAGABA; a FC do momento INDU foi significativamente maior que momento COTO no grupo FIROGABA (Tabela 3, Figura 8).

**Tabela 3:** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e transoperatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)								
	MOMENTO								
	BASE	INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	124 $\pm$ 24 <b>A</b>	135 $\pm$ 17 <b>AB</b>	106 $\pm$ 26 <b>AB</b>	106 $\pm$ 30 <b>AB</b>	96 $\pm$ 29 <b>AB</b>	90 $\pm$ 20 <b>B</b>	96 $\pm$ 23 <b>AB</b>	102 $\pm$ 19 <b>AB</b>	108 $\pm$ 21 <b>AB</b>
TRAGABA	114 $\pm$ 14 <b>AB</b>	126 $\pm$ 28 <b>A</b>	117 $\pm$ 25 <b>AB</b>	114 $\pm$ 32 <b>AB</b>	101 $\pm$ 24 <b>AB</b>	100 $\pm$ 25 <b>AB</b>	94 $\pm$ 24 <b>AB</b>	105 $\pm$ 27 <b>AB</b>	106 $\pm$ 20 <b>AB</b>
FIROGABA	111 $\pm$ 22 <b>AB</b>	125 $\pm$ 23 <b>A</b>	111 $\pm$ 27 <b>AB</b>	97 $\pm$ 29 <b>AB</b>	98 $\pm$ 23 <b>AB</b>	89 $\pm$ 26 <b>B</b>	96 $\pm$ 38 <b>AB</b>	109 $\pm$ 30 <b>AB</b>	110 $\pm$ 27 <b>AB</b>

► BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

**A, B** No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B$



**Figura 8:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e transoperatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA,  $n=15$ ), gabapentina-tramadol (TRAGABA,  $n=16$ ) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA,  $n=16$ ).

► BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCIS: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

### 5.4.3 Frequência respiratória

No momento ALTA, a frequência respiratória ( $f$ ) do grupo PLAGABA foi significativamente maior que a dos grupos TRAGABA e FIROGABA. Não houve mais diferenças significativas de  $f$  entre os grupos.

Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a  $f$  do momento BASE e do momento ALTA foram significativamente maiores que momento INCIS E OD. No grupo TRAGABA, o momento BASE apresentou valores significativamente maiores que os momentos INDU, INCIS, OD, OE, COTO, CAVID e PELE. No grupo FIROGABA, o momento BASE apresentou valores significativamente maiores que os momentos INDU, INCIS, OD, OE, COTO e CAVID; o momento ALTA apresentou valores significativamente maiores que o momento OD. (Tabela 4, Figura 9).

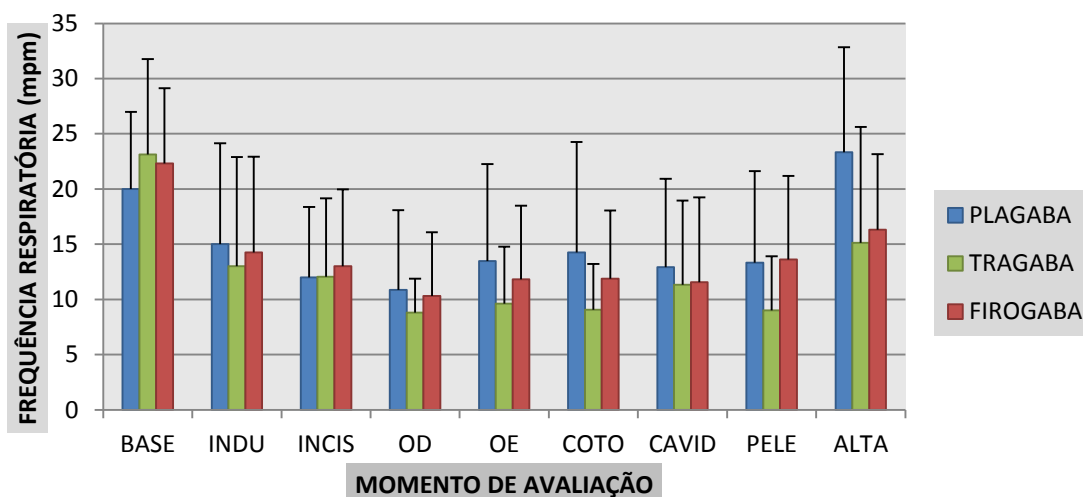
**Tabela 4:** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e transoperatório de frequência respiratória (movimentos por minuto = mpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (mpm)								
	BASE	INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	20 $\pm$ 7 <b>A</b>	15 $\pm$ 9 <b>AB</b>	12 $\pm$ 6 <b>B</b>	11 $\pm$ 7 <b>B</b>	13 $\pm$ 9 <b>AB</b>	14 $\pm$ 10 <b>AB</b>	13 $\pm$ 8 <b>AB</b>	13 $\pm$ 8 <b>AB</b>	23 $\pm$ 10 $\phi$ <b>A</b>
TRAGABA	23 $\pm$ 9 <b>A</b>	13 $\pm$ 10 <b>B</b>	12 $\pm$ 7 <b>B</b>	9 $\pm$ 3 <b>B</b>	10 $\pm$ 5 <b>B</b>	9 $\pm$ 4 <b>B</b>	11 $\pm$ 8 <b>B</b>	9 $\pm$ 5 <b>B</b>	15 $\pm$ 10 $\chi$ <b>AB</b>
FIROGABA	22 $\pm$ 7 <b>A</b>	14 $\pm$ 9 <b>BC</b>	13 $\pm$ 7 <b>BC</b>	10 $\pm$ 6 <b>C</b>	12 $\pm$ 7 <b>BC</b>	12 $\pm$ 6 <b>BC</b>	12 $\pm$ 8 <b>BC</b>	14 $\pm$ 8 <b>ABC</b>	16 $\pm$ 7 $\phi\chi$ <b>AB</b>

► BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

$\phi$ ,  $\chi$ ,  $\psi$  Grupos seguidos pelos símbolos iguais ( $\phi$  e/ou  $\chi$ ) não diferem significativamente pelo teste de Tukey, sendo que  $p < 0,05$  e  $\phi > \chi$ .

**A, B, C, D** No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D$ .



**Figura 9:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e transoperatório de frequência respiratória (movimentos por minuto) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

#### 5.4.4 Tensão de dióxido de carbono ao final da expiração

Não houve diferença significativa de  $E_T\text{CO}_2$  entre os grupos.

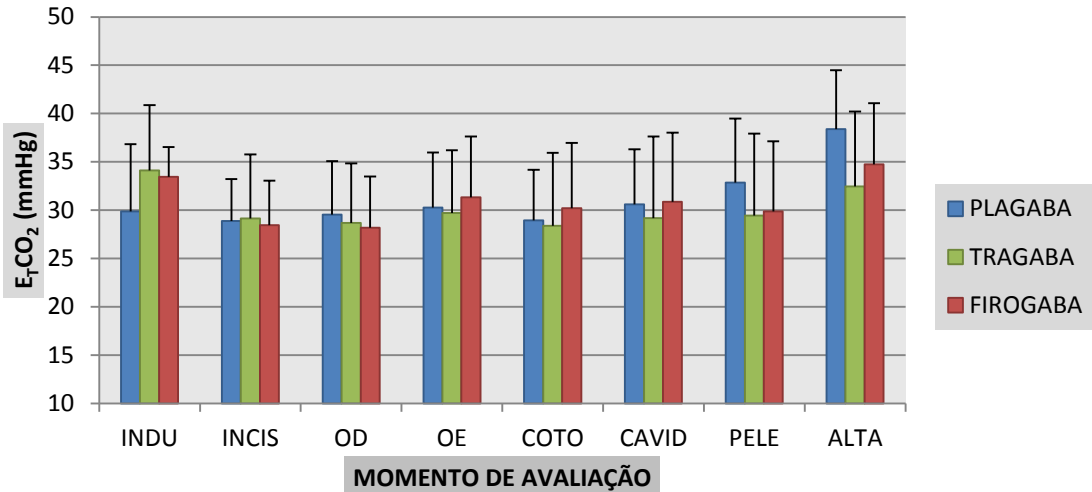
Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a  $E_T\text{CO}_2$  do momento ALTA foi significativamente maior que momento INCIS, OD, OE COTO e CAVID. No grupo TRAGABA o momento INDU apresentou valores significativamente maiores que os momentos INCIS, OD, OE, COTO e CAVID. No grupo FIROGABA o momento INDU apresentou valores significativamente maiores que o momento INCIS; o momento ALTA apresentou valores significativamente maiores que o momento OD (Tabela 5, Figura 10).

**Tabela 5:** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

TENSÃO DE DIÓXIDO DE CARBONO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (mm Hg)									
GRUPO	BASE	MOMENTO							
		INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	-	30 $\pm$ 7 <b>B</b>	29 $\pm$ 4 <b>B</b>	30 $\pm$ 6 <b>B</b>	30 $\pm$ 6 <b>B</b>	29 $\pm$ 5 <b>B</b>	31 $\pm$ 6 <b>B</b>	33 $\pm$ 7 <b>AB</b>	38 $\pm$ 6 <b>A</b>
TRAGABA	-	34 $\pm$ 7 <b>A</b>	29 $\pm$ 7 <b>B</b>	29 $\pm$ 6 <b>B</b>	30 $\pm$ 7 <b>B</b>	28 $\pm$ 8 <b>B</b>	29 $\pm$ 8 <b>B</b>	29 $\pm$ 8 <b>AB</b>	32 $\pm$ 8 <b>AB</b>
FIROGABA	-	33 $\pm$ 3 <b>AB</b>	28 $\pm$ 5 <b>CD</b>	28 $\pm$ 5 <b>BC</b>	31 $\pm$ 6 <b>AC</b>	30 $\pm$ 7 <b>AC</b>	31 $\pm$ 7 <b>AC</b>	30 $\pm$ 7 <b>AC</b>	35 $\pm$ 6 <b>AD</b>

► INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico. Momento BASE não foi aferido na variável.

**A, B, C, D** No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D$



**Figura 10:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) nos períodos pré e transoperatório de tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico. Momento BASE não foi aferido na variável.

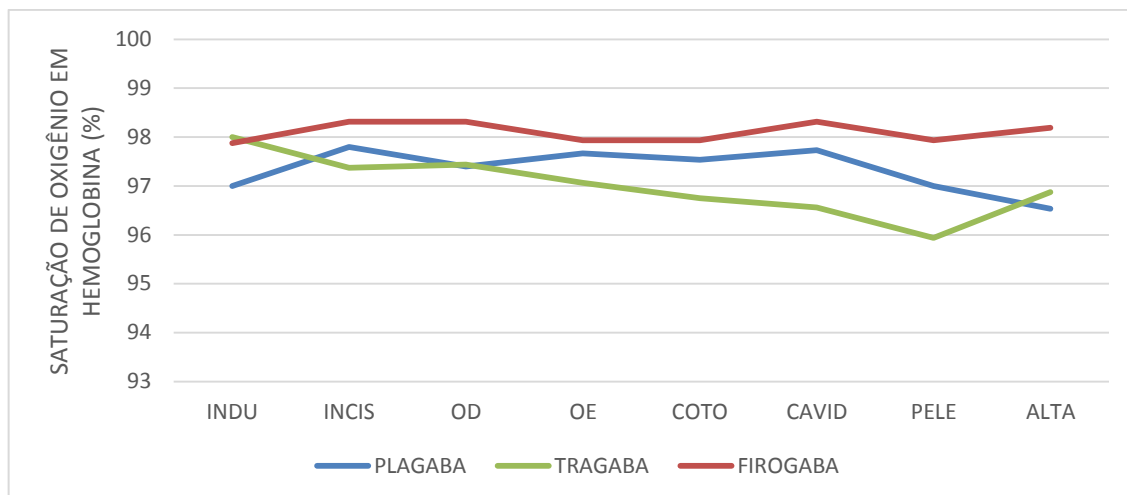
#### 5.4.5 Saturação de oxigênio em hemoglobina

Não houve diferença significativa de SPO<sub>2</sub> entre os grupos e momentos avaliados (Tabela 6, Figura 11).

**Tabela 6:** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório saturação de oxigênio em hemoglobina (%) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO EM HEMOGLOBINA (%)								
	BASE	MOMENTO							
		INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	-	97 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1	97 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	97 $\pm$ 3	97 $\pm$ 2
TRAGABA	-	98 $\pm$ 1	97 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2	97 $\pm$ 3	96 $\pm$ 3	97 $\pm$ 3
FIROGABA	-	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 1	98 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2

► INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico. Momento BASE não foi aferido na variável.



**Figura 11:** Média nos períodos pré e transoperatório de saturação de oxigênio em hemoglobina (%) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovari-histerectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico. Momento BASE não foi aferido na variável.

#### 5.4.6 Pressão arterial sistólica

Não houve diferença significativa de PAS entre os grupos avaliados.

Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a PAS do momento BASE foi significativamente maior que momentos INDU, INCIS, OD, OE, COTO, CAVID e PELE; os momentos OD, OE, COTO, CAVID, PELE e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento INCIS; o momento ALTA foi significativamente maior que os momentos INDU, OD e CAVID. No grupo TRAGABA o momento BASE apresentou valores significativamente maiores que os momentos INDU, INCIS, OD, OE, COTO, CAVID, PELE, e ALTA; os momentos OD, OE, COTO e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento INCIS. o momento OD apresentou valores significativamente maiores que momento CAVID; o momento ALTA apresentou valores significativamente maiores que momentos INDU, OD, OE, COTO, CAVID e PELE. No grupo FIROGABA o momento BASE apresentou valores significativamente maiores que os momentos INDU, INCIS, COTO, CAVID e PELE; os momentos OD, OE e PELE apresentaram valores significativamente maiores que momento INCIS (Tabela 7).



**Tabela 7:** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de pressão arterial sistólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mm Hg)								
	MOMENTO								
	BASE	INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	148 $\pm$ 22 <b>A</b>	103 $\pm$ 21 <b>CD</b>	89 $\pm$ 13 <b>D</b>	114 $\pm$ 15 <b>C</b>	117 $\pm$ 14 <b>BC</b>	111 $\pm$ 11 <b>BC</b>	108 $\pm$ 17 <b>C</b>	117 $\pm$ 18 <b>BC</b>	131 $\pm$ 20 <b>AB</b>
TRAGABA	157 $\pm$ 16 <b>A</b>	94 $\pm$ 28 <b>CDE</b>	91 $\pm$ 17 <b>D</b>	120 $\pm$ 20 <b>C</b>	118 $\pm$ 23 <b>CE</b>	118 $\pm$ 28 <b>CE</b>	102 $\pm$ 21 <b>CE</b>	108 $\pm$ 25 <b>CDE</b>	125 $\pm$ 22 <b>B</b>
FIROGABA	155 $\pm$ 29 <b>A</b>	104 $\pm$ 19 <b>BC</b>	92 $\pm$ 17 <b>C</b>	118 $\pm$ 27 <b>AB</b>	123 $\pm$ 22 <b>AB</b>	113 $\pm$ 18 <b>BC</b>	106 $\pm$ 21 <b>BC</b>	116 $\pm$ 18 <b>B</b>	120 $\pm$ 31 <b>AB</b>

► BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

**A, B, C, D, E** No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D > E$ .

#### 5.4.7 Pressão arterial diastólica

Não houve diferença significativa de PAD entre os grupos avaliados.

Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a PAD do momento BASE foi significativamente maior que momentos INDU e INCIS; momentos OD, OE, COTO, CAVID e PELE apresentaram valores significativamente maiores que momento INCIS; o momento ALTA apresentou valores significativamente maiores que momentos INDU, INCIS, e OD.

No grupo TRAGABA o momento BASE apresentou valores significativamente maiores que o momento INCIS; os momentos BASE, INCIS, OD, OE, COTO e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento INDU; os momentos BASE, OD, OE, COTO e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento CAVID; o momento ALTA apresentou valores significativamente maiores que o momento INCIS.

No grupo FIROGABA o momento BASE apresentou valores significativamente maiores que o momento INDU; os momentos BASE, OD, OE, COTO, CAVID, PELE e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento INCIS; o momento COTO apresentou valores significativamente maiores que momento CAVID (Tabela 8).

**Tabela 8:** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de pressão arterial diastólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mm Hg)								
	MOMENTO								
	BASE	INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	82 $\pm$ 12 <b>AB</b>	53 $\pm$ 14 <b>CD</b>	43 $\pm$ 8 <b>D</b>	70 $\pm$ 15 <b>ABC</b>	73 $\pm$ 16 <b>ABC</b>	67 $\pm$ 17 <b>ABC</b>	66 $\pm$ 17 <b>AC</b>	70 $\pm$ 15 <b>ABC</b>	86 $\pm$ 20 <b>B</b>
TRAGABA	86 $\pm$ 24 <b>A</b>	51 $\pm$ 15 <b>C</b>	54 $\pm$ 17 <b>B</b>	75 $\pm$ 19 <b>A</b>	75 $\pm$ 20 <b>A</b>	73 $\pm$ 24 <b>A</b>	55 $\pm$ 15 <b>BC</b>	65 $\pm$ 20 <b>ABC</b>	81 $\pm$ 19 <b>AC</b>
FIROGABA	80 $\pm$ 15 <b>AC</b>	57 $\pm$ 15 <b>BCD</b>	47 $\pm$ 13 <b>D</b>	72 $\pm$ 18 <b>ABC</b>	77 $\pm$ 18 <b>ABC</b>	72 $\pm$ 15 <b>AB</b>	62 $\pm$ 18 <b>C</b>	70 $\pm$ 1 <b>ABC</b>	80 $\pm$ 19 <b>ABC</b>

BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

**A, B, C, D** No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D$ .

#### 5.4.8 Pressão arterial média

Não houve diferenças significativas de PAM entre os grupos avaliados.

Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a PAM do momento BASE foi significativamente maior que momentos INDU, INCIS, OD e COTO; momentos OD, OE, COTO, CAVID, PELE e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento INCIS; o momento ALTA apresentou valores significativamente maiores que momentos INDU e OD.

No grupo TRAGABA o momento BASE apresentou valores significativamente maiores que os momentos INDU e PELE; os momentos INCIS, OD, OE e COTO apresentaram valores significativamente maiores que momento INDU; os momentos BASE, OD, OE, COTO, PELE e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento INCIS; os momentos BASE, OD, OE, e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento CAVID; o momento OD apresentou valores significativamente maiores que momento INDU; o momento ALTA apresentou valores significativamente maiores que momento INDU.

No grupo FIROGABA o momento BASE apresentou valores significativamente maiores que os momentos INDU e CAVID; os momentos BASE, OD, OE, COTO, PELE e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento INCIS; os

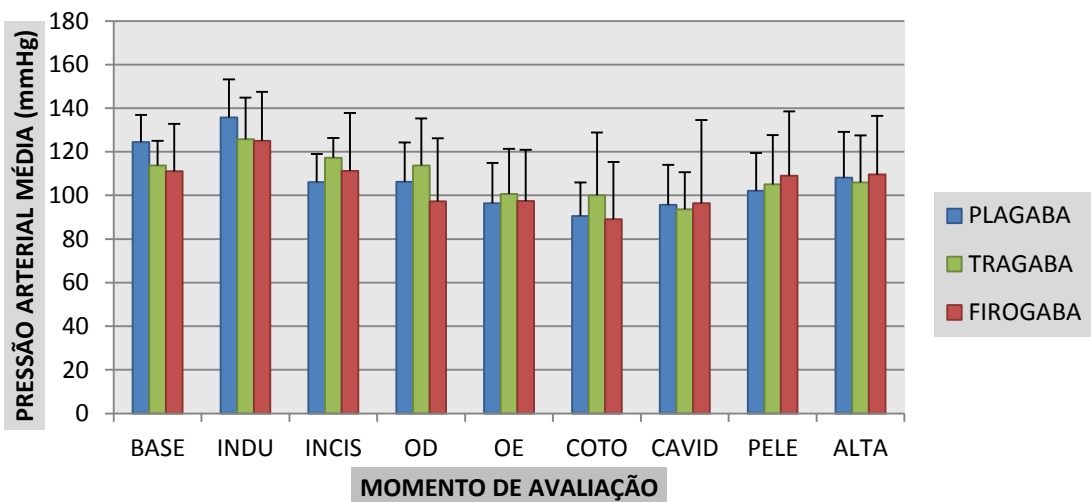
momentos OE, COTO e ALTA apresentaram valores significativamente maiores que momento CAVID (Tabela 9, Figura 12).

**Tabela 9:** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de pressão arterial média (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (mm Hg)								
	MOMENTO								
	BASE	INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	104 $\pm$ 12 A	68 $\pm$ 17 CD	60 $\pm$ 13 D	83 $\pm$ 18 C	87 $\pm$ 18 ABC	80 $\pm$ 16 BC	83 $\pm$ 18 ABC	89 $\pm$ 17 ABC	104 $\pm$ 21 AB
TRAGABA	108 $\pm$ 11 A	68 $\pm$ 19 CDE	63 $\pm$ 9 D	94 $\pm$ 22 AB	92 $\pm$ 21 AE	92 $\pm$ 29 ABCD	73 $\pm$ 17 C	82 $\pm$ 23 BC	100 $\pm$ 22 AB
FIROGABA	108 $\pm$ 18 AB	75 $\pm$ 16 CD	62 $\pm$ 13 D	93 $\pm$ 23 ABC	95 $\pm$ 21 AC	88 $\pm$ 18 AC	76 $\pm$ 21 BC	85 $\pm$ 17 ABC	96 $\pm$ 20 AC

► BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

A, B, C, D No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D$ .



**Figura 12:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) nos períodos pré e transoperatório de pressão arterial média (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

#### 5.4.9 Temperatura esofágica

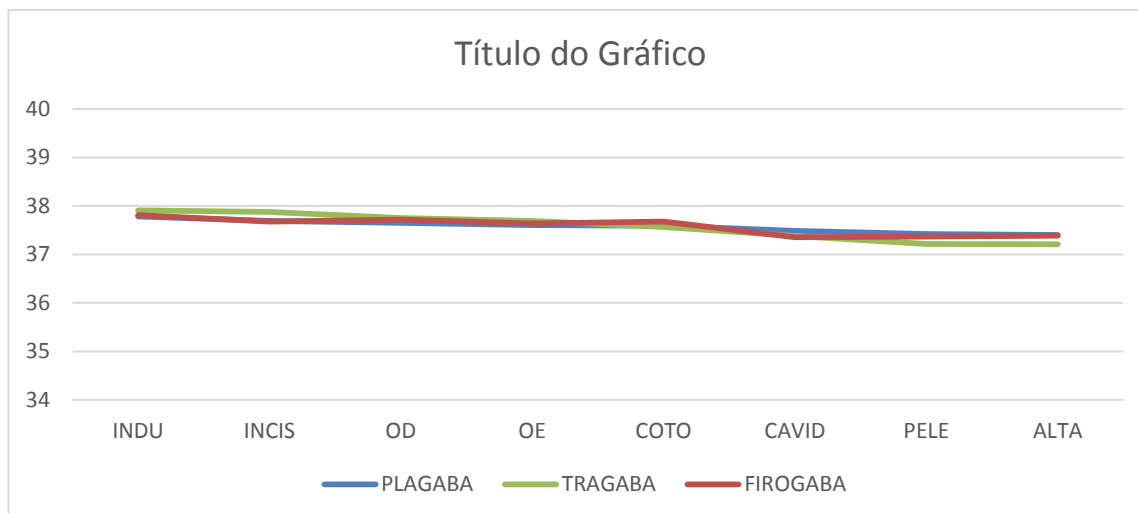
Não houve diferença significativa de temperatura esofágica momentos avaliados.

Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a T °C do momento INDU foi significativamente maior que momento ALTA; o momento INCIS apresentou valores significativamente maiores que momento CAVID. No grupo TRAGABA os momento INDU e INCIS apresentaram valores significativamente maiores que os momentos OD, OE, COTO, CAVID, PELE e ALTA; o momento OD apresentou valores significativamente maiores que os momentos COTO, CAVID, PELE e ALTA; os momentos OE e COTO apresentaram valores significativamente maiores que os momentos CAVID, PELE e ALTA. O momento CAVID apresentou valores significativamente maiores que os momentos PELE e ALTA. No grupo FIROGABA não houve diferenças entre momentos (Tabela 10, Figura 13).

**Tabela 10:** Média  $\pm$  desvio padrão nos períodos pré e transoperatório de temperatura esofágica (°C) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariohisterectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	TEMPERATURA ESOFÁGICA (°C)								
	BASE	MOMENTO							
		INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	-	37,8 $\pm$ 0,6	37,7 $\pm$ 0,6	37,7 $\pm$ 0,6	37,6 $\pm$ 0,6	37,6 $\pm$ 0,6	37,5 $\pm$ 0,6	37,4 $\pm$ 0,7	37,4 $\pm$ 0,7
TRAGABA	-	37,9 $\pm$ 0,5	37,9 $\pm$ 0,5	37,8 $\pm$ 0,5	37,7 $\pm$ 0,5	37,6 $\pm$ 0,5	37,4 $\pm$ 0,5	37,2 $\pm$ 0,5	37,2 $\pm$ 0,6
FIROGABA	-	37,8 $\pm$ 0,3	37,7 $\pm$ 0,5	37,7 $\pm$ 0,5	37,6 $\pm$ 0,6	37,7 $\pm$ 0,6	37,4 $\pm$ 0,9	37,4 $\pm$ 0,7	37,4 $\pm$ 0,6

► INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico. Momento BASE não foi aferido na variável.



**Figura 13:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) nos períodos pré e transoperatório de temperatura esofágica ( $^{\circ}\text{C}$ ) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA,  $n=15$ ), gabapentina-tramadol (TRAGABA,  $n=16$ ) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA,  $n=16$ ).

► INDU: indução anestésica; INCI: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico. Momento BASE não foi aferido na variável.

#### 5.4.10 Resgates com fentanil

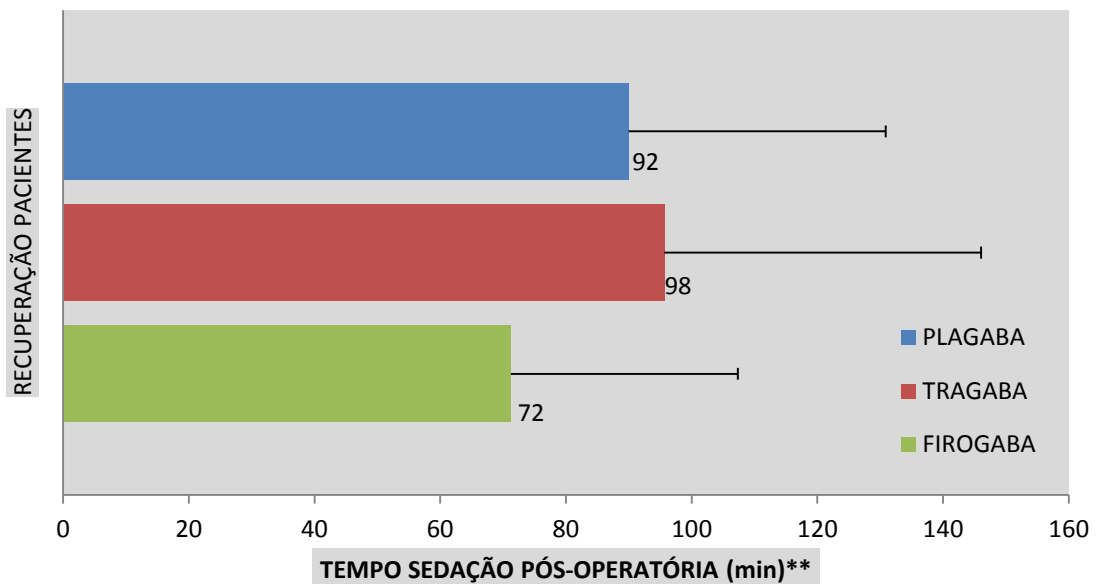
Durante o período transoperatório foram realizados um total de nove resgates com fentanil (suplementações com  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Desses, dois foram realizados no grupo PLAGABA, três no grupo TRAGABA e quatro no grupo FIROGABA.

## 5.5 AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

### 5.5.1 Avaliação do tempo de sedação

O tempo de sedação (média±desvio padrão) dos grupos avaliados foram 92±40 para o grupo PLAGABA, 98±51 para o grupo TRAGABA e 72±3 para o grupo FIROGABA (Figura 14). Nenhum animal teve escore de sedação superior a “um” durante as avaliações (Tabela 11).

Não houve diferenças significativas entre os tempos de sedação dos grupos avaliados.



**Figura 14:** Média e desvio padrão do tempo em que os pacientes permaneceram sedados\*\* (escala de sedação, adaptada de Lascelles et al. [1994]) no pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

\*\* sedação grau 1, até atingirem sedação grau 0.

**Tabela 11:** Média  $\pm$  desvio padrão do tempo de sedação e distribuição [Número (N) e percentual (%)] de animais sedados por grupo-momento no período pós-operatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariohisterectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

		Número (N) e percentual (%) de animais sedados																	
		MOMENTO																	
GRUPO	Tempo de sedação	30		60		120		180		240		360		480		720		1440	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PLAGABA	92 $\pm$ 40	14	93,3	7	46,7	2**	13,3	3*	20	1*	6,7	1*	6,7	0	0	0	0	0	0
TRAGABA	98 $\pm$ 51	15	93,8%	8	50	1*	6,3	2*	12,5	1*	6,3	1*	6,3	0	0	0	0	0	0
FIROGABA	72 $\pm$ 35	12	75,0%	5	31,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

► 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas. Valores basais não considerados.

► Tempo de sedação: momento do término do procedimento TRANS-anestésico até o indivíduo apresentar escore “zero” de sedação, pela escala (adaptada de Lascelles et al. [1994]).

► Enquanto avaliados e sedados, todos os animais apresentaram escore de sedação “um”.

\*Animais sob influência do resgate analgésico

\*\*Um animal sob influência de resgate analgésico

## 5.5.2 Avaliação da dor

### 5.5.2.1 *Formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow*

Nos momentos 180, 240, 360, 480 e 720 os escores de dor da ECMD dos grupos PLAGABA e FIROGABA foram significativamente maiores que no grupo FIROGABA.

Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a *ECMD* dos momentos 60, 120, 180, 240 e 360 foram significativamente maior que o momento BASE; dos momentos 60, 120, 180 e 240 foram significativamente maior que o momento 1140. No grupo TRAGABA os momentos 60, 120, 180, 240, 360 e 480 foram significativamente maior que o momento BASE; os momentos 60, 120, 180, 240 e 360 foram significativamente maior que o momento 1140. No grupo FIROGABA os momentos 30, 60, 120, 180 e 240 foram significativamente maior que o momento BASE; os momentos 30, 60, 120 e 180 foram significativamente maior que o momento 1140 (Tabela 12, Figura 15).



**Tabela 12:** Mediana  $\pm$  máximo e mínimo de escore no formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD – em pontos) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) e respectivos momentos de avaliação do período pré e pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

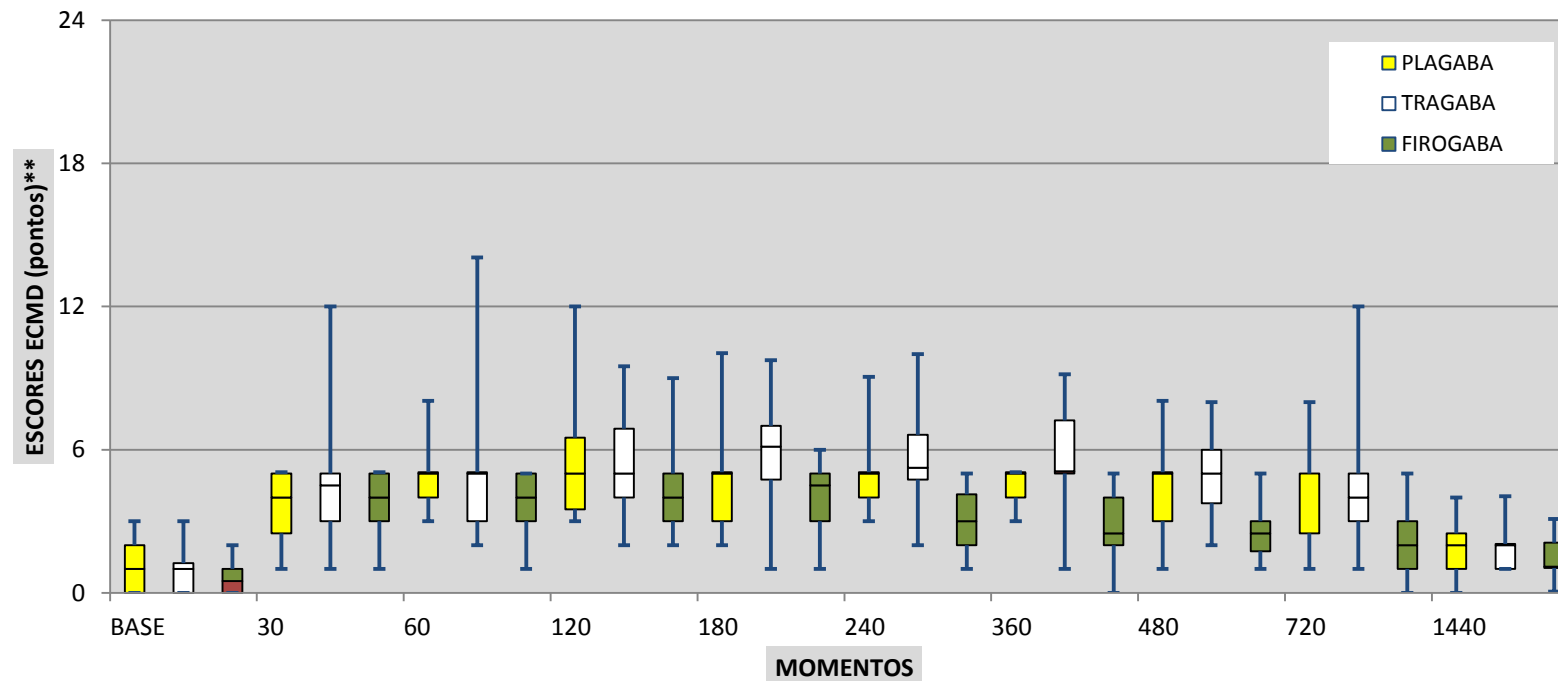
		ESCORE NO FORMULÁRIO CURTO DA ECMD (PONTOS)**									
		MOMENTO									
GRUPO		BASE	30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	MEDIANA	1	4	5	5	5,25	5,5	5	5	5	2
	MÍNIMO	0	1	3	3	2	3	3	1	1	0
	MÁXIMO	3	5	8	12	9	8	6,5	8	8	4
		<b>BC</b>	<b>ABC</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	$\phi$ <b>A</b>	$\phi$ <b>A</b>	$\phi$ <b>AD</b>	$\phi$ <b>ABC</b>	$\phi$ <b>ABC</b>	<b>CD</b>
TRAGABA	MEDIANA	1	4	5	5	6,125	5,25	5	5	4	2
	MÍNIMO	0	1	2	2	1	2	1	2,0	1	1
	MÁXIMO	3	12	14	9,5	9,75	10	9	8	12	4
		<b>BD</b>	<b>ABC</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	$\phi$ <b>A</b>	$\phi$ <b>A</b>	$\phi$ <b>A</b>	$\phi$ <b>AC</b>	$\phi$ <b>ABC</b>	<b>CD</b>
FIROGABA	MEDIANA	0,5	4	4	4	4,5	3	2,5	2,5	2	1
	MÍNIMO	0	1	1	2	1	1	0	1	0	0
	MÁXIMO	2	5	5	9	6	5	5	5	5	3
		<b>BD</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	$\chi$ <b>A</b>	$\chi$ <b>AC</b>	$\chi$ <b>ABC</b>	$\chi$ <b>ABC</b>	$\chi$ <b>ABC</b>	<b>CD</b>

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

\*\* Escore mínimo: 0 ponto; escore máximo: 24 pontos.

$\phi$ ,  $\chi$ ,  $\psi$  Grupos seguidos pelos símbolos iguais ( $\phi$  e/ou  $\chi$ ) não diferem significativamente pelo teste de Tukey, sendo que  $p < 0,05$  e  $\phi > \chi$ .

**A, B, C, D** No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D) não diferem significativamente pelo teste de Schaich and Hamerle. sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D$ .



**Figura 15:** Diagrama de caixa dos períodos pré e pós-operatório de escore de dor avaliado no formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD – em pontos) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

\*\* Escore mínimo: 0 mm ; escore máximo: 100 mm.

► As caixas representam os quartis (onde o centro representa 50% dos valores) com linha horizontal em seu interior indicando mediana. As barras verticais superiores e inferiores representam, respectivamente, valores máximos e mínimos no momento de avaliação do grupo.

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

#### 5.5.2.1.1 Avaliação da resposta à palpação da ferida cirúrgica pela ECMD

Na avaliação da pontuação à “resposta à palpação da ferida cirúrgica nos momentos”, no momento 240 o escore do grupo PLAGABA significativamente maior que do grupo FIROGABA. Nas demais avaliações entre grupos não foram encontradas diferenças.

Quando comparado o momento BASE constatou-se: os valores dos momentos 60, 120, 240, 360, 480 e 720 do grupo PLAGABA foram significativamente maiores; os momentos 60, 120, 180, 240, 360, 480, 720 e 1440 do grupo TRAGABA foram significativamente maiores; os momentos 30, 60, 120, 180, 240, 360, 480 e 720 do grupo FIROGABA foram significativamente maiores (Tabelas 13 e 14).

**Tabela 13:** Mediana  $\pm$  máximo e mínimo de escore na categoria “resposta a palpação da ferida cirúrgica”\* no formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD – em pontos) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) e respectivos momentos de avaliação do período pré e pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO		ESCORE NO FORMULÁRIO CURTO DA ECMD (PONTOS)**									
		BASE	30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	MEDIANA	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1
	MÍNIMO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MÁXIMO	1	2	4 <sup>A</sup>	4 <sup>A</sup>	3	4 <sup>Φ A</sup>	3 <sup>A</sup>	2 <sup>A</sup>	4 <sup>A</sup>	2
TRAGABA	MEDIANA	0	1	1,5	1	1,5	1	1	1	2	1
	MÍNIMO	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	MÁXIMO	1	3	5 <sup>A</sup>	3 <sup>A</sup>	4 <sup>A</sup>	3 <sup>Φ X A</sup>	3 <sup>A</sup>	2 <sup>A</sup>	5 <sup>A</sup>	2 <sup>A</sup>
FIROGABA	MEDIANA	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	MÍNIMO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MÁXIMO	1	2 <sup>A</sup>	2 <sup>A</sup>	2 <sup>A</sup>	2 <sup>A</sup>	2 <sup>X A</sup>	2 <sup>A</sup>	3 <sup>A</sup>	2 <sup>A</sup>	2

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

\*Pontuação: ( 0 ) Não faz nada; ( 1 ) Olha em volta; ( 2 ) Se retrai/recua; ( 3 ) Rosna ou protege; ( 4 ) Tenta morder; ( 5 ) Chora

\*\* Escore mínimo: 0 ponto; escore máximo: 5 pontos.

Φ, X Grupos seguidos pelos símbolos iguais (Φ e/ou X) não diferem significativamente pelo teste de Tukey, sendo que  $p < 0,05$  e  $Φ > X$ .

<sup>A</sup> No grupo, tempos seguidos pela letra A diferem do momento BASE pelo teste de Wilcoxon. sendo que  $p < 0,05$ .

