

ROGÉRIO RIBEIRO ROBES

**AVALIAÇÃO DO CETOROLACO DE TROMETAMINA E PARECOXIB PARA
ANALGESIA PREEMPTIVA EM GATAS**

**Dissertação apresentada como
requisito parcial à obtenção do grau de
Mestre em Ciências Veterinárias, Curso
de Pós-Graduação em Ciências
Veterinárias, Setor de Ciências
Agrárias, Universidade Federal do
Paraná.**

**Orientador: Prof. Dr. Antônio Felipe P.
de F. Wouk**

**CURITIBA
2006**

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná pelo apoio durante o desenvolvimento do projeto.

Aos funcionários do HV; Áurea, Luiza, Simone, Anazir, Fernando, Cida, Vanderlina, Maristela pela atenção e por terem sido solidários com a realização desta pesquisa.

As secretárias do curso de Pós-Graduação, Maria José e Natália, pelo carinho e presteza a mim concedido.

Aos amigos e médicos anestesistas Ayrton de Andrade Junior e Matheus Saravaglio, pelas importantes informações e esclarecimentos sobre a metodologia nesta pesquisa.

Aos colegas veterinários, colaboradores, que tiveram papel fundamental na execução da parte prática, Jessé Truphel, Rosana Damasco, Felipe Vito, os quais contribuíram com seu trabalho com muita competência nos procedimentos cirúrgicos e avaliações analgésicas.

A Prof^a. Rosana Nogueira de Moraes, do departamento de fisiologia, pela dedicação na determinação das concentrações de cortisol, que permitiram a conclusão deste trabalho.

As minhas amigas e colegas Graziela Muller, Giovana Tuleski, Mariana Ricciardi, Talita Treml, Andréia Meirreles, pela ajuda na execução da dissertação.

Ao meu amigo e colega Prof. Biondo, que me auxiliou no planejamento do projeto, especialmente na parte de bem estar animal.

Ao Professor Fabiano Montiani, amigo e colega veterinário, pela contribuição com meu trabalho, por sua competência, descontração e atenção concedida sempre que foi solicitado.

A prf^a Tilde Froes, pelo cuidado e dedicação nas correções da dissertação, que muito contribui para este trabalho final. O meu sincero, muito obrigado!

A Porf^a Suely Rodaski, pela atenção concedida sempre que foi solicitada, pela confiança e amizade incondicional durante minha vida profissional.

Aos meus queridos mestres e orientadores, Dr^a. Itaíra Susko e Dr. Felipe Wouk, que me proporcionaram a felicidade, me direcionando a realização de um grande sonho com esta oportunidade, e que com muita proficiência souberam conduzir-me na

resolução dos percalços e apóia-me durante este trabalho. Agradeço-lhes todas as oportunidades, mas acima de tudo, pela forma inteligente de conduzir a orientação da tese, aliada a exigência técnica e profissional, a confiança em mim depositada foi o mais importante e o que, de fato, deu-me força e coragem para enfrentaras adversidades e jamais desistir...

Á minha família, que me apoiou incondicionalmente, o que foi fundamental para o meu equilíbrio emocional, especialmente por estarem sempre comigo.

A proprietária Sr^a. Lucia Helena pela permissão do uso de suas gatas e compreensão da importância da pesquisa.

Ás gatas que participaram desta pesquisa e que fizeram parte da rotina do HV por um longo período, que os novos lares que encontrei para vocês estejam repletos de carinho e eterna gratidão.

A todos que, minimamente, tenham contribuído direta ou indiretamente para a realização e divulgação desta pesquisa, o mais sincero agradecimento.

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

Bertolt Brecht

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE GRÁFICOS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	x
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	2
1 INTRODUÇÃO.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
2.1 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DA DOR.....	8
2.2 EVENTOS ADVERSOS SECUNDÁRIOS À DOR.....	10
2.3 AVALIAÇÃO DA DOR.....	13
2.3.1 Indicadores Objetivos: parâmetros da dor.....	13
2.3.2 Indicadores Subjetivos da dor: sinais comportamentais.....	14
2.4 ANALGESIA.....	15
2.4.1 Técnicas de analgesia.....	15
2.5 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS.....	16
2.5.1 Cetorolaco de trometamina.....	18
2.5.2 Parecoxib.....	20
2.5.3 Flunixin meglumine.....	23
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	24
3.1 ESTUDO PILOTO.....	24
3.2 ANIMAIS.....	24
3.3 Tratamentos dos grupos.....	25
3.4 Anestesia.....	28
3.5 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS.....	30
3.5.1 Mensurações basais e durante o período da pré-anestesia.....	32
3.5.2 Mensurações no período de transoperatório.....	32
3.5.3 Mensuração de cortisol sérico.....	32

3.5.4 Mensuração da Glicose.....	33
3.6 AVALIAÇÃO DA BIOQUÍMICA SÉRICA E HEMATOLÓGICA.....	33
3.7 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS E ANALGÉSIOS.....	33
3.8 AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO.....	35
3.9 AVALIAÇÃO DA DOR E DESCONFORTO.....	36
3.10 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	37
4 RESULTADOS.....	38
4.1 PARÂMETROS FISIOLÓGICOS.....	40
4.1.1 Temperatura corporal (TC).....	40
4.1.2 Frequência Respiratória (FR).....	41
4.1.3 Saturação de hemoglobina (SpO ²).....	42
4.1.4 Frequência cardíaca (FC).....	43
4.1.5 Pressão arterial sistólica (PAS).....	44
4.2 AVALIAÇÃO HORMONAL.....	45
4.2.1 Cortisol.....	45
4.2.2 Glicose.....	46
4.3 PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS.....	47
4.3.1 Qualidade de analgesia.....	47
4.3.2 Qualidade de sedação.....	48
4.3.3 Qualidade de manipulação.....	49
4.3.4 Qualidade de padrão respiratório.....	50
4.3.5 Qualidade da agitação.....	51
4.3.6 Qualidade da vocalização.....	52
5 DISCUSSÃO.....	54
6 CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
ANEXOS.....	75

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	ALOJAMENTO DOS ANIMAIS	25
FIGURA 2	FÁRMACO PARECOXIB (BEXTRA ^{IV})	26
FIGURA 3	FÁRMACO CETOROLACO DE TROMETAMINA (TORADOL ^{IV})	27
FIGURA 4	FÁRMACO FLUNIXIN MEGLUMINE (BANAMINE ^{IV}).....	27
FIGURA 5	PACIENTE LOGO DEPOIS DA INDUÇÃO ANESTÉSICA.....	29
FIGURA 6	COLOCAÇÃO DOPLER ULTRA-SÔNICO, ATRAVÉS DO POSICIONAMENTO DO SENSOR SOBRE A ARTÉRIA METACARPIANA.	31

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	TEMPERATURAS RETAIS (GRAUS CELSIUS) DAS GATAS NO PERÍODO TRANSOPERATÓRIO	41
GRÁFICO 2	FREQÜÊNCIAS RESPIRATÓRIAS (MOVIMENTOS/MINUTOS) DAS GATAS NO PERÍODO TRANS E PÓS-OPERATÓRIO	42
GRÁFICO 3	SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO DA HEMOGLOBINA (SPO ²) DAS GATAS NO PERÍODO TRANS OPERATÓRIO	43
GRÁFICO 4	FREQÜÊNCIAS CARDÍACAS (BATIMENTOS/MINUTOS) DAS GATAS NOS PERÍODOS TRANS E PÓS-OPERATÓRIOS	44
GRÁFICO 5	PRESSÕES SANGUINEAS ARTERIAIS INDIRETAS (MMHG) DAS GATAS NO PERÍODO TRANS OPERATÓRIO	45
GRÁFICO 6	DETERMINAÇÃO DE CORTISOL SANGUÍNEO DAS GATAS NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO	46
GRÁFICO 7	DETERMINAÇÃO DE GLICOSE SANGUÍNEA DAS GATAS NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO	47
GRÁFICO 8	AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE ANALGESIA DO PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN.....	48
GRÁFICO 9	AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE SEDAÇÃO DO PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN.....	49
GRÁFICO 10	AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE MANIPULAÇÃO DO PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN.....	50
GRÁFICO 11	AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DO PADRÃO RESPIRATÓRIO DO PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN.....	51
GRÁFICO 12	AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE AGITAÇÃO DO PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN.....	52
GRÁFICO 13	AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE VOCALIZAÇÃO DO PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN.....	53

LISTA DE TABELA E QUADROS

TABELA 1	MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA: PAINEL DE FÁRMACOS DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO.....	28
TABELA 2	ÍNDICES E DESVIOS PADRÕES DAS VARIÁVEIS AFERIDAS DURANTE OS PERÍODOS TRANSOPERATÓRIOS NAS GATASTRATADAS COM CETOROLACO, PARECOXIB E FLUNIXIM.....	40
QUADRO1	AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS.....	31
QUADRO2	AVALIAÇÃO DA ANALGESIA.....	34
QUADRO3	AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO.....	35
QUADRO4	AVALIAÇÃO DA DOR E DESCONFORTO.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.

ACTH	-	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	-	Hormônio antidiurético
AINEs	-	Antiinflamatórios não esteroidais
ALT	-	Alanina transferase
ASA	-	Sociedade Americana de Anestesiologia
°C	-	Graus Celsius
CMÁX		Concentração máxima
COBEA	-	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
COX	-	Cicloxygenase
CT	-	Ceterolaco de trometamina
ELISA	-	Ensaio imuno enzimático ligado a enzima
<i>et al.</i>	-	e outros
FC	-	Frequência cardíaca
FR	-	frequência respiratória
g	-	Gramas
H ² O	-	Água
IM	-	Intramuscular
IV	-	Intravenoso
M	-	Momento
min.	-	Minuto
mg	-	Miligrama
mg.kg ⁻¹	-	Miligrama por quilograma
ml.kg ⁻¹	-	Mililitro por quilograma
mmHg	-	Milímetros de mercúrio
mm	-	Milímetro
ml	-	micro litro
NaCl	-	Cloreto de potássio
MPA	-	Medicação pré-anestésica
NMDA	-	N-metil-D- aspartato
Nmol	-	nanômetro de litro
OSH	-	Ovariossalpingo-histerectomia
PAS	-	Pressão arterial sistólica
PG	-	Prostaglandina
PGL	-	Prostaciclina
Px	-	Parecoxib
SNC	-	Sistema nervoso central
SpO ²	-	Saturação de pulso de oxigênio
T	-	Temperatura
UFPR	-	Universidade Federal do Paraná
%	-	Por cento




PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação do Candidato ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária, **ROGÉRIO RIBEIRO ROBES** após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

- 1) A Dissertação, intitulada **“AVALIAÇÃO DO CETOROLACO DE TROMETAMINA E PARECOXIB PARA ANALGESIA PREEMPTIVA”** foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) O Candidato se apresentou muito bem durante a Defesa de Dissertação, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 78 da Resolução nº 62/03 – CEPE considerou o candidato APROVADO concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária.

Curitiba, 28 de agosto de 2006.


Prof. Dr. Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk
Presidente/Orientador


Profa. Dra. Tilde Rodrigues Froes
Membro


Profa. Dra. Itaira Susko
Membro

RESUMO

No presente estudo foi investigada a resposta aos estímulos dolorosos no gato provocados pela ovariossalpingohisterectomia (OSH) e submetidos a analgesia preventiva comparando os fármacos parecoxib, cetorolaco de trometamina e o flunixin meglumine. Foram avaliados os parâmetros fisiológicos como: pressão arterial, saturação periférica da hemoglobina, temperatura, frequência respiratória e cardíaca, resposta neuroendócrina por meio da mensuração do cortisol e glicemia séricos, e respostas comportamentais como: grau de sedação, agitação, vocalização, analgesia e padrão respiratório. Para tanto, foram utilizadas 24 gatas, hípidas, submetidas de forma eletiva à OSH, distribuídas de forma randômica em 3 grupos, grupo 1 (PX, n=10) foi tratada com 0,2 mg/kg de parecoxib intravenoso o grupo 2 (CT, n=10) recebeu 0,3 mg/kg de cetorolaco de trometamina intravenoso o grupo 3 (FM n=4) recebeu 0,5 mg/kg de flunixin meglumine intravenoso. A administração destas substâncias foi sempre manipulada pelo mesmo pesquisador e deu-se no momento da medicação pré-anestésica com a injeção de cloridrato de acepromazina, na dose de 0,1 mg/kg, por via intramuscular. Após 20 minutos deu-se indução anestésica, esta foi obtida com, propofol na dose de 8 mg/kg, por via intravenosa e manutenção anestésica com o gás inalatório sevoflurano e oxigênio a 100%. A análise do cortisol sérico foi feita pelo método de Elisa e a glicemia por espectrofotometria e estes dados foram colhidos de cada animal em 2, 6 e 24 horas pós-operatório. Os resultados foram analisados pelo teste ANOVA a 5% de significância. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos parâmetros fisiológicos, comportamentais. Nos parâmetros neuroendócrinos observou-se diferença estatística da média entre os grupos, mensuração do cortisol depois de 6 e 24 horas de pós-operatório: às 6 horas (PX= 44, 12,4 nmol/L; CT = 17,44 nmol/L; FM=77,40 nmol/L); às 24 horas (PX=18,4 nmol/L; CT=28,4 nmol/L; FM= 50,09 nmol/L). Nas mensurações das glicemias demonstrou-se diferença estatística entre as médias dos grupos estudados em 24 horas de pós-operatório (PX= 93 mg/dl; CT= 89 mg/dl; FM=135 mg/dl). Na análise comportamental de dor após 24 horas, houve uma melhor analgesia nos grupos do cetorolaco e parecoxib, enquanto que no grupo do flunixin, os animais apresentaram menor analgesia durante a palpação abdominal, vocalização, agitação e sedação. Pelos resultados obtidos, pôde-se concluir que os fármacos cetorolaco de trometamina e parecoxib estudados produziram analgesia adequada, nos animais tratados, com melhores efeitos quando comparado com o flunixin meglumine, demonstrando efeito preemptivo, com modulação da resposta neuroendócrina à dor e mínimos efeitos adversos no período pós-operatório.

Palavras chave: analgésico, antiinflamatório não esteróide, cortisol.

ABSTRACT

The present study was conducted to investigate pain stimulus response in cats with preventive analgesic with parecoxib, ketorolac tromethamine and flunixin meglumine followed by ovariosalpingohysterectomy (OSH). Physiologic parameters (respiratory and cardiac rates, arterial pressure, temperature, and O₂ saturation); neuroendocrine response (serum cortisol and glucose) and compartmental responses such: sedation level, vocalization, breathing pattern, hyperactivity and analgesic. Were evaluated twenty-four female cats were randomly divided into three groups and submitted to elective OSH. The group 1 (PX= 10) received 0.2 mg/kg of parecoxib intravenously; the group 2 (CT=10) received 0.3 mg/kg of ketorolac tromethamine intravenously; group 3 (FM =4) received 0,5 mg/kg flunixin meglumine intravenously. The drugs were given 20 minutes prior to the anesthetic induction, at the pre-anesthetic moment, followed by intramuscular administration of chloridrate of acepromazine at dose of 0.1 mg/kg, always by the researcher. Induction was obtained by intravenous propofol at dose of 8 mg/kg and maintenance with inhalatory sevoflurane and 100 % oxygen. Blood samples were obtained from each animal at 2, 6 and 24 hours post-surgery, and serum cortisol and glycemia were measured by Elisa and spectrophotometry methods, respectively. The results were analyzed by ANOVA test at 0.05 of significance. Physiologic parameters were within normal range in all moments, and there were no significant differences between groups. Neuroendocrine parameters showed significant difference in cortisol between groups after 6 and 24 hours post operative: 6 hours (PX=44.12 nmol/L; CT=17.44 nmol/L; FM= 77, 40 nmol/L), 24 hours (PX=18,4 nmol/L; CT=28,4 nmol/L; FM= 50,09 nmol/L). The glucose evaluation showed significant difference between groups at 24 hours post operative (PX= 93 mg/dl; CT=89 mg/dl; FM= 135 mg/dl). The statistical difference was observed between groups at Comport mental analysis for pain response after 24 hours showed better analgesic in groups 1 and 2 while the animals from group 3 showed more pain during palpation abdominal, vocalization, sedation and hyperactivity. In conclusion, the use of IV ketorolac tromethamine and parecoxib produced good analgesic action and greater analgesia if compared with flunixin meglumine; showing great preemptive effect with minimal adverse effects and neuroendocrine modulation during the post operative period.

Key words: analgesic, nonsteroidal antiinflammatory drug, cortisol

1 INTRODUÇÃO

A dor pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável (KITCHELL, 1987), ou ainda como uma modalidade sensorial que sinaliza a existência de estímulos destrutivos do corpo que desencadeia reflexos visando o limiar da ampliação da lesão (SCHWARTZMAN; MALEKI, 1999; CAMBRIDGE *et al.*, 2000). Esta experiência sensorial de aversão, causada por uma lesão real ou potencial que provoca reações motoras e vegetativas de proteção, pode ocasionar uma aprendizagem de esquiva, podendo modificar o comportamento específico da espécie, incluindo a conduta social (KITCHELL, 1987).

O controle da dor é essencial na recuperação do paciente cirúrgico. Este controle é fundamental na busca da excelência da analgesia pós-operatória nos animais, porque embora a dor pré e pós-operatória possam ser tratáveis, somente a última pode ser prevenida (LASCELLES; WATERMAN 1997; SHAFFORD *et al.*, 2001). A dor pós-operatória contribui com complicações neste período, tais como o atraso na cicatrização de feridas e retardo no retorno às atividades normais, podendo estimular o desenvolvimento de alterações fisiológicas no sistema nervoso central, evoluindo para a dor crônica (SNILGSBY; WATERMAN-PEARSON, 1998; MATSUDA *et al.*, 1999; DIONE, 2001). A dor pós-operatória resulta ainda em desconforto e sofrimento para o homem e para os animais (DRUMOND, 2000). Outra conseqüência desta dor é a resposta neuroendócrina secundária, que pode ser útil e vital no gerenciamento de ações como o de estresse. No entanto, quando se torna excessivo este estímulo doloroso pode causar morbidade, culminando, entre outros fatos, com a elevação das concentrações de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, hormônio antidiurético (ADH), catecolaminas, aldosterona, renina, angiotensina II e glicose, além da diminuição das concentrações de insulina e testosterona (HANSEN; 1994).

Na dependência do grau de intensidade, do período de tempo e estímulo doloroso, estas mudanças hormonais podem resultar num estado catabólico grave (GAYNOR, 1999).

O acompanhamento da dor pós-operatória influencia nos cuidados com o paciente e no resultado cirúrgico. Há evidências de que a dor aguda não aliviada produza efeitos fisiológicos que podem proporcionar riscos para a vida, podendo provocar perturbações cardiovasculares e respiratórias no pós-operatório. Além disso, a dor aguda parece estar envolvida na síndrome neuroendócrina caracterizada por aumentos plasmáticos das taxas de diversos hormônios (HANSEN, 1994). A importância do controle da dor pós-operatória se comprova no fato de que os pacientes submetidos a cirurgias que são tratados com analgésicos retornam as funções normais mais cedo que os não tratados (CARROL, 1996).

A analgesia preventiva constitui uma tentativa de abolir ou atenuar a dor pós-operatória e de evitar ou limitar sua fase subaguda ou mesmo crônica, mediante o impedimento ou a redução das alterações associadas à sensibilização periférica e central (KISSIN, 2000; SHAFFORD *et al.*, 2001). Para tanto, emprega-se um grupo de fármacos, isolado ou combinado, tais como os opioídes, os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), os anestésicos locais, os alfa-2 agonistas e a cetamina (DRUMOND, 2000). Alguns destes fármacos também têm sido empregados para controlar a dor pós-operatória, como os opioídes agonistas e agonistas parciais, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e anestésicos locais (PIBAROT, 1997). Atualmente os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), analgésicos opioídes e anestésicos locais são utilizados para o controle da dor aguda promovida nos procedimentos cirúrgicos em animais (PIBAROT, *et al.*, 1997; MATSUDA *et al.*, 1999; MATHEWS *et al.*, 2001). A dor aguda pode resultar de um processo traumático, cirúrgico ou infeccioso, a qual tem início rápido e normalmente é de curta duração, sendo facilmente aliviada através de analgésicos (THURMON *et al.*, 1996).

Assim, os AINEs, que atuam no local da lesão, diminuindo a inflamação, são os mais indicados nos processos que cursam com quadros inflamatórios e edema (SINATRA, 1992). Com relação aos efeitos colaterais dos AINH são provenientes de sua atividade sobre ambas as isoformas de ciclo-oxigenase, a COX-1, reportada como constitutiva, exerce o papel exclusivamente na homeostase, tendo expressão fisiológica na mucosa gástrica, túbulos renais, plaquetas, endotélio vascular e musculatura lisa. Já a COX-2 são a isoforma induzida exercendo função sobre a dor, febre e processo inflamatório (VASSEUR *et al.*, 1995).

Para que as complicações relacionadas com a dor aguda sejam evitadas, recomenda-se a administração de analgésicos a todos os animais submetidos a procedimentos cirúrgicos (LASCELLES, 1994; MATSUDA *et al.*, 1999).

A ovariosalpingohisterectomia (OSH) é um exemplo de dor aguda causada por procedimento cirúrgico rotineiro na clínica de felinos que produz um nível moderado de dor (WERNER; TABOADA, 1994; HELLYER, 1999). Assim sendo, faz-se necessária uma analgesia pré-operatória, objetivando minimizar a dor na etapa da ativação de nociceptores que respondam às trações das viscerais (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2000), prática que ainda não está totalmente difundida entre os médicos veterinários (GAYNOR, 1999). Este uso ainda restrito pode ser observado em veterinários australianos e canadenses, que usaram algum tipo de analgésico, em apenas 5% e 17% das gatas submetidas a OSH respectivamente. (WATSON *et al.*, 1996; DOHOO; DOHOO, 1996).

Quanto às classes de analgésicos a serem empregados podem-se citar os analgésicos antiinflamatórios não-esteroidais (THURMON, 1996). Muitos estudos recentes têm demonstrado que o emprego de determinados antiinflamatório não esteroidais (AINEs) tornam-se efetivos para o tratamento da dor pós-operatória em cães e gatos (FONDA, 1996; PIBAROT, 1997). A estratégia terapêutica para o tratamento de dor deve ser estabelecida com antecedência, levando em conta quais os agentes a serem escolhidos, de acordo com o tipo de intervenção cirúrgica a ser

realizada e grau de dor à qual o animal será exposto (HELLYER, 1999).

Na terapêutica analgésica recentemente dos AINEs ressalta-se o cetorolaco de trometamina e o parecoxib. O cetorolaco de trometamina é indicado para o controle a curto-prazo de quadros de dor moderada a severa, incluindo os quadros de dor após grandes cirurgias abdominais, tais como a ovariossalpingohisterectomia, cirurgias ortopédicas e procedimentos cirúrgicos obstétricos (SHI, 2000). O parecoxib é um antiinflamatório quando utilizado antes de procedimentos cirúrgicos, retarda o desenvolvimento da dor pós-operatória (DANIELS, 2001; DESJARDINS, 2002), com atividade analgésica e antiinflamatória potente em modelos animais (TAILLEY, 2000). O flunixin meglumine é um AINEs que atua primariamente na inibição das enzimas cicloxigenase-1 e cicloxigenase-2, e se destaca pelo alto poder analgésico que apresenta (MATHEWS, 2000). Nos EUA e Europa, existem diversas linhas de pesquisas que recomendam o seu emprego para dor aguda moderada durante o período de pós-operatório imediato (TAYLOR *et al*, 1994; FONDA, 1996; MATHEWS, 2000). Nos gatos, o flunixin meglumine é bem tolerado e facilmente excretado (TAYLOR *et al.*, 1994).

Apesar dos antiinflamatórios serem fundamentais para analgesia, os médicos veterinários em geral relutam em instituir numa terapia analgésica adequada. Muitos ainda acreditam que ao administrar analgésicas a seus pacientes, no período pós-operatório, estes irão se movimentar excessivamente e danificar a área operada. Sabe-se, porém, que se a técnica cirúrgica for adequada, assim como as cuidados pós-operatórios, isso não ocorrerá (TEIXEIRA, 1994). A analgesia profilática não elimina a necessidade de manter a analgesia no período pós-operatório, e sim diminui a freqüência e doses das medicações analgésicas (KISSIN, 2000).

Visto que não existe uma forma única que mensure acuradamente o grau de dor sentido pelo paciente, o estudo indireto dos fatores envolvidos na dor é essencial na avaliação do processo doloroso, a dificuldade de avaliar a dor e a

inexistência de um parâmetro único de avaliação não pode ser justificativa para que não se proceda a sua mensuração e conseqüente controle e tratamento adequados. Métodos indiretos de avaliação de dor, tais como escala analógica de parâmetros fisiológicos e mensuração endócrina, podem ser utilizados.

Não há no momento na literatura consultada estudo veterinário em gatos domésticos comparando os efeitos dos AINEs, ceterolaco de trometamina e parecoxib, sejam comparações em estudos clínicos ou modelos cirúrgicos. O presente estudo visa comparar os efeitos de fármacos antiinflamatórios não esteroidais no controle da dor pós-operatória, nos quais propõem se analisar a eficácia analgésica, aplicada preemptivamente, utilizando a ovariosalpingohisterectomia como modelo cirúrgico de dor aguda. Para testar a hipótese acima, serão avaliadas as respostas fisiológicas, neuroendócrinas e comportamentais à dor após administração do flunixin meglumine, ceterolaco de trometamina e parecoxib, no período de pré-operatório.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DA DOR

Dor acompanha eventos traumáticos e evoca respostas fisiológicas, emocionais e comportamentais (PIMENTA, 1997). No Caso dos animais, a dor ocupa um lugar especial; existe uma grande variedade de estímulos que podem gerá-la e sua percepção depende de fatores subjetivos, que provoca ações motoras tendentes à proteção, leva ao aprendizado de condutas para evitá-la e pode modificar o comportamento específico da espécie, incluindo a conduta social (LÊ BARS, 1998).

A dor desencadeia a ativação de receptores específicos e respostas neurais em consequência a estímulos nociceptivos potencialmente capazes de causar lesões teciduais. Trata-se de uma experiência subjetiva acompanhada de alterações emocionais como medo, ansiedade e até mesmo pânico (THURMON *et al.*, 1996). A dor é classificada em aguda e crônica e também a dor do câncer (JOHNSON, 1991; LEMONICA; PEREIRA, 1992; THURMON *et al.*, 1996).

A dor aguda é geralmente aliviada pelo uso de analgésicos e pela cicatrização tecidual, podendo ser posteriormente classificada em somática ou visceral (CRANE, 1987; JOHNSON, 1991; THURMON *et al.*, 1996). A dor aguda somática origina-se de estruturas superficiais, tais como pele ou tecido celular subcutâneo, ou de estruturas no interior da parede muscular (CRANE, 1987; JOHNSON, 1991). A dor visceral origina-se das vísceras abdominais e torácicas, sendo associada a princípio a irritação da serosa (WERNER; TABOADA, 1994). Nos animais hígidos, os nociceptores viscerais respondem à tração e a distensão de vísceras (SAWYER *et al.*, 1993). A dor aguda pode ser ocasionada por numerosos estímulos, a forte intensidade; o que é verdadeiro para queimadura, uma picada de agulha, pinçamento, mas também a aplicação de certos algógenos (KICHELL, 1987; LÊ BARS ; WILLER, 1993).

A dor aguda é observada quando um estímulo resulta em injúria no organismo independentemente se é traumático, cirúrgico ou infeccioso (THURMON *et al.*, 1996; ACVA, 1998; LASCELLES, 1999).

A transmissão da dor envolve tanto o sistema nervoso central como sistema nervoso periférico como também vários moduladores químicos como acetilcolina, bradicinina, serotonina, prostaglandina, histamina e opióides endógenos (URBAN; GERHART, 1999; LIVINGSTON, 2000; MATHEWS, 2000; PAPICH, 2000).

O termo nocicepção é usado para descrever a resposta normal a estímulos lesivos ou potencialmente lesivos ao organismo (SACKMAN, 1991). Entre os estímulos da lesão tecidual e a experiência subjetiva da dor, ocorrem complexos fenômenos elétricos e químicos (HASKINS, 1991). Os nociceptores são terminações nervosas não encapsuladas ou livres que se despolarizam quando estímulos mecânicos, térmicos ou químicos alcançam níveis nociceptivos, isto é, quando ocorre lesão dos tecidos ou ameaça à sua integridade (CARROL, 1999). Na pele e em tecidos como perióstio, junção capsular, paredes arteriais, músculos e tendões, os nociceptores são particularmente numerosos (SACKMAN, 1991).

Os nociceptores são quimio-sensitivos e, portanto, passíveis de serem ativados por determinadas substâncias químicas, chamadas algogênicas ou algésicas (DRUMMOND, 2000). Entre essas substâncias se encontram íons (K^+ , H^+), histamina, substância P, serotonina, bradicinina, catecolaminas, prostaglandinas e leucotrienos (LASCELLES, 1999). Os dois últimos são derivados do ácido aracdônico: as prostaglandinas, sobretudo a E2, através de enzima dos ácidos graxos, a cicloxigenase, e os leucotrienos, principalmente o B4, por meio da lipoxigenase (CARROL, 1999; LIVINGSTON, 2000). Estas substâncias neuroquímicas concorrem para a propagação da informação algica, quer ativando, quer sensibilizando a nocicepção (RAFFE & TRANQUILLI, 1989).

Os nociceptores elaboram material, que aumenta a transdução, um dos seus constituintes sendo conhecido como substância P “pain”, um polipeptídeo com 11 aminoácidos, que é um potente vasodilatador e produtor de edema (URBAN & GEBHART, 1999). A substância P provoca ainda liberação de histamina pelos mastócitos, a qual, por sua vez, ativa os nociceptores e também provoca dilatação vascular e edema (LE BARS; WILLER, 1993). Evidenciam-se, assim, a estreita interrelação entre o processo doloroso e o inflamatório, cujos principais sintomas são

calor, rubor, edema e dor (MATHEWS, 2000). Desse modo, o nociceptor aferente primário não apenas sinaliza a presença ou a possibilidade de dano tissular como também participa, diretamente, no mecanismo local de defesa e de restauração tecidual (HANSEN, 1994).

Segundo Drummond (2000), a transdução é o processo pelo qual o estímulo nociceptivo gera uma atividade elétrica nas terminações sensoriais, sendo o impulso nociceptivo, captadas pelas terminações nervosas livres ou não encapsuladas, e transmitido pelos respectivos axônios aferentes periféricos, constituídos por fibras A-delta e fibras C, cujo corpo celular (neurônios de primeira ordem) se acha no gânglio da raiz dorsal (SCHWARTZMAN; MALEKI, 1999).

As fibras A-delta são fibras pouco mielinizadas de 1 - 5 mm de diâmetro. Elas conduzem o influxo nervoso em uma velocidade média de 4 - 30 m/s, enquanto as fibras C não são mielinizadas e apresentam um diâmetro de 0,3 - 1,5 mm (LE BARS; WILLER, 1993). As fibras A delta transmitem a dor primária aguda, lancinante e bem localizada, enquanto as fibras C conduzem o impulso doloroso vagorosamente 2 m/s e transmitem a dor secundária e ardência, difusa e mal localizada e renitente (KICHELL, 1987; SACKMAN, 1991). Os estímulos naturais e destrutivos dos tecidos ativam simultaneamente diversos receptores teciduais somatossensoriais e da dor, cuja atividade conjunta provoca uma sensação mista (HASKINS, 1991).

2.2 EVENTOS ADVERSOS SECUNDÁRIOS Á DOR

As alterações fisiopatológicas associadas à anestesia e ao momento cirúrgico podem ser classificadas em reação ao estresse, consistindo em uma resposta localizada (inflamatória) e reação sistêmica – neuroendócrina, metabólica e imunológica; e alterações da nocicepção, sejam por modificações na transdução na região da lesão e adjacências, isto é, sensibilização periférica, ou por transformações na função sináptica e na transmissão ao corno dorsal da medula definida como sensibilização central (DRUMMOND, 2000).

A resposta ao estresse após eventos dolorosos quer sejam, estes cirúrgicos ou traumáticos, culmina com a elevação da concentração do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), do cortisol, hormônio antidiurético (ADH), das catecolaminas, de aldosterona, da renina, da angiotensina II e da glicose, além da

diminuição da concentração de insulina e da testosterona (HASKINS, 1987 & 1991; LIN *et al.*, 1993; GIANNAKOULOPOULOS *et al.*, 1994; HANSEN, 1994; PIBAROT *et al.*, 1997; CAMBRIDGE *et al.*, 2000; DRUMMON 2000; MATHEWS *et al.*, 2001). A injúria tecidual é uma alteração da nocicepção produzida pelo ato cirúrgico que desencadeia uma reação inflamatória levando ao aumento da liberação de prostaglandinas que estimula os nociceptores (TEIXEIRA, 1994). De um modo geral, os animais que não são capazes de responder a um estímulo estressante com altos níveis de glicocorticóides morrem logo após a injúria (HASKINS, 1987; HANSEN, 1994; GRAYNOR, 1999).

Logo após o trauma, os estímulos aferentes alcançam pelas vias neurais ou humorais o hipotálamo que elabora o fator de liberação de corticotrofina (CRF) (DRUMOMMND, 2000). Este, por sua vez, atua sobre a porção anterior da glândula pituitária, a qual estimula a liberação do ACTH. Este hormônio promove a produção dos hormônios esteroides do córtex da adrenal. O glicocorticoide produzido primariamente é o cortisol. O glicocorticoide promove a gliconeogênese e diminui a utilização de glicose, contribuindo para o aumento pós-traumático da hiperglicemia. A glicose produzida via gliconeogênese resulta primariamente do catabolismo protéico e da conversão dos aminoácidos (HASKINS, 1987). Os hormônios glicocorticoide podem também possibilitar uma reação vascular das catecolaminas.

Na dependência do grau de intensidade e do período de tempo do estímulo doloroso, estas mudanças hormonais podem resultar em um estado catabólico grave, com perda de massa muscular, lipólise, retenção de água e sódio e aumento na excreção de potássio, somando-se a uma diminuição do tempo de cicatrização (GAYNOR, 1999). Entender o processo de dor é fundamental para que não ocorra o aumento da resposta ao estresse, podendo ocasionar uma recuperação agitada com maior índice de morbidade, retardando a cicatrização (TEIXEIRA, 1994).

Os sistemas cardiovascular e respiratório são afetados diretamente, devido à elevação das concentrações das catecolaminas, angiotensina II e ADH, levando ao aumento da resistência vascular, em função da constrição arteriolar, resulta no aumento da pressão sanguínea (DEVEY; CRONE, 1997). A constrição venosa implica em uma diminuição na capacitância venosa. Observa-se o aumento da contratilidade e frequência cardíaca. Enquanto, a somatória destes efeitos benéfico em uma primeira fase, eles causam um aumento no consumo de oxigênio pelo

miocárdio (GAYNOR, 1999). O perigo reside no desenvolvimento de hipóxia do miocárdio ou esquiemia, levando as disritmias cardíacas, quando se associa ao aumento no consumo de oxigênio do miocárdio com uma diminuição da perfusão deste músculo, principalmente devido ao estímulo das catecolaminas nos receptores alfa-coronarianos (HELLYER, 1999).

As mudanças no aparelho respiratório são um reflexo do aumento do catabolismo (DEVEY; CRONE, 1997). As dores torácicas e abdominais prejudicam ainda mais a função respiratória (GUINSBURG *et al.*, 1998). Esta combinação de alterações secundária á dor levam ao aumento da produção de dióxido de carbono e consumo de oxigênio, além de prejudicar na ventilação, na perfusão elevar ao desenvolvimento de atelectasias, predispondo os pacientes a hipoxemia (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 1998).

A homeostase dos fluídos e e eletrólitos é influenciada pela resposta a dor (DEVEY; CROWE, 1997). O aumento nas concentrações de aldosterona implica na retenção de sódio, enquanto que á elevação na concentração de catecolaminas e cortisol contribuem para perda de potássio. Deste modo, nos pacientes apresentando cardio ou nefropatias, a retenção de fluidos e a diminuição de urina podem ter efeitos deletérios (GAYNOR, 1999; HELLYER, 1999).

A motilidade e fluxo sangüíneo intestinal podem ser afetados com a elevação das catecolaminas face aos estímulos dolorosos (GAYNOR, 1999). O edema no tubo gastrintestinal inicia-se tornando mais intenso, e isto acarreta na diminuição da motilidade, no aumento do crescimento bacteriano, na isquemia intestinal e na traslocação bacteriana, principalmente naqueles pacientes com dor severa (GAYNOR, 1999).

Todos estes eventos adversos e fisiológicos secundários á dor ou a resposta ao estresse, podem se manifestar no período de pós-operatório imediato, sendo a dor aguda uma das principais causas de sofrimento, contribuindo para a ocorrência de complicações como uma recuperação prolongada e até mesmo a morte (CARVERT; CORNELIUS, 1990; ACVA, 1998). Indubitavelmente, o manejo da dor deve ser instituído, considerando a natureza dos procedimentos cirúrgicos, em todos os pacientes que são submetidos a estímulos dolorosos leves a severos evitando o desconforto no pós-operatório e alterações cardiovasculares, pulmonares, gástricas

e entéricas, além do desenvolvimento de distúrbios eletrolíticos (ORTEGA *et al.*, 1996; CARROL *et al.*, 1998).

2.3 AVALIAÇÃO DA DOR

Com a finalidade de minimizar as diferenças entre os observadores e fazer o processo de avaliação o mais rigoroso possível, são utilizados sinais, tais como a alteração da conduta, vocalização, alterações nos parâmetros fisiológicos, mas não se deve deixar de lado a causa da dor (FRECKNELL, 1994).

Para a compreensão da razão da dor, é necessário conhecer alguns aspectos básicos envolvidos no procedimento nociceptivo no sistema nervoso central e periférico.

Entretanto, estudos experimentais em seres humanos e animais sobre a percepção da dor são difíceis de ser avaliados devido à subjetividade com que a dor se expressa o que torna vulneráveis os procedimentos destinados à sua avaliação. Além da interferência de fatores ambientais, nos experimentos laboratoriais, há também abundantes particularidades anatômicas no sistema nervoso em cada espécie animal, que dificultam a compreensão dos resultados das investigações (TEIXEIRA, 2001)

2.3.1 Indicadores Objetivos: parâmetros da dor

A percepção do estímulo doloroso é bem definida e abrupta na dor aguda, levando a demonstração de sinais físicos de atividade sistema nervoso autônomo com alterações dos parâmetros fisiológicos e culminando com elevação das concentrações dos hormônios do estresse (HANSEN, 1994).

Os avanços laboratoriais permitem que métodos objetivos, como as mensurações de cortisol, catecolaminas e glicose contribuam para o reconhecimento da dor nos felinos (BENSON *et al.*, 1991; SMITH *et al.* 1999).

As elevações dos níveis de cortisol (levando a hiperglicemia) e catecolaminas (responsáveis por alterações cardíacas como arritmias e aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio) têm sido associadas ao procedimento cirúrgico em gatos tais como ovariosalpingohisterectomia (BENSON *et al.*, 1991; SOUZA, 2000).