**Tabela 14:** Número de animais (Nº) e representatividade em porcentagem (%) em cada pontuação da categoria resposta à palpação da ferida cirúrgica do formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) nos dez momentos de avaliação período perioperatório (ovariohisterectomia), de cadelas tratadas com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15) ou gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

TEMPO	PONTUAÇÃO	Nº e % de animais na pontuação da categoria resposta à ferida da ECMD					
		GRUPO					
		PLAGABA		TRAGABA		FIROGABA	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
30	(0)	7	47	6	38	6	38
	(1)	4	27	6	38	4	25
	(2)	4	27	3	19	6	38
	(3)	0	0	1	6	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
60	(0)	4	27	5	31	5	31
	(1)	5	33	3	19	5	31
	(2)	5	33	7	44	6	38
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	1	7	0	0	0	0
	(5)	0	0	1	6	0	0
120	(0)	3	20	4	25	4	25
	(1)	6	40	6	38	9	56
	(2)	3	20	5	31	3	19
	(3)	2	13	1	6	0	0
	(4)	1	7	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
180	(0)	4	27	6	38	4	25
	(1)	6	40	2	13	8	50
	(2)	5	33	6	38	4	25
	(3)	0	0	2	13	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
240	(0)	1	7	7	44	6	38
	(1)	5	33	3	19	6	38
	(2)	6	40	5	31	4	25
	(3)	2	13	1	6	0	0
	(4)	1	7	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
360	(0)	1	7	3	19	2	13
	(1)	4	27	7	44	9	56
	(2)	9	60	5	31	5	31
	(3)	1	7	1	6	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
480	(0)	1	7	0	0	3	19
	(1)	3	20	11	69	9	56
	(2)	11	73	5	31	2	13
	(3)	0	0	0	0	2	13
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0

Pontuação: ( 0 ) Não faz nada; ( 1 ) Olha em volta; ( 2 ) Se retrai/recua; ( 3 ) Rosna ou protege; ( 4 ) Tenta morder; ( 5 ) Chora

Tabela 14: continuação

TEMPO	PONTUAÇÃO	Nº e % de animais na pontuação da categoria resposta à ferida da ECMD					
		PLAGABA		TRAGABA		FIROGABA	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
720	(0)	2	13	4	25	6	38
	(1)	6	40	4	25	8	50
	(2)	6	40	7	44	2	13
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	1	7	1	6	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
1440	(0)	4	27	4	25	6	38
	(1)	7	47	9	56	9	56
	(2)	4	27	3	19	1	6
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
PRÉ	(0)	5	33	10	63	12	75
	(1)	10	67	6	38	4	25
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0

Pontuação: ( 0 ) Não faz nada; ( 1 ) Olha em volta; ( 2 ) Se retrai/recua; ( 3 ) Rosna ou protege; ( 4 ) Tenta morder; ( 5 ) Chora

### 5.5.2.2 Escala analógica visual interativa e dinâmica

Nos momentos 180, 240, 360, 480 e 720 os escores de dor da EAVID dos grupos PLAGABA e TRAGABA foram significativamente maiores que no grupo FIROGABA.

Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a EAVID todos os momentos foram significativamente maiores que o momento BASE; todos os momentos de 60 a 720 apresentaram valores significativamente maiores que o momento 1440; o momento 180 foi significativamente maior que momento 30; momento 240 foi significativamente maior que momentos 360 e 720. No grupo TRAGABA, todos os momentos de 60 a 720 apresentaram valores significativamente maiores que o momento BASE; todos os momentos de BASE a 720 apresentaram valores significativamente maiores que o momento 1440. No grupo FIROGABA todos os momentos foram significativamente maiores que o momento BASE; todos os momentos de 60 a 720 apresentaram valores significativamente maiores que o momento 1440; os momentos 30, 60, e 120 foram significativamente maiores que os momentos 360, 480 e 720 (Tabela 15, Figura 16).

**Tabela 15:** Média  $\pm$  desvio padrão de escore de dor avaliado na escala analógica visual interativa e dinâmica (EAVID – em milímetros) e respectivos momentos de avaliação do período pré e pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

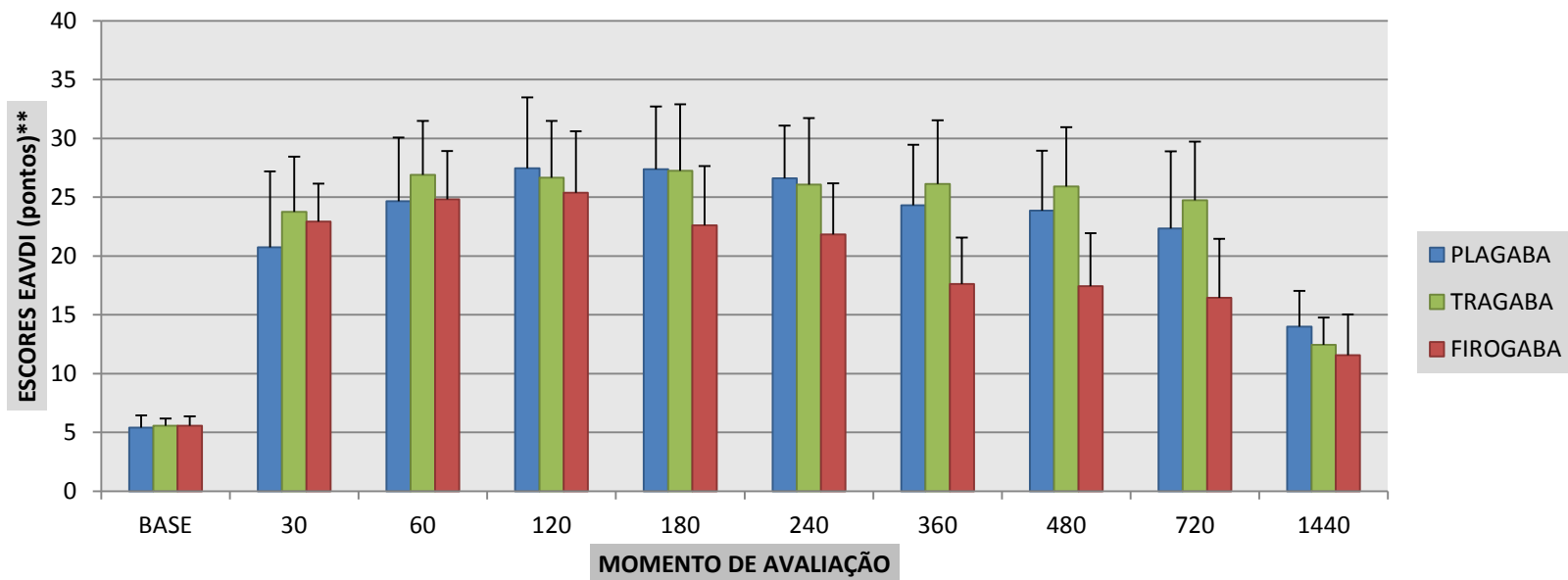
GRUPO	ESCORE NA EAVID (mm)**									
	BASE	30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	5,4 $\pm$ 1 E	20,7 $\pm$ 6,4 BCD	24,6 $\pm$ 5,3 ABC	27,4 $\pm$ 6 ABC	27,3 $\pm$ 5,3 $\Phi$ AC	26,6 $\pm$ 4,4 $\Phi$ AB	24,3 $\pm$ 5,1 $\Phi$ C	23,8 $\pm$ 5 $\Phi$ C	22,3 $\pm$ 6,5 $\Phi$ ABC	14 $\pm$ 3 D
TRAGABA	5,5 $\pm$ 0,6 C	23,7 $\pm$ 4,6 AC	26,9 $\pm$ 4,5 A	26,6 $\pm$ 4,8 A	27,2 $\pm$ 5,6 $\Phi$ A	26 $\pm$ 5,6 $\Phi$ A	26,1 $\pm$ 5,4 $\Phi$ A	25,9 $\pm$ 5 $\Phi$ A	24,7 $\pm$ 4,9 $\Phi$ A	12,4 $\pm$ 2,3 B
FIROGABA	5,5 $\pm$ 0,8 C	22,9 $\pm$ 3,2 AD	24,8 $\pm$ 4, A	25,3 $\pm$ 5,2 A	22,5 $\pm$ 5 $\chi$ AB	21,8 $\pm$ 4,3 $\chi$ AB	17,6 $\pm$ 3,9 $\chi$ B	17,4 $\pm$ 4,5 $\chi$ B	16,4 $\pm$ 5 $\chi$ B	11,5 $\pm$ 3,4 D

BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos; 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

\*\* Escore mínimo: 0 mm ; escore máximo: 100 mm.

$\Phi$ ,  $\chi$ ,  $\Psi$  Grupos seguidos pelos símbolos iguais ( $\Phi$  e/ou  $\chi$ ) não diferem significativamente pelo teste de Tukey, sendo que  $p < 0,05$  e  $\Phi > \chi$ .

A, B, C, D No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni. sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D$ .



**Figura 16:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e pós-operatório de escore de dor avaliado na escala analógica visual interativa e dinâmica (EAVDI – em milímetros) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

\*\* Escore mínimo: 0 mm ; escore máximo: 100 mm.

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.



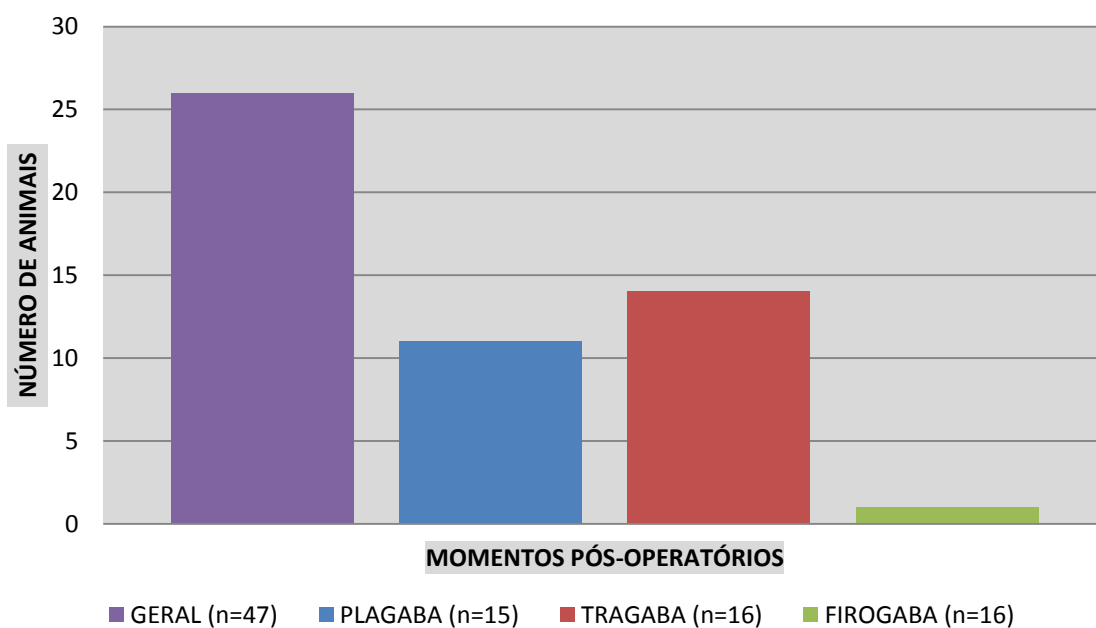
### 5.5.3 Avaliação de resgate analgésico

Dos animais avaliados no projeto, 11 do grupo PLAGABA receberam resgate analgésico (73,3 % ou 11/15); 14 animais do grupo TRAGABA receberam resgate analgésico (87,5% ou 14/16). Um animal do grupo FIROGABA recebeu resgate analgésico (1/16). O número total de animais não resgatados por grupos foi significativamente maior no grupo FIROGABA em relação aos grupos PLAGABA e TRAGABA. O número total de animais resgatados com morfina foi de 26 de um total de 47 indivíduos (55,5 %) (Tabela 16, Figura 17).

**Tabela 16:** Número total de animais resgatados com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

<u>ANIMAIS RESGATADOS COM MORFINA</u>			
<b>GRUPO</b>	Nº total de animais	Nº de animais resgatados	% de animais resgatados
PLAGABA	15	11 <sup>φ</sup>	73,3
TRAGABA	16	14 <sup>φ</sup>	87,5
FIROGABA	16	1 <sup>x</sup>	6
<b>Total geral</b>	47	26	55,5

<sup>φ, x</sup> Grupos seguidos pelos símbolos iguais (**φ e/ou x**) não diferem significativamente pelo teste de Tukey, sendo que  $p < 0,05$  e  $\phi > \chi$ .



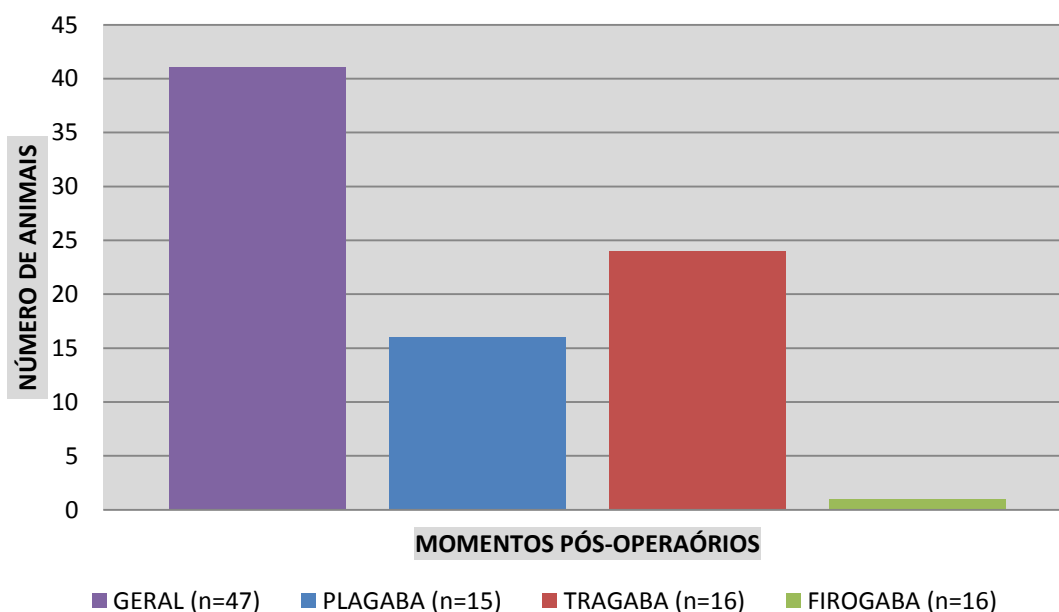
**Figura 17:** Número total de animais resgatados com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

Em todos os grupos foi aplicado um total de 41 resgates; destes, 16 resgates foram realizados no grupo PLAGABA (39%); 24 resgates foram aplicados no grupo TRAGABA (58,5%); um resgate foi aplicado no grupo FIROGABA (2,5%). No grupo PLAGABA foi realizado em média 1,06 resgates por indivíduo do grupo; no grupo TRAGABA foi realizado 1,5 resgate por indivíduo do grupo; no grupo FIROGABA foi realizado em média 0,06 resgates por indivíduo do grupo. Os grupos PLAGABA e TRAGABA tiveram números de resgates e proporção significativamente maiores que o grupo FIROGABA (Tabela 17, Figura 18).

**Tabela 17:** Número total resgates com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

<u>ANIMAIS RESGATADOS COM MORFINA</u>			
GRUPO	Nº total de animais resgatados	Nº total de resgates	% dos resgates totais
PLAGABA	11	16 <sup>φ</sup>	39%
TRAGABA	14	24 <sup>φ</sup>	58,5%
FIROGABA	1	1 <sup>x</sup>	2,5%
<b>Total geral</b>	<b>26</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

φ, x Grupos seguidos pelos símbolos iguais (φ e/ou x) não diferem significativamente pelo teste de Tukey, sendo que  $p < 0,05$  e  $\phi > \chi$ .

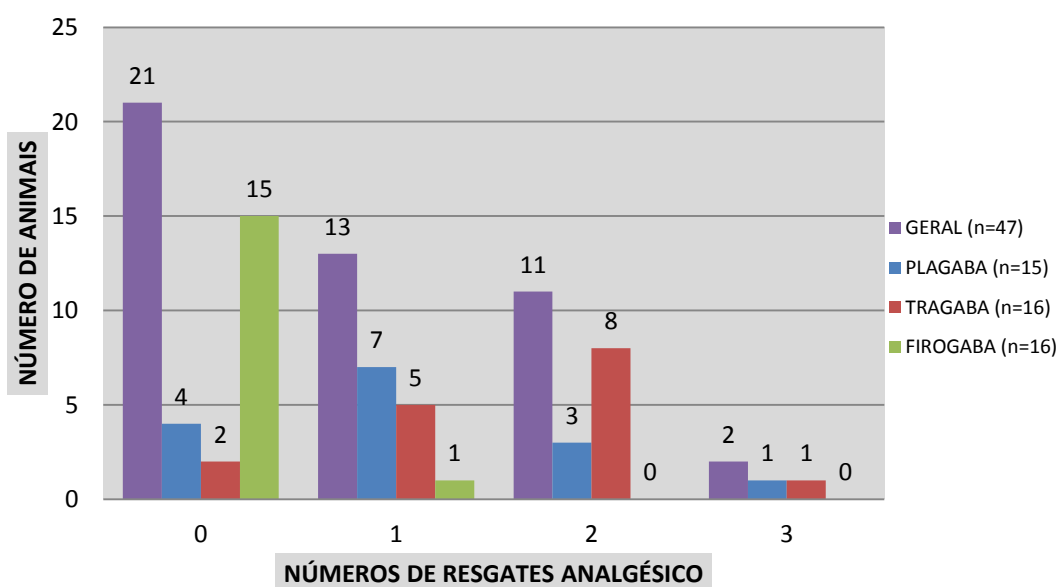


**Figura 18:** Número total resgates com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

No grupo PLAGABA 46,5% dos animais receberam analgesia de resgate uma vez; 26,5% não receberam analgesia de resgate; 20,5% receberam duas vezes analgesia de resgate; 6,5% receberam 3 analgesias de resgate. No grupo TRAGABA 50% dos animais receberam analgesia duas vezes; uma vez; 31,3% não receberam analgesia de resgate; 12,5% receberam uma vez; analgesia de resgate; 6,2% receberam 3 analgesias de resgate. No grupo FIROGABA 94% não receberam analgesia de resgate; 6% receberam uma analgesia de resgate (Tabela 18, Figura 19).

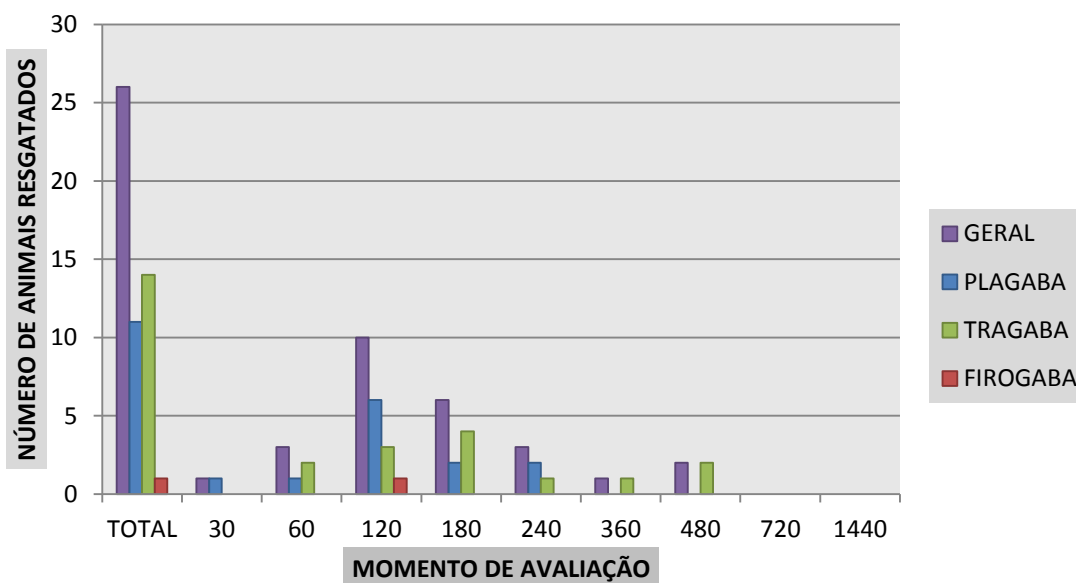
**Tabela 18:** Número total de animais avaliados (total geral e total por grupos) e distribuição (%) por número de resgates com morfina recebidos (distribuição geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

% ANIMAIS POR RESGATE RECEBIDO					
GRUPO	Nº animais grupo	0	1	2	3
PLAGABA	15	26,5%	46,5	20,5%	6,5%
TRAGABA	16	12,5%	31,3%	50%	6,2%
FIROGABA	16	94%	6%	0	0
<b>Total geral</b>	<b>47</b>	<b>44,6</b>	<b>27,7</b>	<b>23,4</b>	<b>4,3</b>



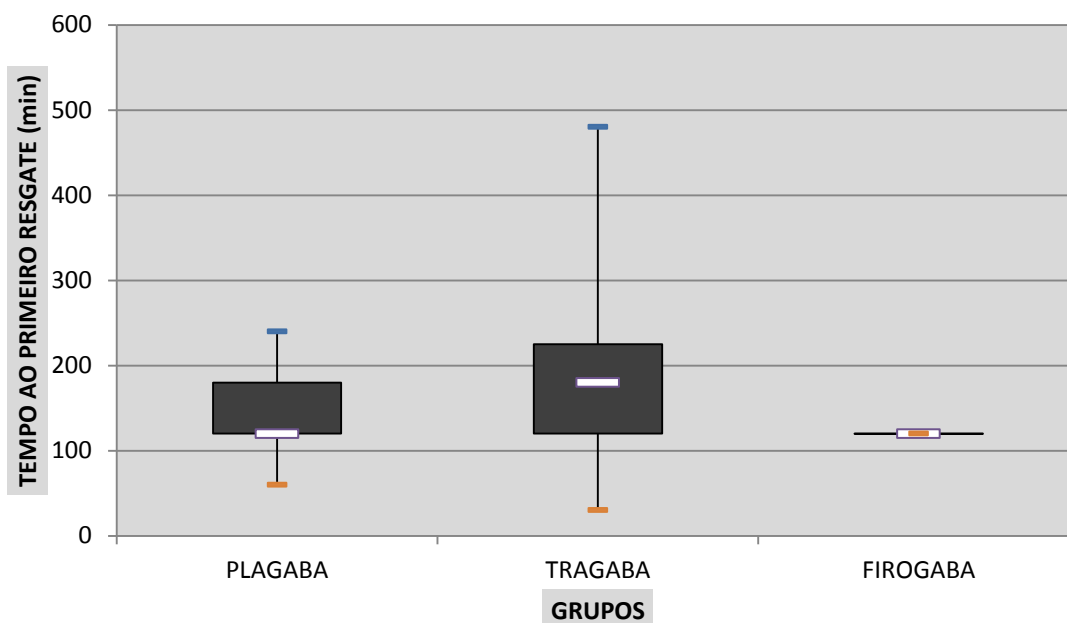
**Figura 19:** Número total de animais e respectivos número total de resgates com morfina (total geral e total por grupos) nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

Nos momentos 30, 60, 120, 180 e 240 tivemos 1, 1, 6, 2 e 1 indivíduos resgatados respectivamente no grupo PLAGABA; nos momentos 60, 120, 180, 240, 360 e 480 tivemos 2, 3, 4, 1, 2 e 2 indivíduos resgatados respectivamente grupo TRAGABA; no grupo FIROGABA o resgate ocorreu no momento 120. Nos demais momentos não houve resgates (Figura 20).



**Figura 20:** Número total de animais (total geral e total por grupos) e respectivos momentos de primeiro resgate com morfina nos momentos do período pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

Em relação ao tempo (média±desvio padrão) do primeiro resgate, os animais do grupo PLAGABA apresentaram 147±56 minutos; animais do grupo TRAGABA apresentaram 199±144 minutos; o animal do grupo FIROGABA apresentou 120 minutos. Apesar da presença de um único indivíduo no grupo FIROGABA, impedindo comparações adequadas, não foi possível detectar diferenças entre os grupos (Figura 21).

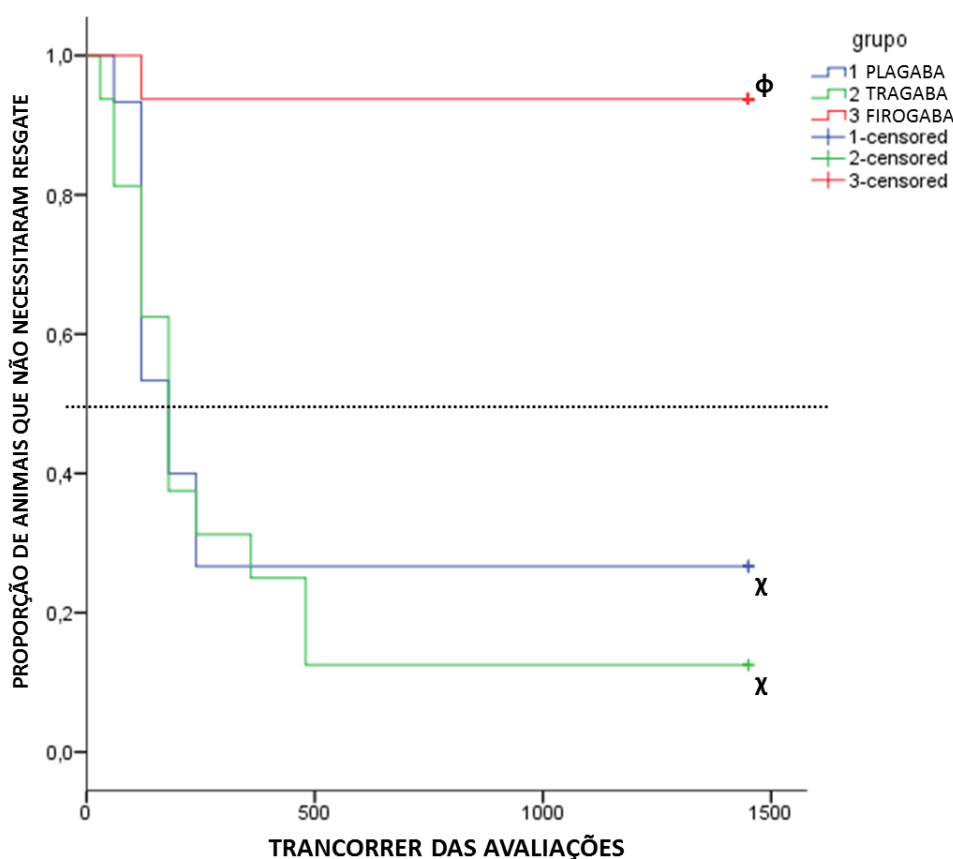


**Figura 21:** Diagrama de caixa do tempo para efetivar o primeiro resgate de pacientes, seus respectivos grupos, no pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► As caixas representam os quartis (em que o centro representa 50% dos valores) com linha horizontal em seu interior indicando mediana. As barras verticais superiores e inferiores representam valores máximos e mínimos respectivamente no momento de avaliação do grupo.

5.5.3.1 *Sobrevida da população em relação a indivíduos não necessitaram resgates* (curva de Kaplan Meier).

Na correlação entre a proporção (distribuição) de indivíduos que não necessitaram resgates no decorrer do tempo o grupo FIROGABA foi significativamente maior que os grupos PLAGABA e FIROGABA (Figura 22).



**Figura 22:** Distribuição da proporção de animais que não necessitaram resgate analgésico com morfina no decorrer do tempo segundo modelo de curva de sobrevivência Kaplan–Meier de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► A linha pontilhada indica 50% da população, onde a intersecção com a curva indica a mediana dos tempos de duração da analgesia.

ϕ, χ Grupos seguidos pelos símbolos iguais (ϕ e χ) não diferem significativamente ( $p < 0,01$  e  $p > \chi$ ).

## 5.5.4 Variáveis fisiológicas

### 5.5.4.1 *Frequência cardíaca*

No momento 30 a frequência cardíaca do grupo FIROGABA foi significativamente maior que no grupo PLAGABA. Não houve diferença significativa de frequência entre os grupos nos demais momentos avaliados.

Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a FC do momento 60 foi significativamente maior que momentos 240, 360 e 720; o momento 4 apresentou valores significativamente maiores que momento 720. No grupo TRAGABA o momento 30 apresentou valores significativamente maiores que os momentos 240, 360, 480, 720 e 1440. No grupo FIROGABA o momento 30 apresentou valores significativamente maiores que os momentos BASE, 180, 480 e 720; os momentos 30, 60 e 4 foram significativamente maiores que o momento 360 (Tabela 19, Figura 23).



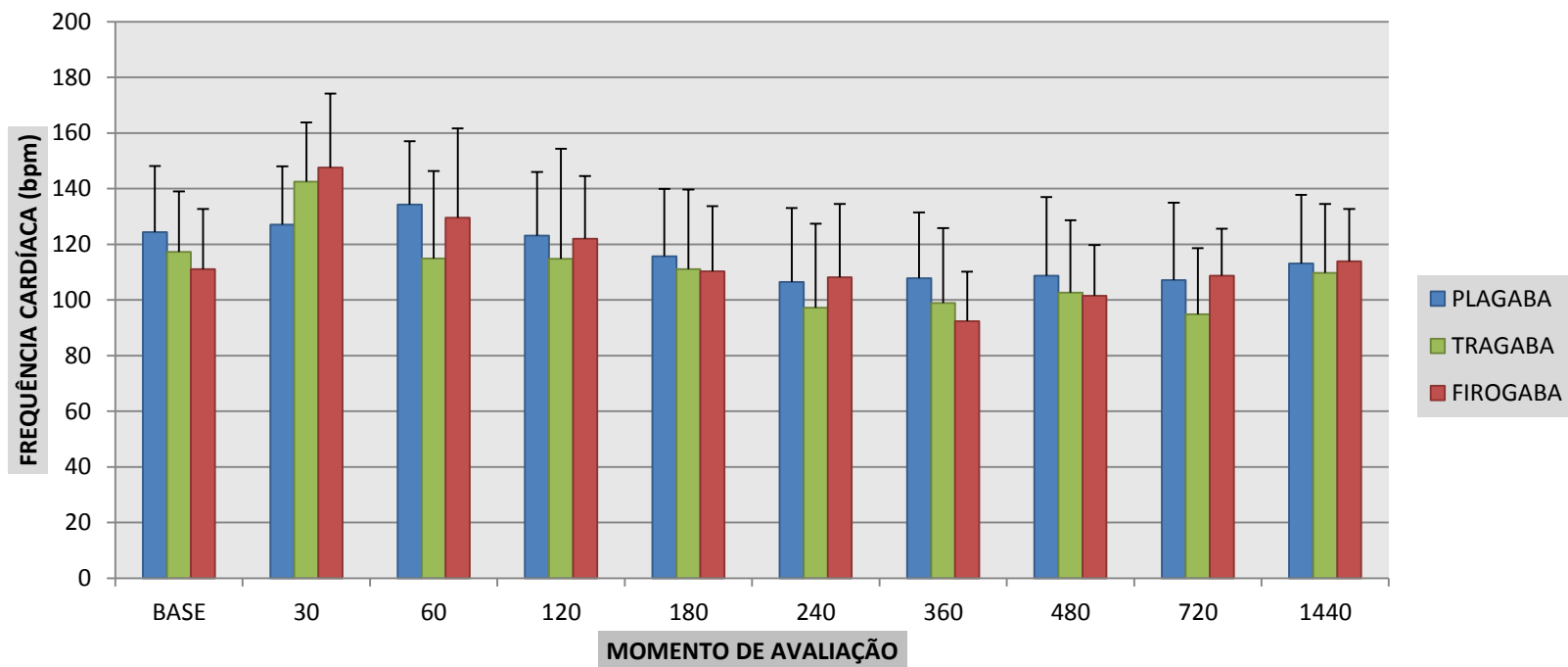
**Tabela 19:** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e pós-operatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)									
	BASE	30	60	120	MOMENTO					
					180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	124 $\pm$ 24 ABC	127 $\pm$ 21 XABC	134 $\pm$ 23 A	123 $\pm$ 23 AB	115 $\pm$ 24 ABC	106 $\pm$ 27 BC	108 $\pm$ 24 BC	109 $\pm$ 28 ABC	107 $\pm$ 28 C	113 $\pm$ 25 ABC
TRAGABA	117 $\pm$ 22 AB	143 $\pm$ 21 $\phi$ X A	115 $\pm$ 31 AB	115 $\pm$ 40 AB	111 $\pm$ 29 AB	97 $\pm$ 30 B	99 $\pm$ 27 B	103 $\pm$ 26 B	95 $\pm$ 24 B	110 $\pm$ 25 B
FIROGABA	111 $\pm$ 22 BC	148 $\pm$ 27 $\phi$ A	130 $\pm$ 32 AB	122 $\pm$ 23 AB	110 $\pm$ 23 BC	108 $\pm$ 26 ABC	92 $\pm$ 18 C	102 $\pm$ 18 BC	109 $\pm$ 17 BC	114 $\pm$ 19 ABC

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

$\phi$ , X  $\psi$  Grupos seguidos pelos símbolos iguais ( $\phi$  e/ou  $\chi$ ) não diferem significativamente pelo teste de Tukey, sendo que  $p < 0,05$  e  $\phi > \chi$ .

A, B, C No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C$ .



**Figura 23:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) do período pré e pós-operatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto = bpm) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

#### 5.5.4.2 *Pressão arterial sistólica*

Não houve diferença significativa de pressão arterial sistólica entre os grupos.

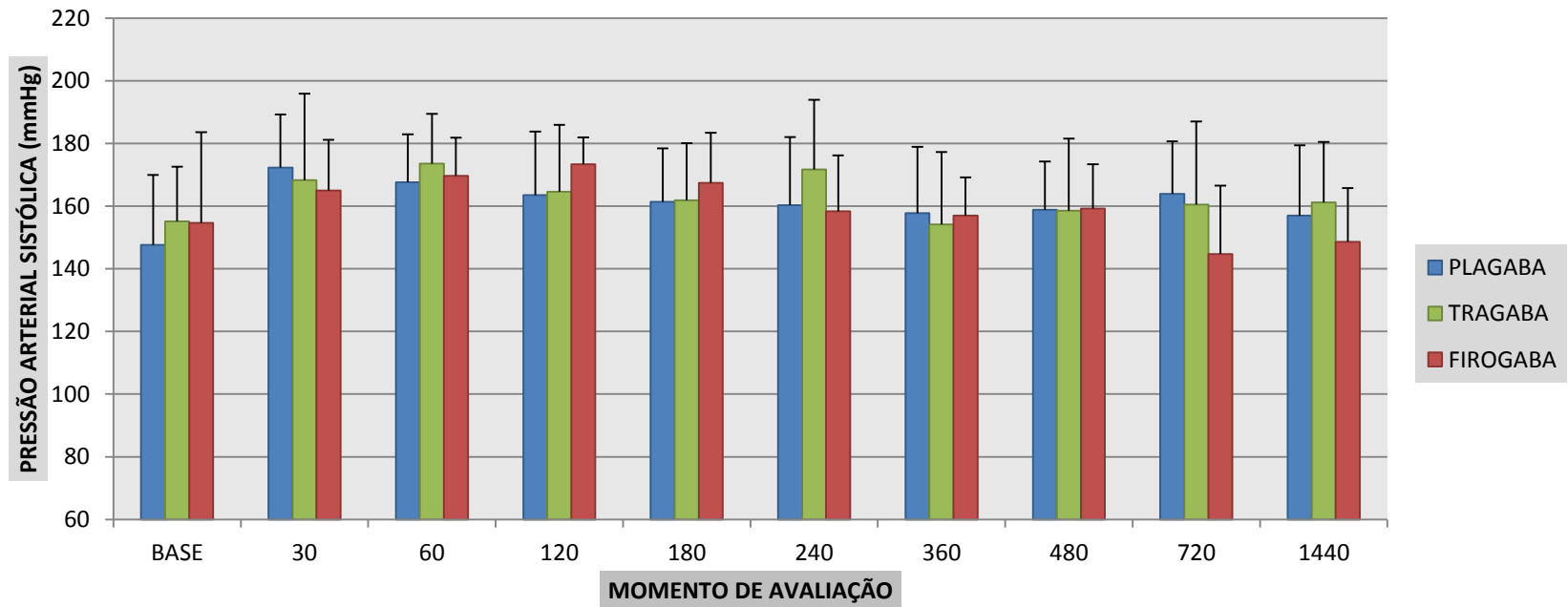
Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a PAS dos momentos 30 e 60 foram significativamente maiores que momento BASE. No grupo TRAGABA o momento 60 apresentou valores significativamente maiores que os momentos BASE e 360. No grupo FIROGABA o momento 120 apresentou valores significativamente maiores que os momentos 720 e 1440; o momento 60 foi significativamente maior que o momento 360 (Tabela 20, Figura 24).

**Tabela 20:** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial sistólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mm Hg)									
	MOMENTO									
	BASE	30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	148 $\pm$ 22 B	172 $\pm$ 17 A	168 $\pm$ 15 A	164 $\pm$ 20 AB	167 $\pm$ 17 AB	160 $\pm$ 22 AB	158 $\pm$ 21 AB	159 $\pm$ 15 AB	164 $\pm$ 17 AB	157 $\pm$ 22 AB
TRAGABA	155 $\pm$ 17 B	168 $\pm$ 28 AB	174 $\pm$ 16 A	165 $\pm$ 21 AB	162 $\pm$ 18 AB	172 $\pm$ 22 AB	154 $\pm$ 23 B	159 $\pm$ 23 AB	160 $\pm$ 27 AB	161 $\pm$ 19 AB
FIROGABA	155 $\pm$ 29 ABC	165 $\pm$ 16 ABC	170 $\pm$ 12 AB	173 $\pm$ 9 AC	167 $\pm$ 16 ABC	158 $\pm$ 18 ABC	157 $\pm$ 12 CD	159 $\pm$ 14 ABC	145 $\pm$ 22 BD	149 $\pm$ 17 BD

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

A, B, C, D No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D$ .



**Figura 24:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial sistólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos; 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

#### 5.5.4.3 *Pressão arterial diastólica*

Não houve diferença significativa de pressão arterial diastólica entre os grupos nos momentos avaliados.

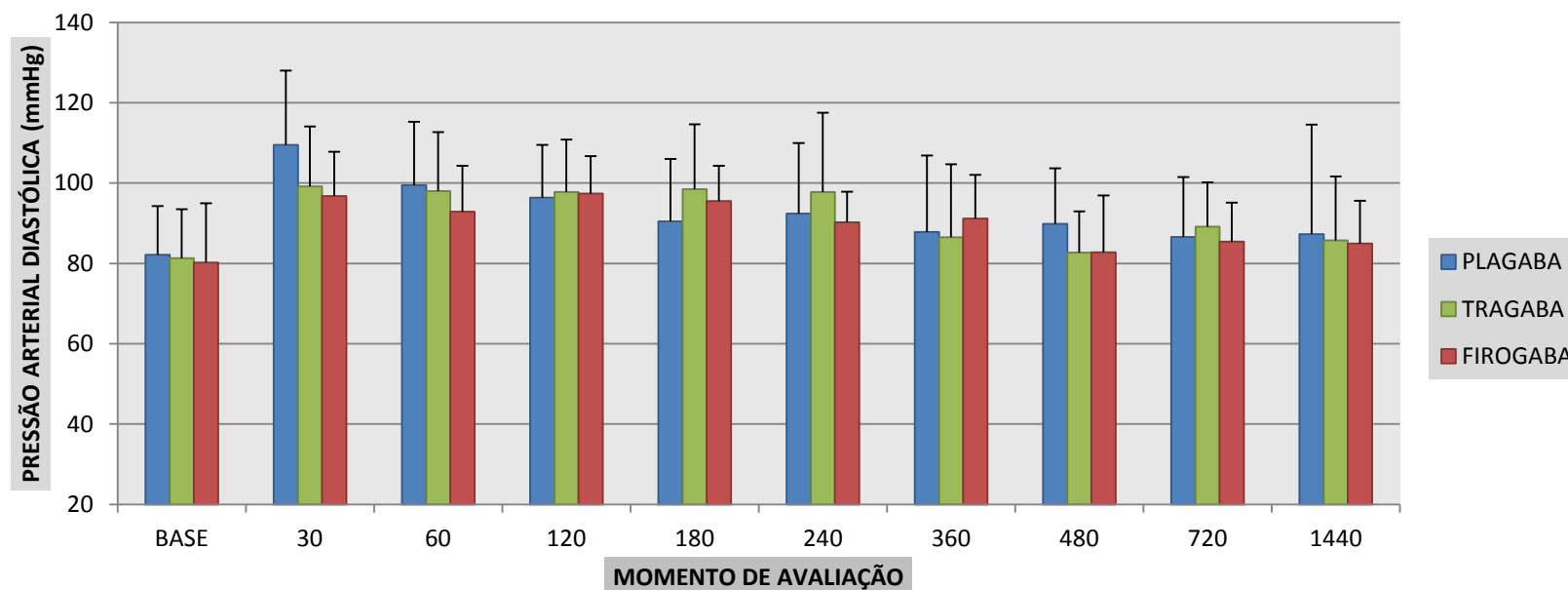
Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a PAD do momento 30 foi significativamente maior que momentos BASE, 360, 480 e 720. No grupo FIROGABA o momento 30 apresentou valores significativamente maiores que o momento BASE; o momento 120 foi significativamente maior que o momento 1440. No grupo TRAGABA não houve diferenças entre os tempos (Tabela 21, Figura 25).

**Tabela 21:** Média  $\pm$  desvio padrão dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial diastólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mm Hg)									
	BASE	MOMENTO								
		30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	82 $\pm$ 12 <b>B</b>	109 $\pm$ 19 <b>A</b>	99 $\pm$ 16 <b>AB</b>	96 $\pm$ 13 <b>AB</b>	90 $\pm$ 16 <b>AB</b>	92 $\pm$ 18 <b>AB</b>	88 $\pm$ 19 <b>B</b>	90 $\pm$ 14 <b>B</b>	87 $\pm$ 15 <b>B</b>	87 $\pm$ 27 <b>AB</b>
TRAGABA	81 $\pm$ 12	99 $\pm$ 15	98 $\pm$ 15	98 $\pm$ 13	99 $\pm$ 16	98 $\pm$ 20	87 $\pm$ 18	83 $\pm$ 10	89 $\pm$ 11	86 $\pm$ 16
FIROGABA	80 $\pm$ 15 <b>BC</b>	97 $\pm$ 11 <b>AD</b>	93 $\pm$ 11 <b>ABC</b>	97 $\pm$ 9 <b>AB</b>	96 $\pm$ 9 <b>ABC</b>	90 $\pm$ 8 <b>ABC</b>	91 $\pm$ 11 <b>ABD</b>	83 $\pm$ 14 <b>ABC</b>	85 $\pm$ 10 <b>ABC</b>	85 $\pm$ 11 <b>DC</b>

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

**A, B, C, D** No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D,E) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D$ .



**Figura 25:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial diastólica (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.



#### 5.5.4.4 *Pressão arterial média*

Não houve diferença significativa de pressão arterial média entre os grupos nos momentos avaliados

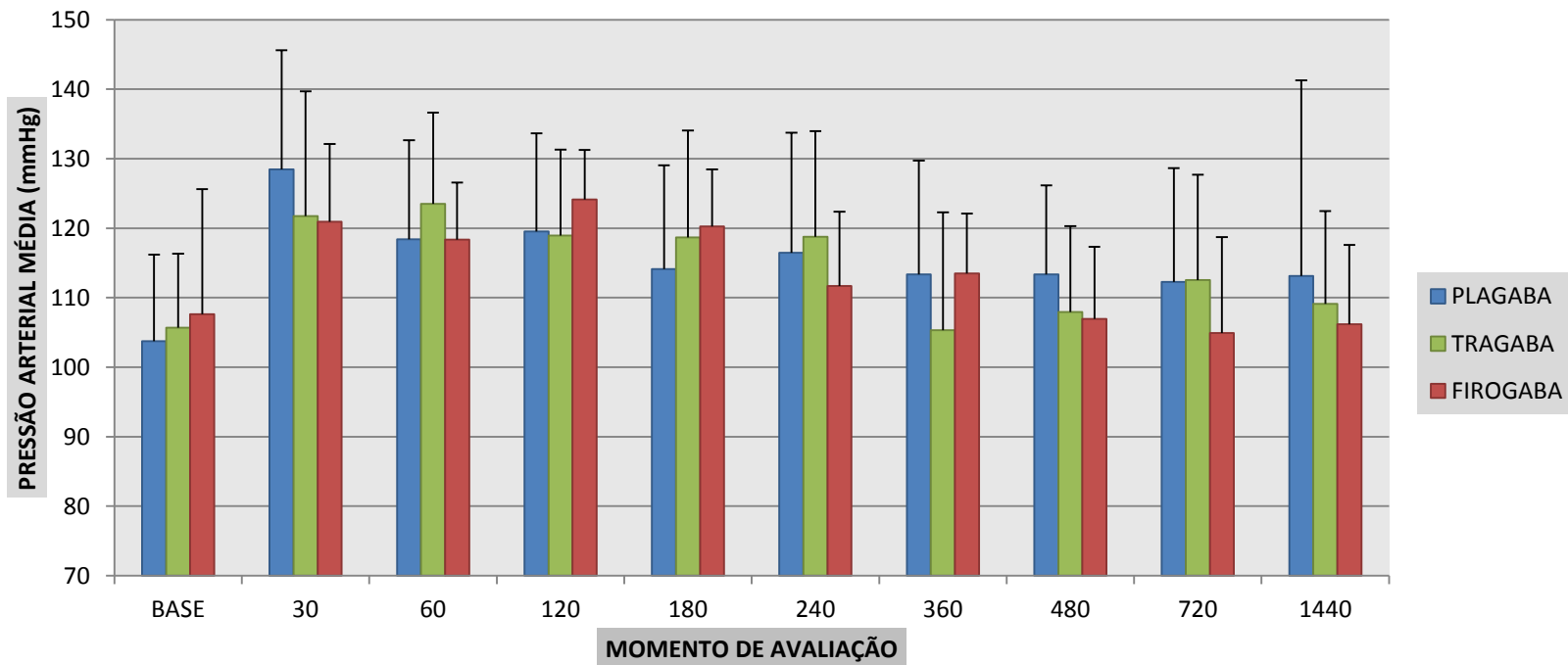
Entre momentos avaliados, no grupo PLAGABA a PAM do momento 30 e 120 foram significativamente maiores que momento BASE. No grupo FIROGABA o momento 60 apresentou valores significativamente maiores que o momento 480; o momento 120 foi significativamente maior que os momentos 240, 360, 480, 720 e 1440; o momento 180 foi significativamente maior que o momento 1440. No grupo TRAGABA não houve diferenças entre os tempos (Tabela 22, Figura 26).

**Tabela 22:** Média  $\pm$  desvio padrão do período pré e pós-operatório de pressão arterial média (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

GRUPO	PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (mm Hg)									
	BASE	MOMENTO								
		30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	104 $\pm$ 12 <b>B</b>	128 $\pm$ 17 <b>A</b>	118 $\pm$ 14 <b>AB</b>	120 $\pm$ 14 <b>A</b>	114 $\pm$ 15 <b>AB</b>	116 $\pm$ 17 <b>AB</b>	113 $\pm$ 16 <b>AB</b>	113 $\pm$ 13 <b>AB</b>	112 $\pm$ 16 <b>AB</b>	113 $\pm$ 28 <b>AB</b>
TRAGABA	106 $\pm$ 11	122 $\pm$ 18	124 $\pm$ 13	119 $\pm$ 12	119 $\pm$ 15	119 $\pm$ 15	105 $\pm$ 17	108 $\pm$ 12	113 $\pm$ 15	109 $\pm$ 13
FIROGABA	108 $\pm$ 18 <b>ABCD</b>	121 $\pm$ 11 <b>ABCD</b>	118 $\pm$ 8 <b>ABD</b>	124 $\pm$ 7 <b>A</b>	120 $\pm$ 8 <b>BC</b>	112 $\pm$ 11 <b>BCD</b>	114 $\pm$ 9 <b>BCD</b>	107 $\pm$ 10 <b>CE</b>	105 $\pm$ 14 <b>BCD</b>	106 $\pm$ 11 <b>DE</b>

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

**A, B, C, D, E** No grupo, tempos seguidos por letras iguais (A,B,C,D, E) não diferem significativamente pelo teste de Bonferroni, sendo que  $p < 0,05$  e  $A > B > C > D > E$ .



**Figura 26:** Média  $\pm$  desvio padrão (coluna  $\pm$  barra superior) dos períodos pré e pós-operatório de pressão arterial média (mm Hg) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

► BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.

### **5.5.5 Avaliação defecação/micção**

No grupo PLAGABA 13,3 % (2/15) dos animais defecaram; no grupo TRAGABA 12,5 % (2/16) dos animais defecaram; no grupo FIROGABA 38 % (6/16) dos animais defecaram. Em relação à micção, no grupo PLAGABA 53 % (8/15) dos animais urinaram; no grupo TRAGABA 38 % (6/16) dos animais urinaram; no grupo FIROGABA 38 (6/16) dos animais urinaram. Quando presentes, tanto a defecação quanto micção não apresentaram frequência, volume ou aspecto anormais. Todos os eventos foram registrados até o momento 720.

### **5.5.6 Avaliação apetite**

No grupo PLAGABA 80 % (12/15) dos animais se alimentaram; no grupo TRAGABA 56 % (9/16) dos animais se alimentaram; no grupo FIROGABA 82 % (13/16) dos animais se alimentaram. Todos os eventos foram registrados até o momento 720.

### **5.5.7 Avaliação êmese**

No grupo PLAGABA 20 % (3/15) dos animais apresentaram êmese, sendo que dois eventos foram vinculados à aplicação de morfina ao resgate analgésico; no grupo TRAGABA 6,2 % (1/16) dos animais apresentaram êmese; no grupo FIROGABA 38 % (6/16) dos animais apresentaram êmese. Todos os eventos foram registrados até o momento 720.

### **5.5.8 Avaliação sialorreia**

O tempo que os animais apresentaram sinais clínicos de sialorreia (média  $\pm$  desvio padrão) foram  $138 \pm 57$  para o grupo PLAGABA,  $120 \pm 44$  para o grupo TRAGABA,  $120 \pm 66$  para o grupo FIROGABA. Esses valores consideraram animais que à primeira avaliação não apresentaram sinais de sialorreia (11/15 indivíduos em PLAGABA; 12/16 indivíduos em TRAGABA; 6/16 indivíduos em FIROGABA)

## 5.6 CORRELAÇÃO

### 5.6.1 Escalas de avaliação de dor e variáveis fisiológicas

As escalas ECMD e EAVID apresentaram uma correlação forte e positiva entre si ( $r = 0,898$ ,  $p = 0,000$ ). A ECMD apresentou uma correlação fraca e negativa entre FC e PAM, sem significância, ou seja, sem relação estabelecida. A EAVID apresentou uma correlação fraca e negativa entre FC ( $r = -0,345$ ) com significância, com uma relação inversa estabelecida e PAM ( $r = -0,221$ ), sem significância, ou seja, sem relação estabelecida. As variáveis PAM e FC apresentam uma correlação fraca e positiva entre si ( $r = 0,063$ ), sem significância, ou seja, sem relação estabelecida (Tabela 23).

**Tabela 23:** Correlação entre pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e escalas composta de mensuração de dor (ECMD) e analógica visual interativa e dinâmica (EAVID) aplicadas sob avaliação dos períodos pré e pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA,  $n=15$ ), gabapentina-tramadol (TRAGABA,  $n=16$ ) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA,  $n=16$ ).

	PAM	FC	EAVID	ECMD
PAM	(p\r)	0,063(r)	-0,221(r)	-0,221 (r)
FC	0,674 (p)	(p\r)	-0,345(r)	-0,274 (r)
EAVID	0,136 (p)	0,018 (p)	(p\r)	0,898 (r)
ECMD	0,135(p)	0,620(p)	0,000 (p)	(p\r)

(r) – coeficiente de correlação com amplitude de -1 a +1; de 0 a 0,35 correlação fraca; de 0,35 a 0,7 correlação moderada; de 0,7 a 1,0 correlação forte.

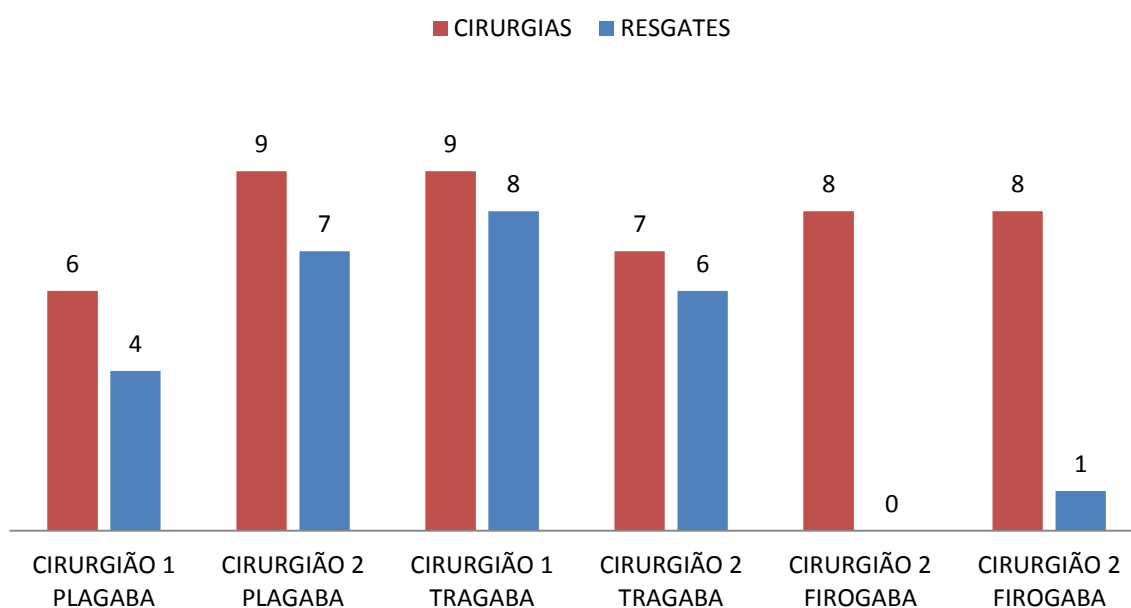
(p) – significância estatística da correlação em que  $p < 0,05$ .

### 5.6.2 Tempo de anestesia *versus* tempo de sedação

Ao comparar tempo de anestesia ao tempo de sedação pós-operatória ( $r = 0,245$  e  $\text{sig.} = 0,091$ ), apesar de fraca correlação, não foi possível estabelecer influência de uma sobre a outra.

### 5.6.3 Cirurgião *versus* animais resgatados

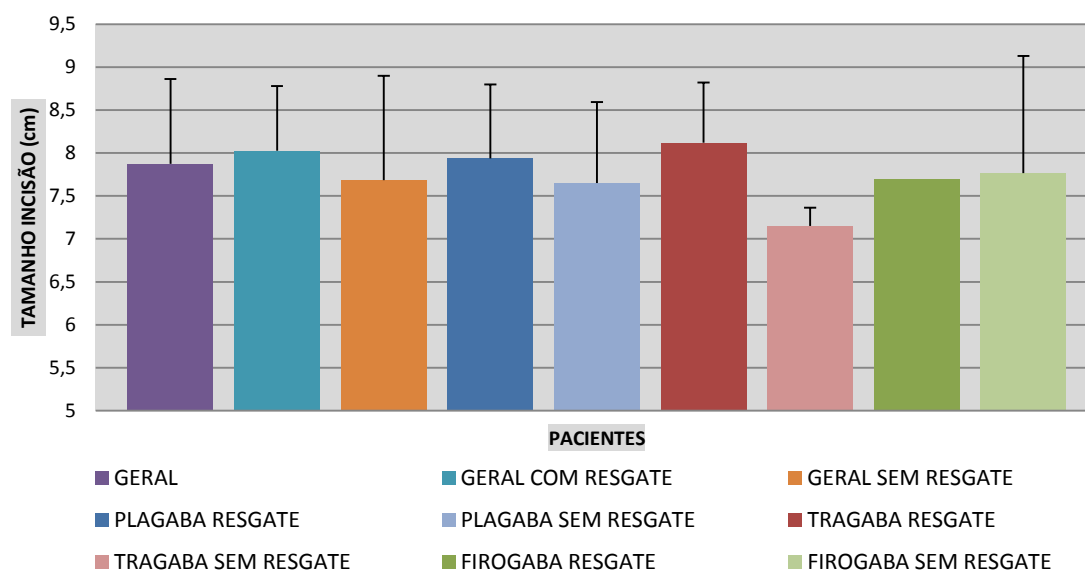
O cirurgião 1 foi responsável por realizar 23 procedimentos operatórios e o cirurgião 2, por 24; dos animais não resgatados *versus* animais resgatados, o cirurgião 1 realizou o procedimento de 12 (52,2%) cães resgatados e 11 (47,8%) não resgatados, enquanto o cirurgião 2 realizou o procedimento de 14 (58,3%) cães resgatados e 10 (41,7%) não resgatados. Não houve qualquer correlação estabelecida entre os dois critérios (Figura 27).



**Figura 27:** Distribuição por grupos do número de cirurgias realizadas pelo cirurgião 1 e pelo cirurgião 2, respectivos animais que foram resgatados no pós-operatório com morfina de caninos submetidos à ovariectomia, tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA,  $n=15$ ), gabapentina-tramadol (TRAGABA,  $n=16$ ) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA,  $n=16$ ).

### 5.6.4 Incisão cirúrgica *versus* animais resgatados

O tamanho da incisão cirúrgica não se correlacionou com o número de animais resgatados/não resgatados (Figura 28).



**Figura 28:** Média e desvio padrão do tamanho da incisão cirúrgica de pacientes no geral e em seus respectivos grupos quando resgatados ou não resgatados com morfina no pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

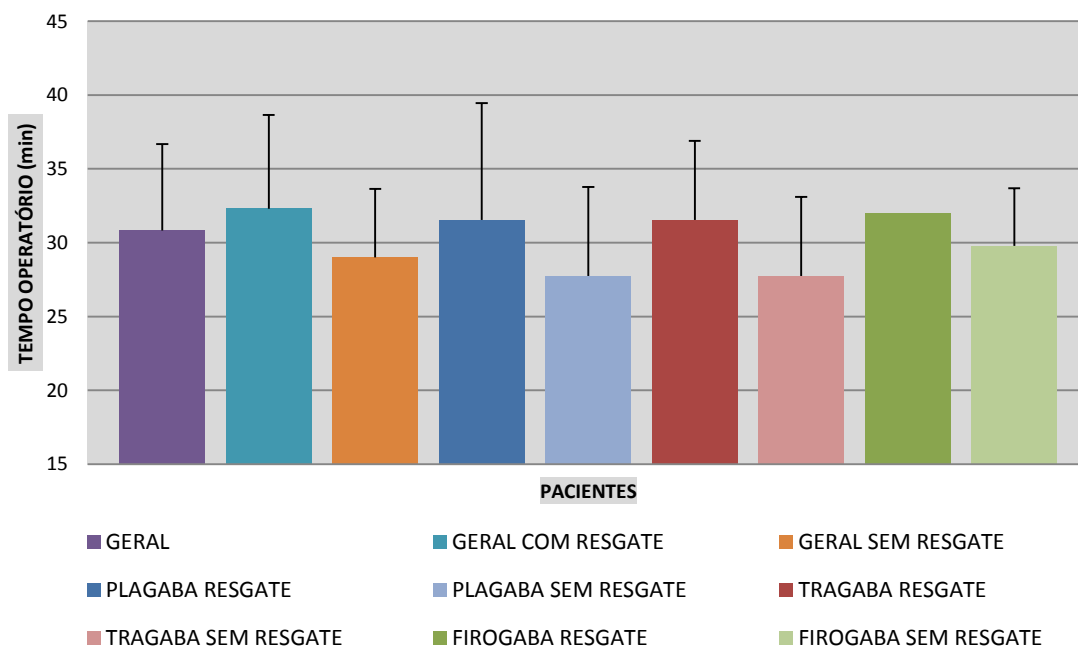
### 5.6.5 Suplementação transanestésica de fentanil *versus* animais resgatados

Durante o período transoperatório foi realizado um total de nove resgates com fentanil. Destes, dois foram realizados no grupo PLAGABA, três no grupo TRAGABA e quatro no grupo FIROGABA. Desses animais resgatados, cinco (5/26) sofreram resgate analgésico com morfina no pós-operatório e quatro (4/21) não foram resgatados no período pós-operatório.

O tempo médio ao primeiro resgate dos indivíduos resgatados foi  $170 \pm 85$  minutos (média  $\pm$  desvio padrão) e não diferiu dos valores médios gerais de tempos ao primeiro resgate dos grupos.

### 5.6.6 Tempo de cirurgia *versus* animais resgatados

Apesar dos tempos de tempos médios de procedimento operatório de animais resgatados terem sido maiores que de não resgatados, essa diferença não foi significativa (Figura 29).

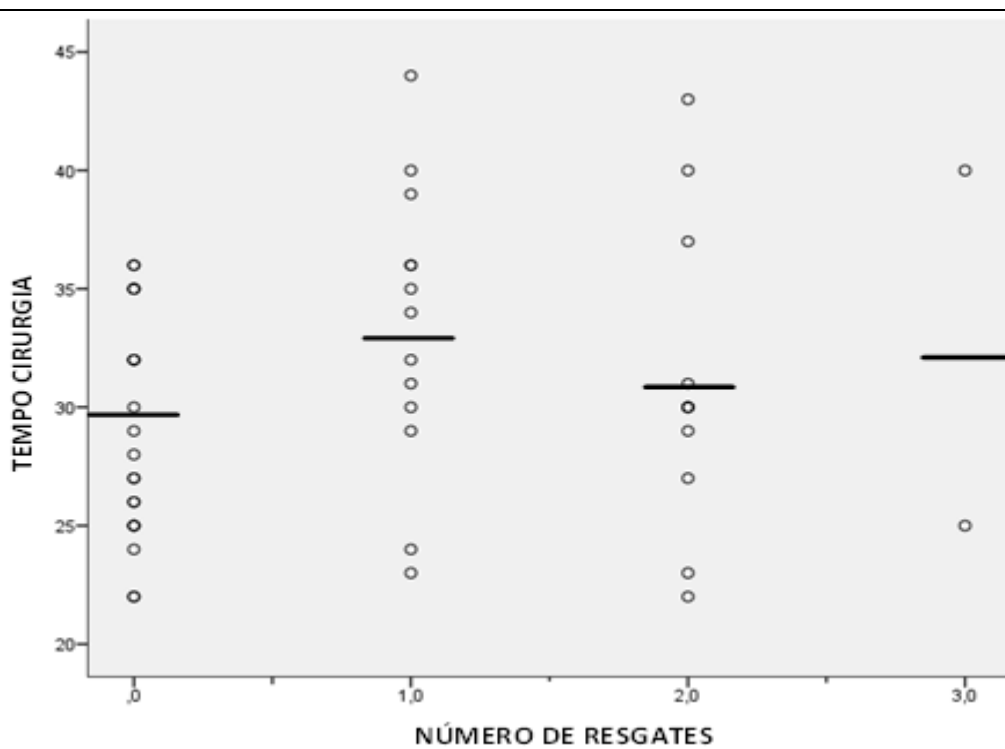


**Figura 29:** Média e desvio padrão do tempo operatório de pacientes no geral e em seus respectivos grupos quando resgatados ou não resgatados com morfina no pós-operatório de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).



### 5.6.7 Tempo de cirurgia *versus* número de resgates analgésicos por animal

Os tempos de cirurgias relacionados ao número de resgates por animais não se correlacionaram (Figura 30).



**Figura 30:** Distribuição por números de resgates pós-operatórios recebidos e seus respectivos tempos operatórios de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) e gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16).

- ▶ Círculo indica distribuição do animal tempo ao primeiro resgate *versus* tempo operatório.
- ▶ Linha indica a média do tempo operatório.

## 6. DISCUSSÃO

Embora ainda seja amplamente discutido, já está estabelecido que os animais têm a capacidade de sentir dor e vivenciar esse fenômeno de maneira muito semelhante aos seres humanos. Quando se passou a priorizar o controle da dor dos animais, foi preciso estabelecer mecanismos que propusessem subsídios ou ao menos uma maneira de como quantificar a dor de forma precisa (TAYLOR, 2003). É extremamente difícil avaliar o nível da dor vivenciada por animais, pois as habilidades destes em lidar com o fenômeno são bastante distintas das de seres humanos (MATHEWS, 2000).

Um problema é a incapacidade de o animal demonstrar tal condição. Existem diversos métodos e propostas de escalas para aferição da dor para aplicação em cães, mas a proposta de utilizar escalas multidimensionais (comportamento, resposta a ferida, deambulação) e categorizadas ocorreu porque já são validadas e empregadas com facilidade, apresentando um bom nível de confiabilidade (HOLTON et al. 2001; REID et al., 2007; MURRELL et al., 2008). A utilização da ECMD e EAVID baseou-se em diversos estudos disponíveis na literatura na avaliação de agentes analgésicos em cães (LASCELLES et al., 1998; SHIH et al., 2008; CAMARGO et al., 2011; GUILLOT et al., 2011; AGHIGHI et al., 2012), sendo suas eficácias já comprovadas e validadas para tanto (REID et al., 2007; SHIH et al., 2008; GUILLOT et al., 2011). A escolha na utilização de dois elementos de avaliação deve-se ao fato que escalas podem apresentar diferentes habilidades/sensibilidades em detectar a dor nos animais (DIXON et al., 2002; REID et al., 2013).

As escalas também denominadas “psicométricas” podem apresentar alguns pontos que incorrem em erros (REID et al., 2013); tentou-se minimizá-los na execução do projeto utilizando estratégias para tornar os dados oriundos de posturas padronizadas. A efetividade e a sensibilidade das escalas são importantes para detectar essas interferências, uma vez que a variabilidade comportamental, as variações genéticas e as diferentes respostas inflamatórias podem influenciar significativamente uma experimentação (SHIH et al., 2008).

A adaptação do animal ao ambiente e a sua interação prévia com o avaliador, para conhecer o animal e o seu comportamento, é importante para a melhor avaliar o nível de dor dos animais (BRONDANI et al., 2009). A utilização de animais originários de

ONGs, tratados de diferentes maneiras, poderia ser um complicador, mas também um facilitador, pois se tratam de indivíduos que não têm um padrão de vida estabelecido, adaptando-se, na maioria das vezes, às mais diversas situações. A socialização é fundamental para o reconhecimento avaliador-avaliado (HOLTON et al., 1998b): com alimentação, passeios, ambiente limpo e interação com humanos, na maioria dos casos neste estudo não houve problemas de adaptação. O ambiente hospitalar e o laboratorial impõem desafios adicionais para avaliação, pois são projetados para a convivência humana, limitando as possibilidades de se enquadrar ao comportamento do animal (HANSEN, 2003)

A maioria dos métodos para a avaliação da dor descritos na literatura objetiva a espécie canina e a dor aguda, com métodos sujeitos à variabilidade dos observadores e que não são designados para avaliar o estado mental ou psicológico do animal (HELLYER, 2009). O treinamento e a experiência do avaliador, nesse contexto, são de extrema importância, pois eram perceptíveis diferenças comportamentais entre as cadelas, sendo o perfil pré-operatório do animal muito relevante. Talvez o período de adaptação devesse ser mais longo, permitindo uma melhor ambientação dos indivíduos, consequentemente transmitindo maior confiabilidade para os dados. Apesar disso, diversos trabalhos que tratam da utilização do tramadol e firocoxibe e outros agentes na analgesia pós-operatória de cães ou não mencionam o período de adaptação, ou aplicam períodos inferiores (breves) de adaptação aos animais (SLINGSBY E WATERMAN-PEARSON, 2001; MASTROCINQUE e FANTONI, 2003; SHIH et al., 2008; CAMARGO et al., 2011; AGHIGHI et al., 2012). Animais sem período de adaptação, em provável situação de estresse devido ao ambiente estranho e hospitalar, poderiam alterar comportamentos usuais no processo doloroso, com reflexos nas escalas que são sensíveis a essas alterações, além do prejuízo ao trabalho do avaliador (CARSTEN et al., 2008; MURRELL et al., 2008). Para a avaliação da dor à punção óssea, Guillot et al. (2011) utilizaram um período de adaptação de 7 dias.

Em estudos experimentais de dor a abordagem metodológica deve ser objetiva. Os aparelhos ou sistemas devem ser específicos para a espécie, com peso e tamanho convenientes. Não podem causar lesão ao animal e precisam ter a capacidade de produzir dados reproduzíveis, com a resposta evocada pelo estímulo nociceptivo ser natural e espontânea (STEAGALL et al., 2007). Como instrumento de auxílio às avaliações, neste estudo buscou-se a padronização do tamanho dos cães, o estímulo e o tamanho da

incisão cirúrgica, a limitação do uso de medicação pré-anestésica e, para a promoção da anestesia geral, a utilização fármacos que interferissem minimamente no período pós-operatório (PO). Essa postura é essencial para a redução de qualquer tipo de interferência nos resultados, já que alterações comportamentais, frente aos estímulos aplicados, devem ser as mesmas.

Nesta tese estabeleceu-se que a técnica cirúrgica que seria empregada para a avaliação dos fármacos seria a ovariectomia (OSH). Sua prática no dia a dia em medicina veterinária é corriqueira e suas técnicas são bem estabelecidas e padronizadas; cirurgiões experientes a realizam com facilidade, mas apesar de simples, impõe ao animal um estresse cirúrgico importante (HANSEN et al., 1997; HEWSON et al., 2006; HARRIS et al., 2013). É um bom modelo experimental para pesquisas em diversas áreas da medicina veterinária, sendo amplamente utilizada na área de analgesia e controle da dor em cães e gatos (KONGARA et al., 2012; POLSON et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2013), coelhos (WEAVER et al., 2010) e ratos (GONZALEZ et al., 2000). No procedimento operatório, todas as manobras e técnicas foram padronizadas. Dos modelos cirúrgicos em cães a OSH é uma fonte padronizada e interessante de dor oriunda de tecidos moles e é considerada pelo *FDA* – EUA como causadora de dor moderada (CONNOLLY, 2000; HANSEN, 2003).

A padronização no tempo cirúrgico e nas ações dos cirurgiões é importante, pois adequada a experimentação a estímulos semelhantes. Sabe-se que duração do tempo cirúrgico pode ser de extrema relevância, pois significa maior exposição do indivíduo ao estímulo e, conseqüentemente, maior sensibilização nociceptiva e mais dor no PO (DEVITT et al., 2005) – ainda que alguns estudos contestem isso (WAGNER et al., 2008). Os procedimentos cirúrgicos foram realizados por dois cirurgiões experientes, mas distribuídos em proporções semelhantes entre os grupos e realizando números de procedimentos totais equivalentes. Estatisticamente não foi possível correlacionar tempo operatório e cirurgia e estender isso a outras variáveis, como resgates analgésicos.

A aplicação dos fármacos avaliados no projeto no período pré-operatório foi realizada de maneira que, no início do ato cirúrgico, todos os animais já estivessem com o pico plasmático estabelecido, tornando viável avaliar a ação preemptiva dos protocolos sobre a sensibilização central. Para isso, era preciso que, ao início da incisão cirúrgica (estímulo nocivo), os níveis plasmáticos dos fármacos estivessem adequados. Estudos apontam que após uma hora da administração a gabapentina, o tramadol e o firocoxibe

estão com satisfatórios níveis plasmáticos estabelecidos para sua ação (KUKANICH e PAPICH, 2004; STEAGALL et al., 2007; KUKANICH e COHEN, 2011; KUKANICH e PAPICH, 2011).

Fármacos pré-anestésicos são usados corriqueiramente em medicina veterinária como forma de facilitar o ato anestésico: fornecem tranquilização, sedação e analgesia, facilitando a manipulação dos animais e incrementando a qualidade do ato anestésico (MUIR, 2007). Estes agentes, incluindo os anestésicos de longa ação, foram abolidos neste estudo para evitar interferências nas avaliações e nos resultados do trabalho, pois a presença de efeitos plenos ou residuais de agentes alteram o padrão cardiorrespiratório, reduzem a temperatura e alteram o comportamento dos animais (HASKINS, 2007). A sedação é um fator limitante que compromete a avaliação das escalas a dor em cães (HOLTON et al., 1998b), além do fato de o nível de sedação dos pacientes no momento PO imediato poder mascarar uma série de sinais comportamentais indicativos de dor (GUILLOT et al., 2011). Outro aspecto a considerar é a capacidade de muitos agentes agirem sinergicamente ou interferirem no limiar a dor dos caninos avaliados (ROSA e KAHVEGIAN, 2012).

A utilização de propofol como agente indutor é corriqueira em medicina veterinária; em paciente hípidos, proporciona bons planos anestésicos sem repercussões importantes sobre o sistema cardiovascular de animais sadios e mínimo efeito acumulativo, sendo rapidamente metabolizado (SHORT e BUFALARI, 1999; MASSONE e CORTOPASI, 2010). As doses de propofol utilizadas não foram pré-estabelecidas, e sim constatadas conforme a necessidade de efeito anestésico – quantidades apropriadas para que os indivíduos atingissem o plano anestésico adequado. O padrão cardiovascular dos animais não apresentou alterações relevantes vinculadas à indução anestésica. As doses estabelecidas foram relativamente elevadas para a espécie, mas pressupondo-se um baixo nível de interação do agente com os fármacos administrados previamente ao ato anestésico poderiam se esperar doses elevadas (SHORT e BUFALARI, 1999; BRANSON, 2007).

O isoflurano é um agente inalatório bastante seguro e eficaz para cães, com mínima metabolização, dispensando rotas renais e hepáticas para sua eliminação, proporciona recuperações rápidas aos pacientes (ROALD et al., 1989, STEFFE e MAMA, 2007). Na manutenção da anestesia, a utilização do isoflurano foi satisfatória. Não foi possível estabelecer de maneira confiável a concentração de anestésico estabelecida ao

paciente, uma vez que não havia dispositivo para mensurar as frações inspiradas/expiradas do agente inalatório. A única referência utilizada foi a quantidade fornecida ao paciente através do vaporizador calibrado. A associação com o propofol e o fentanil é validada e adequada para a espécie (BUFALARI et al., 1998). As doses utilizadas na manutenção da anestesia (apesar de as referências de monitoração não serem precisas e, portanto, confiáveis) ficaram dentro do esperado para a espécie (STEFFE e MAMA, 2007; OLIVA e FANTONI, 2010). Talvez, na média para o padrão da espécie, as doses tenham sido elevadas: afinal, não havia ação sinérgica, usual em medicina veterinária, com fármacos tranquilizantes. Os animais recuperaram-se do ato anestésico rapidamente: transcorreram alguns minutos até que os cães estivessem restabelecidos.

Procedendo-se a uma análise subjetiva sobre os agentes anestésicos, constata-se que as doses de propofol utilizadas foram acima do estabelecido para cães sob efeito de MPA, estando dentro da faixa aceitável para a espécie nas condições praticadas, comprovando que os tratamentos pré-operatórios também não interferiram nesse aspecto. Da mesma maneira, não foi possível notar redução do consumo de isoflurano, nem mesmo em função dos tratamentos, comparando-se os padrões para a espécie, ainda que sem os métodos de mensuração adequados.

Durante o procedimento anestésico houve a preocupação de incorporar um componente analgésico ao ato cirúrgico sem comprometer as avaliações PO em função de algum efeito residual. Anestésicos gerais (propofol e isoflurano) têm ação somente sobre a percepção do estímulo doloroso, sendo que sobre o componente fisiológico deste (nocicepção) a atuação mostra-se mínima (FLECKNELL, 2008). Foi empregado o fentanil que é um agente opioide agonista puro cerca de 100 vezes mais potente que a morfina e que se notabiliza por ter período de latência curto e ação de cerca de 30 minutos (FANTONI e GAROFALO, 2011; AGUIAR, 2012). Em associação com os agentes anestésicos, pode promover alterações hemodinâmicas (KEATING et al., 2013), mas que só foram percebidas do momento da aplicação do agente até a abertura da cavidade abdominal, momento de maior estresse cirúrgico que cursa com liberação de catecolaminas. Reduzir os efeitos deletérios do estímulo nocivo do ato anestésico reforça a conduta ética de se minimizar quaisquer sofrimentos de animais durante a experimentação (WAGNER et al., 2011; AGHIGHI et al., 2012). Como os procedimentos cirúrgicos duravam cerca de 30 minutos, evitou-se, ao mesmo tempo, possíveis interferências nas avaliações.

Em nove animais houve a necessidade de realizar uma nova intervenção com fentanil, pois foram constatados sinais indicativos de dor durante os procedimentos. Não houve, porém, uma correlação estabelecida em relação ao tempo cirúrgico, ao cirurgião ou influência sobre tempo ao primeiro resgate. Provavelmente, ocorreu em função do curto período de ação associado ao fator individual e, muito provavelmente, de um estímulo cirúrgico mais intenso.

O estabelecimento de um protocolo anestésico adequado à experimentação é de extrema relevância, pois deve ser preconizado mínimo sofrimento animal associado a pouca interferência nos parâmetros de avaliação (SLINGSBY, 2010; AGHIGHI et al., 2012). Foi possível perceber a adequação do protocolo de anestesia nos parâmetros fisiológicos transoperatórios, já que os resultados indicaram mínimas flutuações dos valores durante o ato, demonstrando que os níveis de anestesia estavam adequados e que o estresse cirúrgico foi irrelevante na maioria dos momentos. O tempo de sedação pós-operatória pode interferir sobremaneira na manifestação da dor dos animais (SHIH et al., 2008; SLINGSBY, 2010) sendo que neste protocolo conseguiram-se tempos de sedação PO abaixo da maioria dos trabalhos semelhantes investigados (SHIH et al., 2008; CAMARGO et al., 2011; AGHIGHI et al., 2012; TEIXEIRA et al., 2013).

No período transanestésico, as diferenças entre grupos nos parâmetros avaliados não são dignas de nota. As diferenças entre os momentos desses mesmos parâmetros, de uma maneira geral, ocorriam em relação aos momentos pré-operatórios (BASE), indução anestésica (INDU) e de encerramento do ato anestésico (ALTA). Normalmente, diferem dos demais por serem atípicos: os valores do parâmetro BASE (indivíduos despertos) foram superiores aos demais momentos, pois agentes anestésicos atuam como depressores do sistema nervoso central, lugar de controle respiratório e funções cardiovasculares. Da mesma maneira, momentos de indução ou recuperação anestésica podem representar períodos de instabilidade anestésica, pois indivíduos entrando ou saindo de planos anestésicos mais profundos podem passar por períodos de excitabilidade, repercutindo em alterações de momentos em que as variáveis fisiológicas passavam por períodos de estabilidade anestésica (MUIR, 2007). Isoladamente, nas aferições das pressões arteriais PAS, PAD e PAM, os valores do momento INDU e INCIS foram significativamente mais baixos que os demais, provavelmente por já estarem sob um plano adequado de anestesia geral e, muito provavelmente, por se encontrarem sob efeito do fármaco fentanil. O protocolo utilizado pode promover momentos de instabilidades hemo-

dinâmicas (KEATING et al., 2013), porém, antes do estímulo cirúrgico; com estímulo cirúrgico mínimo, ele é insuficiente para que desencadear estresse orgânico, liberação de substâncias vasoativas e, conseqüente, aumento de pressão.

A sedação é um fator bastante limitador que compromete a avaliação das escalas de dor em cães, pois pode mascarar a sua expressão (HOLTON et al., 1998; GUILLOT et al., 2011). Na escala de sedação empregada neste trabalho, todos os animais saíram da sala cirúrgica com nível “um” de sedação, o que permitiria o início da avaliação dos cães do projeto. O tempo que esses animais permaneceram sedados não foi diferente entre os grupos, de forma que, mesmo se a sedação mascarasse os resultados, isso ocorreria de maneira uniforme. A maioria dos animais não estava mais sedada a partir do momento 120. Se houvesse influência dos fármacos experimentais, a maior probabilidade de ela ocorrer seria no grupo TRAGABA: afinal, há ação sinérgica entre o tramadol (potencial sedativo), a gabapentina (potencial sedativo) e o efeito residual do ato anestésico (GAYNOR, 2009; GRUBB, 2010); de fato o tempo de sedação do grupo foi mais longo, mas isso foi irrelevante. Ainda foi possível correlacionar o tempo anestésico *versus* tempo de sedação pós-operatória, apoiando-se no fato de não haver diferenças significativas entre os tempos de sedação; não se pode afirmar categoricamente que esse evento foi relevante para não haver diferenças entre os grupos. A sedação que ocorreu durante a experimentação é muitas vezes chamada de “sedação cooperativa” (MASTROCINQUE E FANTONI, 2003). Uma das características da utilização isolada da gabapentina é a promoção de sonolência nos pacientes, principalmente na fase inicial do tratamento, o que poderia ser um agravante para este protocolo (GRUBB, 2010).