Em gatos, os sinais clínicos fisiológicos de dor são taquipnéia, taquicardia e a hipertensão são notadas, com maior frequência, nos gatos inconscientes que respondem ao estímulo cirúrgico sob um protocolo anestesiológico inadequado do que nos pacientes conscientes (HELLYER; GAYNOR, 1998).

2.3.2 Indicadores Subjetivos da dor: sinais comportamentais

A avaliação da dor pós-operatória em animais é subjetiva (SACKMAN, 1991), pois os animais não comunicam objetivamente a sensação da dor. Desta forma, a avaliação da mesma requer cuidadosa observação (TAYLOR; HOULTON, 1984). Entretanto, somando-se as respostas comportamentais, hormonais e metabólicas (KEHLET, 1989), pode-se obter uma avaliação mais precisa. Diversos autores vêm usando com sucesso as escalas visuais para demonstração de dor/desconforto e de sedação (NOLAN e REID, 1993; LASCELLES; BUTTERWORTH, 1994; PIBAROT *et al.*, 1997; FANTONI, 2000; KRUMENERL e GALEGO 2000).

Várias escalas podem ser empregadas para quantificar de forma subjetiva a dor na medicina humana e veterinária, sendo as mais frequentes: 1) escala simples descrita ou categórica, com quatro a cinco graus de severidade da dor – sem dor, fraca, moderada, severa e muito severa (POLLET *et al.*, 1998; SLINGSBY *et al.*, 1998; FIRTH; HALDARE, 1999); 2) escala numérica simples determina valores numéricos para a dor em uma graduação com número mínimo até o máximo permitido (CONZEMIUS *et al.*, 1997, MATSUDA *et al.*, 1999); 3) método de escore, através de um escore comportando seis itens da dor pós-operatória (FIRTH; HALDARE, 1999). 4) escala análogo-visual, que consiste em uma linha de dez centímetros, em uma das extremidades localiza-se a ausência de dor e na extremidade oposta localiza-se a dor máxima e o observador posiciona o lápis na régua no local que melhor representa a intensidade da dor, sobre a outra face existe graduação de 1 a 100 mm correspondendo á medida da dor (WELSH *et al.*, 1993; LASCELLES *et al.*, 1997; CAMBRIDGE *et al.*, 2000).

Na palpação, identificamos a presença de pontos dolorosos experimentadas pelo paciente, a palpação é de fundamental importância no exame físico geral para se distinguir a causa envolvida e também diferenciar a localização e a distribuição da dor (CACR, 1990).

Estes métodos fornecem subsídio para se obter a intensidade da dor em diversos períodos do pós-operatório imediato, possibilitando a interrupção do estímulo doloroso através da terapia analgésica adequada (CONZEMIUS *et al.*, 1997; CAMBRIDGE *et al.*, 2000). A frequência da avaliação da dor deve ser aumentada quando a dor for pouco controlada (WELSH *et al.*, 1993).

2.4 ANALGESIA

2.4.1 Técnicas de analgésica

O manejo da dor deve ser instituído em todos os pacientes que são submetidos a estímulos dolorosos leves a severos, evitando o desconforto no pós-operatório e alterações cardiovasculares, pulmonares, gástricas e entéricas, além do desenvolvimento de distúrbios eletrolíticos (ORTEGA *et al.*, 1996; CARROL *et al.*, 1998). A analgésica preventiva constitui uma tentativa de abolir ou atenuar a dor pós-operatória e de aliviar ou limitar sua fase subaguda ou mesmo crônica, mediante o impedimento ou a redução das alterações associadas à sensibilização periférica e central (DRUMMOND, 2000). Para tanto, emprega-se de grupo de drogas de forma isolada ou combinada, previamente ao insulto doloroso, ou antes, que o processo inflamatório causado pelo trauma cirúrgico já esteja instalado, como os opióides, os antiinflamatórios não-esteroidais, os anestésicos locais, os alfa-2 agonistas e a cetamina (Crane, 1987; Kissin, 2000).

Nas técnicas de analgesia podem ser empregados os agentes opióides, que são utilizados no tratamento da dor no período de pré, trans ou pós-operatório imediato (NOLAN; REID). Os opióides proporcionam excelente analgesia, porém têm sido associados com efeitos colaterais indesejáveis como a depressão respiratória, aumento da sedação, aumento do tempo de recuperação do paciente e diminuição da motilidade gastrointestinal (NOLAN; REID, 1993; MATSUDA *et al.*, 1999).

2.5 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS

Desde a década de 1960 os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são empregados no controle da dor (BOOTHE, 1989). Atualmente tem-se investigado o benefício destes fármacos para o controle da dor aguda, principalmente através da analgesia peri e pós-operatória (NOLAN; REIDE, 1993; WELSH *et al.*, 1997; PIBAROT *et al.*, 1997; MATSUDA *et al.*, 1999; MATHEWS *et al.*, 2001).

Os AINEs são substâncias que, além de apresentarem propriedades antiinflamatória e antipirética, destacam-se na maioria das vezes, pelo alto poder analgésico que possuem, sendo indicados para o tratamento da dor de grau leve a moderada (MATHEWS *et al.*, 1996). Os antiinflamatórios agem principalmente sobre os fenômenos de transdução, inibindo a produção dos eicosanóides (LIVINGSTON, 2000). Além disso, existem recentes evidências sobre a ação analgésica central dos AINEs, diretamente sobre os receptores N-Metil-D-aspartato (NMDA) e os da neurocinina e da glicina, ou indiretamente, sobre a produção de metabólitos intracelulares (DRUMMOND, 2000).

O mecanismo de ação e os efeitos farmacológicos de todos os AINES são semelhantes, mas as propriedades farmacocinéticas variam drasticamente entre as classes destes medicamentos (BOOTHE, 1989). A principal ação dos AINEs se faz por meio da inibição das cicloxigenases e lipoxigenases.

As lipoxigenases se localizam principalmente nos leucócitos, plaquetas, células alveolares, endotélio vascular e nos mastócitos, e tem a função de catalisar a reação que transforma o ácido aracdônico em leucotrienos, os quais são mediadores da inflamação e potentes broncoconstritores (VASSEUR *et al.*, 1995).

As cicloxigenases se localizam em todas as células do organismo, com exceção dos glóbulos vermelhos, e convertem o ácido aracdônico em eicosanóides (tromboxano, prostaciclina e prostaglandinas PGE², PGF²). Estes mediadores são responsáveis pela inflamação, pelo aumento da nocicepção e pela transmissão da dor, via sensorial aferente nos nervos periféricos, para a medula espinhal. Estas reações são acompanhadas pela geração de radicais livres tóxicos que são responsáveis, em parte, pela lesão tecidual que acompanha a inflamação (NOLAN; REIDE, 1993).

Alguns AINEs inibem a atividade da ciclooxigenase 1 (COX 1) e (COX 2). A COX 1 é responsável pela manutenção das funções fisiológicas renais, gastrintestinais e vasculares, com o auxílio da síntese de prostaglandinas, e a ciclooxigenase 2 (COX 2), citocina induzida, que é ativada quando há lesão e inflamação tecidual com conseqüente produção de prostaglandinas. A COX-2 é responsável pela hiperalgesia e pela resposta á sensibilidade dolorosa após lesão. (VASSEUR *et al.*, 1995; CARROL, 1999; MATHEWS, 2000; LIVINGSTON, 2000). Os AINEs têm maior efeito sobre a dor somática do que a dor visceral, porém só são eficazes nas dores potencializadas pela presença de prostaglandinas, principalmente aquelas associadas a processos inflamatórios (LIVINGSTON, 2000).

Em contraste aos opióides, que atuam principalmente no sistema nervoso central, a analgesia promovida pelos AINES está geralmente atribuída a inibição da enzima ciclooxigenase, sendo considerados como analgésicos de ação periférica (NOLAN; REID, 1993).

Recentemente o meloxicam e o nimesulide, uma nova geração de antiinflamatórios tem sido usada na clínica de felinos (MATHEWS, 2000). Estes fármacos apresentam uma maior potência analgésica e menor incidência de efeitos colaterais gastroduodenais (CARROLL, 1999).

Mesmo assim, alguns cuidados devem ser tomados quando se pretende administrar um antiinflamatório; é importante observar a aprovação do fármaco para uso em gatos, calcular a dose adequada ao paciente, intervá-lo e tempo de administração e ainda monitorar os possíveis efeitos colaterais (FANTONI *et al.*, 2000).

A ciclooxigenase -1 é produzida em pequenas quantidades e leva a formação de prostaglandinas relacionadas aos processos fisiológicos (LIVINGSTON, 2000). Estas prostaglandinas evitam a formação de erosão na mucosa gástrica através da produção de bicarbonato como a PGE². Devido a diminuição de pressão sanguínea sistêmica, as prostaglandinas PGI² e PGE² mantêm a perfusão da auto-regulação do fluxo sangüíneo renal (PAPICH, 2000). O tromboxano facilita a coagulação e agregação plaquetária. Por sua vez, os produtos da quebra do ácido aracdônico pela COX-2 são produzidos em pequenas quantidades em resposta a infecções bacterianas e outros estímulos infamatórios (GOUJON; MONSUEZ, 1993). Os AINEs necessitam de um período de 45 a 60 minutos antes que os efeitos

analgésicos se tornem evidentes. Devem ser administrados no período pré-operatório para que promovam o controle da dor associada ao procedimento cirúrgico. A analgesia preemptiva estabelece uma concentração sérica do fármaco, previamente ao insulto doloroso, ou antes que o processo inflamatório causado pelo trauma cirúrgico já esteja instalado, diminuindo o processo nociceptivo, o qual reduzirá a dor pós-operatória (MATSUDA *et al.*, 1999; MATHEWS *et al.*, 2001). Novas pesquisas estão sendo direcionadas para a produção de antiinflamatórios que sejam seletivos com relação à COX-2 o que proporciona somente a inibição das prostaglandinas mediadoras dos processos inflamatórios e dor (FANTONI *et al.*, 2000).

2.5.1 Cetorolaco de trometamina

Aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) no ano de 1989, o cetorolaco de trometamina é um membro do grupo pirrólico dos antiinflamatórios não esteroidais. É administrado por via oral (comprimidos sublinguais e gotas), oftálmica, intramuscular, intravenosa e retal. (ROOKS, 1985).

O nome químico do fármaco é ácido-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico misturado a 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol; é uma mistura racêmica de -S e [-]S e [+]R de cetorolaco de trometamina, e pode existir em três formas de cristal, todas igualmente solúveis em água. O cetorolaco de trometamina é um composto não-esteroidal, que inibe a síntese de prostaglandinas e pode ser considerado um analgésico central e periférico (ROOKS, 1985).

Como um inibidor não específico da COX, o cetorolaco de trometamina inibe ambas as formas, reduzindo os níveis que são naturalmente necessários para os processos biológicos e aquelas prostaglandinas induzidas – via COX-2 pela lesão tecidual ou inflamação. É a inibição não específica das enzimas COX que produz efeitos colaterais (ANTHONY, 2002).

O cetorolaco de trometamina é indicado para controlar processos dolorosos moderados e graves, como é o caso de condições pós-traumáticas ou pós-cirúrgicas, principalmente quando a utilização de analgésicos opióides é indesejável devido a seus efeitos colaterais (ROOKS, 1985). A atividade antiinflamatória aguda ou crônica do cetorolaco de trometamina parece ser melhor quando comparada a

fenilbutazona, naproxeno e indometacina em modelos animais ratos e coelhos (FRICKE, 1992). É freqüente seu uso para aliviar os processos dolorosos, de moderados a graves, durante o período pós-operatório no homem. Possui tanto formulações pela via parenteral quanto pela oral, com rápido início de ação, boa tolerância e potencial não-aditivo (MATHEWS et al., 1996). Em uma revisão ampla sobre analgésica endovenosa em procedimentos cirúrgicos (PENG et al., 2002) o cetorolaco de trometamina mostrou-se eficaz tanto na avaliação intra-operatória quanto nos benefícios no período pós-cirúrgico (SHI, 2000).

Estudos de BLOOMFIELD (1986) demonstraram que a atividade analgésica do cetorolaco de trometamina tem sido estimada em 180 a 800 vezes ao do ácido acetilsalicílico em cães e coelhos. Estas diferenças estão relacionadas á variação de método, pois a maioria dos estudos clínicos utilizava escalas subjetivas para avaliação do efeito analgésico, enquanto que nos estudos animais o procedimento era medido em respostas motoras ou hemodinâmicas (BLOOMFIELD, 1986). Na atividade antiinflamatória em artrite induzida e cobaias, a dose inibitória para 50% maior para o cetorolaco de trometamina que a indometacina. No modelo de irritação em patas de camundongos, a administração intramuscular de cetorolaco de trometamina produziu menos dor pela injeção muscular que diclofenaco, piroxicam, cetoprofeno e dipirona (LOPEZ, 1987).

Esta substância constitui o único AINH disponível para uso parenteral em seres humanos nos EUA (MUNRO, 2002; PIERI 2002), e em animais (cães, eqüinos e bovinos) na Europa (SMITH, 1999) e apesar de extremamente potente como analgésico tem sido associado à coagulopatia, caracterizada como disfunção plaquetária e aumento de sangramento perioperatório (STROM, 1996). O risco de sangramento é dose-dependente, sendo extremamente importante em pacientes idosos . Estes eventos adversos fizeram com que organizações governamentais americanas restringissem seu uso a um período máximo de 5 dias (CHOO, 1993). As possíveis reações adversas mais freqüentes no homem são edema, sonolência, tontura, dor abdominal e náuseas (BLOOMFIELD, 1986).

A máxima concentração plasmática (C_{máx}) é alcançada dentro de 1 hora, depois de dose única oral ou intramuscular de cetorolaco de trometamina. Na administração endovenosa em cães, o pico de concentração máxima ocorre aos dez minutos após a aplicação (REINHART, 2000).

A distribuição do ceterolaco de trometamina nos tecidos foi estudada; em coelhos e ratos, a concentração mais alta foi encontrada nos rins, fígado e pulmão, e a mais baixa em músculos, gônadas e baço (FRICKE, 1992). O ceterolaco de trometamina atravessa a placenta, mas as concentrações são aproximadamente 10 vezes mais baixas que no sangue materno. Quantidades insignificantes do fármaco foram encontradas no leite materno de cães (WISHNIK, 1989)

Em virtude de sua franca potência analgésica, estudos clínicos estão sendo conduzidos para aliviar a eficácia do ceterolaco de trometamina como adjuvante analgésico por via intratecal em seres humanos (EISENACH, 2002; CONKLIN, 2003). As doses recomendadas são de 30 mg IV/IM a cada 6 horas (PAW, 2001); na população pediátrica, a literatura preconiza doses de 0,3 a 0,5 mg/kg a cada 6 a 8 horas, respeitando-se o limite máximo diário de 2 mg/kg (KOKKI, 2003).

Na Europa é usado como analgésico em cirurgias ortopédicas em cães na dose de 0,15 mg/kg, administrada imediatamente no pós-operatório (VANE, 1995), podendo ser repetida apenas uma vez em 8 a 12 horas (MATHEWS, 1996).

2.5.2 Parecoxib

O parecoxib é quimicamente designado como 4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil) benzenossulfonamida, de estrutura química (C₁₆-H₁₄-N₂O-3S), sendo um inibidor altamente específico da COX-2 e não inibe a COX-1 em doses terapêuticas (GIERSE, *et al*; 1996). O mecanismo de ação do parecoxib é a inibição da síntese de prostaglandinas mediadas pela ciclooxigenase-2 (COX-2) (CAMU, 2002).

Em concentrações plasmáticas terapêuticas em humanos, parecoxib não inibe a ciclooxigenase-1 (COX-1). Em modelos animais, parecoxib é antiinflamatório, analgésico e antipirético (CAMU, 2002). A seletividade do parecoxib pela COX-2, foi demonstrada *in vitro*, com atividade analgésica e antiinflamatória também *in vivo*, em modelos agudos e crônicos de inflamação em ratos (TALLEY, 2000).

Parecoxib é indicado para prevenção e tratamento da dor moderada a grave, em humanos (DESJARDINS, 2001; BARTON, 2002; CAMU, 2002; OTT, 2003).

A respeito de ter-se demonstrado a eficácia clínica dos inibidores seletivos da COX-2 na terapêutica da dor de diversas etiologias, inclusive de origem aguda, o fato de estes agentes possuírem formulação apenas por via oral limita sua

aplicabilidade na prática cotidiana da anestesiologia, executando-se talvez o uso como analgésico na pós-operatória de pacientes submetidos a cirurgias ambulatoriais (MALAN *et al*, 2003). Nesse aspecto, o parecoxib é de interesse promissor no que concerne ao tratamento da dor pós-operatória, visto tratar-se do primeiro composto da categoria passível de administração intravenosa e intramuscular (DESJARDINS, 2001). Na realidade, consiste em uma pró-droga hidrossolúvel que sofre hidrólise hepática *in vivo*, formando o composto ativo valdecoxib, cujo metabólito SC-66905 também exerce efeito inibidor seletivo da COX-2. Sua seletividade COX2-COX1 *in vitro* é 90 vezes maior que a do celecoxib e 34000 vezes a do ceterolaco de trometamina (OTT, 2003).. A dose de valdecoxib necessária para inibição da atividade enzimática da COX-2 em 50% é de 0,005 imol/L, comparado com 140 imol/L, para obter-se o bloqueio da COX-1, *in vivo* (CAMU, 2002). Após administração parenteral de parecoxib, atinge-se o pico plasmático em 10 a 20 minutos, sendo a meia vida deste composto e de seu metabólito ativo de 8 a 10 horas (CHEER, 2001). A biodisponibilidade, após ingestão oral de valdecoxib é de 83%; sua taxa de ligação às proteínas é de 98% (STICHTENOTH, 2003).

A sua eficácia analgésica tem sido demonstrada em modelos de dor aguda pós-operatória, após cirurgias odontológicas, cardíacas, ortopédicas, ginecológicas e abdominais; sendo considerada como equivalente á do ceterolaco de trometamina, em doses máximas de (60 mg), contudo com menor índice de efeitos adversos, notadamente, gastrointestinais e plaquetários (JAIN, 2000; DESJARDINS, 2001; CAMU, 2002; BARTON, 2002; OTT, 2003). Para efeito de comparação, a resposta de agregação plaquetária e o tempo de sangramento (TS), após administração de parecoxib, não diferiram dos valores obtidos com placebo, enquanto que o uso do ceterolaco de trometamina determinou inibição quase total da função plaquetária e aumento importante do tempo de sangramento (NOVECK, 2001). Em relação ao desenvolvimento de gastropatia a incidência com parecoxib resultou equivalente ao uso de placebo, ao passo que 23% dos pacientes em uso de ceterolaco de trometamina apresentaram úlceras gastrointestinais após 5 dias de tratamento (HARRIS, 2001; STOLTZ, 2002). Algumas reações e efeitos adversos no homem foram diagnosticado como cefaléias, náuseas, aumento de apetite, anorexia, sonolência entre outros (REINHART, 2000).

Outros estudos atestam analgésia comparável à proporcionada por 4 mg de morfina (RASSMUSSEN, 2002; MALAN *et al*, 2003) demonstraram, em pacientes submetidos a artroplastia total de quadril redução do consumo de morfina via epidural de 22,1% e 40,5%, com a utilização de 20 e 40 mg IV de parecoxib respectivamente (MALAN, 2003). Esse efeito poupador de opióides no período pós-operatório também tem sido comprovado em outras publicações científicas (TANG, 2002; HUBBARD, 2003). O parecoxib mostrou eficácia em dor aguda pós operatória, em ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, foram comparados placebo, ceterolaco (60 mg IM) e parecoxib (20 e 40 mg por via IV e IM) em 304 pacientes que sofreram cirurgia oral e apresentaram dor de moderada a intensa. Os fármacos foram significativamente superiores ao placebo. As duas doses de parecoxib foram comparáveis ao ceterolaco (DANIELS, 2001). A dose recomendada do parecoxib é de 40 mg IV/IM, uma vez ao dia (CAMU, 2002; NG, 2003).

Em 7 de abril de 2005 a agência reguladora norte-americana Food and Drug Administration (FDA) solicitou ao laboratório Pfizer que retirasse voluntariamente do mercado mundial o medicamento Bextra (parecoxib), com base não apenas no risco cardiovascular associado ao uso de antiinflamatórios não-esteroidais, mas a um risco adicional de reações benefício/risco do parecoxib para suas indicações aprovadas era desfavorável ao produto. Outras agências reguladoras também solicitaram a sua suspensão temporária de comercialização do Bextra, até que se fizesse uma reavaliação dos riscos e benefícios desse medicamento (ANVISA, 2005).

Após avaliação interna pela gerência de medicamentos novos, pesquisas e ensaios clínicos (GEPEC), a Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, autorizou no dia 13 de setembro de 2005, a reativação de comercialização do Bextra IM/IV, permanecendo a suspensão em sua forma oral (ANVISA, 2005).

2.5.3 Flunixin meglumine

O flunixin meglumine é um AINE que atua principalmente na inibição da enzima cicloxigenase, o que resulta em bloqueio da biossíntese de prostaglandina, sendo provavelmente o inibidor mais potente (BOOTH, 1992). O flunixin meglumine é um bom antipirético e potente analgésico (CRUZ *et al.*, 1999; LAUS *et al.*, 2001). Do ponto de vista de potência analgésica, o flunixin meglumine é considerado mais potente que a fenilbutazona, o lactato de pentazocina, o cloridrato de meperidina e o fosfato de codeína (BOOTH, 1992).

Quimicamente, o flunixin meglumine é o ácido 3-piridino-carboxílico um derivado fenilaminonicotínico, o flunixin meglumine está disponível nas formulações comerciais numa apresentação de solução injetável a 5% para aplicações subcutâneas e uma apresentação oral com comprimidos de 5 e 20 mg (BOOTH, 1992).

Nos gatos, o flunixin meglumine apresenta uma meia-vida plasmática de 3 horas, porém a duração da ação farmacológica tem demonstrado ser maior do que a esperada, ou seja, de 5 horas, participando-se de sua meia-vida plasmática ao acúmulo da substância no foco inflamatório (TAYLOR *et al.*, 1994). O flunixin meglumine é um inibidor não específico das ciclooxigenases e contrariando a reputação dos efeitos adversos causados pelo uso de AINEs em gatos, a tolerância e a excreção do flunixin meglumine foi descrita ser melhor nos gatos do que nos cães (TAYLOR *et al.*, 1994).

Os efeitos adversos relacionados à administração do flunixin são a elevação da concentração da enzima alanina aminotransferase, nefrotoxicidade e ulceração gástrica (BOOTH, 1992).

SUSKO *et al.*, (2000) avaliaram a ação do flunixin meglumine sobre a mucosa gástrica e rins de gatos, após a administração da dose de 1 mg/kg a cada 12 horas por via intramuscular durante três dias não foram observadas alterações quanto ao apetite, nem tampouco a presença de sangue nas fezes dos animais. As determinações da bioquímica sérica renal e hepática não demonstraram alterações dignas de nota, nem o estudo histopatológico.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ESTUDO PILOTO

O pré-experimento foi realizado no centro cirúrgico na área de técnica operatória do Hospital Veterinário da UFPR. Foram utilizadas seis gatas domésticas (*Felis catus*), provenientes de criador particular, sendo submetidas ao procedimento analgésico, com a finalidade de ajuste das técnicas, da padronização dos tempos para coleta de sangue para obtenção dos parâmetros laboratoriais, para que cada função pré-estabelecida fosse executada com precisão mediante este prévio treinamento. Os animais foram devolvidos após o procedimento aos seus respectivos proprietários com todos os cuidados pós-operatórios.

3.2 ANIMAIS

Neste estudo foram utilizadas 30 gatas domésticas adultas (*Fellis catus*), com faixa etária entre 6 a 72 meses de idade, sem raça definida e com peso corporal entre 2 a 5 quilogramas, os animais foram provenientes de gatil particular e ficaram alojados nas dependências do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. O grupo de animais foi dividido em 4 subgrupos, sendo que foram utilizadas 10 fêmeas para o parecoxib¹ (PX), 10 fêmeas para o cetorolaco de trometamina²(CT), 4 fêmeas para o controle flunixin meglumine³ (FN) e 6 fêmeas para o grupo de controle de comportamento (CC).

Este estudo foi conduzido por aprovação do Comitê de Ética de Experimentação Animal do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná.

1 Bextra^{iv} – Laboratórios Pfizer – São paulo-SP

2 Toradol^{iv} – Laboratórios Roche – São paulo-SP

3 Banamine^{iv} _ Schering-Plough Veterinária – Rio de Janeiro –RJ

As gatas foram previamente selecionadas pelo exame clínico obtido por meio de exame físico e laboratorial – hemograma completo e bioquímica sérica, uréia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), para assegurar que estes se encontrem na categoria ASA 1 (American Society of Anesthesiologists category = 1), paciente hígido sem nenhuma doença detectável, por meio de avaliação física, hematócrito, função renal e hepática (DYSON, 1994).

Os grupos de animais foram mantidos em recintos individuais em área de recuperação pós-anestesia do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, permanecendo neste setor cinco dias para adaptação e coleta de dados. No 6º dia foram submetidos aos procedimentos, tendo alta clínica entre o 7º e o 10º dias depois de retirada de fios de sutura.

A dieta a fornecida consistiu de ração comercial para nutrição felina e água *ad libitum*.

FIGURA 1 - ALOJAMENTO DOS ANIMAIS.



FONTE: autor

3.3 Tratamentos dos grupos

Os procedimentos foram realizados na sala de técnica operatória do centro cirúrgico do Hospital Veterinário da UFPR.

Os animais foram distribuídos em 4 grupos onde n= 10 para o grupo (PX) e (CT), n= 4 para (FN) e n=6 para (CC) conforme demonstrado na (TABELA 1), permanecendo em gaiolas com 2 animais, submetidos a jejum alimentar de 12 horas

e hídrico de 4 horas. Cada fêmea 30 minutos antes da indução anestésica, aplicada pelo mesmo pesquisador para todos os grupos, recebeu cloridrato acepromazina⁴, na dose de 0,1 mg/kg por via intravenosa como medicação pré-anestésica, de acordo com Dyson (1994). O grupo PX recebeu parecoxib via intravenosa, na dose de 0,2 mg/kg grupo, no grupo CT recebeu cetorolaco de trometamina via intravenosa, na dose de 0,3 mg/kg, o grupo FN recebeu flunixin meglumine via intravenosa, na dose de 0,5 mg/kg, e o grupo CC não recebeu nenhum tratamento farmacológico e cirúrgico, ficou somente para as comparações comportamentais observadas pelos pesquisadores..

FIGURA 2- FOTO DO FÁRMACO PARECOXIB (BEXTRA^{IV}).



FONTE :o autor

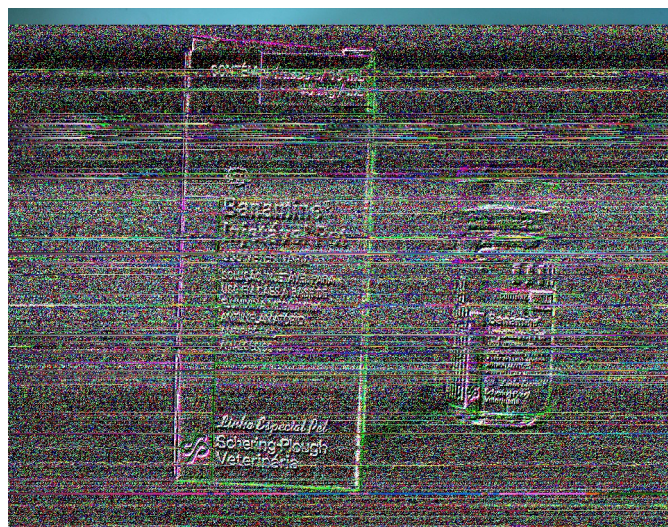
4 Acepran 0,2% - Univet S\A – São Paulo – SP

FIGURA 3- FOTO DO FÁRMACO CETOROLACO DE TROMETAMINA (TORADOL^{IV}).



FONTE: o autor

FIGURA 4- FOTO DO FÁRMACO FLUNIXIN MEGLUMINE (BANAMINE^{IV}).



FONTE: o autor

TABELA 1 MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA: PAINEL DE FÁRMACOS DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

GRUPOS	CLORIDRATO DE ACEPROMAZINA	PARECOXIB	CETEROLACO DE TROMETAMINA	FLUNIXIN MEGLUMINE
PX (N=10)	0,1 mg/kg IV	0,2 mg/kg IV		
CT (N=10)	0,1 mg/kg IV		0,3 mg/kg IV	
FM (N=4)	0,1 mg/kg IV			0,5 mg/kg IV

FONTE: Robes, 2005

3.4 Anestesia

A indução anestésica foi obtida por meio da administração de propofol⁵ via intravenosa, na dose de 8 mg/kg. A intubação endotraqueal foi precedido da dessensibilização da laringe pela utilização de lidocaína spray⁶ 10%. Foi feita a laringoscopia para introdução de sonda orotraqueal⁷ adequada. Após conexão do animal no circuito anestésico, a manutenção anestésica foi mantida com sevoflurano⁸ em oxigênio a 100% em quantidade anestésica para manter o animal em plano cirúrgico de anestesia, por meio do vaporizador calibrado para sevoflurano a 2 % conectado a um circuito de BARAKA. No transoperatório foi administrada solução de ringer com lactato por via endovenosa, em um volume de 10 ml/kg/hora segundo HELLYER (1996) e SMITH *et al.*, (1999). O tempo de duração da anestesia e da cirurgia foram cronometrados e anotado em fichas próprias.

Durante todo o procedimento cirúrgico, foram monitoradas as frequências cardíacas e respiratórias, temperatura corporal e os valores de saturação periférica de hemoglobina e anotada a cada 10 minutos.

5 Diprivan 1% - Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda. – São Paulo-SP

6 Lidospay 10% - Apsen Farmacêutica S/A – São Paulo

7 Sonda endotraqueal, oral 3,5mm – RUSH – West Germany

8 Sevoflurano – Abbot Laboratories – Rio de Janeiro – RJ

No período pós-operatório, 1, 2, 6 e 24 horas após extubação, foram monitoradas as frequências cardíaca e respiratória, temperatura corporal retal, escore de dor/desconforto e grau de sedação. O escore de dor/desconforto foi baseado em cinco variáveis: aumento da frequência cardíaca, padrão respiratório, vocalização, grau de agitação e resposta á palpação do campo cirúrgico e/ou manipulação da área afetada (Tabela 4).

A dor no período pós-operatório foi considerada leve, moderada ou severa, se o escore da dor se encontrar entre 0 (sem dor), 1 (dor leve), 2 (dor moderada), 3 (dor intensa) ou 4 (dor insuportável) respectivamente (PIMENTA, 1997). Se alguns dos dois pesquisadores considerarem que o escore fosse > que 3, o paciente receberia uma dose de citrato de fentanila⁹ intravenoso 30 micrograma/kg, independente do protocolo analgésico inicial e seria excluído do projeto. O escore de sedação foi determinado com base na resposta vocal e estimulação manual. Todos estes parâmetros foram avaliados por dois pesquisadores do início ao término das pesquisas.

FIGURA 5 -PACIENTE NO MOMENTO LOGO DEPOIS DA INDUÇÃO ANESTÉSICA



FONTE:autor

3.5 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS

Os parâmetros fisiológicos aferidos foram a frequência cardíaca e o ritmo cardíaco, a frequência e a amplitude respiratória, a pressão sanguínea arterial, a saturação de oxigênio na hemoglobina, a temperatura retal, com auxílio da seguinte metodologia.

Frequência e o ritmo cardíaco, calculado com base no intervalo R-R do monitor cardíaco¹⁰, devidamente standardizado na derivação II e na velocidade de 50 mm/s, e também pela ausculta com estetoscópio.

Frequência respiratória obtida pela contagem visual dos movimentos de expansão do tórax.

Temperatura corporal mensurada em graus Celsius, utilizando um termômetro digital¹¹ inserido no reto.

Saturação de oxigênio da hemoglobina avaliada com auxílio do emprego do oxímetro de pulso¹² com a colocação de um sensor na língua.

Frequência do pulso arterial foi obtida com auxílio do emprego do oxímetro de pulso e pela palpação na artéria femoral.

A pressão arterial foi medida pelo método não invasivo, com o emprego de Doppler ultra-sônico¹³, com o sensor fixado com fita adesiva sobre a artéria metacarpiana, na face palmar do membro torácico esquerdo. Após a remoção dos pelos da região e colocação de gel na superfície côncava do sensor, sendo acoplado o mesmo a uma braçadeira neonatal nº 2, próxima ao sensor. Um esfigmomanômetro foi acoplado ao Doppler, sendo obtida a pressão sanguínea arterial sistólica.

Os parâmetros fisiológicos no transoperatório foram avaliados de 10 em 10 minutos, tempos T1, T2, T3 e assim sucessivamente até o término da anestesia e extubação do animal e anotados em ficha própria.

10 Aparelho de eletrocardiograma, modelo TEB ECG – São Paulo.

11 Termômetro digital BD – Juiz de Fora-MG

12 Oxímetro de pulso, modelo Ohmeda Biox 3700 – Louisville- Colorado-USA

13 Doppler ultrasound – Parks Medical Eletronics – Aloha – Oregon – USA

FIGURA 6 – COLOCACÃO DE DOPPLER SOBRE A ARTÉRIA METACARPIANA



QUADRO 1 - AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS.

PARÂMETROS FISIOLÓGICOS	METODOLOGIA
FC frequência e o ritmo cardíaco	Calculada com base no intervalo R-R do traçado eletrocardiográfico, devidamente estandarizado na derivação II e na velocidade de 50 mm/s, e também pela ausculta com estetoscópio .
FR Frequência respiratória	Obtida pela contagem visual dos movimentos de expansão da cavidade torácica.
TC Temperatura corporal	Mensurada em graus Celsius, utilizando um termômetro digital inserido no reto.
SpO² Saturação de oxigênio da hemoglobina	Avaliada através do emprego do oxímetro de pulso com a colocação de um sensor na língua.
PAS Pressão arterial sistólica	Mensurada pelo método não invasivo, com o emprego de Doppler ultra-sônico, através da colocação do sensor fixado com fita adesiva sobre a artéria metacarpiana, na face palmar do membro anterior esquerdo após a remoção dos pêlos na região e colocação de gel na superfície côncava do sensor concomitantemente, foi colocada uma braçadeira inflável neonatal n.º. 2 no membro anterior, próxima ao sensor. O esfigmomanômetro foi acoplado ao Doppler, sendo obtido a pressão sanguínea arterial sistólica.

Fonte: adaptado de SLINGSBY, *et al.* 1999

3.5.1 Mensurações basais e durante o período da pré-anestesia

Nos dois grupos, a frequência cardíaca e respiratória, o pulso arterial, a temperatura retal foram registrados em (M0) e (MPA).

3.5.2 Mensurações no período de transoperatório

Durante a indução e manutenção anestésica foram avaliados os seguintes parâmetros: a frequência cardíaca, a frequência respiratória e amplitude, a temperatura retal a pressão arterial sanguínea indireta, a saturação de oxigênio na hemoglobina em (M1), (M2), (M3), (M4), (M5), (M6) e (ME).

3.5.3 Mensurações no período de recuperação

Os parâmetros fisiológicos, como a frequência cardíaca e respiratória, foram mensurados no período de recuperação em (MR1), (MR2), (MR3), (MR4).

3.5.3 Mensuração de cortisol sérico

A colheita das amostras sanguíneas, para a mensuração da concentração dos níveis séricos de cortisol para ambos os métodos, foi feita em cada animal nos seguintes momentos: (M0), (MR2), (MR3), (MR4). As amostras de sangue foram colhidas por meio de cateter posicionado na veia cefálica em quatro horários, um controle antes do analgésico (M0), duas horas após o final do procedimento cirúrgico (MR2), 6 horas após o final do procedimento cirúrgico (MR3) e outro 24 horas após o término da cirurgia (MR4). Cerca de um mililitro de sangue foi condicionado em tubos sem anticoagulante, sendo anotado o momento da colheita, e evitando-se hemólise. As amostras sanguíneas foram imediatamente centrifugadas e os soros estocados e congelados a -20° C (Reimemers *et al.*, 1981).

As concentrações de cortisol foram determinadas através do método de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) conforme descrito por Munro e Stabenfeldt (1985).

As mensurações e leituras foram realizadas no laboratório de Fisiologia da reprodução, do setor de Ciências Biológicas (UFPR).

3.5.4 Mensuração da glicose

A colheita das amostras sanguíneas, para a mensuração da concentração de glicose, foi feita em cada animal nos seguintes momentos, antes do início da (MPA), 02 horas (MR2), 6 horas (MR3) e 24 (MR4) horas após o final do procedimento cirúrgico.

A concentração de glicose sanguínea foi aferida por um monitor portátil de glicose¹², sendo a leitura realizada após 15 a 60 segundos, foi coletado 0,1 ml de sangue total sendo acondicionado em tiras reagente.

3.6 AVALIAÇÃO DA BIOQUÍMICA SÉRICA E HEMATOLÓGICA

A colheita das amostras sanguíneas para a mensuração da concentração sérica de uréia, creatinina e alanina aminotransferase (ALT), foram feitas em cada animal 24 horas antes do início do jejum alimentar (M0), para avaliação dos parâmetros basais e introdução a avaliação dos grupos.

Para o hemograma foram colhidos três mililitros de sangue total em frascos com anticoagulante e encaminhados ao laboratório de análises clínicas do Hospital Veterinário da UFPR para análises.

3.7 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS E ANALGÉSICOS

As avaliações da qualidade do grau da analgesia e da sedação, bem como o tipo de recuperação no período pós-operatório imediato, foram realizadas pelo mesmo pesquisador.

A avaliação subjetiva da analgesia seguirá escalas numéricas por classe sendo verificadas após 1h, 2h, 6h e 24 horas após a extubação (ME); (CONZEMIUS *et al.*, 1997; SLINGSBY *et al.*, 1998; MATSUDA *et al.*, 1999).

Um grau de pontuação, nos momentos da avaliação da analgesia, será dado aos animais de cada grupo: (0) completa analgesia, sem dor; (1) boa analgesia: o felino apresentou sinais leves de dor. O animal observará cuidadosamente a ferida cirúrgica quando esta for tocada, o abdome permanecerá ligeiramente encurvado, demonstrou alguns gemidos, mas não mordeu; (2) analgesia moderada: demonstrou incômodo com o toque da ferida cirúrgica e miou, restringiu os movimentos e curvou-se; e (3) ausência de analgesia: o felino apresentou nítidos sinais de dor, tentou morder quando a ferida cirúrgica foi tocada e demonstrará tensão na musculatura abdominal, além de apresentar dificuldades para achar uma posição para deitar, levantando e deitando. O animal permanecerá muito recolhido recusará a ingestão de alimento. Observam-se pupilas dilatadas, olhar fixo e orelhas para trás (SLINGSBY *et al.*, 1999; MATSUDA *et al.*, 1999).

QUADRO 2 - AVALIAÇÃO DA ANALGESIA.