É relevante destacar que a maioria dos trabalhos que realizam a avaliação da dor pós-operatória, com concomitância de agentes que induzem certo grau de sedação, os tempos e escores de permanência nesse estado são muitas vezes superiores aos tempo e escores aqui relatado (SHIH et al., 2008; CAMARGO et al., 2011; AGHIGHI et al., 2012; TEIXEIRA et al., 2013). Assim como em animais com doenças concomitantes (VALTOLINA et AL., 2009), ela confunde o avaliador, mas ocorrendo de forma uniforme, fornece dados originários de um padrão de resposta equipotente (TEIXEIRA et al., 2013; HUNT et al. 2013). É complicado estabelecer o tempo de analgesia proporcionado por determinado fármaco quando o animal permanece boa parte do tempo sedado (SHIH et al., 2008). Por outro lado, Em um ambiente hospitalar é importante limitar a



ansiedade do indivíduo sem necessariamente promover a sedação (VALTOLINA et al., 2009).

Escalas ou métodos de avaliação de dor em cães que utilizam a simples observação como ferramenta de identificação estão inadequados (LASCELLES et al. 1998). Cães com dor podem não estar dispostos a se movimentar: vão manter-se deitados no seu alojamento (SHIH et al., 2008). Se fosse para avaliar a dor de um cão apenas por visualização, é provável que a ele fosse atribuída uma pontuação baixa dor, pela incapacidade de se capturar as informações corretas (HANSEN, 2003). Inclusive, as escalas mais subjetivas não conseguem ser tão sensíveis quanto às variáveis fisiológicas (CONZEMIUS et al., 1997). Shih et al. (2008) empregaram a EAVID, mesma escala empregada neste estudo, e a dividiu em três avaliações com pontuações distintas (cada uma com escore de 0-100 mm): observação sem interação; observação com interação; palpação da ferida cirúrgica. Foi comprovado que a observação por si só é insuficiente e o mal-estar subestimado, dependendo das avaliações de complementações como interação e palpação. A variabilidade de escores entre avaliadores na EAVID foi identificada. Outra questão é que correlação com outros indicadores comportamentais ou fisiológicos de dor e angústia não foram confirmados com esses tipos de escalas. A natureza subjetiva das escalas é revelada pela presença de variabilidade significativa dos escores de dor entre os observadores (HOLTON et al., 1998b).

As ECMD e EAVID empregadas para avaliação no nível de dor dos pacientes se mostraram bastante efetivas e adequadas. São escalas constantemente utilizadas como ferramentas nas avaliações da dor pós-operatória em cães em diversos estudos (LASCELLES et al., 1994; REID et al., 2007; SHIH et al., 2008; CAMARGO et al., 2011; GUILLOT et al., 2011). São consideradas multifatoriais, pois não avaliam só o comportamento do animal por observação, exigem uma interação com o animal e a avaliação de hiperalgesia por palpação da ferida cirúrgica (SHIH et al., 2008). Foi feita a escolha de duas escalas como ferramentas de avaliação, porque podem apresentar diferentes habilidades/sensibilidades em detectar a dor nos animais (DIXON et al., 2002; REID et al., 2013). Neste estudo, caso alguma escala indicasse a presença de dor, seria feito o resgate.

Outro ponto controverso na aplicação das escalas é o número de avaliadores. Ambos os instrumentos utilizados apresentam baixos índices de variabilidade de escores entre os observadores (MATHEWS, 2000; HOLTON et al., 2001 SHIH et al., 2008;

CAMARGO et al., 2011; GUILLOT et al., 2011). Apesar disso, optou-se por utilizar na pesquisa um avaliador. Por dependerem de um observador humano e de seu conhecimento, sobre animais em ambiente estranho e estressante, as escalas de dor passam a mostrar um nível de subjetividade alto, tendo em sua avaliação basicamente critérios qualitativos, alterando a sua sensibilidade e podendo incorrer em super ou subestimação dos escores de dor (ROBERTSON, 2005). Talvez, a utilização de um único avaliador esteja sujeita a erros decorrentes do condicionamento e do cansaço da pessoa. Por isso, é fundamental contar com avaliador experiente em um experimento, eliminando assim variabilidades, mantendo critérios bem definidos, com animais que estarão adaptados ao ambiente e ao avaliador, conforme já mencionado.

A ECMD, escala adaptada de Holton et al. (2001), é dividida em seis categorias comportamentais, com diferentes pontuações, em que os termos foram ajustados e categorizados de forma a facilitar sua compreensão e agilizar o preenchimento (REID et al., 2007). A pontuação máxima dessa escala é 24 pontos para animais com capacidade de movimentação e, atualmente, é indicado, com validação por Reid et al. (2007), que o animal esteja com dor e deva receber resgate analgésico de 6 pontos para mais. Nos trabalhos desenvolvidos por Shih et al. (2008) o resgate analgésico foi realizado simplesmente pela sensibilidade dos avaliadores, que independente disso marcavam escores na ECMD. Assim, os escores obtidos de pacientes resgatados ficaram em 8 pontos. Aghighi et al. (2012), corroborado por Shih et al. (2008), utilizou a mesma escala praticando resgate aos 8 pontos. Mais recentemente Guillot et al. (2011), na avaliação de punções ósseas, utilizou e comprovou a eficácia da ECMD utilizando 6 pontos como momento ao resgate analgésico, indicando ainda que a escala tem baixa variabilidade interavaliadores, mas é mais sensível ao erro quando os animais estão sedados.

A EAVID é uma extensão extremamente subjetiva da EAV, que permite a avaliação do comportamento do animal com a incorporação de interação entre o avaliador e o animal, diminuindo a subjetividade das avaliações (BRONDANI et al., 2009). A aplicação das escalas segue exatamente os mesmos passos da ECMD (observação, interação, palpação) e ao final o avaliados deve pontuar uma marca em uma linha de 100 mm em que a extremidade da esquerda corresponde à ausência de dor (0 mm) e a extremidade da direita significa a máxima dor imaginada pelo avaliador (100 mm). Atualmente essa escala apresenta o problema do ponto de resgate analgésico ainda não ter sido validado, portanto não há consenso e, por isso, é arbitrário (CAMARGO et al., 2011). Al-

guns estudos o utilizaram e determinaram que a faixa para resgate analgésico fica  $\geq 50$  mm (SHIH et al., 2008; CAMARGO et al., 2011) e, mais recentemente,  $\geq 40$  mm (HUNT et al., 2013). No presente estudo determinou-se que a faixa de resgate ficaria  $\geq 30$  mm, considerando ainda que possui uma maior sensibilidade ao erro por não ter pontuação categórica; nisso considerou-se Lascelles et al. (1998): animais do grupo placebo apresentaram escores aproximados de 40 mm (esses indivíduos supostamente estavam com dor). EAVs indicam resgate analgésico na faixa de 25 a 30% em indivíduos com capacidade de mascarar a dor (BRONDANI et al., 2009); escores de dor para resgate analgésico nas ECMD e Escala Composta da Universidade de Melbourne (FIRTH e HALDANE, 1999) que tem seus resgates em de 25 a 30% da sua pontuação total.

Em nenhum momento foi necessário aplicar o resgate pela indicação de uma escala, sempre acontecendo em ambas simultaneamente. A aplicabilidade de ambas as escalas na estrutura proposta foram extremamente rápidas e satisfatórias, dentro do que se propõem. Ao avaliar-se a correlação entre as escalas detectou-se que o nível de confiança entre as escalas foi altíssimo, o que nos permite afirmar que a utilização de 30% para o resgate na EAVID seja relevante.

O grupo FIROGAGA apresentou escores de dor significativamente inferiores que os grupos PLAGABA e TRAGABA do momento 180 até o momento 720 de avaliação pós-operatória. A capacidade de AINEs em reduzir a dor pós-operatória é bastante significativo e talvez sejam um dos agentes empregados com uma ótima capacidade em proporcionar analgesia pós-operatória partindo de um modelo de aplicação preventivo. Apesar de o processo inflamatório ter seu ápice relacionado com as 12 horas posteriores ao trauma cirúrgico, a capacidade do firocoxibe de bloquear e limitar os escores de dor foi constatado (LEES, 2004).

Em contrapartida, indivíduos dos grupos PLAGABA e TRAGABA apresentaram escores mais elevados que FIROGABA, mas não apresentaram diferença estatística entre si. Atingiram índices de resgates, promovendo intervenções na maioria dos pacientes. Muito provavelmente estes escores mais elevados ocorreram pela não eficácia dos fármacos em prevenir sensibilização central e periférica quanto ao estímulo nocivo. Inicialmente, por não ter o componente anti-inflamatório, que limitaria a dor originária por esta via, e, em um segundo momento, porque a capacidade modulatória não se manifestou de maneira eficiente (SLINGSBY e WATERMAN-PEARSON, 2001).

Entre os tempos de avaliação, no grupo PLAGABA e TRAGABA, o momento 30 de avaliação PO não apresenta diferenças entre os BASE, provavelmente por ter havido um nível de analgesia/sedação bastante intenso, indicativo de ainda estar sob efeito residual do fentanil. Do momento 60 até o momento 360 de avaliação PO, os escores estão mais elevados que os demais (ultrapassam limites para a aplicação do resgate) por incapacidade dos protocolos em fornecer analgesia adequada. Com a maioria dos pacientes resgatados, os escores de dor diminuem a partir do momento 480, já não se diferenciando estatisticamente até o momento de 1440. No momento 1440, os pacientes apresentavam escores baixos de dor, não tão baixos como o momento BASE, mas estatisticamente semelhantes. Esses valores provavelmente sofreram influência em função da aplicação de resgates analgésicos, incidindo sobre a sensibilização central, o que resultou nestes escores mais baixos.

No grupo firocoxibe os escores mais elevados foram detectados até o momento 180. Posteriormente, os escores reduziram-se gradativamente até o momento 1440, em que não diferiu dos valores basais. A tendência no grupo firocoxibe foi de apresentar escores mais baixos durante todos os períodos de avaliação, pois AINEs têm uma ação preemptiva bem estabelecida e a atuação basicamente ocorre pela inibição da sensibilização periférica e central. Com a elevação dos níveis plasmáticos da COX-2, o poder de inibição do fármaco aumentou, bloqueando o estabelecimento da dor inflamatória (LEES et al., 1999; OCHROCH et al., 2003).

De maneira isolada, procurou-se fazer uma avaliação do nível de hiperalgesia apresentado pelos pacientes, analisando-se isoladamente os escores do item palpação à ferida cirúrgica na ECMD. Para a avaliação dos efeitos antinociceptivo e analgésico de um determinado fármaco, é importante utilizar vários métodos, tendo em vista que a dor é um fenômeno multifatorial (DIXON et al., 2002). A dor pós-operatória é a causa mais comum de desenvolvimento de hiperalgesia. Hiperalgesia primária (HP-sensibilização periférica) é o aumento da resposta a estímulos térmicos e mecânicos no sítio cirúrgico, ocorrido pela ativação e diminuição do limiar em nociceptores *silentes* que ativam os aferentes primários (MUIR, 2009; HUDSPITH et al., 2006). A hiperalgesia secundária (HS) é uma resposta intensificada ao redor do sítio cirúrgico promovido pela sensibilização central. Surge pelo recrutamento das fibras C, pela sensibilização periférica, incrementando a percepção local da dor, podendo persistir por minutos horas ou até dias (MARCHAND, 2008) Apesar disso, a HP constitui-se por componentes oriundos da

sensibilização central e a HS pode ser mantida por mecanismos da sensibilização periférica (ZAHN e BRENNAN, 1999; KAWAMATA et al., 2002).

O momento 240 do grupo PLAGABA apresentou valores significativamente maiores em relação ao grupo FIROGABA. Nesse momento, em PLAGABA, os níveis de dor estão bastantes elevados ao passo que no FIROGABA os escores estão diminuindo. Na periferia, a COX-2 é responsável por gerar grandes quantidades de PGE<sub>2</sub>, mas o pico de produção é retardado por 2 a 8 horas, já que é dependente da síntese de proteínas, sendo inicialmente o processo inflamatório mediado pela COX-1 (LEES et al., 1999; OCHROCH et al., 2003). Em nível de sensibilização central, na medula espinhal existem grandes quantidades de COX-2, que são responsáveis, de forma imediata, pela grande produção de PGs no local, e, conseqüentemente, responsável pela instalação da HS (OCHROCH et al., 2003). Deve-se considerar que a atuação da COX-2 no desencadeamento do processo inflamatório leva algumas horas; isso, portanto, explica sobre o início da eficácia do agente e sobre a diminuição dos escores a partir desse momento. Provavelmente coincidem com o início do estabelecimento da hiperexcitabilidade neuronal, cursando com a hiperalgesia primária em consequência da intensa estimulação inflamatória, justamente combatida pela atuação do anti-inflamatório do grupo de menores escores.

Os escores do grupo TRAGABA não diferem de um ou de outro grupo, mas também apresentam valores maiores que FIROGABA. Apesar disso, uma possível justificativa é que o tramadol apresenta características anti-inflamatórias (BIANCHI et al., 1999) em seu mecanismo de atuação, o que reduziria a hiperalgesia. Outro mecanismo que poderia estar envolvido é o nível de sedação corroborado pelo número de resgates analgésicos empregados no grupo em relação ao PLAGABA. A ausência inicial de hiperalgesia pode ser explicada pela modulação da dor por mecanismos centrais/espinhais, sedação ou, simplesmente, pela ação farmacológica que aumentou a tolerância ao estímulo (SLINGSBY e WATERMAN-PEARSON, 2001). Nas avaliações finais, apesar de não se identificar diferenças estatísticas entre os grupos, o grupo FIROGABA sempre registrou reposta/escore relativo à palpação menor, relacionada provavelmente à efetividade no combate ao processo inflamatório, bloqueando, a hiperalgesia.

A observação da categoria “reação à palpação da ferida cirúrgica” e dos escores gerados foi analisada separadamente como ferramenta de detecção do nível de hiperal-

gesia primário-secundária, sendo relevante para tal (SHIH et al., 2008). Apesar disso, existem métodos mais objetivos para se mensurar o limiar mecânico nociceptivo. Os métodos mais confiáveis para a mensuração da hiperalgesia utilizam os testes de limiar mecânico nociceptivo através de algômetros, já desenvolvidos para avaliação em cães (LASCELLES et al., 1997; SLINGSBY e WATERMAN-PEARSON, 2001) e em gatos submetidos à OSH (SLINGSBY et al., 2001). O teste de pressão crescente (filamentos de Von Frey), inicialmente utilizados em humanos, atualmente tem sido empregado na avaliação de hiperalgesia e alodínea modelos de dor experimental em ratos (ZAHN e BRENNAN, 1998; ZAHN e BRENNAN, 1999; GONZALEZ et al., 2000), em cães (VALADÃO et al., 2002; DUQUE et al., 2004) e em gatos (BRONDANI et al., 2009). As medições eletrofisiológicas na diferenciação de efeitos antinociceptivos podem ser empregadas para avaliar a hiperalgesia, mas não são adequadas para ensaios clínicos (HUNT et al., 2013).

Os escores obtidos das avaliações PO na EAVID comportaram-se de maneira semelhante à ECMD, corroborado pela alta significância de correlação positiva entre elas. As diferenças entre grupos e tempos dentro dos grupos se comportaram de maneira semelhante à ECMD. A EAVID, apesar de mais sensível ao erro de avaliação, por não possuir categorias com pontuação própria, induzindo o avaliador à própria conclusão. Utilizou-se como medida de resgate 30% de 100 mm, mostrando-se bastante eficaz como ferramenta única de avaliação de dor pós-operatória.

Em nenhum momento dos grupos, os escores diminuíram ao ponto de, na média, equipararem-se aos escores POs. O momento 1440 não diferiu do momento BASE, apesar de ser, na média, um pouco mais elevado. Uma possível explicação está vinculada à subjetividade do avaliador e à inferência antropomórfica, aliada à indiferença entre os escores dos grupos nesse momento, o que torna a sensibilidade das escalas mais falha (GUILLOT et al., 2011; REID et al., 2013). Na maioria dos casos, no momento 1440 os animais apresentaram resposta positiva (reação) à palpação, sendo esta responsável pela pontuação no momento em que era comparada à pontuação oriunda de categorias de observação e/ou interação. Isso indica que apesar de se combater a dor de maneira eficaz no protocolo experimental, os animais apresentavam, na média, escores superiores ao padrão BASE e que permaneciam com algum grau de desconforto no PO, mesmo que irrelevante perante as escalas. Isso demonstrou, em maior grau em PLAGABA e TRAGABA, e em menor grau em FIROGABA, que os protocolos empregados não li-

mitaram completamente o desenvolvimento de algum tipo de dor, principalmente a hiperalgesia, apesar desta ter sido pontuada subjetivamente. Ainda, pelas diferenças atribuídas especificamente à “resposta à palpação da ferida cirúrgica” entre os grupos, pode-se afirmar que sua avaliação isoladamente, mesmo qualitativa, é importante ferramenta de avaliação da hiperalgesia.

---

Para a análise de escores de dor no período PO dos pacientes, neste experimento muitos animais estariam também sob a influência morfina. A postura de pesquisadores em relação à realização do resgate analgésico é divergente. Corriqueiramente, em projetos com avaliação de curta duração, até 24 horas, como este, após a aplicação do resgate, normalmente os animais são excluídos do restante das avaliações (SHIH et al., 2008; CAMARGO et al., 2011), por estarem sob influência de um terceiro fármaco, afora os que se objetivavam avaliar na experimentação. Se fosse usado esse critério, em dois grupos em que o número de intervenção foi bastante significativo, se manteriam para avaliações apenas escores de animais que não haviam sido resgatados e, provavelmente, em número insatisfatório (TEIXEIRA et al., 2013) para realizar as comparações, como em Camargo et al. (2011) ou em Valtolina et al. (2009), em que os animais que restaram mascararam os resultados por escores baixos. Nesses escores estariam representados apenas escores “irreais”, de animais que não manifestaram dor, segundo a escala, a respeito da ação analgésica dos fármacos avaliados. Por outro lado, se mantivéssemos os escores dos animais resgatados para a avaliação dos escores, os valores destes seriam expressos sob a influência da morfina, também mascarando os escores (AGHIGHI et al., 2012; TEIXEIRA et al., 2013).

Na execução deste projeto, estipulou-se que as aferições dos escores seguiriam sendo feitas normalmente nesse período para avaliar se os animais continuavam ou não com dor e, se necessário, haveria nova intervenção. Para fins de análise estatística, após o resgate analgésico, os valores aferidos por um período de até três horas após o momento de aplicação de qualquer resgate foram desconsiderados e substituídos por escores gerados a partir da média dos valores no momento do resgate e o primeiro momento após as 3 horas de resgate. Se essa média gerasse um escore inferior ao original, ele era mantido. Após o período de 3 horas, os valores considerados para a análise voltaram a ser valores reais. Metodologia semelhante foi utilizada no experimento de Brondani (2007) pelo tempo de avaliação ser longo. Com o emprego do critério das médias, era possível avaliar a evolução da dor com valores de escores menos influenciados e sem

comprometer a significância estatística, como em Gassel et al. (2005) que não incluíram as avaliações subsequentes ao resgate na análise estatística, como em Slingsby e Waterman-Pearson (2002) e Shih et al. (2008) que retiraram os animais resgatados com fármaco analgésico do estudo, e como em Slingsby e Waterman-Pearson (1998) que admitiram um valores máximos aos escores no resgate.

A morfina é o opioide agonista mü mais utilizado entre as espécies, sendo considerado o “padrão-ouro” em termos de analgesia. Os opioides são fármacos que produzem analgesia sem a perda da função locomotora e da consciência (PAPICH, 2000). A escolha da morfina (dose e via de aplicação) como agente de resgate analgésico é amplamente utilizadas em trabalhos de avaliação da dor pós-operatória em cães e gatos (MASTROCINQUE e FANTONI, 2003, CAMARGO et al., 2011; TEIXEIRA et al., 2013). Atuam ligando-se a receptores opioides no SNC, inibindo a liberação de neurotransmissores na região encefálica e medular, proporcionando ótima eficácia no tratamento da dor pós-operatória (ROBERTSON e TAYLOR, 2003; HUGONNARD et al., 2004; ROBERTSON, 2005). Após a administração da morfina, a absorção é rápida tanto por via IV quanto por via IM, atingindo o pico plasmático em 20 min (PAPICH, 2000; HELLYER et al., 2007b; FANTONI e GAROFALO, 2011). Possui alta capacidade de distribuição, com meia-vida de pouco mais de uma hora em cães (PAPICH, 2000).

A morfina quando aplicada pode diminuir a hiperalgesia por até quatro horas em cães (KUKANICH et al., 2005a). Apesar disso, após 2 horas da aplicação a morfina atinge seu efeito máximo; a partir daí, começa a perder seus efeitos analgésicos com a redução dos níveis plasmáticos (KUKANICH et al., 2005b). Houve uma preocupação em utilizar uma dose intermediária e usual de morfina, por uma via mais segura. Apesar do uso de fármacos de resgate, pacientes com hipersensibilização central desenvolvida necessitam de uma intervenção mais intensa ou sucessivas intervenções para bloquear o evento adverso (WOOLF e CHONG, 1993; KISSIN, 2000). Apesar disso, a morfina na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  revelou-se efetiva na maioria dos casos, mostrando ser capaz de reverter completamente a sensibilização, e, quando de nova aplicação, essas foram realizadas após o período máximo de atuação da morfina.

Ao analisar resgates e escores que incidiram sobre os grupos experimentais é visível a diferença entre o grupo FIROGABA dos demais, demonstrando que seu protocolo apresenta vantagens sobre os protocolos de PLAGABA e TRAGABA. Outra questão



que chama atenção é o fato de que sob uma análise preliminar, apesar de não haver diferenças estatísticas entre os grupos, o grupo TRAGABA não apresentou vantagens na utilização quando comparado ao PLAGABA, o que era esperado até então.

O número de animais resgatados no TRAGAGA foi superior, e proporcionalmente maior, mas não diferente, do grupo PLAGABA. Com relação ao tempo até os animais receberem intervenção, o tempo ao primeiro resgate, o do PLAGABA não diferiu do TRAGABA, apesar do grupo PLAGABA apresentar uma média de 120 minutos (com boa uniformidade nos tempos entre indivíduos) em comparação aos 180 minutos do grupo TRAGABA (com baixa uniformidade nos tempos entre indivíduos).

O número de animais que receberam um resgate (intervenção) no grupo PLAGABA foi proporcionalmente superior ao grupo TRAGABA, que, por sua vez, proporcionalmente, apresentou um número de animais que receberam dois resgates (reintervenção) dentro do grupo maior que o PLAGABA. Isso mostrou que dentro do grupo TRAGABA houve maior necessidade de reintervenção dos animais, ainda que grande parte destas tenha respeitado o período de ação do fármaco de resgate na primeira aplicação. Outro fator importante é que os escores dos animais resgatados após a intervenção foram menores no grupo PLAGABA do que no grupo TRAGABA, resultando em incidência maior de reintervenção nos animais que receberam tramadol.

Em um primeiro questionamento, surgiram possibilidades da influência de cirurgia, do tempo de cirurgia, do tamanho de incisão e, até mesmo, do fato de os pacientes terem recebido resgates transoperatórios de fentanil. Esses fatores são relevantes, mas neste estudo foram padronizados e estatisticamente não foi possível perceber correlação com o número ou o tempo dos resgates.

Entre os grupos com animais resgatados, avaliados o escore ao primeiro resgate em PLAGABA e TRAGABA constatou-se que tiveram médias de 8,2 e 7,9, respectivamente, não diferindo significativamente, ou seja, a primeira manifestação da dor nos animais se deu em graus bastante semelhantes. Considerando a amplitude de 0 a 24 pontos, os escores não foram expressivamente altos, demonstrando que no protocolo empregado houve uma tendência de os animais produzirem escores significativamente mais baixos aos escores que poderiam atingir. Esses escores podem refletir a capacidade dos fármacos empregados de promover algum grau de analgesia, ainda que insuficiente, mas isso só seria confirmado se incluíssemos um grupo controle, o que seria eticamente inaceitável (SLINGSBY, 2010). Outra possibilidade, menos remota, é a influência dos

agentes analgésicos e anestésicos empregados no ato operatório, geraram algum efeito residual alterando a sensibilização central/periférica, modulando a resposta à dor dos indivíduos avaliados em associação com os fármacos empregados, considerando ainda uma possível interferência no grau de sedação. O fato de os agentes empregados apresentarem curta ação farmacológica, meia-vida de eliminação rápida e mínimo efeito residual, descartaria essa influência. Mas é fato que os animais, instantes antes da maior incidência de resgates, principalmente no grupo TRAGABA, ainda estavam sob sedação. Isso torna a sedação PO um evento que pode mascarar sinais de dor dos animais, tanto por excitação como por tranquilidade em excesso (MASTROCINQUE E FANTONI, 2003), devendo ser reavaliada em metodologias de trabalhos, principalmente quando se utilizam fármacos com potencial período de ação curto.

Um dos questionamentos que se pode fazer a respeito da eficácia do cloridrato de tramadol neste trabalho e em outros protocolos de pesquisa é a respeito de avaliações feitas em animais sob influência de sedação e efeitos residuais/sinérgicos de outros fármacos, que comprovadamente interferem nas avaliações e nos limiares dos pacientes (MUIR, 2009). A sedação é uma situação bastante limitante, que compromete a avaliação das escalas da dor em cães, pois pode mascarar a expressão da mesma e produzir escores de avaliação subestimados (HOLTON et al., 1998b; GUILLOT et al., 2011). O tramadol é indicado na literatura como bom analgésico para dor pós-operatória em cães. Alguns relatos tratam de analgesia pós OSH de até nove horas, associados com pré-medicação por acepromazina. O que chamou atenção neste protocolo foi o reduzido período analgésico fornecido pelo agente, talvez em função de não estar sob influência de algum agente adjuvante.

Fenotiazínicos, por si, não apresentam ação analgésica direta, mas são indicados como potencializadores de agentes analgésicos e moduladores do processo doloroso (OTERO, 2005). Estudos que tratam da avaliação da dor pós-operatória em pacientes pré-tratados com acepromazina constataam que também podem incorrer, durante a avaliação da dor, em escores subestimados e/ou contraditórios, mascarados pela sedação pós-operatória; afirmam, generalizando, tal capacidade como agente isolado. A acepromazina, por exemplo, além da tranquilização/sedação, promove a modulação de receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos e 5-HT, promovendo a diminuição, em animais de laboratório, da resposta ao teste da formalina por mecanismos semelhantes aos antidepressivos (NALEPA et al., 2010), a redução da dor clínica em seres humanos (PATT et al., 1994) e a redu-

ção dos escores de dor experimentalmente em cães (associado ou isoladamente) (MCGEE e ALEXANDER 1979; BARNHART et al., 2000) e em gatos (STEAGALL et al., 2008; SANTANA et al., 2010). Talvez, as metodologias de trabalhos estejam incorretas, ou direcionaram a análise para que se permitisse conceituar o tramadol como um bom agente no controle da dor pós-operatória, influenciadas pelo uso de fármacos adjuvantes no pré-operatório como: a morfina, em Teixeira et al. (2013); a acepromazina, em Mastrocinque e Fantoni, (2003) e em Kongara et al., (2013); a xilazina, em Buhari et al. (2012).

Neste trabalho procurou-se aplicar o mínimo de sedação pós-operatória e fármacos não tivessem efeito acumulativo e residual. A gabapentina não conseguiu se mostrar um bom agente analgésico, pois grande parte dos resgates ocorreram nos períodos em que os animais acabavam de se recuperar da sedação e que, provavelmente, expressou escores mais baixos e irreais de dor. Entre PLAGABA e TRAGABA não houve diferenças entre os tempos aos primeiros resgates, mas na média foram um pouco maiores nos animais que receberam cloridrato de tramadol. Ocorrendo de fato uma superestimulação no potencial analgésico da gabapentina isolada, comparativamente o tramadol passou a ter seu potencial analgésico subestimado.

Quando ocorreram os resgates à morfina, os animais, de maneira geral, não necessitaram de novas intervenções. Mas o resultado que chama atenção é a capacidade de os animais resgatados manterem baixos os escores de dor, sem necessitar novas intervenções. Apesar de a morfina exercer sua ação por um período de 3 a 4 horas, entre o grupo PLAGABA e o grupo TRAGABA, considerando os pacientes resgatados, após os seus últimos resgates, o tempo médio do último resgate até a avaliação final (1440) foi de  $1151 \pm 240$  minutos e  $1062 \pm 186$  minutos, respectivamente, o que talvez reforce que a gabapentina tem, sim, potencial para atuar preventivamente e como adjuvante na analgesia pós-operatória dos pacientes, devendo-se considerar que no momento 1440 os escores de dor de todos os animais estavam baixos, bem próximos aos valores basais. Um bom comparativo para corroborar essa hipótese é que segundo Kongara et al. (2012), a morfina apresentou analgesia limitada em cadelas submetidas à OSH com 50% dos animais necessitando de resgate analgésico já na primeira hora de PO. Após 12 horas, os escores de dor da maioria dos indivíduos estavam relativamente baixos, período durante o qual não se esperava mais a ação tanto da gabapentina como do tramadol, restando em alguns animais o efeito residual da morfina. Do momento 720 ao momento

1440 os escores não chegaram a diferir, mas diminuíram substancialmente, indicando que o tratamento aplicado foi capaz de diminuir a dor nos pacientes, mesmo sem efeito residual.

---

A hiperalgesia secundária é comumente reportada no PO em cães, mesmo na administração prévia de AINEs ou opioides, refletindo em alteração sensorial após a lesão dos tecidos (SLINGSBY e WATERMAN-PERSON, 2001). Hipóteses dão conta que o uso da gabapentina não traria benefícios imediatos no controle da dor pós-operatória dos pacientes, afinal sua ação na dor inflamatória (e hiperalgesia primária) não parece ser relevante, mas, sim, na modulação e no estabelecimento da hiperalgesia secundária (também relacionada à HIO) a nível central.

O mecanismo de ação da gabapentina ainda não está bem determinado, mas parece ter ação central (anti-hiperálgico) e não antinociceptivo, sendo que seu uso não tem importância até que a HS se estabeleça; portanto, sendo eficaz somente após período prolongado de utilização. Já se sabe que a gabapentina é eficiente em prevenir a formação do fenômeno *wind-up* em modelos de dor neuropática, mas não em modelos de osteoartrite (CURROS-CRIADO e HERRERO, 2007). A administração pré-operatória de gabapentina é indicada em situações cirúrgicas que se buscam reduzir a hiperalgesia pós-operatória e a geração de uma dor de origem neuropática, mas também como adjuvante de outros fármacos na analgesia multimodal (AL-MUJADI et al., 2006). Nessas características, a terapêutica não está bem estabelecida, sem a adequada indicação de doses, frequências e/ou vias de administração (VETTORATO e CORLETTI, 2011).

A atuação da gabapentina tem seu mecanismo vinculado à ligação na subunidade  $\alpha_2\delta$  dos canais de Cálcio voltagem dependentes por meio de ligação intracelular, retardando o tráfico pelos canais e resultando em influxo de Cálcio, provavelmente no gânglio dorsal da medula espinhal (WANG et al., 1999). Ocorre uma redução na liberação de neurotransmissores excitatórios, reduzindo o potencial de ação excitatório nos neurônios de projeção (SUTTON et al., 2002). Durante a inflamação, com a elevação da proteína quinase, a gabapentina liga-se a receptores NMDA, aumentando suas correntes, mas isso se limita a neurônios gabaérgicos, ou seja, ação inibitória. Ativa o sistema noradrenérgico descendente, liberando NE que interagem com receptores alfa-2 espinhais. Ainda pode recrutar receptores muscarínicos e cascata o óxido nítrico reduzindo a hipersensibilidade mecânica (DIXIT e BHARGAVA, 2002; GU e HUANG, 2001).

É altamente biodisponível em cães, sendo metabolizado no fígado e excretado pelos rins, por isso em casos de regimes de dosagem, doença hepática ou renal devem ser alterados (RADULOVIC et al. 1995). O efeito secundário mais comum é a sedação, que pode ser ajustada com a dose (GRUBB, 2010). Gabapentina tem 80% biodisponibilidade por via oral, sendo que o pico plasmático é atingido em 1,3 horas (KUKANICH e COHEN, 2011). Os níveis plasmáticos de gabapentina são crescentes após a administração oral, pois há uma saturação do TGI em transportar o fármaco. O cão metaboliza a gabapentina em N- metil- gabapentina, cerca de 40, com meia vida de 3-4 horas e eliminação pela urina (RADULOVIC et al., 1995). Uma dose de 10 a 20 mg.kg<sup>-1</sup> cada 8 horas mantém níveis plasmáticos adequados em cães.

As doses estabelecida para o uso neste trabalho foram doses terapêuticas para o controle de dor neuropática (GAYNOR, 2009), apesar de alguns trabalhos indicarem que a dose de 10 mg.kg<sup>-1</sup> não foi efetiva em cães (WAGNER et al., 2010; AGHIGHI et al., 2012). A escolha na manutenção das doses se deve ao fato de o método deste trabalho se diferenciar dos relatados.

Apesar disso, com a utilização de uma única dose baixa, a gabapentina consegue promover algum alívio da dor pós-operatória, demonstrando possuir propriedades analgésicas, valores superiores ao placebo, mas jamais consegue fornecer um alívio satisfatório da dor ou superar a qualidade analgésica fornecida por AINEs (STRAUBE et al., 2010).

O potencial analgésico da gabapentina é mencionado em vários estudos com cães e gatos, mas nenhum estudo clínico tem conseguido demonstrar isso em ensaios clínicos controlados (KUKANICH, 2013). No trabalho de Aghighi et al. (2013) não ficou comprovado a capacidade da gabapentina em reduzir os escores de dor PO, mas o interessante é que os níveis mais baixos de concentração plasmática do agente formam os responsáveis pelos escores de dor mais baixos. Já a associação tramadol-gabapentina foi testada em camundongos sob doses clínicas, em um estudo controle negativo e positivo, e os efeitos nociceptivos só foram relatados na dose mais alta testada, enquanto que as demais doses não diferenciaram dos controles positivos, que eram referentes aos agentes isolados (AYDIN et al., 2012).

No presente experimento, procurou-se identificar alguns fatores que indicassem indícios de potencial preemptivo nos fármacos empregados. A analgesia preemptiva é a prevenção da ativação de um processo sensorial fisiopatológico. Não significa somente

“antes da incisão”, mas, sim, ser eficiente e por período necessário (ONG et al., 2005). Parte-se do pressuposto que, inibindo o processo inflamatório desencadeado pelo estímulo cirúrgico, não há nocicepção e sensibilização periférica, reduzindo a necessidade de administração de fármacos analgésicos para o controle da dor (PASCOE, 2000a; TAYLOR & BRENNAN, 2000). É claro que analgesia preemptiva acaba por reduzir a morbidade perioperatória com a diminuição da dor aguda pelo bloqueio das sensibilizações e modulação, interrompendo a persistência dos eventos e, conseqüentemente, impedindo o desenvolvimento da dor crônica. (PASCOE, 2000a). A efetividade do tratamento deve também considerar o perfil dos fármacos a serem utilizados, sendo que as técnicas de anestesia local e o uso de AINEs são os métodos mais efetivos e que agentes antagonistas NMDA incrementam a analgesia preemptiva de AINEs e agentes opioides (ONG et al., 2005).

É um tanto arriscado afirmar ou destacar que os fármacos analisados têm essas características; afinal, não foi empregado um grupo puro-placebo, muito menos se fez o emprego dos fármacos em diferentes momentos do período perioperatório. Isoladamente, não se pode afirmar que a gabapentina tem ou não esse potencial, pois foi empregada em todos os grupos avaliados. Pode-se afirmar, quem sabe, que o tramadol, em uma abordagem multimodal, não foi eficaz em contribuir na analgesia preemptiva dos pacientes, quando associado com a gabapentina, diferentemente do que era esperado e relatado. Por outro lado, o firocoxibe pode ter mostrado essa capacidade, ao menos mantendo um padrão de resposta baseado no seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico. Dessa forma, pode-se presumir que houve certo grau de fornecimento de analgesia preemptiva e que o fator multimodal alterou as respostas dos indivíduos ao estímulo cirúrgico, tanto nos indivíduos resgatados como nos não resgatados.

Já a associação farmacológica para o fornecimento da analgesia pôde ser amplamente comparada e discutida neste experimento. A analgesia multimodal busca o controle efetivo da dor utilizando uma combinação de agentes com diferentes mecanismos de ação para propor um efeito analgésico superior (SHIH et al. 2008). Quando a sensibilização central é desenvolvida, ela persiste por período prolongado e é de difícil reversão (GOZZANI, 1997). Segundo Kissin (2000), para reversão de hiperexcitabilidade central são necessárias várias abordagens terapêuticas, associando anestesia local com antagonistas de NMDA e doses altas de opioides agonistas, por um período prolongado.

As técnicas multimodais balanceadas associadas ao uso preemptivo bloqueiam as aferências até o desaparecimento do processo inflamatório e o restabelecimento funcional da região lesada (KEHLET e DAHL, 1993; POGATZKI-ZAHN e ZAHN, 2006). O emprego da analgesia multimodal é recomendado porque reduz o estabelecimento da hiperalgesia. AINEs, apresentam maior ação na prevenção da sensibilização periférica devido à inibição das prostaglandinas; já os opioides sistêmicos impedem a sensibilização central porque reduzem a liberação de neurotransmissores excitatórios (substância P e glutamato) e pós-sinápticos e porque hiperpolarizam a membrana neuronal no CDME (WOOLF & CHONG, 1993; KELLY et al., 2001a). A eficiência da técnica multimodal é bastante relatada em cães submetidos à OSH (SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON, 2001).

O uso de AINEs no pré-operatório requer tempo hábil para atingir níveis plasmáticos adequados à ação esperada. Segundo Ochroch et al. (2003) a habilidade de um AINE ao penetrar no SNC depende das propriedades do fármaco e do tempo de ação, e somente se o AINE estiver presente em quantidade suficiente nos tecidos alvos durante todo o período de intervenção cirúrgica ele terá capacidade de prevenir a sensibilização pelos estímulos nocivos. Neste experimento, o firocoxibe foi administrado sob as condições recomendadas: a  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  e uma hora antes da incisão cirúrgica, para o estabelecimento do pico plasmático. O uso desse agente é recomendado para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos, principalmente osteoartrites, sendo bastante efetivo e seguro para tal fim (POLLMEIER et al., 2006; JOUBET, 2009, AUTEFAGE et al., 2011), em procedimentos ortopédicos (DAVILA, 2013), em OSH (CAMARGO et al., 2011) e em procedimentos cirúrgicos diversos (KONDO et al., 2012).

Neste experimento, o firocoxibe mostrou-se um bom agente para o controle da dor pós-operatória. Inicialmente, pela ativação do processo inflamatório, os escores estavam mais elevados; porém, após o momento 180 os animais começaram a retomar seus comportamentos normais e, então, escores significativamente mais baixos em comparação com os outros grupos, inclusive, ao final, atingindo, em média, escores menores que os demais. Segundo Camargo et al. (2011), e corroborando com o achado neste trabalho, em função de não haver unanimidade em relação ao resgate no grupo, o firocoxibe pode ser tratado como um ótimo agente para o controle da dor pós-operatória, mas indicado a protocolos de analgesia multimodal. Inclusive, Camargo et al. (2011) utilizaram “ponto de resgate” 50% (50 mm) ou mais em procedimentos cirúr-

gicos duas a três vezes mais rápidos (não está claro no método se o procedimento operatória é ovariectomia ou ovariosalpingohisterectomia), ao passo que no presente trabalho utilizamos “ponto de resgate” 30% (30 mm) ou mais em procedimentos mais extensos e invasivos, sem medicação pré-anestésica, com níveis de sedação mais baixos e número de resgates proporcionalmente inferiores. Esse comparativo pode mostrar que a gabapentina exerceu influência positiva na associação com o firocoxibe, sendo essa associação mais efetiva que o uso isolado do fármaco. A associação conseguiu fornecer boa analgesia aos pacientes, comparada a outros trabalhos que utilizam associações com anti-inflamatórios, reafirmando que AINEs são fundamentais na estratégia de analgesia preventiva e terapia multimodal (INOUE et al., 2006).