VARIÁVEL	CATEGORIA
Nenhum sinal de dor, não sentiu a palpação quando a ferida foi tocada.	0- completa analgesia (sem dor)
Sinais de pouca dor, quando a ferida cirúrgica foi tocada, observou cuidadosamente, não mordeu e o abdome ficou ligeiramente encurvado.	1- boa analgesia
Nítido sinal de incomodo ao toque da ferida, miou e restringiu os movimentos.	2- moderada analgesia
Sinal de dor tentou morder quando a ferida foi tocada, tensão da musculatura abdominal, não achou posição para deitar, levantou e deitou, pode tornar-se agressivo e não aceitou alimento, manteve-se muito recolhido, latiu, gemeu, pupilas dilatadas, olhar fixado, orelhas para trás.	3- ausência de analgesia

Fonte: adaptado de SLINGSBY, *et al.* 1999.

3.8 AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO

A avaliação subjetiva da sedação seguiu uma escala numérica por classe, sendo verificada 1, 2, 6 e 24 horas após extubação (CARROLL *et al.*, 1998, SLINGSBY *et al.*, 1998).

Um grau de pontuação, nos movimentos da avaliação da sedação, foi dado aos animais de cada grupo, onde: (0) significará totalmente alerta: o animal não apresenta déficit sensorial ou motor. O felino permanece em um estado similar ao estado após a administração da medicação pré-anestésica e demonstra um discreto prolapso da terceira pálpebra; (1) pouca sedação: o felino fica em pé e anda, mas apresenta ataxia ou desorientação com ligeiro prolapso da terceira pálpebra; (2) moderada sedação: o felino permanece em recumbência esternal, mas não levanta ou tenta levantar. Nota-se moderado prolapso da terceira pálpebra e (3) forte sedação: o animal não fica em recumbência esternal, levantando só a cabeça, permanecendo instável. Evidenciando-se acentuado prolapso da terceira pálpebra (SLINGSBY *et al.*, 1998; MATSUDA *et al.*, 1999).

QUADRO 3 - AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO.

VARIAVEL	CATEGORIA
Não houve presença de déficits sensoriais ou motor, estado similar ao pré-anestésico, discreto prolapso da terceira pálpebra,	0- totalmente alerta
Apresentou déficits sensoriais e motores detectáveis, porém permaneceu de pé e andou discretamente atáxico ou desorientado, ligeiro prolapso da terceira pálpebra.	1- pouca sedação
Manteve a recumbência esternal,mas não levantou ou mencionou levantar, moderado prolapso da terceira pálpebra.	2- moderada sedação
Não mantêm a recumbência esternal, pode levantar a cabeça, mas não segura a mesma, acentuado prolapso da terceira pálpebra.	3-forte sedação

Fonte: adaptado de SLINGSBY, *et al.* 1999

3.9 AVALIAÇÃO DA DOR E DESCONFORTO

A avaliação subjetiva da dor e desconforto seguiu uma escala numérica por classe sendo verificada após 1, 2, 6 e 24 horas após a extubação (ME), (CONZEMIUS *et al.*, 1997; SLINGSBY *et al.*, 1998; MATSUDA *et al.*, 1999).

Um grau de pontuação, nos momentos da avaliação da dor e desconforto, foi dado aos animais de cada grupo, foi monitorado as frequências cardíacas e respiratórias, temperaturas, escores de dor/desconforto e grau de sedação. O escore da dor/desconforto será baseado em 5 variáveis: aumento da frequência cardíaca, padrão respiratório, vocalização, grau de agitação e resposta à palpação do campo cirúrgico e/ou manipulação do membro afetado.

QUADRO 4 - AVALIAÇÃO DA DOR E DESCONFORTO

VARIÁVEL	CATEGORIA	ESCORES
Frequência Cardíaca	< 10% maior que o valor pré - operatório	0
	11 a 30% maior que o pré - operatório	1
	31 a 50 % maior que o pré - operatório	2
	>50% maior que pré - operatório	3
Padrão Respiratório	Normal	0
	Moderado abdominal	1
Vocalização	Ausente	0
	Presente, mas cessa a voz humana	1
	Presente, não cessa a voz humana	2
	Presente, ascentua-se com a voz humana	3
Agitação	Dormindo ou calmo	0
	Agitação leve	1
	Agitação moderada	2
	Agitação severa	3
Resposta à Manipulação	Sem resposta	0
	Mínima, tenta se movimentar	1
	Vira a cabeça para o local, vocaliza	2
	Tenta morder, rosna	3

Fonte: adaptado de SLINGSBY, *et al.*, 1999.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os parâmetros observados na avaliação clínica foram submetidos ao teste de ANOVA, indicado para comparação de duas amostras dependentes com variável aleatória não paramétrica. Os resultados obtidos sobre os dados fisiológicos e hormonais nos momentos aferidos foram submetidos ao Teste Fisher`s PLSD, indicado para amostras pareadas, com variável paramétrica, uma vez que cada animal foi utilizado como seu próprio controle.

4 RESULTADOS

Na fase pré-experimental da pesquisa observou-se um melhor desenvolvimento comportamental social, alimentar e higiênico das gatas que passaram pelo procedimento de OSH, quando estes animais encontravam-se acompanhadas com outras fêmeas que não entraram no protocolo cirúrgico. Durante o procedimento da medicação pré-anestésica, as gatas permaneceram mais calmas e fáceis de serem contidas e manipuladas, quando se encontravam acompanhadas de um membro do grupo controle comportamental. Constatando-se uma maior agitação e dificuldade de contenção quando estes animais permaneciam isolados do grupo controle comportamental nos períodos pré e pós-operatório. Entretanto, estas gatas selecionadas com um perfil comportamental mais dócil permaneceram até o término do projeto com sucesso nas comparações das avaliações subjetivas entre os grupos no pós-operatório.

Nas primeiras duas horas de pós-operatório na fase experimental da pesquisa, ao exame físico, foi observada a presença de tremores musculares de intensidade leve, causados por temperaturas amenas. Para diminuir esta intensidade de hipotermia, foi utilizado colchão térmico para o transoperatório, aquecimento do ambiente e permanência dos animais em estufas pediátricas pré aquecidas para as duas primeiras horas de pós-operatório. Após estas medidas, uma redução considerada e eficiente foi constatada para o controle destes episódios de tremores. As obtenções de escores ficaram mais homogêneas para as avaliações dos grupos não sendo interferido pelas oscilações das temperaturas do ambiente.

As variáveis não quantitativas, de caráter mais subjetivo, apresentaram resultados distintos em função dos dois observadores. Neste aspecto, notou-se que os avaliadores, que permaneceram sete dias em contato com os animais, identificaram com maior precisão algumas das alterações (emissão de sons, lamber os pelos e mudanças de hábitos alimentares) que são espécie-específica e muito

importantes na identificação da dor. Além disso, ficou evidente a importância da avaliação dos parâmetros subjetivos por mais de um profissional, como já afirmaram estes autores (TEIXEIRA, 1994; FRECKNELL, 2000;).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação aos pesos e idades. O tempo de realização da intervenção cirúrgica não diferiu significativamente entre os grupos e foi em média de $28,6 \pm 3,8$ minutos. A idade média dos animais foi de $17,5 \pm 12,7$ meses e pesos corporais com média de $3,1 \pm 0,46$ kg. A média do tempo de indução anestésica a extubação foi de $48,75 \pm 4,3$ para (FM), de $42,61 \pm 4,3$ para (PX) e de $44,8 \pm 7,48$ para (CT).

Em relação às variáveis quantitativas, temperaturas, frequências cardíacas e respiratórias foram semelhantes entre os diferentes grupos, todos os animais apresentaram valores normais para a espécie, ao exame pré-operatório.

Dos 30 animais que passaram pelo tratamento cirúrgico e analgésico; todos foram incluídos ao projeto, obedecendo aos critérios utilizados conforme planejado.

TABELA 2 ÍNDICES MÉDIOS E DESVIO PADRÕES AFERIDOS DURANTE OS

PERÍODOS TRANS E PÓS-OPERATÓRIOS NAS GATAS TRATADAS COM CETOROLACO DE TROMETAMINA, PARECOXIB E FLUNIXIN MEGLUMINE

Parâmetros	Cetorolaco de trometamina	Parecoxib	Flunixin meglumine
Frequência respiratória	28,4 ± 7,7 ^a	28,4 ± 5,9 ^a	29,64±9,25 ^a
Temperatura	36,6 ± 0,8 ^{a,b}	36,6 ± 0,8 ^{a,b}	37,63±0,55 ^{a,b}
Pressão arterial	87,7 ± 17,3 ^a	99,7 ± 19,6 ^a	102,5±25,43 ^{a,b}
Frequência cardíaca	169,4 ± 22,8 ^{a,b}	166,0 ± 21,87 ^{a,b}	107,93±20,61 ^{a,b}
Glicose	89,0 ± 16,12 ^b	93,2 ± 11,3 ^b	37,63± 81,02 ^b
Saturação de O ₂	97,5 ± 2,5 ^a	97,3 ± 2,1 ^a	96,13± 1,89 ^a
Cortisol	18,4 ± 4,9 ^b	28,4 ± 7,7 ^b	59,09 ± 49,87 ^a

NOTA:

a = indicam período transoperatório

b = indicam período pós-operatório

a,b = indicam período trans e pós operatório

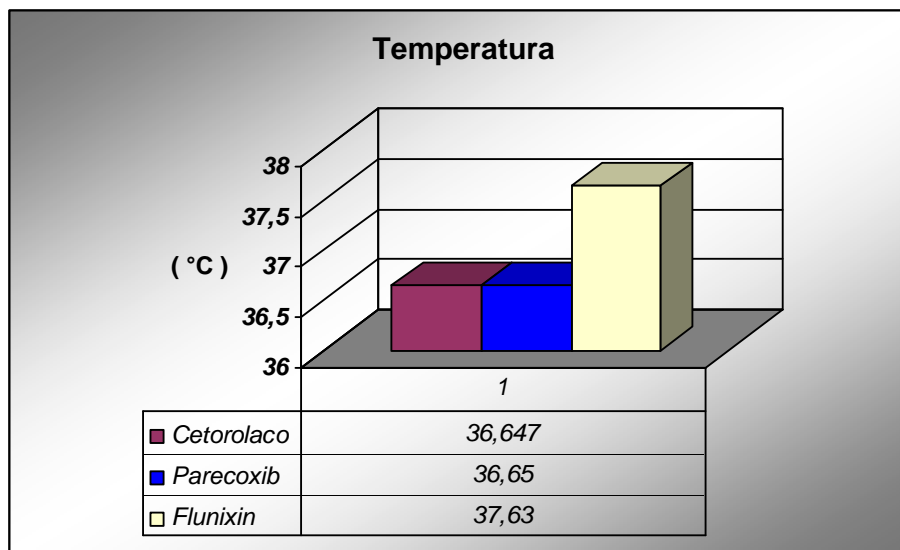
4.1 PARÂMETROS FISIOLÓGICOS

4.1.1 Temperatura corporal (TC)

Nos grupos (PX) e (CT), a temperatura retal basal não diferiu significativamente do início da administração da anestesia inalatória (M1) quando comparada com a temperatura aferida nos instantes de tempo de (M2), (M3), (M4). No grupo (FM) observamos a presença de uma temperatura com diminuição mínima no decorrer do procedimento cirúrgico, permanecendo acima das médias de (PX) e (CT).

No transoperatório os três grupos tratados mantiveram a temperatura na normalidade para a espécie.

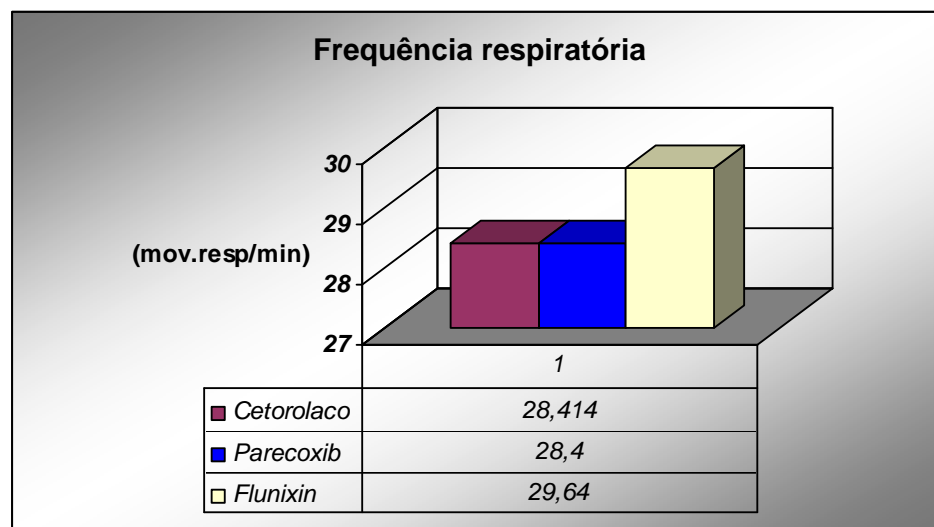
GRÁFICO 1- TEMPERATURAS RETAIS (GRAUS CELSIUS) DAS GATAS NO PERÍODO TRANSOPERATÓRIO



4.1.2 Frequência Respiratória (FR)

Os valores de FR não apresentaram diferenças significativas no transoperatório entre os tratamentos. Nos tratamentos com (CT), (PX) e (FM), apresentou médias da frequência respiratória constantes ao decorrer do transoperatório, ocorreu um aumento não significativo de movimentos respiratórios no grupo (FM), logo após indução anestésica e permanecendo nos momentos (M1), (M2) e (M3).

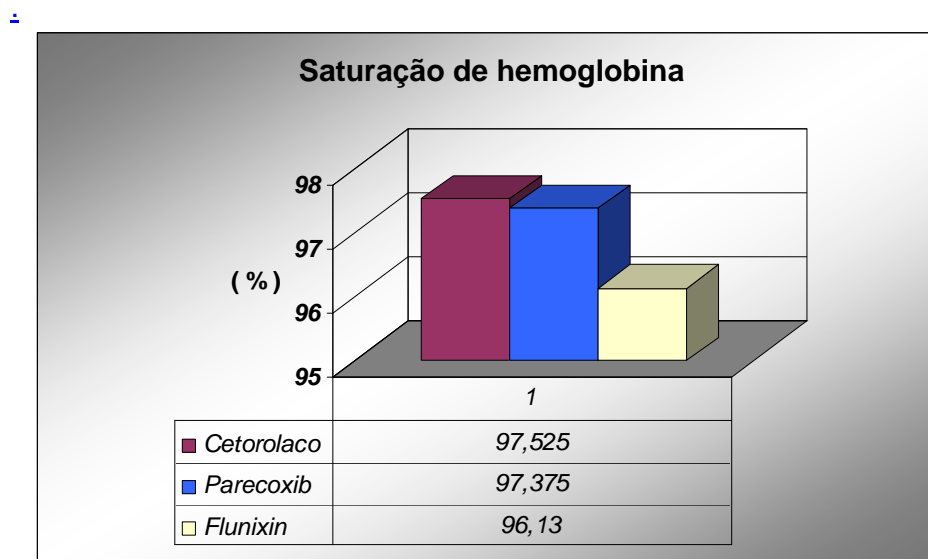
GRÁFICO 2- [FREQÜÊNCIAS RESPIRATÓRIA \(MOVIMENTOS/MIN\) DAS GATAS NO PERÍODO TRANS E PÓS OPERATÓRIO](#)



4.1.3 Saturação de hemoglobina (SpO_2)

Não houve diferenças significativas entre os valores aferidos da saturação de hemoglobina no transoperatório. Os valores da saturação de hemoglobina registrados permaneceram, durante todo o período experimental, em nível considerado normal para a espécie que é de 96 a 100% de saturação de hemoglobina.

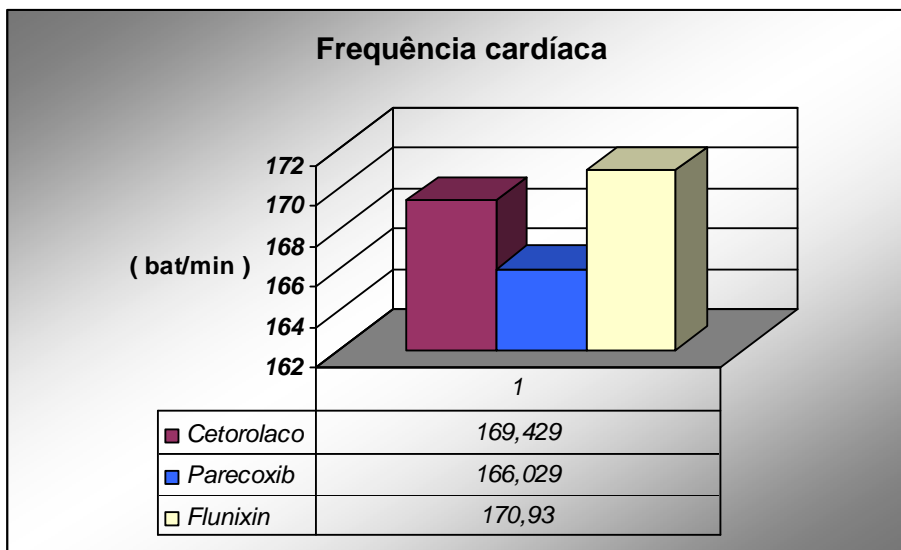
GRÁFICO 3- SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO DA HEMOGLOBINA (SpO_2) DAS GATAS NO PERÍODO TRANSOPERATÓRIO



4.1.4 Frequency cardiac (FC)

Os grupos mostraram valores basais da média da frequência cardíaca dentro dos limites de referência nos três grupos tratados.

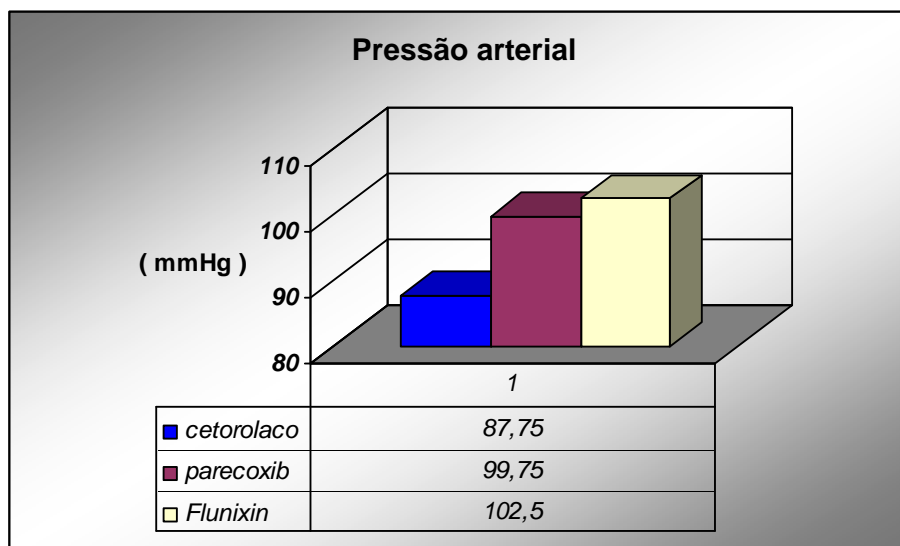
DAS GATAS NOS PERÍODOS TRANS E PÓS-OPERATÓRIOS



4.1.5 Pressão arterial sistólica (PAS)

Os valores da pressão arterial sistólica (PAS) não apresentaram diferença significativa entre os tratamentos. Nos tratamento (CT), (PX) E (FM) a pressão arterial sistólica manteve-se entre os valores mínimos daqueles citados como normais para a espécie felina após a indução anestésica em todos os momentos.

GRÁFICO 5- PRESSÕES SANGUINEAS ARTERIAIS INDIRETAS (MMHG) DAS GATAS NO PERÍODO TRANSOPERATÓRIO



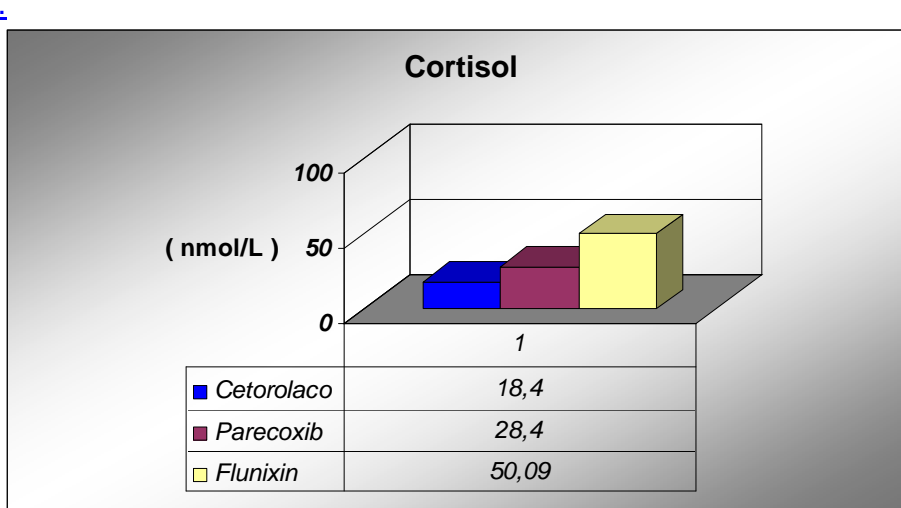
4.2 AVALIAÇÃO HORMONAL

4.2.1 Cortisol

Na avaliação individual de cada grupo, observou-se que o grupo (PX) apresentou um aumento na concentração de cortisol, após 6 horas da extubação da cânula orotraqueal (MR3), este acréscimo do cortisol aumentou o nível da variável e com maior valor no tratamento (PX).

GRÁFICO 6- DETERMINAÇÃO DE CORTISOL SANGUÍNEO DAS

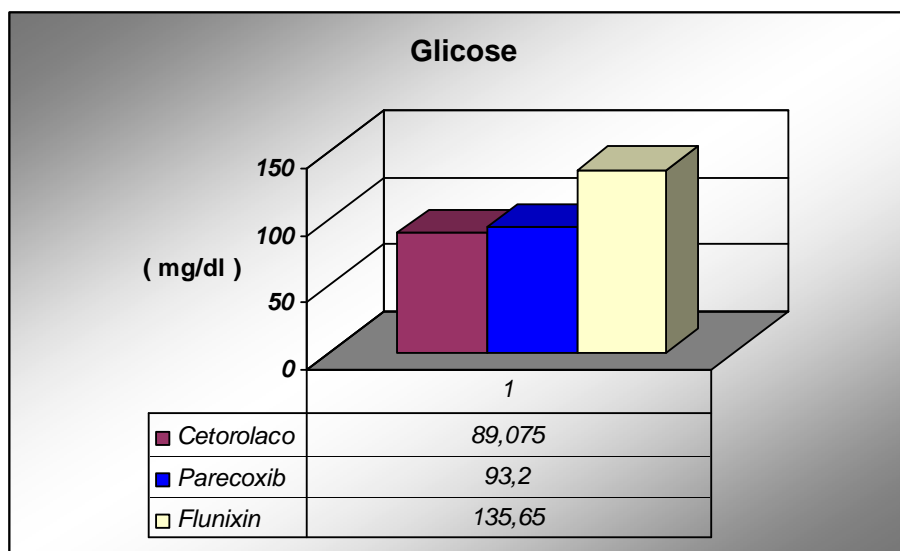
GATAS NO PÓS-OPERATÓRIO.



4.2.2 Glicose

Com relação á mensuração da glicose sanguínea, verificou-se na avaliação individual dos grupos cetorolaco e parecoxib, que o resultado da glicemia foi menor nos momentos (MR2) e (MR3), para ambos os tratamentos, quando comparado com os valores basais iniciais para a espécie. Os valores do flunixin ficaram acima da média para a espécie em 2, 6 e 24 horas após extubação.

NO PERÍODO PÓS OPERATÓRIO.



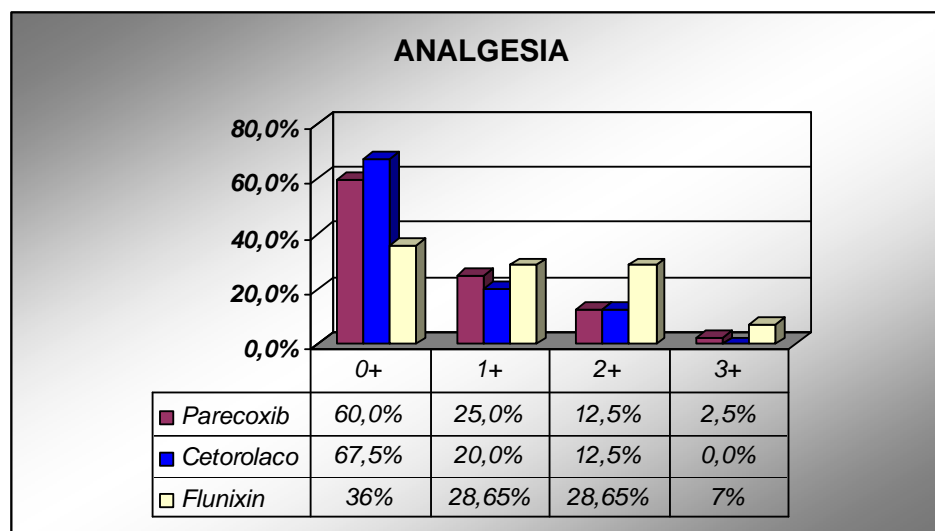
4.4 PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS

4.3.1 Qualidade de analgesia

Os animais tratados com cetorolaco de trometamina e parecoxib não emitiram sons sugestivos de dor ou desconforto quando observados pelo avaliador. No grupo do flunixin, os avaliadores pontuaram de 36% a completa analgesia, muito inferior aos grupos (CT=60%), (PX=67,5%) E (FM 36%).

GRÁFICO 8 – AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE ANALGESIA DO

PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN MEGLUMINE.



NOTAS:

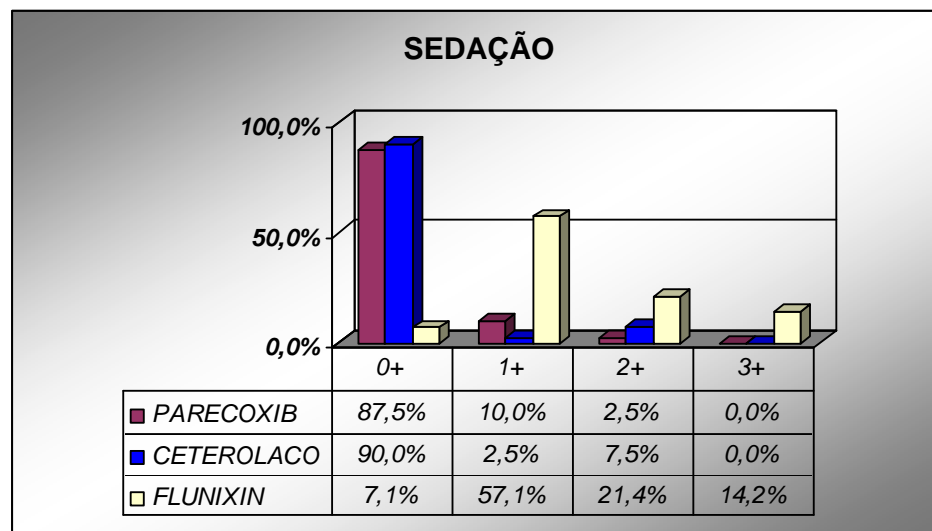
- 0+ completa analgesia
- 1+ boa analgesia
- 2+ moderada analgesia
- 3+ ausência de analgesia

4.3.2 Qualidade de sedação

Os animais tratados com cetorolaco de trometamina apresentaram sedação moderada nos primeiros 30 minutos após extubação da cânula orotraqueal, não sendo observado ocorrência nos demais momentos das avaliações. O grupo do flunixin meglumine apresentou sedação intensa até 2 horas de pós-operatório, no grupo parecoxib o despertar após extubação foi rápido com retorno da consciência.

GRÁFICO 9 - AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE SEDAÇÃO DO

PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN MEGLUMINE



NOTAS:

0+ totalmente acordado

1+ fica em pé

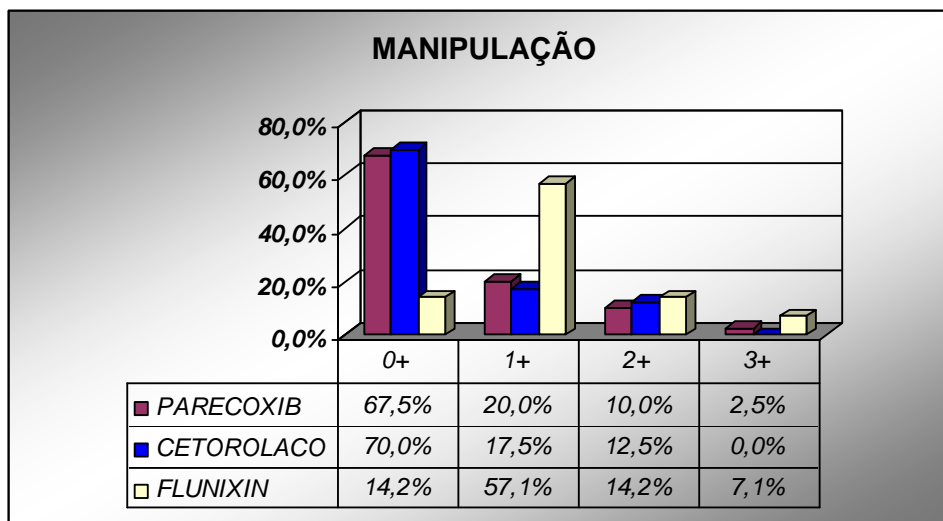
2+ tenta ficar em pé/deita

3+ consegue levantar a cabeça

4.3.3 Qualidade de manipulação

A manipulação pós-operatória ocorreu normalmente, não sendo acompanhada por alterações expressivas nos grupos. A manipulação dos animais nos momentos (MR1), (MR2), (MR3) e (MR4) após extubação ocorreu de forma semelhante entre os grupos, e foi graduada em moderada a fraca não havendo diferença significativa entre os grupos.

MANIPULAÇÃO DO PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN MEGLUMINE



Notas:

0+ sem resposta

1+ tenta se movimentar

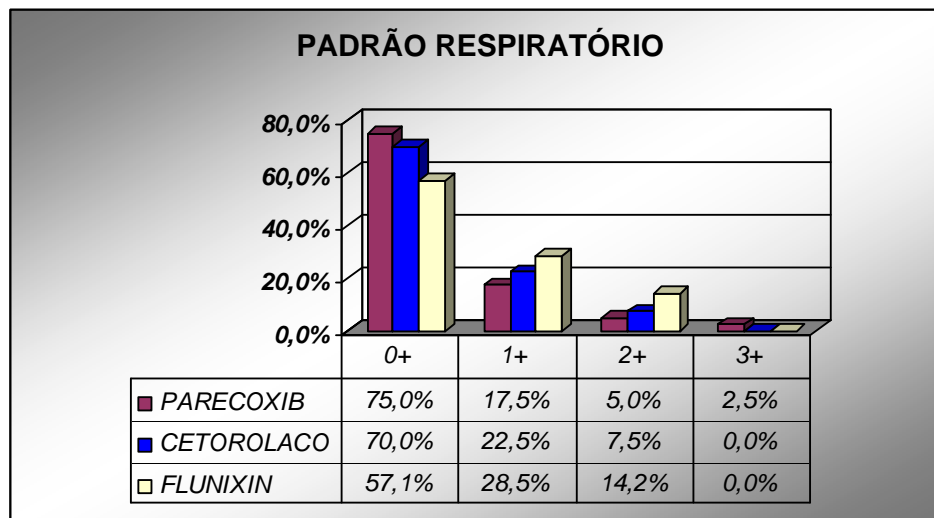
2+ ira-se, vocaliza.

3+ tenta morder, rosna.

4.3.4 Qualidade de padrão respiratório

A qualidade de padrão respiratório demonstrou nos primeiros momentos uma recuperação na normalidade para a espécie, não sendo acompanhada por alterações respiratórias nos grupos do cetorolaco e parecoxib, o grupo do flunixin meglumine apresentou uma respiração inicialmente abdominal até 6 horas após extubação.

PADRÃO RESPIRATÓRIO DO PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN MEGLUMINE



NOTAS:

0+ normal

1+ moderado abdominal

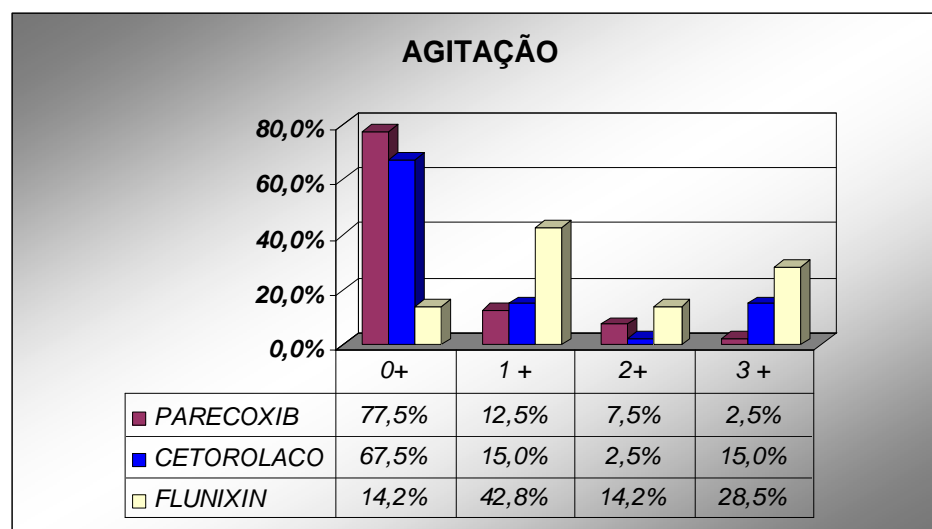
2+ respiração abdominal

3+respiração/apnêustica

4.3.5 Qualidade da agitação

Os períodos de tempo da recuperação, exigiram um perfil maior de avaliação do parâmetro agitação, para não ter influência comportamental, atribuído ao desconforto causado pela coleta de amostras sanguíneas e dados, não houve diferenças entre os momentos nos grupos.

GRÁFICO 12 - AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE AGITAÇÃO DO PARACOXIB, CETOROLACO E FLUNIXIN MEGLUMINE



NOTAS:

0+ dormindo/calmo

1+ agitação leve

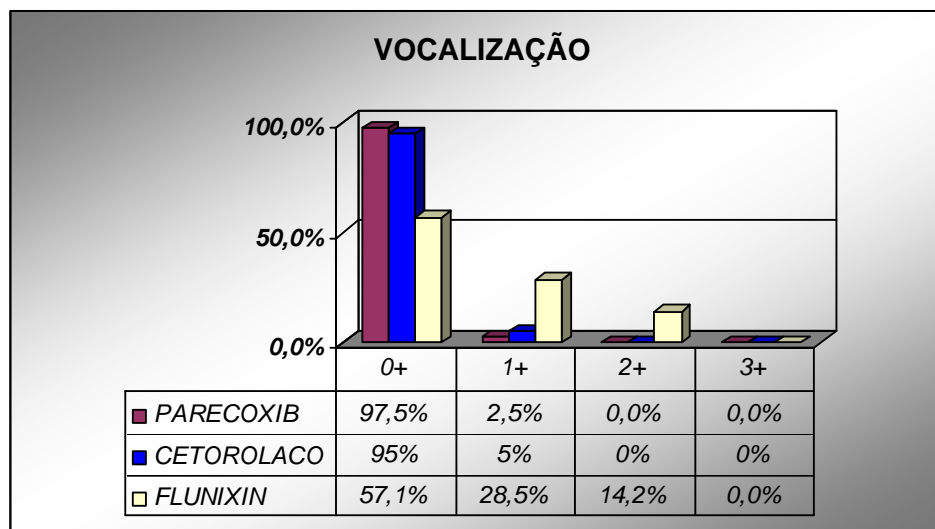
2+ agitação moderada

3+ agitação severa

4.3.6 Qualidade da vocalização

A qualidade da análise do parâmetro vocalização foi considerada excelente em 97% dos animais do grupo (PX) e, 95% dos animais do grupo (CT), no momento (MR1), após 1 hora de pós-operatório.

GRÁFICO 13- AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA QUALIDADE DE VOCALIZAÇÃO DO PARACOXIB , CETOROLACO E FLUNIXIN MEGLUMINE



NOTAS:

0+ ausente

1+ presente/cessa /voz humana

2+ presente/não cessa/ voz humana

3+ presente/acentua-se/voz humana

5 DISCUSSÃO

Considerando a espécie e o estado geral do animal, o controle da dor aguda no pós-operatório pode ser alcançado com sucesso por meio da estimativa antecipada do grau de severidade e duração do estímulo doloroso, seguido pela escolha do tipo de técnica analgésica e do agente analgésico (SHAFFORD *et al.*, 2001). Por esta razão, o emprego de analgésicos no período pré-operatório em gatas domésticas foi introduzido preemptivamente antes da incisão cirúrgica, e a partir de então, evitar alterações emocionais, como medo, ansiedade, pânico, modificando o comportamento específico da espécie, conforme LÊ BARS, (1998) e THURMON *et al.* (1996). Contudo, ainda são escassos os trabalhos que avaliaram a resposta neuroendócrina aos estímulos dolorosos em felinos submetidos á analgesia preventiva (CAMBRIDGE *et al.*, 2000; SOUZA, 2000). Este fato levou-nos a escolha de gatas domésticas (*Felis catus*), como modelo animal para este estudo.

A escassez de trabalhos com este enfoque pode ser entendida por três aspectos. Primeiro, em função do comportamento de natureza estóica dos gatos, ou seja, impassível á dor, comportamento este vital para os felinos selvagens, que não podem demonstrar fraqueza ou doença para não se tornarem uma presa fácil (LASCELLES; WATERMAN, 1997), associado a sua convivência isolada como animal de companhia. Segundo, pelas características metabólicas da espécie felina, onde se observa deficiência de algumas enzimas da família glicuronil transferase, responsáveis pela biotransformação de muitos medicamentos, e pela susceptibilidade da oxidação da hemoglobina (HASKINS, 1987). Durante o procedimento de calculo de dosagens dos fármacos, uma das dificuldades encontradas foi o controle adequado de doses, mantendo uma analgésica satisfatória sem interferir na hemodinâmica dos animais. Terceiro, pelos efeitos colaterais que possam ocorrer pela administração dos analgésicos conforme citado por este autor SLINSBY; WATERMAN-PEARSON (1998). Isto poderia explicar por

que a escolha de três grupos de AINEs, o cetorolaco de trometamina (medicina humana) e flunixin meglumine (medicina veterinária), agindo em ambas as cicloogigenases (COX-1) e (COX-2), e o parecoxib (medicina humana), atuando seletivamente na (COX-2), segundo alguns autores, VASSEUR *et al.*, (1995); CARROL, (1999) ; MATHEWS, (2000) e LIVINGSTON, (2000).