A comparação entre o grupo PLAGABA e o grupo TRAGABA, em vários aspectos, não diferiram estatisticamente. Teoricamente, partindo do pressuposto de analgesia multimodal, esperavam-se melhores escores no grupo que utilizou o tramadol. Poderia se supor que o procedimento operatório não desafiou suficientemente os protocolos empregados, promovendo níveis de dor não suficientes para detectar diferenças. Mas, apesar de apresentar uma média de tempo ao primeiro resgate pouco superior, mas com um número maior de animais resgatados e número geral de resgates, isso não poderia ser afirmado, uma vez que se esperava uma tendência menor, e não maior, nesses quesitos. O tramadol, agente descrito como promotor de boa analgesia no PO de cães e ótimo agente no tratamento multimodal apresentou características diferentes dessa tendência. O que se poderia supor é que a gabapentina não é adequada para o tratamento da dor pós-operatória, assim como o tramadol também não é adequado, na metodologia proposta como único analgésico, no pré-operatório, para prevenir e reduzir a dor pós-operatória.

Nos primeiros momento de PO são esperados níveis elevados da fase inflamatória (LEES, 1999; BRONDANI et al., 2009), correspondendo a uma apresentação mais intensa do quadro de dor e que, após algumas avaliações, somente os escores do grupo FIROGABA diminuíram pela atuação da associação. Nos outros grupos, os fármacos não conseguiram diminuir os limiares. Um bloqueio nociceptivo insuficiente e a consequente falta de analgesia preventiva eficiente, com o uso isolado de AINEs, é provável que aconteça (BRONDANI et al., 2009). Segundo Ochroch et al. (2003), embora os AINEs tenham a capacidade de limitar a sensibilização periférica e central, quando uti-



lizados como analgésico primário para dor aguda pós-operatória, o efeito analgésico preventivo é difícil de ser demonstrado e, quando presente, é modesto.

Tecnicamente os animais do grupo placebo receberam preventivamente a gabapentina associada ao fentanil. Ou seja, estavam sob adequada cobertura analgésica, o que foi confirmado pelos padrões fisiológicos transoperatórios. Isto, de certa forma, reduziu em parte a hiperexcitabilidade do SNC quanto ao estímulo nocivo e às repercussões dos escores no PO.

Associações com o tramadol e com o firocoxibe utilizados para avaliar a capacidade dos protocolos de analgesia multimodal em propor qualidade analgésica aos pacientes, objetivava em avaliar se isoladamente a gabapentina poderia não ter um efeito tão pronunciado. No entanto a sua associação com anti-inflamatório ou agente opioide não específico poderiam cursar com resultados muito interessantes. Nesse caso é possível afirmar que o estudo foi placebo-controlado.

Poder-se-ia especular que as doses da gabapentina foram insuficientes para ajudar a prevenir a sensibilização, ou falhado na associação com o tramadol, mas no grupo FIROGABA a associação foi benéfica.

Talvez o questionamento importante a ser feito sobre os resultados deste experimento relacione-se a real capacidade do tramadol (associado à gabapentina) de atuar como analgésico PO em OSH de cães. Não foi possível detectar uma boa interação farmacodinâmica e farmacocinética gabapentina-tramadol. O número de animais resgatados e os números de resgates necessários foram maiores no grupo tramadol, apesar de não haver indicação de diferenças estatísticas.

No Brasil, o tramadol é um dos fármacos opioides mais utilizado no controle da dor pós-operatória em cães, muito provavelmente por possuir poucos efeitos adversos e não ser controlado. Outro motivo (LORENA et al., 2014) é que parece possuir uma boa qualidade analgésica para cirurgias de tecidos moles. No presente trabalho o tramadol não foi capaz de mostrar suas principais indicações terapêuticas no controle da dor aguda inflamatória.

Existem poucos estudos clínicos controlados que avaliam os efeitos da administração de tramadol em pacientes caninos. Dados apoiam o uso de tramadol em pacientes veterinários clínicos, entretanto mais estudos precisam ser realizados para confirmar sua eficácia e segurança em cães e gatos (KUKANICH, 2013). O tramadol tem em seu me-

tabólito o O-desmetiltramadol como componente principal de seu efeito analgésico. Porém, em cães a desmetilação produz níveis significativamente baixos desse metabólito quando comparado a doses equianalgésicas em humanos. O perfil farmacocinético é bastante controverso e indica que, nas doses em que se utilizou, o tramadol forneceu analgesia, mas com diferentes perfis de metabolização e concentração plasmática do agente e metabólito, menores que o necessário para fornecer analgesia comparativa ao humano (KUKANICH e PAPICH, 2011).

Vários estudos indicam a capacidade de o tramadol modular as respostas inflamatórias, reduzindo edema e hiperalgesia, sem alterar a migração de células inflamatórias (BIANCHI et al., 1999). Essa capacidade também parece estar relacionada à inibição da expressão do gene *c-fos* na medula espinhal e níveis sistêmicos de IL<sub>6</sub> (LIU et al., 2009). Em ratos a gabapentina associada com tramadol ou dipirona tem diminuído a resposta dos indivíduos ao teste da formalina, indicando a relevância desse tipo de associação (GRANADOS-SOTO e ARGÜELLES, 2005; ORTEGA-VARELA et al., 2007). Nas avaliações feitas no grupo TRAGABA, constatou-se que a associação farmacológica não foi capaz de reduzir os níveis de hiperalgesia dos pacientes. Talvez, sem a presença da gabapentina, esses escores fossem mais elevados. Os efeitos mais benéficos da administração do fármaco estão no combate à dor no PO imediato elevando níveis de NE e 5-HT ao pico em 30 minutos após injeção intraperitoneal (KIMURA et al., 2012).

A dose do tramadol por via oral na prática clínica de caninos varia de 2 a 5 mg.kg<sup>-1</sup> (LAMONT e MATHEWS, 2007; GAYNOR, 2009; FANTONI e GAROFALLO, 2011), ou 4 mg.kg<sup>-1</sup> por via oral (KUKANICH, 2013), com duração de efeito de 4 a 8 horas. Estudos que avaliaram, e comprovaram, a eficácia do tramadol no combate a dor de procedimento cirúrgicos na mandíbula (MARTINS et al., 2010), em OSH (MASTRONCINQUE e FANTONI, 2003), e em cirurgia de reparação de ligamento cruzado (VETTORATO et al., 2010) utilizaram doses de 2 mg.kg<sup>-1</sup>.

A associação do tramadol com outros agentes analgésicos apresenta ótimos resultados, inclusive seguro ao uso continuado (TALLARIDA e RAFFA, 1996). Essa associação se mostrou eficaz com a associação à AINEs e, inclusive, à gabapentina, sendo uma recomendação da organização mundial da saúde (SCHUG et al., 1990).

O tramadol não conseguiu, neste experimento, ser mais eficaz no tratamento da dor pós-operatória, ainda mais se considerado o número total de resgates, não diferente, mas sensivelmente superior ao grupo PLAGABA.

Uma das possíveis explicações é que o verdadeiro potencial do tramadol em fornecer analgesia seja baseado em pesquisas com perfil metodológico diferente desta. Em pesquisa envolvendo dor aguda em roedores, utilizando gabapentina e tramadol, a capacidade do tramadol em reduzir a hiperalgesia foi demonstrada ser muito semelhante ao grupo placebo, ou seja, com valores elevados. Mesmo assim, quando se percebeu alguma vantagem na sua utilização da associação em relação ao grupo placebo ela ocorreu após o segundo dia de tratamento (MCKEON et al., 2011). A associação tramadol-gabapentina foi testada em camundongos sob doses clínicas, em um estudo controle negativo e positivo, e os efeitos nociceptivo só foram relatados na dose mais alta testada, enquanto que as demais doses não diferenciaram dos controles positivos, que eram referentes aos agentes isolados (AYDIN et al., 2012). Em ratos, para o combate da dor em laparotomia, também se mostrou excelente analgésico, mas quando administrado a cada quatro horas (ZEGRE e CANNON, 2011).

Talvez a efetividade desse fármaco tenha sido menor que é descrito na literatura, devido a metodologia proposta, o fato dos pacientes serem pré-medicados ou não receberem um fármaco analgésico no pré-operatório com abrangência limitada ao período PO [como nos estudos de Mastroncinque e Fantoni (2003), Martins et al. (2010) e Vettorato et al. (2010)]. No presente estudo, em média, o tramadol se mostrou efetivo até quatro horas após a administração, podendo ainda estar mascarado ou influenciado por níveis de sedação, considerando que isso é a média e não unanimidade.

Um estudo cego, utilizando controles positivos e negativos em caninos com osteoartrite, avaliou os efeitos do tramadol por via oral e acabou constatando que três horas após a administração os níveis plasmáticos do fármaco estavam abaixo do esperado ( $39,3 \pm 35,3 \text{ ng.mL}^{-1}$ ) calculados em doses que seriam equivalentes a seres humanos, que em situações normais, após duas a três horas de administração, estariam com níveis plasmáticos de  $308 \text{ ng.mL}^{-1}$  (MALEK ET AL., 2012).

Outro estudo proposto por Davila et al. (2013) comparou o uso do tramadol e firocoxibe e sua associação em cirurgia ortopédica em cães. Concluiu-se que o tramadol isoladamente não é um bom agente analgésico para o controle de dor pós-operatória, pois no PO imediato houve uma incidência grande de resgates. No mesmo trabalho, essa ineficiência do fármaco foi constatada por não contribuir com o incremento da qualidade analgésica do firocoxibe.

No trabalho de Teixeira et al. (2013), a associação do tramadol ao meloxicam ou dipirona não apresentou vantagens em relação a quando não estão associados. Apesar disso, até a segunda hora, se os animais fossem excluídos em função do resgate, o número de escores dos animais que restariam seria pequeno para comparações, permanecendo nesse trabalho as avaliações animais sob a influência da morfina.

Variações individuais poderiam ocorrer, mas como há um comportamento padrão bem definido nos grupos seria precipitado fazer essa afirmação. Diferenças farmacogenéticas estão bem estabelecidas e são conhecidas entre cães. Polimorfismos em enzimas que fazem a metabolização do tramadol já são definidos, mas é inconveniente atribuir um efeito farmacológico em função de uma incidência elevadíssima de condições semelhantes (COURT, 2013).

Outro aspecto para o aparecimento de uma resposta exagerada ao ato cirúrgico, no caso do grupo TRAGABA uma incidência maior de resgates, é o desenvolvimento de tolerância ou mesmo da hiperalgesia induzida por opioides (HIO), pela utilização de agentes agonista-puros.

A HIO pode ocorrer em casos de administração prolongada e em situações de retirada abrupta do fármaco (HEINL et al., 2011). Mais recentemente, estudos utilizando modelos animais demonstram que doses subanalgésicas de opioides poderiam ter a capacidade de induzir a HIO, o que, pode explicar relatos de casos clínicos de HIO pelo uso crônico do tramadol em função da baixa afinidade do agente por receptores opioides (LEE et al., 2013). A administração perioperatória de potentes opioides agonistas puros, como morfina, fentanil e remifentanil, está associada ao desenvolvimento de HIO (GRIDER E ACKERMAN, 2008).

A HIO é gerada a partir de um sistema ambíguo de receptores para opioides: um excitatório, de alta afinidade, e outro inibitório, de baixa afinidade (ALMEIDA et al., 2013). O efeito pró-nociceptivo parece ocorrer por dessensibilização e internalização do receptor opioide após exposição ao fármaco (BASBAUM, 1999). No entanto, o aparecimento da HIO é mais tardio, indo contra esta hipótese (WALA e HOLTMAN, 2011).

O fentanil, fármaco utilizado no período transanestésico, tem capacidade de promover esse fenômeno em humanos e em roedores (DUNBAR e PULAI, 1998; WAXMAN et al., 2009; WEI e WEI, 2012), e a ocorrência do fenômeno em cães, não só pelo fentanil, mas também por outros opioides, é também relatada (ALMEIDA et al.,

2013). Recentemente, o desenvolvimento do fenômeno foi relacionado à utilização crônica do tramadol (LEE et al., 2013). Nesse contexto até se poderia supor que associação fentanil-tramadol induziria a HIO pelo protocolo aqui empregado, que não associou a utilização de fármacos tranquilizantes/sedativos na pré-anestesia e que poderiam prevenir esse evento.

Pela avaliação feita durante o experimento, a hiperalgesia apresentada não foi intensa, apresentou-se de maneira uniforme entre os grupos, sem respostas exageradas à palpação, o que provavelmente descartaria tal fenômeno. Ainda, é relatado na literatura, tanto em rotina clínica como laboratorial, a utilização da gabapentina – relacionada ao bloqueio de receptores NMDA e aos canais pré-sinápticos de Cálcio voltagem dependentes, subunidades *ALFA-2-DELTA* no corno dorsal da medula espinhal – como um dos agentes para prevenir e tratar a HIO (VAN ELSTRAETE et al., 2008; VAN ELSTRAETE et al., 2011).

A tolerância induzida por opioides é desenvolvida por mecanismos semelhantes aos da HIO e foi relatada em um estudo que revelou que a aplicação de morfina no pré-operatório apresentava uma série de vantagens no ato cirúrgico, mas no PO, aumentava o consumo de analgésico (RICHMOND et al., 1993). Posteriormente, Chia et al. (1999) verificou que uma simples administração pré-incisional de fentanil em humanos resultou no desenvolvimento de tolerância ao opioide, redundando em consumo exagerado do fármaco para combater a dor nos 120 minutos de PO. Mais recentemente Almeida et al. (2013) sugere o desenvolvimento de HIO/tolerância pela administração de morfina em cães. Assim como no tratamento da HIO, a gabapentina é indicada no tratamento da tolerância em conjunto com a cetamina (EILERS et al., 2001; VAN ELSTRAETE et al., 2008; VAN ELSTRAETE et al., 2011), o que por sua vez diminuiria as chances do desenvolvimento do fenômeno em cães.

Outra hipótese muito pouco provável para explicar a baixa eficácia do tramadol seria o desenvolvimento, durante a experimentação, da síndrome serotoninérgica; ela é muito rara, cursa com alterações do comportamento, hiperatividade neuromuscular e ativação autonômica, mas é mais provável que ocorra quando coadministrada com fármacos que inibem a recaptação de serotonina, tais como os antidepressivos tricíclicos (ENER et al., 2003). Sua ocorrência em humanos é bem documentada, mas também já foi reportada em cães. Níveis elevados de serotonina promovem alterações comportamentais e neurológicas importantes nos pacientes (MOHAMMAD-ZADEH et al.,

2008), mas teríamos que supor que a interação com a gabapentina alteraria ainda mais a liberação e recepção de 5-HT no SNC de cães.

---

Nas aferições das variáveis fisiológicas do PO as variações entre grupos não foram dignas de nota. As variações entre tempos ocorreram dentro do esperado, sempre nos momentos iniciais de avaliações (até o momento 360) dos demais momentos, com relevância para os momentos BASE e 1140 (avaliação final). Valores mais elevados de frequência cardíaca e pressão arterial são esperados no momento PO imediato, pois a recuperação anestésica pode representar período de instabilidade, já que indivíduos entrando ou saindo de planos anestésicos mais profundos podem passar por períodos de excitabilidade anestésica. Muitas dessas variáveis avaliadas são relacionadas às avaliações de dor pós-operatórias e funcionam como marcadores. Neste caso, o padrão cardiovascular manteve-se dentro de níveis saudáveis, não funcionando para tal. Não existiram correlações entre as escalas empregadas para avaliação da dor e variáveis fisiológicas.

A frequência cardíaca e as pressões arteriais não foram bons indicadores de dor pós-operatória para os nossos animais, corroborando com o que diz Holton et al. (1998<sup>a</sup>). A ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal pelas fibras nervosas aferentes da injúria, desencadeia a resposta de estresse cirúrgico que é caracterizada pelo aumento na secreção dos hormônios da hipófise e pela ativação do sistema nervoso simpático (DESBOROUGH, 2000). Durante o processo inflamatório, em resposta à liberação periférica de interleucinas (IL<sub>1</sub> e IL<sub>6</sub>), o cérebro produz prostaglandinas, principalmente PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub>, que aumentam a atividade secretora do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, aumentando cortisol (DESBOROUGH, 2000). Quando comparado com padrões BASE, tanto no transoperatório como no PO inicial, os fármacos avaliados, aparentemente, conseguiram bloquear a ativação do sistema nervoso simpático, evitando a ocorrência de taquicardia e hipertensão.

s índices de micção ou defecação foram baixos e regulares nos grupos. Não foi possível estabelecer alguma relação com desconforto dos pacientes, até porque durante as avaliações os animais ficavam mais restritos, o que talvez dificultasse tal prática. Nos animais que defecaram e urinaram durante as avaliações, não foi percebida qualquer anormalidade.

Em relação à alimentação, sempre era oferecido aos pacientes uma pequena porção pasta de proteína animal mais “atraente”, como forma de avaliar a disposição dos animais em se alimentar. Não foi quantificada exatamente o número de disposição para se alimentar. A incidência de animais que se dispuseram a se alimentar até o momento 720 foi significativamente maior nos grupos PLAGABA e TRAGABA. Segundo Holton et al. (1998a) alimentação pode ser uma ferramenta para se avaliar o nível de desconforto PO, devendo ser incorporada a outras avaliações, como o realizado na Escala Composta da Universidade de Melbourne (FIRTH e HALDANE, 1999). Sob a ótica do consumo alimentar, animais do grupo PLAGABA e FIROGABA demonstraram maior disposição para se alimentar. Deve ser analisado que o tramadol é um agente com potencial nauseante, sendo que, ainda nesse grupo, muito animais receberam resgates com morfina, que reforça esse potencial. Deve ser relevado ainda, que a gabapentina também tem potencial nauseante, mas que só foi percebido na associação com o cloridrato de tramadol (GAYNOR, 2009).

Os índices de êmese foram baixos em todos os grupos, mas no grupo FIROGABA a incidência foi maior. Pelo fato do firocoxibe ser um agente AINE essencialmente COX-2 seletivo, provavelmente os eventos não estariam correlacionados a isso. Segundo Pandey et al. (2006), o tratamento de pacientes com gabapentina reduzem os índices de êmese no período PO.

Em relação à sialorreia, a incidência foi maior nos grupos PLAGABA e TRAGABA, sendo que não houve diferenças estatísticas entre o tempo de permanência sob tal situação. Um dos possíveis efeitos adversos relatados com o uso da gabapentina e do tramadol é a náusea, e utilizamos este marcador para identificar o efeito.

---

Quando se trata do estudo experimental da dor, a abordagem de maneira objetiva é fundamental. Os aparelhos ou sistemas devem ser específicos para a espécie, com peso e tamanho convenientes e designados para tal. Não devem causar lesão ao animal e ter a capacidade de produzir dados repetidos e reproduzíveis. A resposta evocada pelo estímulo nociceptivo deve ser natural e espontânea. (STEAGALL et al., 2007). A dor ou os seus efeitos podem ser medidos utilizando um número de escalas, embora não possam ser instantâneos ou fiáveis, assim como fármacos analgésicos têm diferentes efeitos antinociceptivos em diferentes modelos nociceptivos (SLINGSBY, 2010).

Nos animais, a dor é subjetiva pelo fato de muitas vezes não se saber a extensão, localização e, portanto, o tratamento a ser instituído; como consequência, em inúmeros casos ocorre negligência e o tratamento não é realizado de forma adequada (DOHOO e DOHOO, 1996; MATHEUS, 1996). Um modelo experimental com mais de um tipo de estímulo é necessário para o estudo da dor, visto que, em animais provenientes de rotinas hospitalares, a dor é resultante da ativação de diversos e diferentes tipos de nociceptores e os analgésicos utilizados para seu tratamento atuam por diferentes mecanismos de ação (DIXON et al., 2002). A cirurgia de OSH é um modelo interessante, pois envolve trauma tecidual, manipulação visceral e inflamação (LEMKE et al., 2006) e o procedimento eletivo em animais normalmente são livres de outros processos dolorosos (SLINGSBY et al. 2006).

A maioria dos métodos para a avaliação da dor descritos na literatura é desenvolvido para a espécie canina em situações de dor aguda, mas com métodos sujeitos à variabilidade dos observadores e que não são designados para avaliar o estado mental ou psicológico do animal (HELLYER, 2002). Quando se tenta quantificar o nível de dor com outras técnicas, como exames de níveis sanguíneos de cortisol, glicose e adrenalina (TSAI et al., 2013), situações de estresse podem interferir negativamente nesses fatores. Fatores como mudanças ambientais, nos casos de animais hospitalizados, medo, estresse e alterações fisiológicas resultantes da anestesia ou cirurgia, também podem alterar as respostas comportamentais, neuroendócrinas e adrenocorticais (LIN et al., 1993 BRONDANI et al., 2009).

Ensaio clínico controlado é o melhor método para avaliar um medicamento para uso de rotina. Deve incluir controles positivos e negativos, ter avaliadores e administradores cegos ao tratamento, randomizar animais aleatoriamente para evitar erros (SHOTT, 2011). A randomização, neste trabalho, foi organizada de forma que todos os cirurgiões atuassem de forma uniforme pelos grupos, pois as variabilidades entre as suas práticas poderiam resultar em diferentes graus de dor. Além disso, a aplicação feita de experimento “cego” e randomizada em todos os níveis de execução permitiu maior confiabilidade nos dados obtidos. No trabalho seria importante acrescentar um controle negativo, pois poderia representar um o viés: com esse controle as respostas seriam obtidas mais facilmente, como o real efeito do uso isolado de gabapentina, e se poderia inclusive inferir erros ao avaliador (TSAI et al., 2013). Embora seja sugerido que um grupo placebo seja incluído para validar o sistema de pontuação (FLECKNELL, 1994)



existem preocupações significativas de bem-estar associados com cães negando o alívio da dor pós-operatória em condições clínicas (SLINGSBY, 2010).

Um bom delineamento experimental era importante, pois, por exemplo, não existem publicações claras sobre a eficiência analgésica da gabapentina na dor aguda em cães, e, por questões éticas, é impraticável o controle negativo. Na padronização tempos operatórios e tamanhos de incisão, na distribuição dos cirurgiões, nas doses semelhantes dos fármacos utilizados, aliando-se a um experimento cego, consegue-se um experimento com resultados mais “limpos” cursando com baixa correlação entre eventos como tempo de anestesia *versus* tempo de sedação, na correlação cirurgião *versus* animais resgatados, suplementação fentanil *versus* resgates, tamanho de incisão *versus* resgates, tempo de cirurgia *versus* animais resgatados, tempo de cirurgia *versus* resgates/animal. A padronização dos animais, cirurgião, estímulo cirúrgico, anestesista, protocolos, fármacos, ambiente e avaliadores da presente metodologia tiveram como objetivo aumentar o poder de avaliação do desenho experimental e a capacidade em detectar os efeitos analgésicos (HUNT et al., 2013; CAMARGO et al., 2011). Uma miscelânea de situações poderiam induzir resultados não confiáveis (VALTOLINA et al., 2009). Essa padronização dá credibilidade aos resultados da pesquisa.

Outro ponto um tanto controverso é em relação à manipulação dos fármacos para fornecer aos animais. Esse cuidado e controle eram realizados por uma pessoa específica. Os fármacos eram manipulados em empresa especializada, sendo que a cada solicitação eram repassadas as doses, o peso dos animais, as concentrações totais por cápsula, os objetivos do experimento e os cuidados em relação à identificação dos fármacos. Qualquer interferência que viria a ocorrer, e se ocorreu, deu-se de forma uniforme, pois o único fármaco que a apresentação originalmente não era de cápsula, foi o firocoxibe, justamente o grupo com menores escores de dor.

Um dos problemas encontrados foi a falta de consenso na aplicação das escalas e o estabelecimento do valor do escore para praticar o resgate. Shih et al. (2008) e Aghighi et al. (2013) utilizaram escores 8 na ECMD. Apesar de Reid et al. (2007), os formuladores da escala, indicarem 6 como escore. Assim como na EAVID a determinação do escore ao resgate foi arbitrada pelo pesquisador. Nesse contexto torna-se complicado; por exemplo, afirmar que um fármaco foi eficiente, mas esse pesquisador utilizou um ponto de corte mais elevado que o projeto que desenvolvemos. Outra questão amplamente debatida é a presença de sedação no período PO e a ação residual de fármacos

do período pré e transanestésico e no período PO. Até que ponto pode-se afirmar que um determinado fármaco apresenta determinada qualidade se não se pode afirmar se há interferência. Isso só reforça a ideia de na medicina veterinária devemos estabelecer grupos de pesquisa mais coesos para obter um padrão de pesquisa mais uniforme e consensual.

Os únicos trabalhos na literatura que tratam da utilização da gabapentina como analgésico PO tiveram objetivos semelhantes aos aqui apresentados, mas a abordagem teórica e metodológica foi diferente. São bem fundamentados e têm o foco na avaliação da capacidade dos fármacos de reduzir a dor pós-operatória em processos com potencial envolvimento neuropático. No estudo de Aghighi et al. (2013) conclui-se que não há benefícios na utilização de gabapentina, mas por se tratar de um ensaio clínico de rotina os animais não são padronizados, recebem potentes analgésicos no perioperatório, podendo ainda estar sob influência ou não de AINEs ou corticosteróides no PO em que se utilizou score 8 como ponto de corte para a aplicação do resgate. Já em Wagner et al. (2010), também não foram observadas vantagens no uso da gabapentina. Em animais de uma rotina clínica aleatória para amputação de membro anterior, avaliados por diversos observadores, não se constata padronização de protocolo de analgesia PO, sendo que no pré e no transoperatório receberam opioides sistêmicos, bloqueios com anestésicos locais, tempos cirúrgicos diversos por diferentes cirurgias.

Durante a realização da cirurgia de OSH em cães e gatos uma das maiores preocupações está em realizar o procedimento de maneira prática (rápida) e segura para o animal. Apesar disso, procedimentos desse tipo são bastante invasivos, já que a abordagem e exposição da cavidade abdominal devem ser amplas e envolve manipulação intensa de vísceras, alta possibilidade de contaminação, instalação de intenso processo inflamatório e excisão de considerável quantidade de tecido visceral. Obviamente que a preocupação imediata envolve a recuperação do paciente, a cicatrização da ferida cirúrgica e o não sofrimento (dor) do animal no período PO imediato.

Com o animal já adaptado às novas circunstâncias e com a retirada dos pontos acredita-se que o paciente já esteja livre de dores e de possíveis complicações. Esquece-se muitas vezes que o processo inflamatório intracavitário pode perdurar por semanas, resultando em processos crônicos, principalmente dor, que passa despercebida pela capacidade dos animais mascararem tais ocorrências. A incidência de dor pós-operatória em humanos é altíssima, e na somente no PO imediato, mas semanas e meses e, surpre-

endentemente, podem cursar em cronificação. Na maioria dos casos, sucede por desinformação das pessoas. O interessante é que casos de dores PO mal resolvidas não são originárias somente de procedimentos cirúrgicos complexos, mas também por cirurgias simples como colicistectomias e redução de hérnias em que a incidência de dor persistente após a cicatrização pode chegar a  $\frac{1}{4}$  dos pacientes pesquisados (PERKINS e KEHLET, 2000; CANÇADO et al., 2012). E em cães que não têm a capacidade de nos passar essa informação, cabendo-nos interpretá-la, cabe questionar se o desconforto após o PO imediato persiste. Infelizmente, quando muito, grande parte dos médicos veterinários limita-se a avaliar o paciente até a retirada dos pontos e a confirmação da resolução do problema.

A pesquisa e o ensino são instrumentos essenciais para que todos os profissionais da área tenham sempre presente a importância do controle da dor em todas as instâncias de atuação do veterinário, proporcionando a ele ferramentas que instruem e facilitem o reconhecimento e a identificação dos processos dolorosos nos animais pelo acesso às melhores alternativas de diagnóstico e tratamento.

## 7. CONCLUSÕES

Ao se chegar ao termo desta pesquisa, foi possível estabelecer alguns elementos conclusivos, conforme vêm a seguir expressos.

- O protocolo experimental foi perfeitamente adequado à proposta da pesquisa e aos objetivos do trabalho.
- Constatou-se que a administração pré-operatória de gabapentina na dose indicada isolada não foi eficaz para o tratamento da dor pós-operatória de ovariectomia em cães.
- A associação gabapentina ao tramadol nas doses indicadas não foi vantajosa para o controle da dor pós-operatória de ovariectomia em cães.
- O tramadol, no pós-operatório, segundo o protocolo empregado, não se constituiu em um bom agente para o controle da dor após duas horas de pós-operatório de ovariectomia em cães.
- A associação gabapentina ao firocoxibe nas doses indicadas foi eficaz para o controle da dor pós-operatória de ovariectomia em cães.
- O firocoxibe, no pós-operatório, segundo o protocolo empregado, é indicado para o controle da dor pós-operatória de ovariectomia.

## REFERÊNCIAS

- ABATAN, M.O. et al. Toxic effects of non-steroidal anti-inflammatory agents in rats. **African Journal of Biomedical Research**, v.9, p.219-223, 2006.
- AGHIGHI, S.A. TIPOLD, A. PIECHOTTA M. et al. Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.39, p.636–646, 2012.
- AGUIAR, A.J.A. Anestesia Intravenosa. In: FANTONI, D.T. e CORTOPASI S.R.G. **Anestesia em Cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2010. p.275-297.
- ALMEIDA, M.R.; LUNA, S.P.L.L.; ALVES, R.M.; HASHIMOTO, H.H.; ALMEIDA, R.M. Sobre a analgesia pós-operatória da morfina, cetamina ou da associação em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva. **Ciência Rural**, v.43, n.7, p.1271-1276, 2013.
- ALMEIDA, T.F. et al. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. **Brain Res**. v.1000, p.40–56, 2004.
- AL-MUJADI, H.; A-REFAI, A.R.; KATZAROV, M.G. et al. Preemptive gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand following thyroid surgery. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v.53, p.268–273, 2006.
- AUTEFAGE, A.; PALISSIER, F.M.; ASIMUS, E.; PEPIN-RICHARD, C. Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. **Veterinary Record**, v.168, n.23, p.617, 2011.
- AYDIN, O.N.; EK, R.O.; TEMOÇİN, S.; UĞUR, B.; ALAÇAM, B.; ŞEN, S. The antinociceptive effects of systemic administration of tramadol, gabapentin and their combination on mice model of acute pain. **AĞRI**, v.24, n.2, p.49-55, 2012.
- BACKONJA, M.M. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. **Clin J Pain**, v.16, sup.2, p.67-72, 2000.
- BAILEY, P.; EGAN T. Fentanil e congêneres. In: WHITE, P. F. **Tratado de Anestesia Venosa**. 1ed. Porto Alegre: Artmed, 2001, p.215-248.
- BANKSTAHL, M.; BANKSTAHL, J.P.; LÖSCHER, W. Is switching from brand name to generic formulations of phenobarbital associated with loss of antiepileptic efficacy?: a pharmacokinetic study with two oral formulations (Luminal® vet, Phenoleptil®) in dogs. **BMC Vet Res.**; v.9, p.202, 2013.
- BARNHART, M.D.; HUBBELL, J.A.E.; MUIR, W.W. Evaluation of the analgesic properties of acepromazine maleate, oxymorphone, medetomidine and a combination of acepromazine-oxymorphone **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.27, n.2, p.89–96, 2000.
- BASBAUM, A.I. Distinct neurochemical features of acute and persistent pain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.96, n.14, p.7739-7743, 1999.

- BIANCHI, M.; ROSSONI, G.; SACERDOTE, P.; PANERAI, A.E. Effects of tramadol on experimental inflammation. **Fundam Clin Pharmacol.** v.13, n.2, p.220-225, 1999.
- BLEAKMAN, D.; ALT, A.; NISENBAUM, E.S. Glutamate receptors and pain. **Semin. Cell Dev. Biol.**, v.17, 592–604, 2006.
- BÖGEL, K. WSPA. World health organization; world society for the protection of animals. **Guidelines for Dog Population Management.** Geneva, 1990. 116p.
- BRANSON, K.R. Injectable and alternative anesthetic techniques In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia.** Iowa: Blackwell Publishing, 4<sup>th</sup> edn, 2007. p.273-300.
- BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; BEIER, S.L.; MINTO, B.W.; PADOVANI, C.R. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **J Feline Med Surg**, v.11, n.6, p.420-429, 2009.
- BRONDANI, Juliana Tabarelli. **Tese de Doutorado:** Efeitos analgésico, hemostático, renal e digestório na administração perioperatória de vedaprofeno, tramadol ou de sua associação em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia. Botucatu: UNESP, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, 2007. 246 p.
- BUDD, K.; LANGFORD, R. Tramadol revised. **British Journal of Anaesthesia**, v.82, n.4, p.493-495, 1999.
- BUDSBERG, S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: GAYNOR J.S.; MUIR W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management.** 2nd edn. Missouri: Mosby; p. 183-209. 2009.
- BUFALARI, A.; MILLER, S.M.; GIANNONI, C.; SHORT, C.E. The use of propofol as an induction agent for halothane and isoflurane anesthesia in dogs. **J Am Anim Hosp Assoc**, v.34, n.1, p.84-91, 1998.
- BUHARI, S.; HASHIM, K.; YONG MENG, G.; MUSTAPHA, N.M.; GAN, S.H. Subcutaneous administration of tramadol after elective surgery is as effective as intravenous administration in relieving acute pain and inflammation in dogs. **Scientific World Journal.** v.2012, 7p., 2012.
- CAMARGO, J.B.; STEAGALL, P.V. M.; MINTO, B.W.; LORENA, S.E.R.S.; MORI, E.S.; LUNA, S.P.L. Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.38, n.3, p 252–259, 2011.
- CANÇADO, T.O.B. et al. Chronic pain after cesarean section. Influence of anesthetic/surgical technique and postoperative analgesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.62, n.6, p.762-774, 2012.
- CARSTEN, R.E.; HELLYER, P.W.; BACHAND, A.M. et al. Correlations between acute radiation scores and pain scores in canine radiation patients with cancer of the forelimb. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, p.355–362, 2008.

CARVALHO, W.A. et al. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.54, n.3, p.448-464, 2004.

CASHMAN, J.N. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*, v.52, suppl.5, p.13-23, 1996.

CHANDRASEKHARAN, N.V.; DAI, H.; ROOS, K.L. ET AL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci*, v.99, p.13926-13931, 2002.

CHAPMAN, C.R. Pain perception and assessment. *Minerva Anesthesiol*, v.71, p.413-417, 2005.

CHAPMAN, C.R.; NAKAMURA, Y.; DONALDSON, G.W.; JACOBSON, R.C.; BRADSHAW, D.H.; FLORES, L.; CHAPMAN, C.N. Sensory and affective dimensions of phasic pain are indistinguishable in the self-report and psychophysiology of normal laboratory subjects. *J. Pain*, v.2, p.279-294, 2001.

CHARLIER, C.; MICHAUX, C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.38, n.7, p.645-659, 2003.

CHENG, J.K.; CHIOU, L.C. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *Journal of Pharmacological Sciences*, v.100, p.471-486, 2006.

CHIA, Y.Y. et al. Fentanyl and postoperative tolerance *Canadian Journal of Anaesthesia*, v.46, p.9, p.872-877, 1999.

CLARK, T.P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Veterinary Clinics of North America*, v.36, p.1061-1085, 2006.

CLARKE, H.; PEREIRA, S.; KENNEDY, D.; ANDRION, J.; MITSAKAKIS, N.; GOLLISH, J.; KATZ, J.; KAY, J. Adding gabapentin to a multimodal regimen does not reduce acute pain, opioid consumption or chronic pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v.53, p.1073-1083, 2009.

CLIVATTI, J.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M. Revisão sobre o uso de gabapentina para controle da dor pós-operatória. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 59, n. 1, p. 87-98, 2009.

CONNOLLY, G. Companion animal analgesics: assessment of pain. *Analgesia*, v.6, n.1-3, p.3-6, 2002.

CONZEMIUS, M.G.; HILL C.M.; SAMMARCO J.L.; PERKOWSKI S.Z. Correlation between subjective and objective measurements used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* v.210, p.1619-1622, 1997.

COSTA, C.M.C. Dor neuropática. In: NETO, A.O. et al (ed). *Dor Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed, 2009. P.495-509.

COURT, M.H. Canine cytochrome P-450 pharmacogenetics. **Vet Clin Small Anim**, v.43, p.1027–1038, 2013.

CURROS-CRIADO M.M; HERRERO, J.F. The antinociceptive effect of systemic gabapentin is related to the type of sensitization-induced hyperalgesia. **Journal of Neuroinflammation**, v.4, 15p., 2007.

DAVILA, D.; KEESHEN, T.P.; EVANS, R.B.; CONZEMIUS, M.G. Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. **J Am Vet Med Assoc**, v.243, n.2, p.225-231, 2013.

DAYER, P.; DESMEULES, J.; COLLART, L. Pharmacologie du tramadol. **Drugs**, v.53, supl.2, p.18-24, 1997.

DEMARCO G.J.; PASCOE, P.J. Anatomy, physiology, and effects of pain In: FISH, R.E. et al. **Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals**, 2<sup>nd</sup> edn, Elsevier: 2008. p.3-25.

DESBOROUGH, J.P. The stress response to trauma and surgery. **Br. J. Anaesth.**, v.85, p.109-117, 2000.

DESMEULES, J.A.; PIGUET, V.; COLLART, L.; DAYER, P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v.41, n.1, p.7-12, 1996.

DEVITT, C.M.; COX, R.E.; HAILEY, J.J. Duration; complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. **J Am Vet Med Assoc**. v.227, n.6, p.921-917, 2005.

DIXIT, R.K.; BHARGAVA, V.K. Neurotransmitter Mechanisms in Gabapentin Antinociception. **Pharmacology**, v.65, p.198–203, 2002.

DIXON, M.J.; ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M. A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. **Res Vet Sci**, v.72, p.205-210, 2002.

DOHOO, S.E.; DOHOO, I.R. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. **Can Vet J**, v.37, p.546-551, 1996.

DUNBAR, S.A.; PULAI, I.J. Repetitive opioid abstinence causes progressive hyperalgesia sensitive to n-methyl-d-aspartate receptor blockade in the rat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.284, n.2, p.678-686, 1998.

DUQUE, J.C.; VALADÃO, C.A.A.; FARIAS, A.; ALMEIDA, R.M.; OLESKOVICZ, N. Pre-emptive epidural ketamine or S(+) ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. **Vet. Surg.**, v.33, p.361–367, 2004.

ECKHARDT, K.; AMMON, S.; HOFMANN, U.; RIEBE, A.; GUGELER, N.; MIKUS, G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. **Anesthesia & Analgesia**, v.91, p.185–191, 2000.