Embora saibamos da dificuldade no estudo da dor nos felinos e que o método ideal para determinação da diferença da intensidade álgica deva ser altamente sensível, claro e com os critérios de avaliação o mais simples possível, neste trabalho procuramos avaliar o grau da dor em gatas submetidas á OSH. Isto se fez durante o transoperatório e no período de recuperação imediata, ou seja, durante as primeiras 24 horas de pós-operatório, por meio de métodos quantitativos e qualitativos, citados por FLECKENEL (2000), minimizando as diferenças qualitativas entre os pesquisadores.

A análise quantitativa foi feita por meio da verificação da resposta neuroendócrina e das alterações fisiológicas, de forma semelhante ao que foi relatado por, GUINSBURG *et al.* (1998) e SOUZA (2000). O estudo subjetivo foi realizado tendo por meio uma escala numérica por categoria semelhante ao publicado por SLINGSBY *et al.* (1998) e MATSUDA *et al.* (1999). Estes autores constataram que os somatórios das respostas comportamentais e dos fisiológicos após um estímulo doloroso, diminuiram os possíveis erros de interpretação quanto á qualidade da analgesia e recuperação pós-operatória em gatos. Entretanto, na interferência de fatores ambientais determinamos que os pesquisadores avaliassem diariamente a rotina dos animais, para que não ocorressem compreensões subjetivas, interferindo nos resultados das investigações, conforme citado por TEIXEIRA (1994) e SACKMAN (1995).

O uso de uma escala que avalie o comportamento tem sido empregado para o reconhecimento e a classificação da expressão da dor ou do conforto pós-

operatório sob efeito de um esquema de analgesia, semelhante ao apresentado por TAYLOR; HOULTON (1984).

O emprego desta escala baseia-se no fato de que nenhum parâmetro fisiológico único, como frequência cardíaca, frequência respiratória, ou pressão arterial, foi reconhecido como um modelo padrão totalmente fidedigno para detecção da dor em gatos. Isto ocorre porque os gatos estariam sujeitos a variações destes parâmetros em função de fatores psicogênicos individuais como, temperamento e do tipo da domesticação do animal, semelhante ao observado nos estudos de CONZEMIUS *et al.*, 1997; SMITH *et al.*, 1999; CAMBRIDGE *et al.*, 2000 e MATHEWS *et al.*, 2001.

Neste trabalho, utilizamos uma escala numérica por classe para análise comportamental devido à simplicidade da metodologia, demandando um treinamento mínimo dos pesquisadores. A escolha deste método teve por base os relatos de SLINSBY *et al.*, (1998) e MATSUDA *et al.*, (1999). Contudo, alguns trabalhos demonstraram que a escala análoga visual apresentou maior sensibilidade na avaliação da dor, exigindo uma cuidadosa observação (WELSH *e tal.*, 1993; LASCELLES *et al.*, 1997; SLINGBY; WATERMAN-PEARSON, 2000). Seria conveniente lembrar ainda, que estas observações poderiam ser mascaradas pela sedação, havendo necessidade de diferenciá-los conforme já relatado por SLINSBY; WATERMAN-PEARSON (1998), FIRTH; HALDARE (1999) e CAMBRIDGE *et al.* (2000).

Para comparar a analgesia, neste trabalho, optou-se por utilizar o cetorolaco de trometamina, parecoxib e o flunixin meglumine, nas intervenções cirúrgicas de curta duração, como a OSH, apresentada também como modelo experimental em cães por FANTONI, (2000) e CHERR, (2001).

Elegemos a dose de 0,2 mg/kg de parecoxib, pela via IV, tendo em vista os resultados aferidos no pré-experimento, onde constatamos as suas qualidades como analgésico visceral e ausência de modificações hemodinâmicas que pudessem

colocar em risco a integridade do animal, similar ao exposto por CAMU (2002); NG (2003) e GIERSE (1996).

Optou-se por uma dose única de 0,3 mg/kg de cetorolaco de trometamina pela via IV, pela ação analgésica deste AINE, escolhemos a menor dose, para minimizar os efeitos adversos gastrintestinais conforme citado por JAIN (2000); PAW (2001); DESJARDINS (2001); BARTON (2002); CAMU (2002); OTT (2003) e KOKKI (2003), possibilitando desta forma a avaliação dos parâmetros fisiológicos e comportamentais. O parecoxib mostrou-se satisfatório na dosagem de 0,2 mg/kg IV, resultou entre os outros tratamentos com um tempo de retorno das atividades motoras com mais rapidez. Diferentemente do observado no estudo de BOOTH (1992), que comparou o flunixin com o cetoprofeno, o flunixin meglumine na dose de 0,5 mg/kg IV não foi o mais efetivo como analgésico, em todos os animais dos grupos no presente estudo.

Os felinos estão mais propensos a hipotermia nos procedimentos anestésicos, em virtude do tamanho relativamente grande da sua superfície corporal, favorecendo a perda de calor, e pelo fato de possuírem um pequeno porte de massa tecidual para a termogênese, especialmente, fígado e músculos. Durante o procedimento a temperatura ambiente esteve em média adequada para todos os grupos para que não interferissem nos sinais clínicos.

Neste estudo, a temperatura corporal não diferiu entre os três grupos durante o transoperatório. Nos animais dos dois grupos, o declínio da temperatura corporal persistiu durante todo o período transoperatório até 45 minutos após a indução anestésica, ficando nos valores considerados normais para a espécie. GAYNOR (1999) e SOUZA (2000), também relataram estes mesmos resultados, sendo que nas duas últimas publicações, o autor trabalhou com cães.

THURMAN *et al.* (1996) atribuíram ao cloridrato de acepromazina a diminuição da temperatura corporal. Para estes autores, esta substância atuaria no centro termorregulador da região hipotalâmica periférica, levando á depleção de

catecolaminas, além de provocar vasodilatação periférica, resultando em maior perda de calor através dos vasos sanguíneos cutâneos.

Vale assinalar que, apesar do pequeno decréscimo da temperatura, nenhum animal apresentou tempos de recuperação anestésica significantes diferentes e nem tampouco alterações eletrocardiográficas, dados estes já relatados por DEVEY; CRONE (1997).

Nesta pesquisa, com relação á frequências respiratórias observam uma discreta diminuição significativa nos três grupos, após a indução anestésica (M1), mas dentro dos limites fisiológicos, demonstrando que o uso dos fármacos, nas doses recomendadas, não determinou efeitos adversos respiratórios. Os animais apresentaram um menor número de movimentos respiratórios, porém aumentaram a amplitude respiratória, sendo possível segundo STEFFEY, HOWLAND (1997) que o decréscimo na frequência respiratória tenha sido compensada pelo aumento do volume corrente ou tydal. Nos três grupos, a discreta diminuição da frequência respiratória poderia estar ligada ao uso do cloridrato de acepromazina, que diminui a frequência respiratória, potencializada sabidamente pelos anestésicos gerais. Convém assinalar que os AINEs são considerados a classe de agentes antiinflamatórios mais utilizados na clínica de pequenos animais, por produzirem analgésica com menor depressão respiratória comparada aos opióides, conforme citado por NOLAN e REID (1993).

Em ambos os três grupos, a SpO₂ permaneceu durante o transoperatório no limite bem próximo ao desejado para um felino anestesiado recebendo uma fonte adicional de oxigênio, ou seja, 96 a 100% de saturação, com a intenção de assegurar a oxigenação arterial, também relatado por GROSENBAUGH; MUIR (1998).

Neste estudo, os grupos apresentaram um aumento transitório da frequência cardíaca, logo após a indução com propofol. Entretanto, após 10 minutos da indução anestésica verificaram-se um pequeno declínio tanto da frequência

cardíaca para valores inferiores ao basal, alterações estas dentro dos limites fisiológicos. Segundo FLECKNELL (1994) e SMITH (1997), o aumento da frequência cardíaca após a indução com indutores intravenosos, estaria relacionado ao efeito compensatório após a hipotensão promovida pelos fármacos indutores, o que explicaria os nossos resultados. Neste estudo, atribuímos às mínimas mudanças na frequência cardíaca e da pressão sanguínea arterial à ação aditiva ou sinérgica das drogas empregadas na MPA e dos anestésicos gerais, semelhantes aos obtidos por HELLYER; GAYNOR (1998). Sendo importante ressaltar que não foi observada nenhuma alteração severa da frequência cardíaca e/ou da pressão sanguínea arterial com a inclusão do cetorolaco de trometamina, parecoxib e flunixin meglumine nos protocolos.

Neste trabalho, a pressão arterial sistólica manteve-se, nos grupos, nos valores mínimos esperados para os animais anestesiados. Este dado certamente foi diretamente relacionado ao emprego das doses recomendadas clinicamente de cada fármaco, evidenciando-se ainda, ausência de efeitos colaterais, como bradicardia ou arritmia.

As mensurações quantitativas dos níveis de cortisol e das catecolaminas têm demonstrado ser método exequível e de confiabilidade para o reconhecimento da dor nos animais (BENSON *et al.*, 1991; CAMBRIDGE *et al.*, 2000). SMITH *et al.* (1996) interpretaram a normalidade do nível do cortisol no pós-operatório a pouca intensidade de estímulos nociceptivo. Para estas avaliações, escolheram-se os momentos de duas, seis e vinte e quatro horas após extubação anestésica, para as determinações do cortisol sérico, visando verificar a qualidade da analgesia e resposta a dor, através das alterações fisiológicas decorrentes da ativação do sistema nervoso autonômico durante o transoperatório e o período de recuperação pós-operatório. Não podemos considerar a presença de pessoas estranhas ou manejo para a colheita de sangue ou até o ambiente hospitalar, como fatores passíveis de terem influenciado na elevação do cortisol no pós-operatório no grupo

do flunixin, por que todos os animais de todos os grupos foram tratados de forma semelhante. O único fator a ser considerado seria o temperamento dos animais, que poderia ter diferido dos demais grupos. Os valores de cortisol sérico diferem em gatos domésticos que passaram por procedimentos cirúrgicos, reportados na literatura, sendo maiores que os obtidos neste experimento em relação às médias apresentadas por BENSON *et al.*, (1991) e SOUZA (2000).

Analisando as variações de cortisol ao longo do pós-operatório ficou evidenciado o período de polifagia e despertar agitado no grupo parecoxib, provocaram uma ativação da resposta adrenal podendo levar aos aumentos no cortisol sérico no momento MR2, após 6 horas da extubação da cânula orotraqueal, levando ao aumento da média. Não poderíamos pensar que o parecoxib teria atuado elevando o nível de cortisol, por que nos demais momentos, duas e vinte e quatro horas, não ocorreu a elevação significativa do nível de cortisol. O esperado seria a concomitante elevação da glicemia. Certamente será necessário outro estudo para que possamos avaliar deste ponto de vista esta molécula.

Com relação à ação dos fármacos cetorolaco de trometamina e parecoxib, verificamos nos momentos de duas, seis e vinte e quatro horas, a glicemia manteve-se em valores que não sofreram acréscimo durante estes momentos, retornando os valores basais vinte e quatro horas de pós-operatório, diferente do observado por BENSON *et al.*; (1991) e SMITH *et al.*; (1999), o mesmo modelo para OSH, revelou em gatas tratadas com cetoprofeno, aumento acentuado da glicemia no pós-operatório. E um aumento da glicemia nos momentos de duas, seis e vinte e quatro horas, para o grupo do flunixin meglumine, somando a estes sinais endócrinos, conforme citado por HASKIN (1987), a resposta após eventos dolorosos quer sejam cirúrgico, culmina com a elevação da glicose.

Apesar de não termos identificado em nenhum animal efeito colateral, após o uso do cetorolaco de trometamina, certamente, trabalhos experimentais deverão ser realizados para que tenhamos uma maior segurança quanto ao uso desta droga,

em especial, nos felinos, onde não é ainda relatado o seu uso.

O flunixin meglumine já se encontra na rotina dos AINEs na medicina veterinária e seu efeitos já estão elucidados.

Os aspectos observados pelos pesquisadores nos primeiros 30 minutos de pós-operatório, apresentaram diferenças de comportamento entre o grupo do fármaco parecoxib (ingestão de alimentos e agitação), relacionados á voracidade com que o alimento oferecido no pós-operatório imediato foi ingerido. A mensuração do consumo de ração e de água ficou facilitada pela manutenção dos animais individualmente. Enquanto, o volume e a freqüência de ingestão de alimentos foram estimados pelos pesquisadores nas primeiras 24 horas de pós-operatório. A correlação de acréscimo no consumo de ração nas primeiras 2 e 6 horas em relação às primeiras 24 horas de pós-operatório, sugerem que a influência deste fármaco no aumento do metabolismo basal, por sal vez requer maior demanda calórica e consequentemente acarretara uma maior ingestão de alimentos segundo VAIL *et al.* (2004).

A polifagia (ingestão excessiva ou voraz de alimento) é um sinal clínico mais específico, ou seja, com menos causas possíveis conforme citado por PETERSON (1979). É importante notar se um animal polifágico possui doenças hormonais como hipertiroidismo, insulinoma ou *diabetes melitus*, que justifiquem a polifagia e apresentem outros sinais como poliúria e polidipsia ou hipoglicemia. Na literatura consultada (ABUJA, 2001) a polifagia implica a ingestão de mais calorias que as necessárias, podem resultar de uma demanda energética aumentada como a exigida em ambientes frios ou pelo exercício, pode resultar de dietas de má qualidade. Estas hipóteses de polifagia foram totalmente descartadas neste experimento; todos os animais passaram por exames clínicos laboratoriais e físicos sem doença detectável, os ambientes de acomodações dos animais e sala cirúrgica, estiveram sempre com temperaturas estáveis para todos os grupos e a dieta comercial fornecida supria todas as especificações nutricionais exigidas para a

espécie. Nas especificações do fármaco parecoxib, no item reações adversas incomuns, ou seja, entre 0,1% a 1% relatados, de 5727 de pacientes tratados, alguns dos efeitos são sede aumentada, hiperglicemia, ansiedade, anorexia e apetite aumentado, o estes sinais clínicos são diferentes dos observados neste estudo, a ingestão de água manteve se na normalidade, a glicose ficou a níveis abaixo da média basal, e a polifagia manteve se até 6 horas após a extubação da anestesia. O autor PETERSON (1979), Citou que a polifagia está associada á administração de medicamentos como corticosteróides ou anticonvulsiantes. Entretanto, a metodologia utilizada neste estudo não permitiu a determinação desta reação adversa, implicando em um estudo aparte, mais detalhado, para elucidar as causas da polifagia, sendo necessário recorrer a exames mais específicos, apenas sabe-se ao contato com o laboratório PFIZER, responsável pelo fármaco que esta reação de polifagia em animais ainda não obteve se estudo para esclarecimento deste fato.

Conforme já mencionado por TAYLOR e HOULTON (1984), o estudo da analgesia no pós-operatório é sempre difícil devido aos efeitos da sedação, implicando numa falta de resposta aos estímulos dolorosos ou na ausência de alteração do comportamento. Um resultado importante que determinou ainda mais a analgésica do cetorolaco e parecoxib em relação ao flunixin, foi a menor concentração de glicose sanguínea nestes grupos. Estes resultados mostraram a eficácia destes fármacos estudados na analgesia preemptiva.

SLINGBY; WATERMAN-PEARSON (1998) relataram que a sedação, na primeira hora pós-operatória, foi um obstáculo na avaliação da dor em 60 gatas submetidas à OSH, com diferentes analgésicos utilizados.

Neste trabalho, verificamos um elevado grau de sedação no grupo do cetorolaco de trometamina após 10 a 30 minutos da extubação, o que certamente, iria comprometer a avaliação da dor nos animais. Desta forma, optamos por fazer esta avaliação após 1 hora da extubação, minimizando os riscos da sedação estar

influenciando o comportamento do animal. Como existe pouco efeito sedativo associado aos AINEs (MATHEWS *et al.*, 1996), nesta pesquisa, consideramos que o grupo do cetorolaco, nos primeiros 10 minutos após extubação, apresentou uma recuperação moderada, permanecendo desorientados, nos primeiros 20 minutos de pós-operatório e flunixin até duas horas de pós-operatório, foi devida ao efeito aditivo com os anestésicos gerais, também, verificamos que no grupo do parecoxib o retorno da consciência foi extremamente rápido após extubação anestésica.

Neste estudo, a administração do cetorolaco de trometamina 0,3mg/kg e de flunixin meglumine 0,5mg/k, em uma única dose preemptiva, pela via intravenosa em gatas híidas não acarretou qualquer efeito deletério evidente, a administração de 0,2 mg/kg IV de parecoxib, evidenciou se um período de polifagia no pós-operatório imediato, sem interferências na proposta de analgésica, demonstrando que estes fármacos podem ser utilizados, de forma preemptiva, como um potente analgésico nos procedimentos cirúrgicos, em gatos saudáveis, recebendo fluidoterapia e mantendo uma pressão arterial sistólica acima de 70 mmHg durante o transoperatório.

A afirmação de que a analgesia foi efetiva com a utilização destes dois AINEs, baseou-se nos valores de score e de concentração sérica de cortisol. Algumas alterações foram verificadas somente na primeira hora de pós-operatório: intensa ingestão de alimentos e agitação no grupo parecoxib; moderada sedação nos primeiros trinta minutos, no grupo do cetorolaco; intensa sedação nas primeiras duas horas no grupo flunixin. Este conjunto de fatos evidencia que a analgesia promovida no grupo do parecoxib e cetorolaco, foi superior ao do flunixin meglumine.

Também foram evidenciadas diferenças nas variáveis comportamentais de dor, vocalização, manipulação, sedação e padrão respiratório entre os grupos cetorolaco e parecoxib em relação ao grupo flunixin meglumine. Todas as variáveis indicaram presença de dor no grupo flunixin meglumine ao contrário do que ocorreu para os grupos parecoxib e cetorolaco.

6 CONCLUSÕES

Comparando-se os dois tratamentos, pelos resultados obtidos, é possível afirmar que o cetorolaco de trometamina e o parecoxib, quando administrados de forma preemptiva, abolem a dor decorrente da ovarioossalpingohisterectomia em gatas, por um período de vinte e quatro horas. Deste modo o cetorolaco de trometamina e o parecoxib parecem ser uma alternativa eficaz para o controle da dor em felinos.

Outros estudos com metodologias mais específicas e apropriadas serão necessários a fim de se obter uma informação mais precisa acerca do real benefício do uso do cetorolaco de trometamina e parecoxib no tratamento da dor em felinos, assim como para elucidar eventuais efeitos colaterais destes medicamentos.

REFERÊNCIAS

ACR : THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, criteria for the classification of fibromialgia. Report of the multicenter criteria committee. **Art Rheum**, v. 33, p. 160, 1990.

ACVA: position paper. American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 213, n. 5, September, p. 628-630, 1998.

ABUJA, P.M.; ALBERTINI, R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. **CLIN CHIM ACTA** ; 306: 1-17, 2001.

ANTHONY D; et al . Postoperative Pain Management: Morphine versus Keterolac. **Journal of Perianesthesia nursing**, 17(1): p 30-42, 2002

ANVISA: **Agencia Nacional de Vigilância Sanitária**. Capturado 30 de março. 2006.online. disponível em [Consulta à Situação de Documentos](http://www.anvisa.gov.br/servicos/con) - <http://www.anvisa.gov.br/servicos/con>

BARTON S. F; et al: Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. **Anesthesiology**; v. 97, p. 306-314, 2002.

BENSON, G. J.; et al. Postoperative catecholamine response to anycheotomy in isoflurane-anesthetized cats effect of analgesics. **Veterinary Surgery**, v. 20, n. 3, p. 222-225, 1991.

BOOMFIELD, S. S. Keterolac versus aspirin for postpartum uterine pain. **Pharmacotherapy**; 6(5): 247-252, 1986.

BOOTHE, D. M. Controlling inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Medicine**. v. 8, p. 875-883, 1989.

CAMBRIDGE, A. J.; et al. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 5, September, p. 685-690, 2000.