- EILERS, H.; PHILIP, L.A.; BICKLER, P.E.; MCKAY, W.R.; SCHUMACHER, M.A. The reversal of fentanyl-induced tolerance by administration of "small-dose" ketamine. **Anesth Analg**, v.93,n.1, p.213-214, 2001.
- ENBERG; T.B. et al. Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.16, n.1, p.34-43, 2006.
- ENER, R.A.; MEGLATHERY, S.B.; DECKER, W.A.V. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. **Pain Medicine**, v.4, p.63-74, 2003.
- FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia de Cães e Gatos**. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 521-544.
- FANTONI, D. T.; OLIVA V. N. L. S.; Anestesia inalatória In: FANTONI, D.T. e CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ª ed. São Paulo: Roca. 2010. p. 246-258
- FANTONI, D.T.; GAROFALO, N.A. Fármacos analgésicos opioides. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p.109-126.
- FASSOULAKI, A.; TRIGA, A.; MELEMENI, A.; SARANTOPOULOS, C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. **Anesthesia & Analgesia**, v.101, p.1427-32, 2005.
- FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.214, p.651-659, 1999.
- FLECKNELL, P. Advances in the assessment and alleviation of pain in laboratory and domestic animals. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v.21, p.98-105, 1994.
- FLECKNELL, P. Analgesia from a veterinary perspective. Analgesia from a veterinary perspective. **British Journal of Anaesthesia**, v.101, n.1, p.121-124, 2008.
- FOX, S.M.; MELLOR, D.J.; FIRTH, E.C.; HODGE, H.; LAWOKO, C.R. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches **Research in Veterinary Science**, v.57, p.110-118, 1994.
- GARRIDO, M. J.; SAYAR, O.; SEGURA, C.; RAPADO, J.; DIOS-VIÉITEZ, M.C.; RENEDE, M.J.; TROCÓNIZ, I. F. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of the Antinociceptive Effects of (+)-Tramadol in the Rat: Role of Cytochrome P450 2D Activity. **Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 305, n. 2, 710-718, 2003.
- GASSEL, A.D.; TOBIAS, K.M.; EGGER, C.M.; ROHRBACH, B.W. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. **J. Am. Vet. Med.Assoc.**, v.227, n.12, p.1937-1944, 2005.

- GAYNOR J.S. Other Drugs Used to Treat Pain. In: GAYNOR, J.S. e MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management**. 2<sup>nd</sup> edn. Missouri: Mosby, 2009, p. 260-276.
- GILRON, I.; MILNE, B.; HONG, M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. **Anesthesiology**, v.99, n.5, p.1198-1208, 2003.
- GONZALEZ, M.I.; FIELD, M.J.; BRAMWELL, S.; MCCLEARY, S.; SINGH, L. Ovariohysterectomy in the rat: a model of surgical pain for evaluation of pre-emptive analgesia? **Pain**, v. 88, p.79-88, 2000.
- GOODMAM, L. et al. Effects of firocoxib and tepoxalin on healing in a canine gastric mucosal injury model. **J Vet Intern Med**, v.23, p.56–62, 2009.
- GÓRNIAK, S.L. Hipnoanalgésicos. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 3<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002. p.158-166.
- GOZZANI, J.L. Analgesia pós-operatória. In: MANICA, J.T. et al. **Anestesiologia: princípios e técnicas**. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.p.763–769.
- GRANADOS-SOTO, V; ARGÜELLES, C.F. Synergic antinociceptive interaction between tramadol and gabapentin after local, spinal and systemic administration. **Pharmacology**, v.74, p.200–208, 2005.
- GRIDER, J. S.; ACKERMAN, W. E. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance: Understanding opioid side effects. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v.1, n.2, p. 291-297, 2008.
- GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. **Clin Pharmacokin.**, v.43, n.13, p.879-923, 2004.
- GRUBB, T. What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain? **Topics in Companion Animal Medicine**, v.25, p.10-19, 2010.
- GU, Y.; HUANG L.Y. Gabapentin actions on N-methyl-D-aspartate receptor channels are protein kinase C-dependent. **Pain**, v.93, p.85–92, 2001.
- GUILLOT, M.; RIALLAND, P.; NADEAU, M.-È.; DEL CASTILLO, J.R.E; GAUVIN, D.; TRONCY, E. Pain Induced by a Minor Medical Procedure (Bone Marrow Aspiration) in Dogs: Comparison of Pain Scales in a Pilot Study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, n.5, p.1050–1056, 2011.
- GUTSTEIN, H.B.; AKIL, H. Opioid analgesics. In: HARMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. GOODMAN, G. A, editors. **Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics**. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001, p.569.
- HANCOCK, R.B.; LANZ, O.I., WALDRON, D.R.; DUNCAN, R.B.; BROADSTONE, R.V.; HENDRIX, P.K. Comparison of postoperative pain after ovariohysterectomy by harmonic scalpel-assisted laparoscopy compared with median celiotomy and ligation in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 34, n.3, p.273-82, 2005.

HANSEN, B.D.; CARROLL, G.S. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? **Applied Animal Behaviour Science**, v.51, p.101-109, 1997.

HANSEN, B.D. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. **ILAR J.** v.44, n.3, p.197-205, 2003.

HARDIE, E.M.; HANSEN, B.D.; CARROLL G.S. Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? **Applied Animal Behaviour Science**, v.5, n.1, p.111– 128, 1997.

HARRIS, K. P., ADAMS, V. J., FORDYCE, P. AND LADLOW, J. Comparison of surgical duration of canine ovariectomy and ovariohysterectomy in a veterinary teaching hospital. **Journal of Small Animal Practice**, v.54, p.579–583, 2013.

HASKINS, S.C. Monitoring anesthetized patients In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 4<sup>th</sup> edn, 2007. p. 533-559.

HEINL, C. et al. Distinct mechanisms underlying pronociceptive effects of opioids. **Journal of Neuroscience**, v.31, n.46, p.16748-16756, 2011.

HELLEBREKERS, L.J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: HELLEBREKERS, L J (Ed.). **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, 2002. p.69–79.

HELLYER, P.; RODAN, I.; BRUNT, J.; DOWNING, R.; HAGEDORN, J. E.; ROBERTSON, S.A. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.9, p. 466–80, 2007a.

HELLYER, P.W. et al. Pain and its management. In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 4<sup>th</sup> edn, 2007. p 31-60.

HELLYER, P.W. Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In: Gaynor, JS.; Muir, W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. Missouri: Mosby; 2009. p. 82-107.

HERMAN, A.W. et al. Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs. **Res Vet Sci**, v.84, n.1, p.74-79, 2008.

HEWSON, C.J.; DOHOO, I.R.; LEMKE, K.A. Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. **Can Vet J**, v.47, p.352–359, 2006.

HOLTON, L.L.; SCOTT, E.M.; NOLAN, A.M.; REID, J.; WELSH, E. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. **Journal of Small Animal Practice**, v.39, n.10, p.469- 474, 1998a.

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

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

HUDSPITH, M.J.; SIDDALL, P.J.; MUNGLANI, R. Physiology of pain. In:HEMMINGS JR., H.C.; HOPKINS, P.M. **Foundations of Anesthesia: basic sciences for clinical practice**. 2<sup>nd</sup> edn. Philadelphia: Mosby, 2006. p.267–285.

HUGONNARD, M.; LEBLOND, A.; KEROACK, S.; CADORE, J.L.; TRONCY, E. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.31, p.154-163, 2004.

HUNT, J.R.; ATTENBURROW, P.M.; SLINGSBY, L.S.; MURRELL, J.C. Comparison of premedication with buprenorphine or methadone with meloxicam for postoperative analgesia in dogs undergoing orthopedic surgery. **Journal of Small Animal Practice** v.54, p.418–424, 2013.

INOUE, T.; KO, J.C., MANDSAGER, R.E.; PAYTON, M.E.; GALLOWAY, D.S.; LANGE, D.N. Efficacy and safety of preoperative etodolac and butorphanol administration in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.42, n.3, p. 178-188, 2006.

JONES, C.J.; BUDSBERG, S.C. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.217, n.5, p.721-728, 2000.

KAM, P.C.A.; SEE, A. U-L. Cyclo-oxygenase isoenzymes: physiological and pharmacological role. **Anaesthesia**. v.55, n.5, p.442-449, 2000.

KAWAMATA, M.; WATANABE, H.; NISHIKAWA, K.; TAKAHASHI, T.; KOZUKA, Y.; KAWAMATA, T.; OMOTE, K.; NAMIKI, A. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. **Anesthesiology**, v.97, p.550-559, 2002.

KEATING, S.C.; KERR, C.L.; VALVERDE, A.; JOHNSON, R.J.; MCDONELL, W.N. Cardiopulmonary effects of intravenous fentanyl infusion in dogs during isoflurane anesthesia and with concurrent acepromazine or dexmedetomidine administration during anesthetic recovery. **Am J Vet Res**, v.74, n.5, p.672-682, 2013.

KEHLET, H. The modifying effect of anesthetic technique on the metabolic and endocrine responses to anesthesia and surgery. **Acta Anaesthesiol Belg**, v.39, p.143–146, 1988.

KEHLET, H.; DAHL, J.B. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. **Anesth. Analg.**, v.77, p.1048-1056, 1993.

KELLY, D.J.; AHMAD, M.; BRULL, S.J. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. **Can. J. Anaesth.**, v.48, n.10, p.1000-1010, 2001.

KIMURA, M.; OBATA, H.; SAITO, S. Antihypersensitivity effects of tramadol hydrochloride in a rat model of postoperative pain. **Anesth Analg**, v.115, n.2, p.443-449, 2012.

KING, J.N.; DAWSON, J.; ESSER, R.E.; FUJIMOTO, R.; KIMBLE, E.F.; MANIARA, W.; MARSHALL, P.J.; O'BYRNE L.; QUADROS, E.; TOUTAIN, P.L.; LEES, P. Preclinical pharmacology of robenacoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. **J Vet Pharmacol Ther**, v.32, n.1, p.1-17, 2009.

KISSIN, I. Preemptive analgesia. **Anesthesiology**, v.93, p.1138–1143, 2000.

KONDO, Y.; TAKASHIMA, K.; MATSUMOTO, S.; SHIBA, M., OTSUKI, T., KINOSHITA, G.; ROSENTEL, J.; GROSS, S.J.; FLEISHMAN, C.; YAMANE, Y. Efficacy and safety of firocoxib for the treatment of pain associated with soft tissue surgery in dogs under field conditions in Japan. **J Vet Med Sci**, v.74, n.10, p.1283-1289. 2012

KONGARA, K.; CHAMBERSA, J.P.; JOHNSONA, C.B.; DUKKIPATIA, V.S.R. Effects of tramadol or morphine in dogs undergoing castration on intra-operative electroencephalogram responses and post-operative pain. **New Zealand Veterinary Journal**, v.61, n.6, p.349-353, 2013.

KUKANICH, B. Outpatient Oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal anti-inflammatory drugs : an evidence-based approach. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.43, n.5, p.1109–1125, 2013.

KUKANICH, B.; COHEN, R.L. Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. **Veterinary Journal**, v. 187, n.1, p.133-135, 2011.

KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.27, p.239–246, 2004.

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. **Am J Vet Res**, v.72, n.2, p.256-262, 2011.

KUKANICH, B.; LASCELLES, B.D.; PAPICH, M.G. Assessment of a von Frey device for evaluation of the antinociceptive effects of morphine and its application in pharmacodynamic modeling of morphine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, p.1616– 1622, 2005a.

KUKANICH, B.; LASCELLES, B.D.X.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. **J. vet. Pharmacol. Therap.** v.28, p.371–376, 2005b.

LAFLAME, D.P. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Practice**. v.22, n.2, p.10-15, 1997.

LAMONT, L.A. Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. **Vet Clin Small Anim**, v.38, p.1173–1186, 2008.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K. A. Opioids, Nonsteoidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 4<sup>th</sup> ed, 2007, p 241-271.

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Physiology of pain. **Veterinary Clinics of North America**, v.30, n.4, p. 703-728, 2000.

LANDONI, M.F. Antiinflamatórios não Esteroidais. In: OTERO, P. E. **Dor: Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2005, p.112-117.

LASCELLES, B.D.X. et al. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Surgery**, v.27, p.568-582, 1998.

LASCELLES, B.D.X. Farmacologia clínica de agentes analgésicos. In:HELLEBREKERS, J. (Ed.). **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, 2002. p.81-108.

LASCELLES, B.D.X.; COURT, M.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.34, n.4, p.228-250, 2007.

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

LASCELLES, B.D.X.; CRIPPS, P. J.; JONES, A.; WATERMAN, A. E. Post-operative central hypersensitivity and pain: The pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. **Pain**, v. 73, p. 461-471, 1997.

LEE, C.R.; MCTAVISH, D.; SORKIN, E.M. Tramadol – a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. **Drugs**, v.46, n.2, p.313-340, 1993.

LEE, S.H.; CHO, S.Y.; LEE, H.G.; CHOI, J.I.; YOON, M.H.; KIM, W.M. Tramadol induced paradoxical hyperalgesia. **Pain Physician**. V.16, n.1, p.41-44, 2013

LEES, P. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.27, n.6, p.479-490, 2004.

LEES, P.; MAY, S.A.; HOEIJMAKERS, M.; COERT, A.; RENS, P.V. A pharmacodynamic and pharmacokinetic study with vedaprofen in an equinemodel of acute nonimmune inflammation. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**., v.22, p.96-106, 1999.

LIU, Y.M.; ZHU, S.M.; WANG, K.R.; CHEN, Q.L.; ZHENG, Y.Y. Tramadol inhibits c-fos expression in spinal cord dorsal horn and serum IL-6 levels induced by plantar incision in rats. **Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**, v.38, n.4, p.392-398, 2009.

LORENA, S. E., LUNA, S. P., LASCELLES, B. D. X. AND CORRENTE, J. E. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.41, p.82-89. 2014.

MACEDO, D.D P. Drogas antiepilépticas e psicotrópicas. In: ALVES NETO, O. et al. **Dor: princípios e prática**. Porto Alegre: Artmed. 2009. p. 1108-1114.

MACHADO, A. **Neuroanatomia funcional**. 2ª ed. São Paulo: Ateneu, 2007. 363p.

MALEK, S.J. SAMPLE, Z. SCHWARTZ et al. Effect of analgesic therapy on clinical outcome measures in a randomized controlled trial using client-owned dogs with hip osteoarthritis, **BMC Vet Res**, v.8 p.185, 2012.

MARCHAND, S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain **Rheum Dis Clin N Am**, v.34, p.285–309, 2008.

MARTINS, T.L.; KAHVEGIAN, M.A.; NOEL-MORGAN, J.; LEON-ROMÁN, M.A.; OTSUKI, D.A.; FANTONI, D.T. Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. **Am J Vet Res**. v.71, n.9, p.1019-1026, 2010.

MARTINSA, T.L.; SOUTO, M.T. Antidepressivos e anticonvulsivantes. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p.195-202.

MASSONE, F.; CORTOPASI, S.R.G. Anestesia Intravenosa. In: FANTONI, D.T. e CORTOPASI S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2010. P. 228-236.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.30, p.220–228, 2003.

MATHIESEN, O.; MØINICHE, S.; DAHL, J. B. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. **BMC Anesthesiology**, v.7, n.6, p. 1-15, 2007.

MCGEE, J.L.; ALEXANDER, M.R. Phenothiazine analgesia-fact or fantasy? **Am J Hosp Pharm**. v.36, n.5, p.633-640, 1979.

MCKEON, G.P. et al. Analgesic effects of tramadol, tramadol– gabapentin, and buprenorphine in an incisional model of pain in rats (*Rattus norvegicus*). **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v.50, n.2, p.192–197, 2011.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of Chronic Pain Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle: IASP press, 1994, 215p.

MIAO, F.J.; LEVINE, J.D. Neural and endocrine mechanisms mediating noxious stimulus-induced inhibition of bradykinin plasma extravasation in the rat. **J Pharmacol Exp Ther**. v.291, n.3, p.1028-1037, 1999.

MILLAN, M.J. The induction of pain: An integrative review. **Prog.Neurobiol**. v.57, p.1–164, 1999.

MOHAMMAD-ZADEH, L.F.; MOSES, L.; GWALTNEY-BRANT, S.M. Serotonin: a review **J Vet Pharmacol Ther**, v.31, p.187–199, 2008.

MORTON, C.M.; REID, J.; SCOTT, E.M.; HOLTON, L.L.; NOLAN, A.M. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.66, n. 12, p.2154–2166, 2005.

MUIR, W.W. Considerations for general anesthesia In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 4<sup>th</sup> edn, 2007. p.7-30.

MUIR, W.W. Physiology and pathophysiology of pain. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management**. 3th, Missouri: Mosby, 2009, p.13-45.

MUIR, W.W.; WOOLF, C.J. Mechanism of pain and their therapeutic implications. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 219, n.10, p.1346-1356, 2011.

MUÑANA, K.R. Management of refractory epilepsy. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.28, n.2, p.67–71, 2013.

MURRELL, J.C.; PSATHA, E.P.; SCOTT, E.M.; REID, J.; HELLEBREKERS, L.J. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. **Veterinary Record**. v.162, p.403–408, 2008.

MYERS, D. Tramadol. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, v.14, n.4, p.284–287, 2005.

NALEPA, I. et al. Changes induced by formalin pain in central  $\alpha 1$ -adrenoceptor density are modulated by adenosine receptor agonists. **J Neural Transm**, v.117, p.549–558, 2010.

NOLAN, A.M. Pharmacology of analgesic drugs. In: FLECKNELL, P.; WATERMAN-PEARSON, A. (Eds.). **Pain management in animals**. London: W.B. Saunders, 2000. p.21–52.

OCHROCH, E.A.; MARDINI, I.A.; GOTTSCHALK, A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? **Drugs**, v.63, n.24, p.2709–2723, 2003.

ONG, C. K. S. et al. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A metaanalysis. **Anesthesia and Analgesia**, v. 100, n. 3, p. 757-773, 2005

ORTEGA-VARELA, L.F.; HERRERA, J.E.; CARAM-SALAS, N.L.; ROCHA-GONZÁLEZ, H.I.; GRANADOS-SOTO, V. isobolographic analyses of the gabapentin-metamizol combination after local peripheral, intrathecal and oral administration in the rat, **Pharmacology**, v.79, p.214–222, 2007.

OTERO, P.E. Manejo da Dor Aguda de origem Traumática e Cirúrgica. In: OTERO, P. E. Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais. São Caetano do Sul: Interbook, 2005, p122-141.



PANDEY, CK et al. Prophylactic gabapentin for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Postgrad Med**, V.52, p.97-100, 2006.

PAPICH, M.G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v,30, n.4, p.815-837, 2000.

PAPICH, M.G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) in small animal. **Small Animal Practice**, v.38, n.6, p.1243-1266, 2008.

PARIKH, H.G.; DASH, S.K.; UPASANI, C.B. Study of the effect of oral gabapentin used as preemptive analgesia to attenuate post-operative pain in patients undergoing abdominal surgery under general anesthesia. **Saudi Journal of Anaesthesia**, v. 4, n.3, p. 137-141, 2010.

PASCOE, P.J. Opioids Analgesics. **Journal of Veterinary Clinics of North America**, v. 30, n. 4, 757-752, 2000.

PASCOE, P. J. Perioperative pain management. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 917-932, 2000a.

PATT, R.B.; PROPER, G.; REDDY, S. The neuroleptics as adjuvant analgesics. **J Pain Symptom Manage**, v.9, n.7, p.446-453, 1994.

PERKINS, F.M.; KEHLET, H. Chronic pain as an outcome of surgery. **Anesthesiology**, v.93, p.1123-1133, 2000.

PETRENKO, A.B.; YAMAKURA, T.; BABA, H.; AND SHIMOJI, K. The role of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. **Anesth. Analg.** v.97, p.1108-1116, 2003.

PODELL, M. Seizures in dogs. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.9, p.779-809, 1996.

PODELL, M. Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring **Topics in Companion Animal Medicine**, v.28, n.2, p.59-66, 2013.

POGATZKI-ZAHN, E.M.; ZAHN, P.K. From preemptive to preventive analgesia. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v.19, p.551-555, 2006.

POLLMEIER, M.; TOULEMONDE, C.; FLEISHMAN, C.; HANSON, P.D. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. **Veterinary Record**, v.159, n.17, p.547-51, 2006.

POLSON, S.; TAYLOR, P.M.; YATES, D. Effects of age and reproductive status on postoperative pain after routine ovariohysterectomy in cats. **J Feline Med Surg.** v.16, n.2, p.170-176, 2014.

RADULOVIC, L.L.; TÜRCK, D.; VON HODENBERG, A. et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. **Drug Metabolism and Disposition**, v.23, p.441-448, 1995.

RAFFA, R.B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.260, p.275-285, 1992.

REID, J. et al. Pain assessment in animals. **In Practice**, v.35, p.51-56, 2013.

REID, J.; NOLAN, A.M A comparison of postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 32, p. 603-608, 1991.

REID, J.; NOLAN, A.M.; HUGHES, J.M.L.; LASCELLES, D.; PAWSON, P.; SCOTT, E.M. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. **Animal Welfare**, v.16, p.97-104, 2007.

RICHMOND, C.E.; BROMLEY, L.M.; WOOLF, C.J. Preoperative morphine pre-empted postoperative pain. **Lancet**, v.342, p.73-75, 1993.

ROALD, O.K.; FORSMAN, M.; STEEN, P.A. The effects of prolonged isoflurane anaesthesia on cerebral blood flow and metabolism in the dog. **Acta Anaesthesiol Scand**, v.33, n.3, p.210-213, 1989.

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

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

ROSA A.L.; KAHVEGIAN, M. Tranquilizantes e Miorrelaxantes no Tratamento da Dor In: FANTONI, D.T. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, p. 203-214.

RYAN, W.G. et al. Switching NSAIDs in practice: insights from the Previcox (firocoxib) experience trial. **Vet Ther**, v.8, n.4, p.263-271, 2007.

SACCÒ, M. et al. The relationship between blood pressure and pain. **The Journal of Clinical Hypertension**, v.15, n.8, p.600-605, 2013.

SACERDOTE, P.; BIANCHI, M.; GASPANI, L.; MANFREDI, B.; MAUCIONE, A.; TERNO, G.; AMMATUNA, M.; PANERAI, A. E. Effects of tramadol and morphine on immunity responses and pain after surgery in cancer patients. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v.90, n.6, p.1411-1414, 2000.

SANTANA, L.A. et al. Efeitos antinociceptivos e sedativos da buprenorfina, da acepromazina ou da associação buprenorfina e acepromazina em gatos **Ciência Rural**, v.40, n.10, p.2122-2128, 2010.

SCHUG, S.A.; ZECH, D.; DORR, U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. **Journal of Pain and Symptom Management**, v.5, n.1, p.27-32, 1990.

SCHWAB, J.M. et al. COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? **The Lancet**. v.361, n.9362, p.981–982, 2003.

SELMI, A.L.; LINS, B. T.; CESAR, F. B.; FIGUEIREDO, J. P.; DUQUE, J. C. A comparison of the analgesic efficacy of vedaprofeno, carprofen or ketofen after ovariohysterectomy in bitches. **Ciência Rural**, v.39, n.3, p. 785-790, 2009.

SHAFFRAN, N. Pain Management: The veterinary technician's perspective. **Veterinary Clinics of North America**, v. 38, p. 1415–1428, 2008.

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

SHIPTON, E.A. Tramadol - present and future. **Anaesth Intensive Care**, v.28, p.363–374, 2000.

SHORT, C.E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.29, n.3, p.747-778, 1999.

SHOTT, S. Designing studies that answer questions. **J Am Vet Med Assoc**, v.238, p.55–58, 2011.

SLINGSBY, L. Considerations for prospective studies in animal analgesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.37, p.303–305, 2010.

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

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. **Vet. Rec.**, v.148, p.441-444, 2001.

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. **J. Small Anim. Pract.**, v.43, p.286–289, 2002.

SOUSA, A.M. **Tese de Doutorado**: efeito analgésico de tramadol em ratos. São Paulo: USP, Faculdade de Medicina, PPGUSP, 2009. 119p.

STEAGALL, P. V., TAYLOR, P. M., BRONDANI, J. T., LUNA, S. P., DIXON, M. J. AND FERREIRA, T. H. Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.34, p.344–350, 2007.

STEAGALL, P.V.; TAYLOR, P.M.; BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.; DIXON, M.J. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. **J Feline Med Surg**, v.10, n.1, p.24-31, 2008.

STEFFE, E.P e MAMA, K.R. Inhalation anesthetics. In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Iowa: Blackwell Publishing, 4<sup>th</sup> edn, 2007. p 355-384.

STOELTING, R.K. **Pharmacology & physiology in anesthetic practice** 3<sup>rd</sup> edn. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1999, 814p.

STRAUBE, S.; DERRY, S.; MOORE, RA.; WIFFEN, P.J.; MCQUAY, H.J. Single dose oral gabapentin for established acute postoperative pain in adults. **Cochrane Database Syst Rev**, v.12, n.5, 2010.

SUTTON, K.G.; MARTIN, D.J.; PINNOCK, R.D. Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. **Br J Pharmacol**, v.135, p.257–265, 2002.

TALLARIDA, R.J.; RAFFA, R.B. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. **Life Sciences**, v.58, n.2, p.23-28, 1996.

TASAKA, A.C. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H.S.; GORNIK, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002. p.224-239.

TAYLOR, B.K.; BRENNAN, T.J. Preemptive analgesia: moving beyond conventional strategies and confusing terminology. **J Pain**, v.1, p.77–84, p.2000.

TAYLOR, P. Pain Management in Dogs and Cats – More Causes and Locations to Contemplate. **The Veterinary Journal**, v.165, p.186–187, 2003.

TEIXEIRA, M.J. Fisiopatologia da dor. In: ALVES-NETO, O. et al. **Dor Princípios e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2009. p.145-175.

TEIXEIRA, R.C.; MONTEIRO, E.R.; CAMPAGNO, D.; COELHO, K.; BRESSAN, T.F.; MONTEIRO, B.S. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.40, n.6, p.641-649, 2013.

TIIPPANA, E.M.; HAMUNEN, K.; KONTINEN, V.K.; KALSO, E. Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety. **Anesthesia & Analgesia**, v. 104, n. 6, p.1545-1556, 2007.

TOTTEN, J. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (nsaid) toxicity in dogs and cats: pathophysiology, diagnosis and monitoring. College of Veterinary Medicine, University of Georgia. Disponível em <URL: <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/totten/index.php>>. Acesso em: 20 fev. 2007.

TREMONT-LUKATS, I.W.; MEGEFF, C.; BACKONJA, M.M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. **Drugs**, v.60, n.5, p.1029-1052, 2000.

TSAI, T-S.; CHANG, S-K.; CHOU, P-Y.; YEH, L-S. Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.40, p.615–622, 2013.

TURAN, A.; KARAMANLIOGLU, B.; MEMIS, D.; USAR, P.; PAMUKC, Z.; TÜRE, M. T. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. **Anesthesia & Analgesia**, v. 98, p.1370–1373, 2004.

TURAN A.; KAYA, G.; KARAMANLIOGLU, B.; PAMUKÇU, Z.; APFEL, C. C. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 96, n. 2, p. 242–246, 2006.

VALADÃO, C.A.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.54, n.4, p.383-389, 2002.

VALTOLINA, C.; ROBBEN, J. H.; UILENREEF, J.; MURRELL, J. C.; ASPEGRÉN, J.; MCKUSICK, B.C.; HELLEBREKERS, L.J. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p.369–383, 2009.

VAN ELSTRAETE, A.C.; SITBON, P; MAZOIT J.X.; BENHAMOU, D. Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. **Anesthesiology**, v.108, p.484–494, 2008.

VAN ELSTRAETE, A.C.; SITBON, P.; BENHAMOU, D.; MAZOIT, J.X. The median effective dose of ketamine and gabapentin in opioid-induced hyperalgesia in rats: an isobolographic analysis of their interaction. **Anesth Analg**, v.113, n.3, p.634-640, 2011.

VAN GOETHEM, B.; SCHAEFERS-OKKENS, A.; KIRPENSTEIJN, J. Making a rational choice between ovariectomy and ovariohysterectomy in the dog: a discussion of the benefits of either technique. **Veterinary Surgery**, v.35, p.136–143, 2006.

VANDERAH, T.W. Pathophysiology of pain. **Med Clin N Am**, v.91, p.1-12, 2007.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. **Inflammation Research**. v.47, s.2, p.78-87, 1998.

VETTORATO, E. et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **Veterinary Journal**, v.183, n.3, p.310-305, 2010.

VETTORATO, E.; CORLETTO, F. Gabapentin as part of multi-modal analgesia in two cats suffering multiple injuries. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.30, p.518–520, 2011.

WAGNER, A.E.; WORLAND, G.A.; GLAWE, J.C.; HELLYER P.W. Multicêntrico, randomizado controlado julgamento de dor comportamentos relacionados com a castração seguinte rotina em cães. . **J Am Vet Med Assoc**, v.233, n.1, p.109-115, 2008.

WAGNER, A. E.; MICH, P. M.; UHRIG, S. R.; HELLYER, P. W. Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia

in dogs undergoing amputation of a forelimb. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 7, 751-756, 2010.

WALA, E.P.; HOLTMAN JR, J.R. Buprenorphine-induced hyperalgesia in the rat. **European Journal of Pharmacology**, v. 651, n. 1-3, p. 89-95, 2011.

WANG, M.; OFFORD, J.; OXENDER, D.L.; et al. Structural requirement of the calcium-channel subunit  $\alpha_2\delta$  for gabapentin binding. **Biochem**, v.342, p.313-320, 1999.

WAXMAN, A.R.; AROUT, C.; CALDWELL, M.; DAHAN, A.; KEST, B. Acute and chronic fentanyl administration causes hyperalgesia independently of opioid receptor activity in mice. **Neurosci Lett**, v.462, p.68-72, 2009.

WEAVER, L.A.; BLAZE, C.A.; LINDER, D.E.; ANDRUTIS, K.A.; KARAS, A.Z. A model for clinical evaluation of perioperative analgesia in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). **J Am Assoc Lab Anim Sci**, v.49, n.6, p.845-851, 2010.

WEI, X; WEI, W. Role of gabapentin in preventing fentanyl- and morphine-withdrawal-induced hyperalgesia in rats. **J Anesth**, v.26, n.2, p.236-241, 2012.

WOOLF, C.J. Produção de dor aguda: mecanismos centrais. **Br. Med. Bull.**, v.47, p.523-533, 1991.

WOOLF, C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. **Ann Intern Med**, v.140, n.6, p.441-451, 2004.

WOOLF, CJ; CHONG, M.S. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. **Anesth Analg**, v.77, n.2, p.362-379, 1993.

WOOLF, C.J.; KING, A.E. Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. **J.Neurosci**, v.10, p.2717-2726, 1990.

WOOLF, C.J. SALTER, M.W.: Neuronal plasticity: increasing the gain in pain, **Science**, v.288, p.1765-1768, 2000.

YEAGER, M.P.; GLASS, D.D.; NEFF, R.K.; BRINCK-JOHNSEN, T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. **Anesthesiology**, v.66, p.729-736, 1987.

ZAHN, P.K.; BRENNAN, T.J. Intrathecal metabotropic glutamate receptor antagonists do not decrease mechanical hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. **Anesth. Analg**, v.87, p.1354-1359, 1998.

ZAHN, P.K.; BRENNAN, T.J. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. **Anesthesiology**, v.90, n.3, p.863-872, 1999.

ZEGRE-CANNON, C.; KISSLING, G.E.; GOULDING, D.R.; KING-HERBERT, A.P.; BLANKENSHIP-PARIS, T. Analgesic effects of tramadol, carprofen or multimodal analgesia in rats undergoing ventral laparotomy. **Lab Anim**, v.40, n.3, p.85-93, 2011.



## ANEXO I

Short Form of the Glasgow Composite Pain Scale (formulário simples Simplificada da Escala Composta de Mensuração de Dor da Universidade de Glasgow-Escócia, Reid et al., 2007).

**SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE PAIN SCALE**

Dog's name \_\_\_\_\_  
 Hospital Number \_\_\_\_\_ Date / / Time  
 Surgery Yes/No (delete as appropriate)  
 Procedure or Condition \_\_\_\_\_

*In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score.*

**A. Look at dog in Kennel**

*Is the dog?*

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C. Please tick if this is the case  then proceed to C.

**B. Put lead on dog and lead out of the kennel.**      **C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site.**

*When the dog rises/walks is it?*

(iii)	
Normal	0
Lame	1
Slow or reluctant	2
Stiff	3
It refuses to move	4

*Does it?*

(iv)	
Do nothing	0
Look round	1
Flinch	2
Growl or guard area	3
Snap	4
Cry	5

**D. Overall**

*Is the dog?*

(v)	
Happy and content or happy and bouncy	0
Quiet	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2
Nervous or anxious or fearful	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4

*Is the dog?*

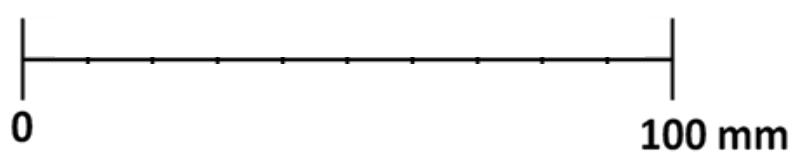
(vi)	
Comfortable	0
Unsettled	1
Restless	2
Hunched or tense	3
Rigid	4



## ANEXO II

Linha para atribuição de valores Escala Análoga Visual Dinâmica e Interativa – EAVDI

(adaptado de LASCELLES et al. 1994; SHIH et al. 2008; CAMARGO et al., 2011)



## ANEXO III



Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Veterinária  
Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias



Título do projeto de pesquisa:

**AÇÃO DA GABAPENTINA COMO ADJUVANTE NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM CÃES**

Médico Veterinário Responsável pelo projeto de pesquisa: Emerson Antonio Contesini. Contato: [emerson.contesini@ufrgs.br](mailto:emerson.contesini@ufrgs.br) ou 51 33086101

Médico Veterinário Responsável pela execução projeto de pesquisa: Giordano Cabral Gianotti. Contato: [gorgianotti@hotmail.com](mailto:gorgianotti@hotmail.com) ou 51 98076751

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE INFORMADO**

A pesquisa a qual seu animal participará avaliará a viabilidade do emprego de um fármaco: a gabapentina. Para essa avaliação os cães serão submetidos ao procedimento de castração que permitirá avaliar o grau de analgesia da gabapentina no pós-operatório imediato associada ou não a outros fármacos de uso rotineiro. Em cães, esse fármaco já é utilizado para tratamento de processos dolorosos crônicos, mas o que estaremos avaliando nessa pesquisa é o seu potencial em processos agudos, já que nesses casos apresenta resultados promissores quando utilizados em humanos. Os animais poderão ser alocados em grupos onde receberão outros analgésicos, já de comprovada eficácia, que não a Gabapentina. A distribuição dos animais entre os grupos será feita de forma aleatória.

O procedimento cirúrgico de esterilização/castração (OVÁRIO-HISTERECTOMIA) de fêmeas tem como objetivos evitar o ciclo reprodutivo e a cruzar entre os animais, promovendo o controle populacional e ainda evitando-se doenças relacionadas ao trato reprodutivo.

Todo procedimento cirúrgico, mesmo os considerados eletivos, podem apresentar risco a vida do animal devido à necessidade de submetê-lo a anestesia geral. Os riscos inerentes a tais procedimentos são minimizados quando as indicações cirúrgicas são feitas de maneira criteriosa por um médico veterinário treinado. Ainda, todas as avaliações pré-operatórias e exames necessários serão realizados para maior segurança do paciente.

A equipe executora do projeto se responsabilizará por uma avaliação constante do paciente procurando determinar a qualidade analgésica e ao menor sinal de desconforto por parte do animal será empregado uma dose suplementar de analgesia. Para essa avaliação serão utilizadas escalas específicas para identificar qualquer sinal de dor. É importante ressaltar que nenhum animal terá que permanecer com dor para o desenvolvimento desse projeto de pesquisa.

Os animais serão instalados em ambiente adequado, confortável, recebendo alimentação comercial (ração) e água à vontade. A manipulação será feita por equipe treinada que proporcionará passeios quatro vezes ao dia, mais uma hora de solário por dia. O ambiente será constantemente higienizado.

A alta médica será no dia seguinte do procedimento cirúrgico, com o paciente podendo retornar à sua casa e receber tratamento pós-operatório de seu cuidador, que por sua vez deverá procurar seguir as orientações médicas constantes nas receitas. Sempre haverá a recomendação que em caso de alteração no comportamento geral do paciente se procure esclarecimento com a equipe executora.

Os custos que envolvem todo o processo de avaliação, procedimento operatório, hospedagem, alimentação e medicamentos para tratamento pós-operatório serão de responsabilidade da equipe executora do projeto.

Não existe qualquer tipo de obrigatoriedade do cão em participar do projeto de pesquisa, podendo o proprietário se desligar do projeto se assim achar adequado, quando lhe for mais conveniente, sem prejuízo algum à prática de castração de seu cão.

Eu, \_\_\_\_\_, RG: \_\_\_\_\_, Telefone: \_\_\_\_\_

autorizo a participação do canino \_\_\_\_\_, sob número de ficha clínica no HCV/UFRGS \_\_\_\_\_ de minha propriedade, a participação nesse projeto de pesquisa em que será realizado o procedimento cirúrgico de ovário-histerectomia para a avaliação do potencial analgésico da gabapentina. Estou ciente das informações acima descritas, bem como dos riscos cirúrgicos/anestésicos inerentes à tais práticas. Ainda assumo ciência em relação às orientações recebidas e as responsabilidades relativas aos cuidados pós-operatórios dos animais, procurando seguir as recomendações da equipe do projeto.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

## ANEXO IV

## Características físicas dos escores corporais de cães (adaptado de Laffame, 1997)

<b>Subalimentado</b>	1	Costelas, vértebras lombares, ossos pélvicos e todas as saliências ósseas visíveis à distância. Não há gordura corporal discernível. Perda evidente de massa muscular
	2	Costelas, vértebras lombares e ossos pélvicos facilmente visíveis. Não há gordura palpável. Algumas outras saliências ósseas podem estar visíveis. Perda mínima de massa muscular.
	3	Costelas facilmente palpáveis podem estar visíveis sem gordura palpável. Visível o topo das vértebras lombares. Os ossos pélvicos começam a ficar visíveis. Cintura e reentrância abdominal evidentes.
<b>Ideal</b>	4	Costelas facilmente palpáveis com mínima cobertura de gordura. Vista de cima, a cintura é facilmente observada. Reentrância abdominal evidente.
	5	Costelas palpáveis sem excessiva cobertura de gordura. Abdome retraído quando visto de lado.
	6	Costelas palpáveis com leve excesso de cobertura de gordura. A cintura é visível quando vista de cima, mas não é acentuada. Reentrância abdominal aparente.
<b>Sobrealimentado</b>	7	Costelas palpáveis com dificuldade; intensa cobertura de gordura. Depósitos de gordura evidentes sobre a área lombar e base da cauda. Ausência de cintura ou apenas visível. A reentrância abdominal pode estar presente.
	8	Impossível palpar as costelas situadas sob cobertura de gordura muito densa ou costelas palpáveis somente com pressão acentuada. Pesados depósitos de gordura sobre a área lombar e base da cauda. Cintura inexistente. Não há reentrância abdominal. Poderá existir distensão abdominal evidente.
	9	Maciços depósitos de gordura sobre o tórax, espinha e base da cauda. Depósitos de gordura no pescoço e membros. Distensão abdominal evidente.

## ANEXO V

Classificação do paciente por categorias de risco anestésico ASA (conforme classificação da Associação Americana de Anestesiologia – American Society of Anesthesiology. Adaptado de Fantoni et al., 2010).

ASA I: Paciente hígido

ASA II: Paciente com doença sistêmica moderada, sem limitações das funções vitais.

ASA III: Paciente com doença sistêmica severa, com funções vitais comprometidas.

ASA IV: Paciente com doença sistêmica severa, que é um constante risco de vida.

ASA V: Paciente moribundo, morte esperada nas próximas 24 horas com ou sem intervenção cirúrgica.

EMERGÊNCIA: Em cirurgias de emergência acrescentar o E ao número. Maior risco anestésico.

## ANEXO VI

Escala de Sedação (adaptada de Lascelles et al. [1994])

Scoring system used to evaluate the dogs' level of sedation

<i>Level of sedation</i>	<i>Score</i> <i>Definition</i>
<u>0</u>	<i>Fully alert and able to stand and walk.</i>
<u>1</u>	<i>Alert, able to maintain sternal recumbency and walk but may be ataxic.</i>
<u>2</u>	<i>Drowsy, able to maintain sternal recumbency but unable to stand</i>
<u>3</u>	<i>Fast asleep, unable to raise head</i>

ANEXO VII

DADOS DO ANIMAL					DATA:
Nome:	Raca: SRD	Idade	Peso:		
Data Seleção:	Data Recepção:	Previsão Alta:			FICHA:
BOX:	GRUPO:	RESPONSÁVEL:			

EXAME ADMISSÃO							
HORA:	TRICOTOMIA ( )	FC:	bpm	FR:	mpm	T°C:	PAM
MUCOSAS:	TPC:	HIDRATAÇÃO:	ACP			Glicemia:	
OBSERVAÇÕES:	HEMOGRAMA:		creat	ALT			
SEDAÇÃO:	APETITE:						
CMPS:				DIVAS:			

OBSERVAÇÕES			

<b>MEDICAÇÃO:</b>	<b>Indução:</b>	<b>Manutenção:</b>	Fluido
-------------------	-----------------	--------------------	--------

<b>VIAS AÉREAS</b>	<b>BLOQUEIOS</b>
intubação orotraqueal TUBO Nº/TIPO:	

<b>CIRURGIÃO:</b>	<b>AUXILIAR:</b>	<b>ANESTESISTA</b>	<b>VOLANTE:</b>
-------------------	------------------	--------------------	-----------------

MOMENTO	Início da Anestesia:										Início do Procedimento:									
	BASE	INDU	INCIS		OD		OE		COTO		CAVID		PELE		ALTA					
Hora																				
FC																				
FR																				
SAT																				
PAM																				
PAS																				
PAD																				
T (°C)																				
ETCO2																				
Fluido (ml/kg/h)																				
Fluxo O <sub>2</sub> (L/min)																				
TONUS																				
PALP MED																				
GLOBO																				

FÁRMACOS ADMINISTRADOS e INTERCORRÊNCIAS		
HORA	FÁRMACO/DOSE	OBS

**OBSERVAÇÕES CIRURGIA**

## ANEXO VIII

Pós - Operatório:						
MOMENTO	HORA	CMPS:	EAVDI	SEDAÇÃO	RESGATE ANALGÉSICO	OBS
30 minutos			0 _____ 100			
1 hora			0 _____ 100			
2 horas			0 _____ 100			
3 horas			0 _____ 100			
4 horas			0 _____ 100			
6 horas			0 _____ 100			
8 horas			0 _____ 100			
12 horas			0 _____ 100			
24 horas			0 _____ 100			
10 dias			0 _____ 100			
Observações:						
						_____ AVALIADOR

## ANEXO IX

**Avaliação Cães – Projeto de Pesquisa**

PACIENTE N°	NOME	Data / /	Hora da Avaliação :
-------------	------	----------	---------------------

**ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA PLANILHA DE AVALIAÇÃO**

BASEANDO-SE NO SEU TREINAMENTO E CONHECIMENTO PRÁTICO DE AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DOS ANIMAIS, LEVANDO EM CONTA A POSTURA DO PACIENTE, INTERAÇÃO, EMISSÃO DE SONS, FORMA DE MOVIMENTAÇÃO E REAÇÃO EM RELAÇÃO À FERIDA CIRURGICA (EVITE USAR JALECO OU ROUPAS BRANCAS E QUAISQUER INTERFERÊNCIAS EXTERNAS SE NÃO ÀS SOLICITADAS):

1º SIMPLEMENTE OBSERVE ATENTAMENTE O ANIMAL E PREENCHA AS QUESTÕES 1 E 2:

**I. OBSERVANDO-O EM SUA ACOMODAÇÃO (CANIL, GAIOLA, CAMA), O PACIENTE SE ENCONTRA:**

- ( ) Quietos e/ou calmo ou ( ) Choramingando e/ou Chorando ou  
( ) Grunindo e/ou Gemendo ou ( ) Gritando

**II. OBSERVANDO-O EM SUA ACOMODAÇÃO (CANIL, GAIOLA, CAMA), O PACIENTE SE ENCONTRA:**

- ( ) Ignorando a ferida/área dolorida ou ( ) Olhando a ferida/área dolorida ou  
( ) Lambendo a ferida/área dolorida ou ( ) Esfregando a ferida/área dolorida ou  
( ) Mordendo a ferida/área dolorida

2º CHAME A ATENÇÃO DO PACIENTE PRONUNCIANDO SEU NOME E BATENDO PALMAS LEVEMENTE E OBSERVE E APÓS;

3º RETIRE O PACIENTE DO ALOJAMENTO, SE ELE O PERMITIR, CAMINHE CERCA DE 5 METROS E OBSERVE; CASO CONTRÁRIO PASSE ÀS ORIENTAÇÕES 5º E 6º;

4º SOLTE O PACIENTE NO SOLÁRIO DO CANIL INTERAJA COM ELE E OBSERVE;

5º COM O PACIENTE EM ESTAÇÃO, REALIZE A PALPAÇÃO CERCA DE 1 CM AO REDOR DA FERIDA CIRÚRGICA

BASEANDO-SE DA 2ª À 5ª ORIENTAÇÃO, RESPONDA AS QUESTÕES 3, 4, 5 E 6:

**III. QUANDO REMOVIDO DE SUA ACOMODAÇÃO (CANIL/GAIOLA), O PACIENTE SE LOCOMOVE:**

- ( ) Normalmente ou ( ) Mancando ou ( ) Lentamente e/ou relutante ou  
( ) Forma endurecida ou ( ) Ele se recusa a mover

**IV. QUANDO É APLICADA UMA LEVE PRESSÃO A CERCA DE 5 CENTÍMETROS DE DISTÂNCIA DA FERIDA OU ÁREA DOLORIDA DO PACIENTE, ELE:**

- ( ) Não faz nada ou ( ) Olha em volta ou ( ) Se retrai/recua ou  
( ) Rosna ou protege a área ou ( ) Tenta Morder ou ( ) Chora

**V. DE UMA MANEIRA GERAL O PACIENTE SE ENCONTRA:**

- ( ) Feliz/satisfeito ou feliz/saltitante ou ( ) Quietos ou  
( ) Indiferente/não-responsivo ao ambiente ou ( ) Nervoso, ansioso e/ou com medo ou  
( ) Deprimido/não-responsivo ao ambiente



## ANEXO IX (cont.)

**Avaliação Cães – Projeto de Pesquisa**

PACIENTE N°	NOME	Data / /	Hora da Avaliação :
-------------	------	----------	---------------------

VI. DE UMA MANEIRA GERAL O PACIENTE SE ENCONTRA:

( ) Confortável ou ( ) PERTURBADO | ( ) Inquieto ou ( ) Curvado/tenso ou  
( ) Rígido, endurecido e/ou tenso

6º OFEREÇA UM PETISCO AO PACIENTE

CONSIDERANDO-SE QUE 0 (ZERO) É A AUSÊNCIA DE DOR E 100 (CEM) É A PIOR DOR POSSÍVEL, MARQUE NO INTERVALO O PONTO QUE MELHOR QUANTIFICA A DOR DESSE ANIMAL:



**APÓS REALIZAR OBSERVAÇÕES PERTINENTES AO COMPORTAMENTO DOS PACIENTES, VOCÊ CONSIDERA QUE:**

O paciente necessita suplementação analgésica: ( ) sim ou ( ) não

O temperamento do animal é: ( ) tranquilo ou ( ) amigável ou ( ) desconfiado ou ( ) agressivo

O paciente encontra-se: ( ) desperto ou ( ) sedação leve ou ( ) sedação moderada ou ( ) sedação severa

O Paciente: ( ) defecou e/ou ( ) urinou. Alguma anormalidade:

O Paciente se alimentou: ( ) sim ou ( ) não

## ANEXO X



Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Veterinária  
Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias



Título do projeto de pesquisa: AÇÃO DA GABAPENTINA COMO ADJUVANTE NA ANAL-GESIA PÓS-OPERATÓRIA EM CÃES

Médico Veterinário Responsável pela execução projeto de pesquisa: Giordano Cabral Gianotti. Contato: [giordanootti@hotmail.com](mailto:giordanootti@hotmail.com) ou 51 98076751

### ORIENTAÇÕES DE CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

PACIENTE \_\_\_\_\_ FICHA: \_\_\_\_\_ RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

#### RECOMENDAÇÕES:

- O PACIENTE DEVE SER MONITORADO CONSTANTEMENTE, NÃO DEVENDO FICAR POR LONGOS PERÍODOS AFASTADO DE SEUS CUIDADORES.
  - RESTRIÇÃO A MOVIMENTOS BRUSCOS OU ATIVIDADE FÍSICA. O PACIENTE DEVERÁ PERMANECER EM REPOUSO, LOCAL TRANQUILO, MAS COM LIBERDADE DE LOCOMOÇÃO E ESPAÇO ADEQUADO PARA DEFECAR E URINAR.
  - A ALIMENTAÇÃO E ÁGUA À VONTADE, SEGUINDO A ROTINA ANTERIOR À CIRURGIA.
  - A LIMPEZA DA FERIDA CIRÚRGICA DEVERÁ SER REALIZADA COM GAZE E SOLUÇÃO FISIOLÓGICA UMA VEZ AO DIA ATÉ COMPLETAR A CICATRIZAÇÃO. O CURATIVO DEVE SER REALIZADO COM FITA CIRÚRGICA HIPOALÉRGICA.
  - PARA EVITAR QUE O PACIENTE "MEXA" NOS PONTOS É RECOMENDAVEL A COLOCAÇÃO DE COLAR ELIZABETANO ATÉ A RETIRADA DOS MESMOS.
  - QUALQUER ALTERAÇÃO COMPORTAMENTAL DO PACIENTE OU PIORA NO QUADRO COM POSSÍVEL VINCULAÇÃO À CIRURGIA, CONTATAR A EQUIPE EXECUTORA DO PROJETO OU ENCAMINHAR O PACIENTE IMEDIATAMENTE AO HCV.
  - DEMAIS ORIENTAÇÕES ENCONTRAM-SE NA RECEITA MÉDICA EM ANEXO
- O RETORNO PARA REAVALIAÇÃO E RETIRADA DOS PONTOS DEVERÁ OCORRER EM \_\_\_\_\_ ÀS \_\_\_\_\_ NO HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS DA UFRGS. TRAGA A RECEITA E DEMAIS COMPROVANTES DO PACIENTE.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_, RG: \_\_\_\_\_, proprietário do canino \_\_\_\_\_, sob número de ficha clínica no HCV/UFRGS \_\_\_\_\_ recebi orientações referente aos cuidados pós-operatórios, compreendendo e estando ciente das informações descritas nos receituários médicos e das responsabilidades de tal tratamento para a segurança do meu animal. Essas recomendações, além de sua instrução, são importantes para a manutenção da saúde do seu animal.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

## ANEXO XI

**Tabela I:** Valores individuais do período pré e trans-operatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos a ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	Frequência cardíaca (batimentos por minuto)								
		BASE	INDU	INCIS	Momentos					
					OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	1	132	146	108	62	100	85	82	98	97
PLAGABA	2	118	140	97	154	167	87	161	147	153
PLAGABA	3	140	105	85	84	62	88	82	77	90
PLAGABA	4	111	129	106	138	114	111	103	108	124
PLAGABA	5	148	153	126	120	82	85	87	92	91
PLAGABA	6	118	143	98	95	81	92	94	116	101
PLAGABA	7	98	143	82	103	51	65	74	78	88
PLAGABA	8	113	170	150	95	101	111	116	128	151
PLAGABA	9	111	137	86	66	89	82	72	106	105
PLAGABA	10	144	141	134	149	105	136	104	90	90
PLAGABA	11	152	144	149	140	134	104	90	95	126
PLAGABA	12	127	139	111	110	99	94	99	105	111
PLAGABA	13	67	119	119	119	105	91	110	108	92
PLAGABA	14	126	109	66	83	87	62	89	108	101
PLAGABA	15	161	119	74	75	70	64	72	75	102
TRAGABA	1	95	122	129	123	120	121	122	121	131
TRAGABA	2	96	120	98	96	64	72	80	67	64
TRAGABA	3	126	160	140	134	87	109	129	133	123
TRAGABA	4	129	118	147	131	124	118	121	140	121
TRAGABA	5	102	114	114	120	116	104	86	94	93
TRAGABA	6	108	182	154	145	128	115	126	144	117
TRAGABA	7	133	141	90	124	114	152	80	99	100
TRAGABA	8	118	154	95	83	119	120	130	110	115
TRAGABA	9	85	123	113	93	112	80	93	80	89
TRAGABA	10	118	124	120	64	53	59	61	70	86
TRAGABA	11	118	91	95	101	82	85	67	94	104
TRAGABA	12	125	88	96	105	95	107	80	83	87
TRAGABA	13	111	94	118	99	81	80	91	133	129
TRAGABA	14	125	88	96	105	95	107	80	83	87
TRAGABA	15	118	129	170	92	88	60	72	88	130
TRAGABA	16	113	164	100	205	133	111	80	141	118
FIROGABA	1	101	148	136	127	117	118	118	121	128
FIROGABA	2	129	143	83	91	67	90	76	159	102
FIROGABA	3	80	108	110	56	92	46	56	64	57
FIROGABA	4	152	121	126	112	99	93	82	113	145
FIROGABA	5	125	115	76	38	163	140	118	121	119
FIROGABA	6	97	145	165	74	70	70	104	114	107
FIROGABA	7	91	82	68	66	106	58	65	72	87
FIROGABA	8	115	114	120	138	81	51	48	60	68
FIROGABA	9	132	113	99	103	113	100	125	135	132
FIROGABA	10	96	170	85	100	100	106	100	95	135
FIROGABA	11	102	125	113	120	108	120	120	121	123
FIROGABA	12	89	148	107	116	79	75	63	89	80
FIROGABA	13	111	126	107	94	98	87	89	103	105
FIROGABA	14	150	89	156	137	100	107	207	164	153
FIROGABA	15	91	125	116	78	69	72	75	107	104
FIROGABA	16	116	128	112	107	98	93	96	106	108

BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCIS: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

**Tabela II:** Valores individuais do período pré e trans-operatório de frequência respiratória (movimentos por minuto) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	Frequência respiratória (movimentos por minuto)								
		BASE	INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	1	30	30	30	30	30	30	30	30	30
PLAGABA	2	17	8	6	12	34	38	16	23	14
PLAGABA	3	19	6	6	6	6	6	6	6	29
PLAGABA	4	16	8	8	5	13	10	11	8	34
PLAGABA	5	11	10	12	7	10	6	6	6	21
PLAGABA	6	13	17	8	7	7	8	9	7	15
PLAGABA	7	13	8	8	5	10	15	9	7	11
PLAGABA	8	14	7	8	8	5	6	8	14	17
PLAGABA	9	33	17	12	8	6	6	11	6	10
PLAGABA	10	23	7	8	8	5	6	8	14	17
PLAGABA	11	23	13	13	8	13	6	5	8	33
PLAGABA	12	20	13	11	9	13	23	13	15	25
PLAGABA	13	32	35	13	23	19	19	11	24	73
PLAGABA	14	19	26	20	9	12	17	29	25	23
PLAGABA	15	17	20	17	18	19	18	22	7	28
TRAGABA	1	24	8	32	10	7	5	28	15	13
TRAGABA	2	29	16	12	7	7	9	8	11	11
TRAGABA	3	10	8	6	8	8	8	6	6	12
TRAGABA	4	23	8	8	8	27	9	6	4	10
TRAGABA	5	17	9	9	9	9	9	6	8	14
TRAGABA	6	30	45	16	6	10	6	9	5	4
TRAGABA	7	34	7	8	8	9	23	6	8	25
TRAGABA	8	33	8	13	11	9	5	6	5	5
TRAGABA	9	32	6	6	13	7	7	6	7	7
TRAGABA	10	12	5	8	7	6	10	8	6	16
TRAGABA	11	31	8	14	18	9	8	10	7	29
TRAGABA	12	24	20	9	7	7	8	12	8	10
TRAGABA	13	22	8	10	8	8	10	10	10	16
TRAGABA	14	9	20	9	7	7	8	12	8	10
TRAGABA	15	12	15	25	6	8	12	18	24	46
TRAGABA	16	28	17	8	8	16	8	30	12	14
FIROGABA	1	21	30	30	30	30	30	30	30	30
FIROGABA	2	32	30	24	9	26	15	30	30	18
FIROGABA	3	19	14	17	7	9	15	13	6	10
FIROGABA	4	35	9	10	9	9	6	7	15	10
FIROGABA	5	23	6	10	6	12	8	6	9	18
FIROGABA	6	33	16	22	5	10	10	8	7	17
FIROGABA	7	22	5	5	7	7	13	11	7	7
FIROGABA	8	25	12	12	10	5	6	6	8	6
FIROGABA	9	22	10	8	9	9	5	7	20	14
FIROGABA	10	11	8	9	12	13	7	7	14	17
FIROGABA	11	18	11	6	15	9	17	14	16	26
FIROGABA	12	22	9	7	7	9	11	7	10	21
FIROGABA	13	24	13	13	11	12	11	12	13	17
FIROGABA	14	11	9	13	9	7	15	6	6	22
FIROGABA	15	17	32	10	9	11	7	9	15	8
FIROGABA	16	22	14	12	10	11	14	12	12	20

**BASE:** pré-operatória; **INDU:** indução anestésica; **INCIS:** incisão cirúrgica; **OD:** secção do ovário direito; **OE:** secção do ovário esquerdo; **COTO:** secção do coto uterino; **CAVIDADE:** execução da sutura da cavidade abdominal; **PELE:** execução de sutura da pele e **ALTA:** interrupção do procedimento anestésico.

**Tabela III:** Valores individuais do período pré e trans-operatório de saturação de oxigênio em hemoglobina (%) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariosterectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	BASE	Saturação de oxigênio em hemoglobina (%)									
			INDU	INCIS	Momentos						PELE	ALTA
					OD	OE	COTO	CAVID				
PLAGABA	1	-	96	98	99	97	96	100	97	98		
PLAGABA	2	-	97	96	92	93	96	95	94	95		
PLAGABA	3	-	98	97	97	97	96	97	97	96		
PLAGABA	4	-	95	99	99	99	99	99	100	97		
PLAGABA	5	-	98	99	96	99	99	98	92	92		
PLAGABA	6	-	95	99	98	96	95	97	96	95		
PLAGABA	7	-	95	99	99	99	99	99	99	95		
PLAGABA	8	-	98	97	97	98	96	96	96	96		
PLAGABA	9	-	100	98	99	100	100	100	100	100		
PLAGABA	10	-	97	98	98	100	100	100	100	100		
PLAGABA	11	-	95	95	95	95	95	93	93	93		
PLAGABA	12	-	97	98	98	98	98	98	97	97		
PLAGABA	13	-	100	100	100	100	100	100	100	100		
PLAGABA	14	-	97	97	97	97	97	97	97	97		
PLAGABA	15	-	97	97	97	97	97	97	97	97		
TRAGABA	1	-	98	99	99	97	96	100	100	99		
TRAGABA	2	-	96	98	96	96	97	96	96	95		
TRAGABA	3	-	98	96	98	97	94	93	93	99		
TRAGABA	4	-	99	100	100	100	100	100	97	99		
TRAGABA	5	-	99	99	99	97	99	99	99	100		
TRAGABA	6	-	96	96	96	96	99	94	87	95		
TRAGABA	7	-	100	100	100	100	100	100	100	100		
TRAGABA	8	-	98	97	97	95	94	96	96	100		
TRAGABA	9	-	100	100	100	100	96	100	100	100		
TRAGABA	10	-	98	96	95	95	95	94	94	95		
TRAGABA	11	-	99	93	96	96	95	96	97	94		
TRAGABA	12	-	97	98	97	97	97	97	93	93		
TRAGABA	13	-	97	97	97	97	97	97	97	95		
TRAGABA	14	-	97	98	97	97	97	97	93	93		
TRAGABA	15	-	98	98	98	98	98	92	98	98		
TRAGABA	16	-	98	93	94	95	94	94	95	95		
FIROGABA	1	-	97	97	100	100	100	100	100	100		
FIROGABA	2	-	97	97	95	97	96	99	97	96		
FIROGABA	3	-	96	96	97	96	97	97	98	97		
FIROGABA	4	-	97	100	98	98	98	98	96	98		
FIROGABA	5	-	96	97	95	95	95	96	97	96		
FIROGABA	6	-	100	100	100	98	98	98	98	96		
FIROGABA	7	-	100	100	100	100	100	100	100	100		
FIROGABA	8	-	98	97	98	95	96	96	93	100		
FIROGABA	9	-	97	100	100	100	99	99	99	99		
FIROGABA	10	-	98	99	99	99	99	99	99	98		
FIROGABA	11	-	100	100	100	100	100	100	100	100		
FIROGABA	12	-	98	98	98	98	98	99	99	100		
FIROGABA	13	-	99	99	99	98	98	99	98	98		
FIROGABA	14	-	97	97	97	97	97	97	97	96		
FIROGABA	15	-	98	98	98	98	98	98	98	98		
FIROGABA	16	-	98	98	99	98	98	98	98	99		

**BASE:** pré-operatória; **INDU:** indução anestésica; **INCIS:** incisão cirúrgica; **OD:** secção do ovário direito; **OE:** secção do ovário esquerdo; **COTO:** secção do coto uterino; **CAVIDADE:** execução da sutura da cavidade abdominal; **PELE:** execução de sutura da pele e **ALTA:** interrupção do procedimento anestésico.

**Tabela IV:** Valores individuais do período pré e trans-operatório de pressão arterial média (milímetros de mercúrio) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	Pressão arterial média (milímetros de mercúrio)								
		BASE	INDU	INCIS	Momentos					
					OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	1	132	86	57	89	93	74	77	77	63
PLAGABA	2	91	70	55	107	68	60	124	103	103
PLAGABA	3	112	67	59	81	73	100	76	92	114
PLAGABA	4	112	64	69	80	83	77	83	76	104
PLAGABA	5	96	58	41	77	73	60	70	72	68
PLAGABA	6	95	46	45	97	83	75	52	76	81
PLAGABA	7	103	51	52	56	56	57	56	69	94
PLAGABA	8	117	88	57	100	95	86	84	86	106
PLAGABA	9	81	72	61	68	98	109	101	119	120
PLAGABA	10	97	83	98	68	90	86	84	81	117
PLAGABA	11	111	74	68	116	135	92	87	81	137
PLAGABA	12	102	75	57	86	82	78	80	82	97
PLAGABA	13	109	40	64	102	101	95	110	123	119
PLAGABA	14	104	50	58	68	97	81	80	113	105
PLAGABA	15	93	103	54	59	76	63	83	82	130
TRAGABA	1	104	73	77	93	80	74	61	62	70
TRAGABA	2	105	61	63	60	70	83	62	69	63
TRAGABA	3	116	60	73	88	101	112	85	88	125
TRAGABA	4	120	59	62	85	82	74	77	97	105
TRAGABA	5	99	37	51	90	94	86	54	59	111
TRAGABA	6	105	44	52	120	123	87	77	71	80
TRAGABA	7	99	94	68	137	115	164	83	117	130
TRAGABA	8	88	55	55	67	87	101	87	65	78
TRAGABA	9	103	95	49	82	79	50	42	59	123
TRAGABA	10	99	51	61	84	88	85	64	76	102
TRAGABA	11	105	78	67	114	90	88	75	104	111
TRAGABA	12	125	59	59	76	79	67	60	57	83
TRAGABA	13	122	101	81	119	148	135	111	114	127
TRAGABA	14	125	59	59	76	79	67	60	57	83
TRAGABA	15	112	77	67	96	90	77	84	96	116
TRAGABA	16	93	89	62	117	72	122	90	116	96
FIROGABA	1	124	92	53	79	77	69	54	49	81
FIROGABA	2	76	77	52	74	85	80	60	83	72
FIROGABA	3	106	69	67	65	73	44	40	55	57
FIROGABA	4	127	56	46	74	88	86	93	90	116
FIROGABA	5	90	81	52	77	136	94	72	84	92
FIROGABA	6	92	91	73	123	98	93	83	89	96
FIROGABA	7	116	48	80	138	130	102	93	101	133
FIROGABA	8	93	52	44	83	90	81	66	79	104
FIROGABA	9	113	59	58	71	72	85	84	110	100
FIROGABA	10	85	76	67	117	116	111	90	85	122
FIROGABA	11	93	101	68	98	97	99	92	95	106
FIROGABA	12	125	82	50	86	91	86	66	83	104
FIROGABA	13	104	72	59	88	94	83	72	82	95
FIROGABA	14	111	100	92	130	126	119	126	111	108
FIROGABA	15	134	81	66	97	81	100	62	98	92
FIROGABA	16	132	70	59	80	73	75	57	69	63

**BASE:** pré-operatória; **INDU:** indução anestésica; **INCIS:** incisão cirúrgica; **OD:** secção do ovário direito; **OE:** secção do ovário esquerdo; **COTO:** secção do coto uterino; **CAVIDADE:** execução da sutura da cavidade abdominal; **PELE:** execução de sutura da pele e **ALTA:** interrupção do procedimento anestésico.

**Tabela V:** Valores individuais do período pré e trans-operatório de pressão arterial sistólica (milímetros de mercúrio) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	Pressão arterial sistólica (milímetros de mercúrio)									
		BASE	INDU	INCIS	OD	Momentos			CAVID	PELE	ALTA
						OE	COTO	CAVID			
PLAGABA	1	174	128	83	111	115	113	111	96	109	
PLAGABA	2	149	99	96	128	110	92	140	149	151	
PLAGABA	3	152	111	91	107	109	112	86	114	135	
PLAGABA	4	142	102	106	125	128	123	109	119	139	
PLAGABA	5	133	91	77	91	105	119	96	117	93	
PLAGABA	6	130	71	71	123	111	106	74	87	98	
PLAGABA	7	148	70	84	86	103	96	102	93	119	
PLAGABA	8	187	144	81	122	133	112	112	133	134	
PLAGABA	9	131	99	81	122	116	119	111	139	153	
PLAGABA	10	126	107	116	122	104	112	112	120	153	
PLAGABA	11	198	121	112	140	153	138	116	114	163	
PLAGABA	12	150	97	87	102	112	100	95	113	127	
PLAGABA	13	133	87	98	118	116	117	136	130	135	
PLAGABA	14	136	92	82	120	131	110	115	133	128	
PLAGABA	15	125	133	81	98	108	103	106	103	137	
TRAGABA	1	139	115	102	108	97	91	89	75	96	
TRAGABA	2	155	84	85	110	114	122	81	84	95	
TRAGABA	3	156	85	96	114	124	137	107	108	134	
TRAGABA	4	164	83	85	108	104	112	105	117	135	
TRAGABA	5	153	56	63	112	118	107	78	80	122	
TRAGABA	6	154	54	67	149	144	124	105	104	100	
TRAGABA	7	156	126	109	157	163	189	137	148	161	
TRAGABA	8	128	79	78	93	112	114	124	102	102	
TRAGABA	9	176	124	97	98	95	70	73	91	157	
TRAGABA	10	137	40	92	108	108	110	90	107	120	
TRAGABA	11	190	109	87	130	119	116	106	124	132	
TRAGABA	12	164	90	95	111	104	99	82	85	107	
TRAGABA	13	178	131	136	155	175	159	137	152	149	
TRAGABA	14	164	90	95	111	104	99	82	85	107	
TRAGABA	15	160	112	80	116	104	104	115	132	147	
TRAGABA	16	144	124	90	134	102	131	116	136	141	
FIROGABA	1	182	109	93	112	94	97	102	91	109	
FIROGABA	2	122	100	73	87	104	98	89	118	97	
FIROGABA	3	170	104	130	94	130	86	82	82	92	
FIROGABA	4	185	82	75	86	103	96	117	123	147	
FIROGABA	5	128	98	72	99	166	126	99	104	117	
FIROGABA	6	141	120	96	157	128	111	104	143	141	
FIROGABA	7	150	83	101	157	143	121	119	123	161	
FIROGABA	8	116	86	72	102	114	97	93	109	124	
FIROGABA	9	166	78	90	100	102	103	105	136	28	
FIROGABA	10	127	96	101	139	144	142	120	135	147	
FIROGABA	11	121	147	110	127	131	135	121	123	139	
FIROGABA	12	164	123	70	93	105	102	77	103	127	
FIROGABA	13	147	100	91	110	120	107	101	116	116	
FIROGABA	14	158	109	116	169	162	143	158	139	140	
FIROGABA	15	223	134	95	134	116	131	125	124	117	
FIROGABA	16	174	99	91	125	105	106	77	93	112	

BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCIS: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

**Tabela VI:** Valores individuais do período pré e trans-operatório de pressão arterial diastólica (milímetros de mercúrio) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariohisterectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	Pressão arterial diastólica (milímetros de mercúrio)								
		BASE	INDU	INCIS	Momentos					
					OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	1	112	68	44	75	79	91	92	68	78
PLAGABA	2	64	47	39	87	63	50	93	80	82
PLAGABA	3	89	50	41	65	89	94	60	82	99
PLAGABA	4	87	46	46	63	59	50	55	57	86
PLAGABA	5	79	42	30	70	56	78	52	58	57
PLAGABA	6	73	32	45	76	65	55	37	55	39
PLAGABA	7	81	38	32	45	57	44	44	54	71
PLAGABA	8	87	62	44	87	71	75	68	67	78
PLAGABA	9	65	48	51	78	86	85	81	104	111
PLAGABA	10	80	62	66	78	74	75	68	65	102
PLAGABA	11	73	60	44	92	116	73	69	59	107
PLAGABA	12	79	57	42	64	70	60	58	66	80
PLAGABA	13	97	56	49	76	80	77	91	97	100
PLAGABA	14	88	38	39	49	70	53	56	78	87
PLAGABA	15	78	89	37	43	53	43	70	64	107
TRAGABA	1	88	56	56	79	63	61	50	49	58
TRAGABA	2	80	44	51	82	60	59	50	50	50
TRAGABA	3	89	45	53	72	87	89	73	72	98
TRAGABA	4	164	42	49	77	59	52	57	77	88
TRAGABA	5	72	28	112	62	72	69	45	46	95
TRAGABA	6	84	38	44	101	98	75	64	52	71
TRAGABA	7	71	65	51	111	96	120	60	97	100
TRAGABA	8	69	38	39	45	76	77	37	50	64
TRAGABA	9	67	67	65	57	58	40	33	47	103
TRAGABA	10	80	41	42	69	78	73	55	63	84
TRAGABA	11	63	57	48	84	71	59	53	82	91
TRAGABA	12	99	42	43	53	59	48	43	44	62
TRAGABA	13	100	79	63	97	131	111	94	86	114
TRAGABA	14	99	42	43	53	59	48	43	44	62
TRAGABA	15	82	49	54	66	65	97	56	81	93
TRAGABA	16	74	76	49	87	61	96	61	98	69
FIROGABA	1	96	65	39	57	64	49	41	41	62
FIROGABA	2	53	56	39	56	69	59	43	66	51
FIROGABA	3	77	49	46	49	67	61	36	38	41
FIROGABA	4	99	42	35	56	78	76	79	75	93
FIROGABA	5	65	59	36	63	97	71	53	61	69
FIROGABA	6	72	64	54	92	79	72	72	63	69
FIROGABA	7	79	32	68	92	122	91	70	88	104
FIROGABA	8	81	40	32	69	70	61	47	58	91
FIROGABA	9	94	44	45	53	61	67	65	95	86
FIROGABA	10	60	70	51	103	98	98	80	101	107
FIROGABA	11	73	82	50	79	70	77	75	76	87
FIROGABA	12	99	65	34	70	73	70	60	73	83
FIROGABA	13	78	54	44	68	77	69	59	71	75
FIROGABA	14	88	87	78	110	96	100	97	92	86
FIROGABA	15	100	59	53	77	58	77	84	74	69
FIROGABA	16	68	39	41	63	56	55	37	54	99

**BASE:** pré-operatória; **INDU:** indução anestésica; **INCIS:** incisão cirúrgica; **OD:** secção do ovário direito; **OE:** secção do ovário esquerdo; **COTO:** secção do coto uterino; **CAVIDADE:** execução da sutura da cavidade abdominal; **PELE:** execução de sutura da pele e **ALTA:** interrupção do procedimento anestésico.



**Tabela VII:** Valores individuais do período trans-operatório de temperatura esofágica (°C) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	BASE	temperatura esofágica (°C)							
			INDU	INCIS	OD	OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	1	-	38,4	38,5	38,4	38,5	38,5	38,4	38,4	38,4
PLAGABA	2	-	37,9	37,2	37,1	37,2	37,1	37,2	37,8	37,8
PLAGABA	3	-	37,7	37,8	37,9	37,8	37,8	37,7	37,6	37,6
PLAGABA	4	-	37,6	37,4	37,4	37,4	37,4	37,3	37,2	37,3
PLAGABA	5	-	38,7	38,6	38,6	38,5	38,5	38,3	38	37,9
PLAGABA	6	-	38,3	38,1	38	37,8	37,7	37,7	37,4	37,5
PLAGABA	7	-	37,9	37,6	37,6	37,4	37,4	37	36,9	36,8
PLAGABA	8	-	37,8	37,6	37,5	37,3	37,3	37,3	37,1	37,1
PLAGABA	9	-	37,2	37,2	37,1	37,1	37,2	37,1	37,1	37
PLAGABA	10	-	37,2	37,5	37,5	37,4	37,4	37,3	37,2	37,1
PLAGABA	11	-	38,7	38,7	38,7	38,7	38,7	38,7	38,7	38,7
PLAGABA	12	-	38	37,9	37,9	37,9	37,8	37,7	37,6	37,6
PLAGABA	13	-	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,5	36,4	36,4
PLAGABA	14	-	37,5	38	37,8	37,8	37,8	37,7	37,6	37,6
PLAGABA	15	-	37	36,5	36,5	36,5	36,5	36,4	36,3	36,2
TRAGABA	1	-	37,8	37,9	37,8	37,7	37,7	37,7	37,6	37,6
TRAGABA	2	-	37,8	37,9	37,8	37,8	37,7	37,5	37,4	37,4
TRAGABA	3	-	37,7	37,7	37,6	37,4	37,1	36,8	36,9	37
TRAGABA	4	-	38,6	38,5	38,4	38,4	38,3	38,2	38,1	38
TRAGABA	5	-	38,2	38,2	38	37,9	37,8	37,6	37,4	37,4
TRAGABA	6	-	38,5	38,4	38,2	38,4	37,9	37,2	36,9	36,9
TRAGABA	7	-	38,5	38,7	38,6	38,6	38,6	38,5	38	38,4
TRAGABA	8	-	37,7	37,7	37,5	37,2	37	36,9	36,6	36,6
TRAGABA	9	-	37,3	37,2	37	37	37	36,9	36,5	36,4
TRAGABA	10	-	37,6	37,6	37,3	37,3	37,2	37	36,8	36,8
TRAGABA	11	-	38	37,8	37,6	37,4	37,3	37,1	37	37
TRAGABA	12	-	37,2	37,2	37,2	37,2	37,2	37	36,8	36,7
TRAGABA	13	-	38,7	38,5	38,4	38,4	38,1	38,1	38	38
TRAGABA	14	-	37,2	37,2	37,2	37,2	37,2	37	36,8	36,7
TRAGABA	15	-	37,8	37,8	37,8	37,8	37,8	37,8	37,8	37,8
TRAGABA	16	-	37,9	37,7	37,6	37,3	37,1	36,8	36,8	36,6
FIROGABA	1	-	38	37,8	37,9	38	38,1	38,2	38,2	38,1
FIROGABA	2	-	38,5	38,2	38,2	38	38,1	38,1	38,1	38,1
FIROGABA	3	-	37,4	37,5	37,1	36,5	36,8	36,4	36,4	36,4
FIROGABA	4	-	38,2	38,6	38,6	38,5	38,9	38,3	38,2	38,2
FIROGABA	5	-	38,3	38,2	38,2	38,1	38	37,8	37,7	37,7
FIROGABA	6	-	37,3	37,2	37,2	37,1	37	36,7	36,5	36,7
FIROGABA	7	-	37,6	37,4	37,4	37,4	37,3	37,2	37,2	37,5
FIROGABA	8	-	38,2	38,3	38,2	38,1	38	37,8	37,6	37,5
FIROGABA	9	-	37,6	37,6	37,6	37,4	37,2	37,1	36,7	36,7
FIROGABA	10	-	37,8	36,2	37	37,2	37,7	34,8	36,6	36,6
FIROGABA	11	-	37,7	37,9	38,8	38,9	38,8	38,6	38,5	38,4
FIROGABA	12	-	37,6	37,4	37,4	37,2	37,1	37	36,7	36,7
FIROGABA	13	-	37,8	37,7	37,7	37,7	37,6	37,4	37,2	37,3
FIROGABA	14	-	37,4	37,4	37,4	37,4	37,3	37,1	37,1	37,1
FIROGABA	15	-	37,8	37,7	37,4	37,3	37,5	37,6	37,6	37,6
FIROGABA	16	-	37,7	37,7	37,4	37,4	37,4	37,6	37,6	37,6

BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCIS: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

**Tabela VIII:** Valores individuais do período trans-operatório de tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (milímetros de mercúrio) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	BASE	INDU	INCIS	OD	Momentos				
						OE	COTO	CAVID	PELE	ALTA
PLAGABA	1	-	33	34	40	34	29	33	34	35
PLAGABA	2	-	35	33	32	34	33	30	43	42
PLAGABA	3	-	38	31	31	32	26	29	32	44
PLAGABA	4	-	33	28	31	26	27	27	29	40
PLAGABA	5	-	33	31	32	29	28	30	32	33
PLAGABA	6	-	32	26	27	28	28	28	27	45
PLAGABA	7	-	26	27	30	29	30	27	26	30
PLAGABA	8	-	32	32	33	34	34	31	31	31
PLAGABA	9	-	30	30	20	21	22	21	26	39
PLAGABA	10	-	37	24	25	22	21	29	36	31
PLAGABA	11	-	28	26	25	24	25	26	25	43
PLAGABA	12	-	32	30	30	30	29	29	32	37
PLAGABA	13	-	15	19	33	33	25	34	31	34
PLAGABA	14	-	30	26	19	43	39	43	42	41
PLAGABA	15	-	14	36	35	35	38	42	47	51
TRAGABA	1	-	48	41	38	46	40	44	43	47
TRAGABA	2	-	30	24	24	22	23	20	20	19
TRAGABA	3	-	43	38	33	37	33	31	34	33
TRAGABA	4	-	33	21	21	27	27	26	26	39
TRAGABA	5	-	21	21	20	20	18	17	16	39
TRAGABA	6	-	41	32	33	24	44	46	47	23
TRAGABA	7	-	36	30	32	34	29	36	35	33
TRAGABA	8	-	35	29	26	35	35	32	28	28
TRAGABA	9	-	29	22	25	24	22	26	23	37
TRAGABA	10	-	36	34	28	30	30	30	35	42
TRAGABA	11	-	34	26	25	27	24	21	21	23
TRAGABA	12	-	35	33	34	33	31	36	34	34
TRAGABA	13	-	32	37	33	31	30	26	27	34
TRAGABA	14	-	33	33	40	31	29	30	34	36
TRAGABA	15	-	37	25	26	29	24	28	23	29
TRAGABA	16	-	23	20	21	25	15	18	25	23
FIROGABA	1	-	36	32	32	34	28	36	35	33
FIROGABA	2	-	26	30	32	27	26	26	23	40
FIROGABA	3	-	35	31	31	34	35	30	34	42
FIROGABA	4	-	36	26	30	28	25	37	41	39
FIROGABA	5	-	33	31	27	37	38	38	37	36
FIROGABA	6	-	36	20	24	25	23	23	25	35
FIROGABA	7	-	35	32	27	37	36	37	43	43
FIROGABA	8	-	31	27	29	29	28	27	29	42
FIROGABA	9	-	32	30	26	33	31	31	24	38
FIROGABA	10	-	32	27	18	37	29	26	21	21
FIROGABA	11	-	35	33	33	30	35	38	31	32
FIROGABA	12	-	30	18	18	15	16	16	21	33
FIROGABA	13	-	34	29	28	30	29	31	31	36
FIROGABA	14	-	34	26	25	27	24	21	21	23
FIROGABA	15	-	39	36	34	40	42	40	26	33
FIROGABA	16	-	31	27	37	38	38	37	36	30

BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCIS: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

**Tabela IX:** Valores individuais do período trans-operatório de concentração de isoflurano (V%) fornecido ao paciente e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratadas no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	concentração de isoflurano (V%)									
		BASE	INDU	INCIS	OD	Momentos			CAVID	PELE	ALTA
						OE	COTO	CAVID			
PLAGABA	1	-	3	2	0	1,5	1	2	2	3	
PLAGABA	2	-	3	2	2	2	2	2	2	3	
PLAGABA	3	-	2	1,5	1,5	1,5	1,5	2	2	2	
PLAGABA	4	-	2	2	2	2	1	1,5	1,5	2	
PLAGABA	5	-	3	2	2	1,5	1,5	1,5	3	3	
PLAGABA	6	-	2	2	2	2	2	2	2	2	
PLAGABA	7	-	3	0	1	1	1,25	1,25	1,25	3	
PLAGABA	8	-	3	3	2	2	2	2	2	3	
PLAGABA	9	-	3	3	2	2	2	2	2	3	
PLAGABA	10	-	3	3	2	2	2	1	1	3	
PLAGABA	11	-	3	3	3	3	1,5	1,5	1,5	3	
PLAGABA	12	-	2,5	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1	2,5	
PLAGABA	13	-	2	2	2	1,5	1,5	3	3	2	
PLAGABA	14	-	2	1	1	1	1	1,5	1,5	2	
PLAGABA	15	-	2,5	2,5	2,5	1,5	1	1,5	1,5	2,5	
TRAGABA	1	-	3	2	2	2	2	2	2	3	
TRAGABA	2	-	2	2	1	1	1	1,5	1,5	2	
TRAGABA	3	-	2	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	2	
TRAGABA	4	-	2	2	2	2	2	2	2	2	
TRAGABA	5	-	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0	1,5	
TRAGABA	6	-	3,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2	3,5	
TRAGABA	7	-	3	1,5	2	2,5	2,5	1,5	2	3	
TRAGABA	8	-	2	2	2	2	2	2	2	2	
TRAGABA	9	-	2	2	2	2	2	1,5	1,5	2	
TRAGABA	10	-	2	2	1,25	1,75	1,5	1,5	1,5	2	
TRAGABA	11	-	2,5	2,5	3	3	2	2	2	2,5	
TRAGABA	12	-	2	2	2	2	2	2	2	2	
TRAGABA	13	-	2	2	2	2	2	2	2	2	
TRAGABA	14	-	2	2	2	2	2	2	2	2	
TRAGABA	15	-	2	2	2	1,5	1,5	1	1	2	
TRAGABA	16	-	2	2	2	1,5	1,5	1,5	1,5	2	
FIROGABA	1	-	3	3	2	2	2	2	1	2	
FIROGABA	2	-	3	3	3	3	3	3	3	3	
FIROGABA	3	-	2	2	0	0	2	1,5	1,5	2	
FIROGABA	4	-	3	2	1,5	1,5	0,75	1,5	2	3	
FIROGABA	5	-	2	2	1,5	2	2	2	2	2	
FIROGABA	6	-	2	3,5	2	2	2	2	1	2	
FIROGABA	7	-	3	2	1,5	1	1	1	3	3	
FIROGABA	8	-	3	3	2	1,5	1,25	1,25	1	3	
FIROGABA	9	-	3	2	2	2	2	2	4	3	
FIROGABA	10	-	2	2,5	2	2,5	2,5	2,5	2,5	2	
FIROGABA	11	-	3	3	2	2	2	2	2	3	
FIROGABA	12	-	3	4	3	2	1	0,75	3	3	
FIROGABA	13	-	2,5	2,5	2	1,5	1,5	1	2	2,5	
FIROGABA	14	-	3	4	4	4	4	3	2,5	3	
FIROGABA	15	-	2	3	2	2	2	2	2	2	
FIROGABA	16	-	2	1,5	1	1	1	3	1	2	

BASE: pré-operatória; INDU: indução anestésica; INCIS: incisão cirúrgica; OD: secção do ovário direito; OE: secção do ovário esquerdo; COTO: secção do coto uterino; CAVIDADE: execução da sutura da cavidade abdominal; PELE: execução de sutura da pele e ALTA: interrupção do procedimento anestésico.

**Tabela X:** Valores individuais do período pré e pós-operatório de frequência cardíaca (batimentos por minuto) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	BASE	frequência cardíaca (batimentos por minuto)								
			30	60	120	Momentos					
						180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	1	132	143	132	132	126	133	133	141	135	129
PLAGABA	2	118	154	152	135	129	84	113	95	118	85
PLAGABA	3	140	133	129	145	115	84	84	115	133	128
PLAGABA	4	111	148	133	144	133	134	140	140	111	121
PLAGABA	5	148	136	177	152	148	104	136	121	123	136
PLAGABA	6	118	133	166	118	118	126	102	115	110	108
PLAGABA	7	98	138	152	91	83	108	95	79	76	70
PLAGABA	8	113	91	115	106	106	108	98	100	67	106
PLAGABA	9	111	125	106	115	118	106	123	129	85	85
PLAGABA	10	144	84	136	148	129	129	113	106	152	140
PLAGABA	11	152	144	126	106	128	98	108	123	81	84
PLAGABA	12	127	131	137	124	117	117	115	119	114	111
PLAGABA	13	67	115	115	104	61	56	61	51	90	111
PLAGABA	14	126	133	148	148	144	148	128	140	144	161
PLAGABA	15	161	98	90	78	80	61	68	56	67	121
TRAGABA	1	95	126	106	98	83	74	68	79	72	83
TRAGABA	2	96	122	64	69	133	148	118	106	61	115
TRAGABA	3	126	126	111	62	64	68	57	65	64	64
TRAGABA	4	129	129	126	126	140	126	69	121	58	100
TRAGABA	5	102	140	126	123	123	123	133	118	123	89
TRAGABA	6	108	140	69	58	146	64	72	71	102	72
TRAGABA	7	133	144	148	161	111	152	144	140	111	108
TRAGABA	8	118	156	90	70	65	69	81	66	76	129
TRAGABA	9	85	183	81	90	102	64	84	90	113	152
TRAGABA	10	118	136	136	136	136	118	131	131	131	140
TRAGABA	11	118	144	115	128	106	84	85	95	100	115
TRAGABA	12	125	148	148	190	111	98	100	106	100	121
TRAGABA	13	111	115	108	140	123	111	118	113	102	108
TRAGABA	14	182	182	179	171	156	104	126	152	128	121
TRAGABA	15	118	118	91	106	72	91	106	103	81	99
TRAGABA	16	113	171	140	108	106	62	91	85	95	140
FIROGABA	1	101	172	81	99	102	63	84	90	113	144
FIROGABA	2	129	161	140	140	101	111	121	129	123	131
FIROGABA	3	80	84	68	96	129	156	57	118	90	111
FIROGABA	4	152	177	152	129	84	91	75	75	93	112
FIROGABA	5	125	166	144	129	113	93	100	106	100	123
FIROGABA	6	97	166	171	104	104	118	108	133	108	83
FIROGABA	7	91	118	93	121	72	69	65	96	136	136
FIROGABA	8	115	156	111	118	144	87	84	85	118	115
FIROGABA	9	132	140	140	176	111	144	113	80	113	123
FIROGABA	10	96	161	177	98	148	148	102	126	102	108
FIROGABA	11	102	136	136	123	115	123	96	97	133	121
FIROGABA	12	89	126	136	144	78	92	88	84	77	85
FIROGABA	13	111	150	132	126	109	113	95	103	110	115
FIROGABA	14	150	190	171	148	152	115	102	104	126	85
FIROGABA	15	91	129	121	98	100	104	77	85	85	96
FIROGABA	16	116	129	99	102	103	104	110	113	112	134

**BASE:** pré-operatória; **30:** avaliação trinta minutos, **60:** avaliação uma hora; **120:** avaliação duas horas; **180:** avaliação três horas; **240:** avaliação quatro horas; **360:** avaliação seis horas; **480:** avaliação oito horas; **720:** avaliação doze horas; **1440:** avaliação vinte e quatro horas.

**Tabela XI:** Valores individuais do período pré e pós-operatório de pressão arterial sistólica (milímetros de mercúrio) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariohisterec-tomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gaba-pentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

GRUPO	ANIMAL	BASE	pressão arterial sistólica (milímetros de mercúrio)								
			30	60	120	Momentos					1440
						180	240	360	480	720	
PLAGABA	1	174	176	180	172	180	182	131	147	143	147
PLAGABA	2	149	164	167	175	167	144	172	142	178	132
PLAGABA	3	152	168	166	172	169	169	143	178	155	167
PLAGABA	4	142	160	164	171	177	163	193	163	211	180
PLAGABA	5	133	139	176	144	154	179	177	179	158	141
PLAGABA	6	130	155	165	122	135	170	172	143	155	156
PLAGABA	7	148	158	135	136	156	111	132	145	144	115
PLAGABA	8	187	198	189	183	155	185	170	175	170	186
PLAGABA	9	131	167	153	175	171	163	179	159	156	156
PLAGABA	10	126	175	167	134	146	146	128	150	157	159
PLAGABA	11	198	195	189	183	188	154	161	170	163	123
PLAGABA	12	150	167	165	158	162	162	156	156	160	153
PLAGABA	13	133	175	175	164	132	123	132	137	171	176
PLAGABA	14	136	189	180	177	182	185	175	185	179	175
PLAGABA	15	125	198	143	187	147	168	146	153	159	188
TRAGABA	1	139	146	155	155	144	155	155	148	154	135
TRAGABA	2	155	154	161	142	128	191	171	163	139	182
TRAGABA	3	156	172	202	174	163	181	172	189	161	165
TRAGABA	4	164	169	182	182	176	161	161	191	176	165
TRAGABA	5	153	165	171	186	186	189	166	175	228	175
TRAGABA	6	154	233	169	167	155	160	157	160	163	188
TRAGABA	7	156	186	172	200	174	220	165	164	161	160
TRAGABA	8	128	171	161	146	128	117	102	122	146	128
TRAGABA	9	176	167	179	141	168	171	127	125	132	136
TRAGABA	10	137	144	144	144	144	161	120	120	120	153
TRAGABA	11	190	184	182	179	178	166	159	169	188	144
TRAGABA	12	164	176	176	131	170	160	146	158	125	159
TRAGABA	13	178	179	198	179	185	191	189	191	165	191
TRAGABA	14	128	124	159	142	155	176	133	139	156	147
TRAGABA	15	160	201	172	190	171	181	168	157	181	175
TRAGABA	16	144	122	194	175	165	167	176	165	172	175
FIROGABA	1	182	165	173	186	189	189	165	175	167	170
FIROGABA	2	122	167	154	180	182	137	146	145	133	126
FIROGABA	3	170	134	159	168	175	152	161	146	121	181
FIROGABA	4	185	175	197	167	144	125	181	181	137	126
FIROGABA	5	128	174	172	163	169	145	139	156	139	147
FIROGABA	6	141	168	153	179	165	154	142	138	142	148
FIROGABA	7	150	180	189	155	171	152	160	153	119	127
FIROGABA	8	116	156	169	170	123	144	159	150	124	166
FIROGABA	9	166	177	176	164	156	185	177	186	177	147
FIROGABA	10	127	148	179	183	177	177	153	179	103	132
FIROGABA	11	121	181	175	175	169	171	153	159	157	149
FIROGABA	12	164	130	159	178	170	147	138	150	144	156
FIROGABA	13	147	164	169	177	169	163	156	159	146	150
FIROGABA	14	158	189	170	182	165	160	163	155	164	150
FIROGABA	15	223	164	162	179	185	178	153	165	165	171
FIROGABA	16	174	167	159	167	169	154	165	150	177	132

**BASE:** pré-operatória; **30:** avaliação trinta minutos, **60:** avaliação uma hora; **120:** avaliação duas horas; **180:** avaliação três horas; **240:** avaliação quatro horas; **360:** avaliação seis horas; **480:** avaliação oito horas; **720:** avaliação doze horas; **1440:** avaliação vinte e quatro horas.

**Tabela XII:** Valores individuais do período pré e pós-operatório de pressão arterial diastólica (milímetros de mercúrio) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

pressão arterial diastólica (milímetros de mercúrio)											
GRUPO	ANIMAL	BASE	<u>Momentos</u>								
			30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	1	112	102	104	107	107	79	67	58	78	79
PLAGABA	2	64	106	105	89	99	86	75	89	75	48
PLAGABA	3	89	99	104	98	92	89	90	101	101	104
PLAGABA	4	87	104	130	105	104	107	112	107	123	122
PLAGABA	5	79	101	80	89	107	88	74	92	90	39
PLAGABA	6	73	66	81	71	70	80	62	75	72	85
PLAGABA	7	81	126	79	89	73	82	78	89	86	70
PLAGABA	8	87	123	119	105	87	109	131	103	96	106
PLAGABA	9	65	99	88	76	61	103	90	87	73	73
PLAGABA	10	80	117	98	95	95	95	94	100	81	89
PLAGABA	11	73	118	124	111	98	98	87	95	79	60
PLAGABA	12	79	104	98	92	91	88	85	88	85	79
PLAGABA	13	97	99	99	95	67	49	67	71	68	111
PLAGABA	14	88	134	98	102	100	124	112	108	85	109
PLAGABA	15	78	144	85	122	106	109	93	84	107	135
TRAGABA	1	88	98	87	94	96	105	82	92	95	82
TRAGABA	2	80	99	79	81	77	108	61	103	83	55
TRAGABA	3	89	98	90	94	107	99	69	72	94	95
TRAGABA	4	104	108	99	99	117	113	102	90	109	95
TRAGABA	5	72	90	89	92	102	91	81	99	105	99
TRAGABA	6	84	122	108	110	78	90	92	84	89	78
TRAGABA	7	71	106	103	104	104	91	116	83	96	96
TRAGABA	8	69	106	106	75	65	73	68	65	75	65
TRAGABA	9	67	114	117	89	126	109	70	76	71	92
TRAGABA	10	80	90	90	90	90	80	86	86	86	85
TRAGABA	11	63	101	107	107	118	158	67	80	75	95
TRAGABA	12	99	90	90	95	110	101	84	72	87	85
TRAGABA	13	100	96	102	104	97	89	121	80	105	120
TRAGABA	14	79	87	91	98	93	91	95	76	83	92
TRAGABA	15	82	121	76	99	92	77	109	90	86	69
TRAGABA	16	74	60	134	133	104	89	81	75	87	69
FIROGABA	1	96	88	89	90	102	103	81	97	95	96
FIROGABA	2	53	95	105	114	104	88	93	94	79	79
FIROGABA	3	77	85	78	108	95	92	106	54	78	106
FIROGABA	4	99	107	79	99	86	84	77	77	80	79
FIROGABA	5	65	91	96	103	98	80	86	89	86	78
FIROGABA	6	72	97	84	80	85	84	82	74	78	79
FIROGABA	7	79	100	89	88	79	86	89	81	80	81
FIROGABA	8	81	83	96	88	89	81	72	89	87	87
FIROGABA	9	94	96	96	102	104	95	95	52	95	78
FIROGABA	10	60	109	99	96	92	92	90	90	71	76
FIROGABA	11	73	80	106	96	92	109	97	105	109	73
FIROGABA	12	99	99	80	95	102	92	90	87	91	89
FIROGABA	13	79	95	94	98	100	91	90	82	87	84
FIROGABA	14	88	103	99	89	89	93	97	89	81	89
FIROGABA	15	100	125	118	113	113	89	98	75	75	109
FIROGABA	16	68	95	78	99	98	84	116	89	95	76

**BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.**

**Tabela XIII:** Valores individuais do período pré e pós-operatório de pressão arterial média (milímetros de mercúrio) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos à ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

			pressão arterial média (milímetros de mercúrio)								
GRUPO	ANIMAL	BASE	<u>Momentos</u>								
			30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	1	132	128	122	126	127	111	88	87	101	107
PLAGABA	2	91	123	131	126	133	115	119	102	108	79
PLAGABA	3	112	123	129	130	123	115	104	126	123	127
PLAGABA	4	112	126	101	126	126	126	139	126	154	151
PLAGABA	5	96	110	102	105	120	125	108	129	112	71
PLAGABA	6	95	95	109	93	88	107	99	105	91	104
PLAGABA	7	103	139	96	106	99	92	107	107	101	85
PLAGABA	8	117	118	136	131	109	138	144	127	120	144
PLAGABA	9	81	120	107	102	99	130	122	107	97	97
PLAGABA	10	97	132	121	109	113	113	107	116	103	112
PLAGABA	11	111	140	147	133	121	118	114	118	107	77
PLAGABA	12	103	127	119	117	117	118	116	118	116	109
PLAGABA	13	109	124	124	117	86	72	86	101	96	140
PLAGABA	14	104	159	123	127	131	139	129	129	124	142
PLAGABA	15	93	163	109	145	120	128	118	102	131	152
TRAGABA	1	104	117	109	124	111	122	106	110	114	100
TRAGABA	2	105	116	102	111	94	148	99	130	100	91
TRAGABA	3	116	122	127	120	125	124	94	112	116	115
TRAGABA	4	120	130	127	121	134	129	122	123	130	115
TRAGABA	5	99	115	114	125	127	121	109	118	146	118
TRAGABA	6	105	159	126	120	103	112	109	104	118	95
TRAGABA	7	99	128	128	126	131	135	131	110	121	124
TRAGABA	8	88	127	131	96	86	87	79	84	96	86
TRAGABA	9	103	132	139	105	140	129	84	92	91	113
TRAGABA	10	99	108	108	108	108	108	97	97	97	104
TRAGABA	11	105	133	129	131	137	94	97	109	108	112
TRAGABA	12	125	114	114	105	125	123	112	106	100	109
TRAGABA	13	122	125	131	127	124	131	136	116	133	142
TRAGABA	14	96	99	116	112	111	116	106	94	103	110
TRAGABA	15	112	143	120	125	118	111	123	121	120	106
TRAGABA	16	93	80	155	147	125	110	81	101	108	106
FIROGABA	1	124	115	117	125	129	121	107	118	119	120
FIROGABA	2	76	119	121	135	124	108	112	106	97	97
FIROGABA	3	106	97	104	123	121	113	126	84	93	127
FIROGABA	4	127	132	118	133	115	97	111	111	96	97
FIROGABA	5	90	118	119	121	120	97	101	110	101	101
FIROGABA	6	92	125	107	113	118	102	102	92	94	98
FIROGABA	7	116	126	122	110	116	104	112	99	91	96
FIROGABA	8	93	106	120	115	100	101	110	109	99	113
FIROGABA	9	113	122	122	122	123	125	122	97	122	101
FIROGABA	10	85	121	130	121	123	123	116	122	83	96
FIROGABA	11	93	124	125	129	117	133	115	122	134	98
FIROGABA	12	125	109	113	127	121	113	104	114	106	111
FIROGABA	13	105	123	120	125	123	114	112	108	107	107
FIROGABA	14	111	137	119	125	114	116	124	109	114	111
FIROGABA	15	134	142	133	129	140	118	111	101	101	130
FIROGABA	16	132	119	104	133	120	102	131	109	122	96

**BASE:** pré-operatória; **30:** avaliação trinta minutos, **60:** avaliação uma hora; **120:** avaliação duas horas; **180:** avaliação três horas; **240:** avaliação quatro horas; **360:** avaliação seis horas; **480:** avaliação oito horas; **720:** avaliação doze horas; **1440:** avaliação vinte e quatro horas.

**Tabela XIV:** Valores individuais do período pré e pós-operatório de pontuação no formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos a ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

Pontuação no formulário curto da ECMD											
GRUPO	ANIMAL	BASE	<u>Momentos</u>								
			30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	1	2	5	5	5	9	5	5	5	8	4
PLAGABA	2	2	4	5	5	7	5	5	5	5	3
PLAGABA	3	1	1	5	12	3	4	3	2	1	2
PLAGABA	4	1	3	4	3	3	5	4	3	3	1
PLAGABA	5	0	5	3	3	2	3	4	1	1	1
PLAGABA	6	1	4	8	5	3	5	5	3	4	2
PLAGABA	7	3	2	3	3	5	7	5	5	5	1
PLAGABA	8	2	3	5	6	5	3	4	3	5	0
PLAGABA	9	0	5	5	4	5	4	3	5	2	1
PLAGABA	10	1	4	5	6	5	5	5	8	5	3
PLAGABA	11	0	2	4	7	5	5	5	5	5	0
PLAGABA	12	0	5	5	5	5	8	5	5	5	2
PLAGABA	13	1	5	5	8	5	9	5	4	8	2
PLAGABA	14	0	2	4	3	2	4	4	3	1	3
PLAGABA	15	2	5	5	8	10	5	4	5	4	2
TRAGABA	1	2	5	5	9	5	5	5	8	4	4
TRAGABA	2	1	4	3	5	9	3	8	3	2	4
TRAGABA	3	0	5	14	3	5	10	4	5	12	2
TRAGABA	4	0	2	3	4	4	4	7	3	3	1
TRAGABA	5	1	4	2	5	1	2	2	2	3	1
TRAGABA	6	2	5	10	4	3	5	8	4	5	1
TRAGABA	7	0	3	5	4	7	5	5	3	3	2
TRAGABA	8	3	12	5	8	5	2	5	5	4	1
TRAGABA	9	1	5	5	5	5	7	5	5	5	2
TRAGABA	10	0	3	3	2	6	5	5	5	4	1
TRAGABA	11	0	5	5	5	8	5	5	6	3	2
TRAGABA	12	1	4	4	5	5	5	5	8	8	2
TRAGABA	13	3	3	3	3	4	3	5	6	5	3
TRAGABA	14	0	5	5	6	5	7	5	4	4	2
TRAGABA	15	0	1	5	2	2	2	1	2	1	1
TRAGABA	16	1	5	5	8	5	5	9	2	2	1
FIROGABA	1	0	5	5	5	3	3	3	1	0	0
FIROGABA	2	0	5	5	2	1	2	2	1	1	1
FIROGABA	3	2	5	3	3	5	3	0	3	3	3
FIROGABA	4	1	4	4	9	3	3	3	3	4	1
FIROGABA	5	0	4	5	4	4	2	2	3	2	1
FIROGABA	6	1	2	2	5	5	5	4	2	1	1
FIROGABA	7	1	3	4	4	2	2	1	2	2	2
FIROGABA	8	1	5	5	2	5	3	4	5	5	1
FIROGABA	9	1	4	4	3	2	1	2	1	0	0
FIROGABA	10	0	5	5	4	3	4	5	2	2	1
FIROGABA	11	0	5	3	3	4	3	1	5	1	2
FIROGABA	12	1	1	3	5	5	5	4	5	3	2
FIROGABA	13	0	5	5	4	5	3	2	3	2	1
FIROGABA	14	0	4	4	5	5	2	3	3	4	2
FIROGABA	15	0	3	1	2	3	3	2	1	1	1
FIROGABA	16	1	3	5	3	5	5	4	2	1	1

**BASE:** pré-operatória; **30:** avaliação trinta minutos, **60:** avaliação uma hora; **120:** avaliação duas horas; **180:** avaliação três horas; **240:** avaliação quatro horas; **360:** avaliação seis horas; **480:** avaliação oito horas; **720:** avaliação doze horas; **1440:** avaliação vinte e quatro horas.



**Tabela XV:** Valores individuais do período pré e pós-operatório de pontuação na Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) e respectivos momentos de avaliação de caninos submetidos a ovariectomia tratados no período pré-operatório com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15), gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

		Pontuação na EAVID									
GRUPO	ANIMAL	BASE	Momentos								
			30	60	120	180	240	360	480	720	1440
PLAGABA	1	5	29	27	29	34	27	29	27	30	18
PLAGABA	2	6	27	28	25	31	26	22	24	15	17
PLAGABA	3	4	15	23	36	25	23	17	20	14	9
PLAGABA	4	5	6	19	23	26	27	25	23	24	11
PLAGABA	5	5	20	22	18	17	21	20	19	15	12
PLAGABA	6	4	24	36	18	22	27	26	22	25	19
PLAGABA	7	6	16	17	23	26	30	23	25	23	13
PLAGABA	8	7	21	27	31	24	20	27	23	28	12
PLAGABA	9	5	18	24	27	29	27	21	26	20	12
PLAGABA	10	7	25	24	30	25	28	27	34	23	14
PLAGABA	11	4	18	24	32	27	24	28	28	28	15
PLAGABA	12	6	28	29	29	28	30	27	28	28	13
PLAGABA	13	5	25	28	31	28	32	26	20	31	14
PLAGABA	14	5	13	14	14	15	14	11	12	9	12
PLAGABA	15	7	26	28	31	36	28	27	27	22	19
TRAGABA	1	6	22	29	33	24	21	22	33	24	17
TRAGABA	2	6	25	26	28	35	25	36	24	24	17
TRAGABA	3	5	25	38	27	29	32	23	21	39	13
TRAGABA	4	6	16	24	23	24	24	31	17	22	11
TRAGABA	5	6	25	22	18	18	14	17	21	22	10
TRAGABA	6	7	28	32	26	24	29	34	27	22	11
TRAGABA	7	5	24	26	26	31	16	17	18	20	12
TRAGABA	8	5	33	29	34	23	27	28	22	24	14
TRAGABA	9	6	28	29	29	28	30	27	28	28	11
TRAGABA	10	5	24	23	21	31	27	25	28	25	11
TRAGABA	11	5	28	29	29	35	22	22	33	21	13
TRAGABA	12	5	20	25	27	23	27	25	33	32	12
TRAGABA	13	5	22	22	22	23	24	26	31	28	13
TRAGABA	14	6	21	25	31	23	33	27	20	21	14
TRAGABA	15	5	14	25	20	22	20	22	21	21	8
TRAGABA	16	6	25	22	33	24	25	31	23	23	12
FIROGABA	1	6	22	27	27	21	20	22	23	20	14
FIROGABA	2	4	25	24	20	11	11	12	12	10	6
FIROGABA	3	6	25	20	22	27	19	16	12	18	10
FIROGABA	4	7	22	28	42	27	19	18	16	16	13
FIROGABA	5	5	24	29	23	20	24	17	19	17	14
FIROGABA	6	5	24	24	27	28	29	23	20	8	10
FIROGABA	7	6	18	20	20	18	16	14	13	18	13
FIROGABA	8	5	24	28	27	22	22	20	23	22	9
FIROGABA	9	5	25	29	27	16	20	14	11	8	7
FIROGABA	10	6	27	28	27	22	20	25	20	22	11
FIROGABA	11	5	28	19	23	25	25	12	22	16	8
FIROGABA	12	5	18	24	26	19	26	18	21	24	18
FIROGABA	13	7	26	27	24	25	25	18	19	18	15
FIROGABA	14	6	21	25	28	25	20	13	22	20	17
FIROGABA	15	6	18	16	22	24	23	20	15	16	9
FIROGABA	16	5	20	29	21	28	25	20	11	10	11

**BASE: pré-operatória; 30: avaliação trinta minutos, 60: avaliação uma hora; 120: avaliação duas horas; 180: avaliação três horas; 240: avaliação quatro horas; 360: avaliação seis horas; 480: avaliação oito horas; 720: avaliação doze horas; 1440: avaliação vinte e quatro horas.**

**Tabela XVI:** Número de animais (nº) e representatividade em porcentagem (%) em cada pontuação da categoria vocalização do formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) nos dez momentos de avaliação período perioperatório (ovariohisterectomia), de cadelas tratadas com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15) ou gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

TEMPO	PONTUAÇÃO	Nº e % de animais na pontuação da categoria vocalização da ECMD					
		PLAGABA		GRUPO TRAGABA		FIROGABA	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>30</b>	(0)	14	93	14	88	15	94
	(1)	1	7	2	13	1	6
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
<b>60</b>	(0)	14	93	14	88	15	94
	(1)	1	7	2	13	1	6
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
<b>120</b>	(0)	14	93	14	88	16	100
	(1)	1	7	2	13	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
<b>180</b>	(0)	14	93	15	94	16	100
	(1)	1	7	1	6	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
<b>240</b>	(0)	14	93	13	81	16	100
	(1)	1	7	3	19	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
<b>360</b>	(0)	14	93	13	81	16	100
	(1)	1	7	3	19	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
<b>480</b>	(0)	15	100	15	94	16	100
	(1)	0	0	1	6	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
<b>720</b>	(0)	14	93	14	88	16	100
	(1)	1	7	2	13	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
<b>1440</b>	(0)	14	93	15	94	16	100
	(1)	1	7	1	6	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
<b>PRÉ</b>	(0)	14	93	15	94	16	100
	(1)	1	7	1	6	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0

PONTUAÇÃO: (0) QUIETO E/OU CALMO; (1) CHORAMINGANDO E/OU CHORANDO; (2) GRUNINDO E/OU GEMENDO; (3) GRITANDO

**Tabela XVII:** Número de animais (n<sup>o</sup>) e representatividade em porcentagem (%) em cada pontuação da categoria atenção à ferida cirúrgica do formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) nos dez momentos de avaliação período perioperatório (ovariohisterectomia), de cadelas tratadas com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15) ou gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

TEMPO	PONTUAÇÃO	N <sup>o</sup> e % de animais na pontuação da categoria atenção à ferida cirúrgica da ECMD					
		PLAGABA		TRAGABA		FIROGABA	
		N <sup>o</sup>	%	N <sup>o</sup>	%	N <sup>o</sup>	%
<b>30</b>	(0)	12	80	5	25	7	44
	(1)	3	20	11	63	7	44
	(2)	0	0	0	0	2	13
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>60</b>	(0)	10	67	7	38	8	50
	(1)	5	33	7	44	6	38
	(2)	0	0	2	6	2	13
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>120</b>	(0)	6	40	7	44	7	44
	(1)	8	53	8	44	7	44
	(2)	1	7	1	0	2	13
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>180</b>	(0)	10	67	9	56	10	63
	(1)	5	33	5	25	6	38
	(2)	0	0	2	6	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>240</b>	(0)	10	67	9	56	9	56
	(1)	4	27	5	25	7	44
	(2)	1	7	2	6	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>360</b>	(0)	9	60	12	75	10	63
	(1)	6	40	2	6	4	25
	(2)	0	0	2	6	2	13
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>480</b>	(0)	9	60	11	63	12	75
	(1)	5	33	4	25	2	13
	(2)	1	7	1	0	2	13
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>720</b>	(0)	10	67	11	69	10	63
	(1)	3	20	4	13	1	6
	(2)	2	13	1	6	5	31
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>1440</b>	(0)	12	80	13	75	16	100
	(1)	3	20	2	6	0	0
	(2)	0	0	1	6	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>PRÉ</b>	(0)	15	100	16	88	16	100
	(1)	0	0	0	0	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0

Pontuação: ( 0 ) Ignorando a ferida/área dolorida; ( 1 ) Olhando a ferida/área dolorida; ( 2 ) Lambendo a ferida/área dolorida; ( 3 ) Esfregando a ferida/área dolorida; ( 4 ) Mordendo a ferida/área dolorida

**Tabela XVIII:** Número de animais (nº) e representatividade em porcentagem (%) em cada pontuação da categoria mobilidade do formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) nos dez momentos de avaliação período perioperatório (ovariohisterectomia), de cadelas tratadas com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15) ou gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

TEMPO	PONTUAÇÃO	Nº e % de animais na pontuação da categoria mobilidade da ECMD					
		GRUPO					
		PLAGABA		TRAGABA		FIROGABA	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
<b>30</b>	(0)	8	53	7	44	11	69
	(1)	0	0	3	19	1	6
	(2)	6	40	5	31	4	25
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	1	7	1	6	0	0
<b>60</b>	(0)	6	40	7	44	9	56
	(1)	3	20	2	13	1	6
	(2)	5	33	6	38	6	38
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	1	7	1	6	0	0
<b>120</b>	(0)	9	60	10	63	9	56
	(1)	0	0	3	19	2	13
	(2)	5	33	3	19	5	31
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	1	7	0	0	0	0
<b>180</b>	(0)	6	40	8	50	12	75
	(1)	0	0	2	13	0	0
	(2)	8	53	5	31	4	25
	(3)	1	7	0	0	0	0
	(4)	0	0	1	6	0	0
<b>240</b>	(0)	8	53	9	56	13	81
	(1)	0	0	2	13	1	6
	(2)	6	40	3	19	2	13
	(3)	1	7	0	0	0	0
	(4)	0	0	2	13	0	0
<b>360</b>	(0)	11	73	6	38	14	88
	(1)	0	0	2	13	2	13
	(2)	4	27	8	50	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>480</b>	(0)	10	67	11	69	14	88
	(1)	1	7	0	0	1	6
	(2)	4	27	5	31	1	6
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>720</b>	(0)	11	73	11	69	16	100
	(1)	1	7	0	0	0	0
	(2)	3	20	4	25	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	1	6	0	0
<b>1440</b>	(0)	14	93	15	94	16	100
	(1)	0	0	0	0	0	0
	(2)	1	7	1	6	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>PRÉ</b>	(0)	15	100	16	100	16	100
	(1)	0	0	0	0	0	0
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0

Pontuação: ( 0 ) Normalmente ; ( 1 ) Mancando; ( 2 ) Lentamente e/ou relutante; ( 3 ) Forma endurecida; ( 4 ) Ele se recusa a mover

**Tabela XIX:** Número de animais (nº) e representatividade em porcentagem (%) em cada pontuação da categoria resposta à palpação da ferida cirúrgica do formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) nos dez momentos de avaliação período perioperatório (ovariohisterectomia), de cadelas tratadas com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15) ou gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

TEMPO	PONTUAÇÃO	Nº e % de animais na pontuação da categoria resposta à ferida da ECMD					
		GRUPO					
		PLAGABA		TRAGABA		FIROGABA	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>30</b>	(0)	7	47	6	38	6	38
	(1)	4	27	6	38	4	25
	(2)	4	27	3	19	6	38
	(3)	0	0	1	6	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
<b>60</b>	(0)	4	27	5	31	5	31
	(1)	5	33	3	19	5	31
	(2)	5	33	7	44	6	38
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	1	7	0	0	0	0
	(5)	0	0	1	6	0	0
<b>120</b>	(0)	3	20	4	25	4	25
	(1)	6	40	6	38	9	56
	(2)	3	20	5	31	3	19
	(3)	2	13	1	6	0	0
	(4)	1	7	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
<b>180</b>	(0)	4	27	6	38	4	25
	(1)	6	40	2	13	8	50
	(2)	5	33	6	38	4	25
	(3)	0	0	2	13	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
<b>240</b>	(0)	1	7	7	44	6	38
	(1)	5	33	3	19	6	38
	(2)	6	40	5	31	4	25
	(3)	2	13	1	6	0	0
	(4)	1	7	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
<b>360</b>	(0)	1	7	3	19	2	13
	(1)	4	27	7	44	9	56
	(2)	9	60	5	31	5	31
	(3)	1	7	1	6	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
<b>480</b>	(0)	1	7	0	0	3	19
	(1)	3	20	11	69	9	56
	(2)	11	73	5	31	2	13
	(3)	0	0	0	0	2	13
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
<b>720</b>	(0)	2	13	4	25	6	38
	(1)	6	40	4	25	8	50
	(2)	6	40	7	44	2	13
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	1	7	1	6	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
<b>1440</b>	(0)	4	27	4	25	6	38
	(1)	7	47	9	56	9	56
	(2)	4	27	3	19	1	6
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0
<b>PRÉ</b>	(0)	5	33	10	63	12	75
	(1)	10	67	6	38	4	25
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
	(5)	0	0	0	0	0	0

Pontuação: ( 0 ) Não faz nada; ( 1 ) Olha em volta; ( 2 ) Se retrai/recua; ( 3 ) Rosna ou protege; ( 4 ) Tenta morder ( 5 ) Chora

**Tabela XXI:** Número de animais (n°) e representatividade em porcentagem (%) em cada pontuação da categoria comportamento do formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) nos dez momentos de avaliação período perioperatório (ovariohisterectomia), de cadelas tratadas com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15) ou gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

TEMPO	PONTUAÇÃO	N° e % de animais na pontuação da categoria comportamento da ECMD					
		GRUPO					
		PLAGABA		TRAGABA		FIROGABA	
		N°	%	N°	%	N°	%
<b>30</b>	(0)	2	13	2	13	3	19
	(1)	13	87	14	88	12	75
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	1	6
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>60</b>	(0)	3	20	1	6	5	31
	(1)	10	67	13	81	11	69
	(2)	1	7	0	0	0	0
	(3)	1	7	2	13	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>120</b>	(0)	1	7	0	0	5	31
	(1)	11	73	16	100	10	63
	(2)	2	13	0	0	0	0
	(3)	1	7	0	0	1	6
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>180</b>	(0)	1	7	1	6	4	25
	(1)	12	80	15	94	11	69
	(2)	2	13	0	0	1	6
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>240</b>	(0)	2	13	2	13	5	31
	(1)	13	87	13	81	10	63
	(2)	0	0	1	6	0	0
	(3)	0	0	0	0	1	6
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>360</b>	(0)	1	7	2	13	7	44
	(1)	13	87	11	69	9	56
	(2)	1	7	0	0	0	0
	(3)	0	0	2	13	0	0
	(4)	0	0	1	6	0	0
<b>480</b>	(0)	2	13	3	19	6	38
	(1)	13	87	13	81	9	56
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	1	6
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>720</b>	(0)	4	27	5	31	11	69
	(1)	11	73	10	63	5	31
	(2)	0	0	1	6	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>1440</b>	(0)	10	67	12	75	11	69
	(1)	5	33	4	25	4	25
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	1	6
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>PRÉ</b>	(0)	12	80	12	75	11	69
	(1)	3	20	4	25	5	31
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0

Pontuação: ( 0 ) Feliz/satisfeito ou feliz/saltitante ; ( 1 ) Quietos; ( 2 ) Indiferente/não-responsivo ao ambiente  
( 3 ) Nervoso, ansioso e/ou com medo; ( 4 ) Deprimido/não-responsivo ao ambiente

**Tabela XXII:** Número de animais (nº) e representatividade em porcentagem (%) em cada pontuação da categoria postura/atividade do formulário curto da Escala Composta de Mensuração de Dor (ECMD) da Universidade de Glasgow (adaptada de Reid et al., 2007) nos dez momentos de avaliação período perioperatório (ovariohisterectomia), de cadelas tratadas com gabapentina-placebo (PLAGABA, n=15) ou gabapentina-tramadol (TRAGABA, n=16) ou gabapentina-firocoxibe (FIROGABA, n=16)

TEMPO	PONTUAÇÃO	Nº e % de animais na pontuação da categoria postura/atividade da ECMD					
		GRUPO					
		PLAGABA		TRAGABA		FIROGABA	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>30</b>	(0)	10	67	12	75	10	63
	(1)	1	7	0	0	2	13
	(2)	3	20	0	0	3	19
	(3)	1	7	4	25	1	6
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>60</b>	(0)	8	53	10	63	10	63
	(1)	1	7	2	13	2	13
	(2)	5	33	4	25	4	25
	(3)	1	7	0	0	1	6
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>120</b>	(0)	6	40	7	44	10	63
	(1)	3	20	2	13	1	6
	(2)	3	20	1	6	4	25
	(3)	3	20	6	38	1	6
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>180</b>	(0)	7	47	7	44	7	44
	(1)	2	13	3	19	3	19
	(2)	3	20	3	19	4	25
	(3)	3	20	3	19	2	13
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>240</b>	(0)	7	47	6	38	10	63
	(1)	3	20	4	25	3	19
	(2)	3	20	6	38	2	13
	(3)	2	13	0	0	1	6
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>360</b>	(0)	8	53	6	38	12	75
	(1)	4	27	5	31	4	25
	(2)	2	13	4	25	0	0
	(3)	1	7	1	6	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>480</b>	(0)	9	60	5	31	14	88
	(1)	4	27	4	25	2	13
	(2)	2	13	5	31	0	0
	(3)	0	0	2	13	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>720</b>	(0)	8	53	9	56	13	81
	(1)	2	13	2	13	2	13
	(2)	3	20	3	19	1	6
	(3)	2	13	2	13	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>1440</b>	(0)	14	93	14	88	14	88
	(1)	1	7	1	6	2	13
	(2)	0	0	0	0	0	0
	(3)	0	0	1	6	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0
<b>PRÉ</b>	(0)	14	93	14	88	16	100
	(1)	0	0	0	0	0	0
	(2)	1	7	2	13	0	0
	(3)	0	0	0	0	0	0
	(4)	0	0	0	0	0	0

Pontuação: ( 0 ) confortável; ( 1 ) perturbado; ( 2 ) inquieto; ( 3 ) curvado ou tenso; ( 4 ) rígido