CAMU F.; et al: Valdecoxib, a COX-2-specific inhibitor, is an efficacious, opioid-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty. **Am J Ther**; v. 9, p. 43-51, 2002.

CARROLL, G. L. How to manage perioperative pain. **Veterinary Medicine**, v. 91, n. 4, April, p. 353-357, 1996.

CARROLL, G. L. Analgesics and Pain. The Veterinary Clinics of North America – small animal practice: **Clinical Anesthesia**, v. 29, n. 3, May, p. 701-717, 1999.

CARROLL, G. L.; et al. Evaluation of analgesia provided by postoperative administration of butorphanol to cats undergoing onychectomy. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 213, n. 2, July, p. 246-250, 1998.

CARVET, C. A; CORNELIUS, L. M. Corticosteroid hormones: endogenous regulation and the effects of exogenous administration. **Veterinary medicine**, v.85,n,8, August, p. 810-823, 1990.

CHEER S. M., GOA K. L., Parecoxib (parecoxib sodium). **Drugs**, v. 61, p. 1133-1141, 2001.

CHOO V, LEWIS S: Keterolac doses reduced. **Lancet**; 342: 109, 1993.

CONKLIN D. R, EISENACH J. C: Intrathecal Keterolac enhances antinociception from clonidine. **Anesth Analg**; 96:191-194, 2003.

CONZEMIUS, M. G.; et al. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 200, n. 12, june, p.1619-1622, 1997.

CRANE, S. W. Perioperative analgesia: a surgeon's perspective. **Journal of American Veterinary Association**, v. 191, n. 10, november, p. 1254-1257, 1987.

CRUZ, M. L.; et al. Efeitos do flunixin, ketoprofeno, carprofeno, buprenorfina e placebo para analgesia pós-operatória em cães submetidos á osteossíntese de fêmur. **A Hora Veterinária**, Ano-19, setembro, p.11-17, 1999.

DANIELS, S. E.; TALWALKER S.; HUBBARD, R. C.; VERBURG, K. M. Pre-operative valdecoxib, a COX-2 specific inhibitor, provides effective and long lasting pain relief following oral surgery [abstract]. **Anesthesiology** ; 95. Abstract A810, 2001.

DANIELS S. E.; et al. A double-blind, randomized comparison of intramuscular and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. **CLIN THER**; 23: 1018-31, 2001.

DESJARDINS, P. J.; et al. A single pre-operative oral dose of valdecoxib, a potent COX-2 specific inhibitor, relieves post-oral surgery or bunionectomy pain **Anesthesiology**. 97, p. 565-73, 2002

DESJARDINS P. J.; et al: The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. **Anesth Analg**; 93: 721-727, 2001.

DEVEY, J. J.; CROWE, D. T. The physiologic response to trauma. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian – small animal**, v. 19, n.8, August, p.962-975, 1997.

DIONNE, R. A.; KHAN, A. A.; GORDON, S. M. Analgesia and COX-2 inhibition. **Clinical Rheumatology**, v. 19, n. 6, p. 63-70, 2001.

DOHOO, S. E.; DOHOO, I. R. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. **Canadian Veterinary Journal**, v. 37, n. 9, September, p. 546-551, 1996.

DRUMMOND, J.P. **Dor aguda: fisiopatologia, clínica e terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 262p., Cap. 1, p. 1-25, 2000.

DYSON, D. H. Pre-operative assessment. In: HALL, L.W. & TAYLOR, P.M. **Anaesthesia of the Cat**. London: **Baillière Tindall**, 362p., Cap.6, p.103-126, 1994.

EISENACH J. C.; et al: Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac. **Pain**; 99: 599-604, 2002.

FANTONI, D. T.; KRUMENERL, J. L.; GALEGO, M. P. Utilização de analgésicos em pequenos animais. **Clínica Veterinária**, n. 28; p. 23-33, 2000.

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

FLECKNELL, P.A. Injectable Anaesthetics. In: HALL, L.W. & TAYLOR, P.M. Anaesthesia of the Cat. London: **Baillière Tindall**, 362p., Cap. 8, p. 127-154, 1994.

FRECKNELL, P.; WATERMAN-PEARSON, A. **Pain management in animals**. 1^a ed. W. B. Saunders. London, UK. 2000.

FONDA, D. Post operative analgesic actions of flunixin in the cat. **Journal of Veterinary Anesthesia**, v. 23(2), p. 52-5, 1996.

FRICKE, J. R.; et al.; Comparison of the efficacy and safety of ketorolac and meperidine in the relief of dental pain. **J Clin Pharmacol**. April: v. 32, p. 376-84; 1992.

GAYNOR, J. S. Pain management: ensuring a fair profit from a valuable service. **Veterinary Medicine**, v. 94, n. 4, p. 358-361, 1999.

GIANNAKOULOPOULOS, X.; et al. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. **The Lancet**, v. 344, n. 8915, July, p. 77-81, 1994.

GIERSE, J. K.; et al.; A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. **J Biol Chem**. v. 271, p. 15810-15814, 1996.

GOUJON, C.; MONSUEZ, J.J. Antálgicos não opiáceos. In: BONNET, F. **A Dor: no meio cirúrgico**. Porto Alegre: ARTS Médicas, 324p., cap.6, p. 99-112, 1993.

GUINSBURG, R.; et al. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated preterm neonates. **The Journal of Pediatrics**, v. 132, n. 6, p. 954-958, 1998.

GROSENBAUGH, D. A.; MUIR, W. W. Pulse oximetry: A practical, efficient monitoring method. **Veterinary medicine**, v. 93, n. 1, January, p. 60-66, 1998.

HANSEN, B. D. Therapeutics in practice: Analgesic Therapy. **The compendium on Continuing Education for Practicing Veterinarian**, v. 16, n. 7, p. 869-875, 1994.

HARRIS S. I.; et al:Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, anew parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with keterolac, naproxen, and placebo. **Clin Ther**; 23: 1422-1428, 2001.

HASKINS, S. C. Use of analgesics postoperatively and in a small animal intensive care setting, **Journal of American Journal Veterinary Medical Assocaition**, v. 191, n. 10, november, p. 1266-1268, 1987.

HASKINS, S.C. Analgesics and sedatives. In: proceeding of the Kalkan WALTHAM SYMPOSIUM for the treatment os Small Animal Diseases 14th Annual Meeting. **Emergency Medicine and Critical Care**, Anais..., 147p., p. 33-39, 1991.

HELLYER, P. Minimizing postoperative discomfort in dogsand cats. **Veterinary Medicine**, v. 3, p. 259-65, 1999.

HELLYER, P. W.; GAYNOR, J. S. Acute postsurgical pain in dogs and cats. **The Compendium on the Education for Practicing Veterinarian – Small animal**. v. 20, n. 2, February, p. 140-153, 1998.

HELLYER, P. W. Geral anesthesia for dogs and cats. **Veterinary Medicine**, v. 91, n. 4, April, p. 314-325, 1996.

HUBBARD R. C.; et al:parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. **Br J Anaesth**; 90: 166-172,2003.

JAIN K. K: Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. **Exp Opin Invest Drugs**; 9: 2717-2723, 2000.

JOHNSON, J. M. The veterinarian's responsibility: assessing and managing acute pain in dogs and cats. Part 1. **The compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian – small animal**. v. 13, n. 5, May, p. 804-807, 1991.

KAY-MUGFORD, P.; BENN, S. J.; LAMARRE, J.; CONLON, P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 7, p. 908-810, 2000.

KEHLET, H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. **Anesthesiology** v.63, p. 189-95, 1989.

KISSIN, I. Preemptive Analgesia. **Anesthesiology**, v. 93, n. 4, October, p. 1138 – 1143, 2000.

KITCHELL, R. L. Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 10, November, p. 1195-1199, 1987.

KOKKI H: Nonsteroidalanti-inflammatory drugs for postoperative pain. A focus on children. **Pediatr Drugs**; 5: 103-123, 2003.

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

LASCELLES, B. D. Analgesia preoperatoria – opiáceos y AINEs. **Waltham Focus**, v. 9, n. 4, p. 2-8, 1999.

LASCELLES, B D.; WATERMAN, A. Analgesia in cats. **In Practice**. April, p. 203-213, 1997.

LASCALLES, B. D. X.;et al.Efficacy and Kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterctomy. **Veterinary Surgery**, v.27, n.6, p. 568-582, 1998.

LAUS, J. L.; et al. Terapia antiinflamatória na cirurgia de catarata pela facoemulsificação em cães. **A Hora Veterinária**- ano 21, n.121, maio/junho, 2001

LE BARS, D. Pain Physiology. **Part 1. Pratica Médica Cirúrgica Animal** v. 33, p. 187-192, 1998.

LE BARS, D.; WILLER, J.C. Fisiologia da sensação dolorosa. In: BONNET, F. A. **Dor no meio cirúrgico**. Porto Alegre: Arts Médicas, 324p., Cap. 1, p. 5-47, 1993.

LEMONICA, L., PEREIRA, S.M. Dor: bases anátomo-fisiológicas e do tratamento. In: BRAZ, J.R.C., CASTIGLIA, Y.M.M. **Temas de Anestesiologia**, São Paulo: Unesp. cap. 15, p. 163-70, 1992.

LIN, H .C.; BENSON, G. J.; THURMON, J. C.; et al. Influence of anesthetic regimens on the perioperative catecholamine response associated with onychectomy in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 10, October, p. 1721-1724, 1993.

LIVINGSTON, A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The Veterinary Clinics of North America: small animal practice**. v. 30, n. 4, p. 773-782. 2000.

LOPEZ M, et al. Lack of addictive potencial of keterolactromethamine. **Pharmacologist**; 29-136, 1987.

MACPHAIL, C. A.; LAPPIN M. R., MEYER, D. J.; SMITH, S. G.; WEBSTER, C. R. L.; ARMSTRONG, P. J. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 212, p. 1895-1901, 1998.

MALAN T P.; et al: parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgésica and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. **Anesthesiology**; 98:950-956, 2003.

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics – Indications ad contraindications for pain management in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 783-793, 2000.

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. **Canadian of Veterinary Journal**, v. 37, p. 539-545, 1996.

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal Antiinflammatory analgesics to manage pain in dogs and cats. **Compendium on Continuing education for the Practicing Veterinarian**, n. 10, p. 1117-1123, 1996.

MATHEWS, K. A.; PETTIFER, G.; FOSTER, R.; MCDONELL, W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of

ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 6, p. 882-888, 2001.

MATHEWS, K.A.; et al. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 37, p. 557-67, 1996.

MATSUDA, E. I.; FANTONI, D. T.; FUTEMA, F.; MIGLIATI E. R.; AMBRÓSIO, A.; ALMEIDA, T. I. Estudo comparativo entre o ketoprofeno e o flunixin meglumine no tratamento da dor pós-operatória de cães submetidos a cirurgia ortopédica. **Clínica Veterinária**, n. 19, p. 19-22, 1999.

MUNRO C. J.; STABENFELDT, F. Development of a cortisol enzyme immunoassay in plasma. **Clin Chem**, p.31-956, 1985.

MUNRO H. M.; et al: low-dose Keterolac improves analgesia and reduces morphine requirements following posterior spinal fusion in adolescents. **Can J Anaesth**; 49: 461-466, 2002.

NELSON, R W.; TURNWALD, G. H.; WILLARD, M .D. Endocrine, Metabolic, and Lipid Disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. **Small Clinical Diagnosis by Laboratory methods**. 2ed. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 377p., cap. 8, p.147-178, 1994.

NEWELL S. M.;KO, J. C.;GINN, P. E.;et al. Effects of three sedative protocols on glomerular filtraton rete in clinically normal dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, n. 5, May, p. 446-450, 1997.

NG A.; SMITH G, DAVIDSON A. C: Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy. **Br J Anaesth**; 90: 746- 749, 2003.

NOLAN, A., REID, J. Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in dog. **The veterinary Record**, n. 4, p. 240-242, 1993.

NOVECK R. J.; et al: The COX-2 specific inhibitor, parecoxib sodium, does not impair platelet function in healthy elderly and nonelderly subjects: two randomized,controlled trials. **Clin Drug Invest**; 21: 465-476, 2001.

ORTEGA, A. E.; et al. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and opencholecystectomy. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 183, n. 9, September, p. 249-256, 1996.

OTT E.; et al: Efficacy and safety of cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 125; p. 1481-1492, 2003.

PAPICH, M.G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The Veterinary Clinics of North America: small animal practice**. v. 30, n. 4, p. 815-829, 2000.

PAW T. J. G, PAECH M. J, EVANS S. F: The effect of intravenous keterolac on opioid requirement and pain after esarean delivery. **Anesth Analg**; 92: 1010-1014, 2001.

PENG, P.; et al. A systematic review of adjuncts for intravenous regional anesthesia for surgical procedures. **Can J Anesth**, v. 49(1), p. 32-45, 2002.

PETERSON, M.E. Spontanueus hyperthyroidism in the cat. Science proceeding, ACVIM, p.108, 1979

PETERSON, M .E; KEMPPAINEN, R. J.; ORTH, D. N. Plasma concentrations of immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in clinically normal cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 55, n. 2, february, p. 295-300, 1994.

PFIZER SIGMA PHARMA. Laboratórios do Brasil. **Prescrição de saúde**, p.7, 1986

PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; GRISNEAUX, E.; CUVELLIEZ, S.; PLANTÉ, J.; BEAUREGARD, G.; BONNEAU, N. H.; BOUFFARD, J.; BLAIS, D. Comparasion of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 211, n. 4, p. 438-444, 1997.

PIERI M, MEACCI L, SANTINI S. et al: Conrol of acute pain after major abdominal surgery in 585 patients given tramadol and keterolac by intravenous infusion. **Drugs Exp Clin Res**; 28: 113-118, 2002.

PIMENTA, C. A. M; TEIXEIRA M. J. Avaliação da Dor. **Rev.Med.** v. 76, n. 1, p. 27-35, 1997.

POLLET, R.; CLAXTON, R.; RAFFE, M. Using butorphanol tartrate to manage pain in cats. **Veterinary Medicine**, v. 93, n. 2, February, p. 146-155, 1999.

RAFFE, M. R.; TRANQUILI, W. J Classifying commonly used analgesic agents. **Veterinary Medicine**, v. 84, n.7, jully, p. 687-690, 1989.

RASSMUSSEN G. L, STECKNER K, HOUUE C et al: intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. **Am J Orthop**; 31:336-343, 2002.

REINHART D. J. Minimising the adverse effects of keterolac. **Drug Safety**; Jun:22(6): 487-497, 2000.

ROOKS, W. H.; et al. The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt. **Drugs Exp Clin Res.** v. 11, p. 479-492, 1985.

SACKMAN, J. E. Pain: its perception and alleviation in dogs and cats. Part I. The physiology of pain. **Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.**, v. 1, p. 35-40, 1991.

SAWYER, D. C. R. H.; DURHAM, R. A. Does Ketamina provide adequate visceral analgesia when used alone or in combination with acepromazine, diazepam, or butorphanol in cats?. **Journal of American Animal Hospital Association.** v. 20, n. 3, May/June, p. 257-263, 1993.

SCHWARTZMAN, R. J.; MALEKI, J. Síndromes de dor neuropática pós-traumática – Dor Crônica. **Clínicas Médicas da América do Norte**, v. 83, n. 3, p. 567-592, 1999.

SHAFFORD, H. I.; LASCELLES, B. D.; HELLYER, P. W. Preemptive analgesia: manging pain before it begins. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian – small animal.** v. 96, n. 6, June, p. 478-491, 2001.

SHI, A.; WALKER, S. E; LAW, S. Stability of ketorolac tromethamine in iv solutions and waste reduction. **Can j. Hosp Pharma;** v. 53, p. 263-9, 2000.

SINATRA, R. S, Pathophysiology of acute pain. In: SINATRA R.S.; HORD, A.; GINSBERG, B.; PREBLE, L. Acute pain: mechanism and management. **St. Louis, Mosby Year Book**, p. 55, 1992.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. S. Comparasion of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. **The Veterinary Records**, v. 143, p. 185-189, 1998.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, n. 10, October, p. 447-450, 2000.

SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E., Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60 (4), p. 432-6, 1999.

SMITH, N. T., New developments in monitoring animals for pain control. **Journal of American veterinary medical Association**, v. 191, n. 10, november, p.1296-1272, 1987.

SOUZA, A. P. Influência do butorfanol na anestesia com propofol em gatas pré-medizadas com levomepromazina. 2000, 78 f. **Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)**- Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2000.

STICHTENOTH DO, FRÖLICH JC: The second generation of COX-2 inhibitors. What advantages do the newest offer? **Drugs**; 63: 33-45, 2003.

STOLTZ R. R.; et al: Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in elderly subjects. **Am J Gastroenterol**;97: 65-71, 2002.

STROM B. L.; et al: parenteral keterolac and risk of gastrointestinal and operative sitebleeding: a postmarketing surveillance study. **JAMA**; 275:376-382,1996.

SUSKO, I.; et al. Efeitos do flunixin-meglumine em gatos.IV Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, 4,Goiânia, 2000. Anais... Goiânia: **Ciência Animal Brasileira**, 2000. v.1, suplemento, p.18.

TALLEY J. J.; et al, 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]- benzenesulfonamide, valdecoxib: A Potent and Selective Inhibitor of COX-2. **J. Med. Chem.** v. 43, p. 775-777, 2000.

TANG J.; et al: Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. **Anesthesiology**; 98: 950-956, 2003.

TAYLOR, P. M.; et al. Flunixin in the cat: a pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological study. **British Veterinary journal**, v. 150, n.3, May/June, p. 253-252, 1994

TAYLOR, P. M., HOULTON, J. E. F. Post-operative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. **J. Small Anim. Pract.**, v. 25, p. 437-51, 1984.

TEIXEIRA, M. J., FIGUEIRÓ, J. A. B. **DOR. Epidemiologia e evolução histórica da dor**, Fascículo I, p. 1-2, 1994.

THOMPSON, S. E., JOHNSON, J. M. Analgesia in dogs after intercostal thoracotomy: a comparison of morphine, selective nerve block, and interpleural regional analgesia with bupivacaine. **Veterinary Surgery**, v. 20, n. 1, p. 73-77, 1991.

URBAN, M. O.; GEBHART, G. F. Mecanismos centrais da dor. **Clínicas Médicas da América do Norte**, v.83, n.3, p.555-566, 1999.

VANE, J. R.; BOTTINGG, R. M. New insights into the mode of action for action of anti-inflammatory drugs. **Inflammation Research**, pp. 1-10, 1995.

VAUSSER, P. B.; JOHNSON, A. L.; BUDSBERG, S. C.; LINCOLN, J. D.; TOOMBS, J. P.; WHITEHAIR, J. G.; LENTS, E. L. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of oteoarthritis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 206, n. 6, p. 807-811, 1995.

WATSON, A. D. J.; et al. Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. **Australian Veterinary Journal**, v. 74, n. 3, September, p. 203-210, 1996.

WELSH, E. M.; GETTINBY, G. ; NOLAN, A. M. Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 6, June, p. 976-983, 1993.

WELSH, E. M.; NOLAN, A .M.; REID, J. Beneficial effects of administrering carprofen before surgery in dogs. **The Veterinary Record**, v. 141, n. 21, September, p. 251-253, 1997.

WERNER, B. E.; TABOADA, J. Use of Analgesics in Feline Medicine. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian – small animal**. v.16, n. 4, April, p. 493-499, 1994.

WISHNIK A et al. Theexcretion of keterolac tromethamine into breast milk after multiple oraldosing. **Eur J Clin Pharmacol**; 36:521-4, 1989.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____ residente a-

Proprietário (a) do felino fêmea _____ da raça _____, pelagem _____ autorizo os procedimentos necessários para a colocação de um cateter intravenoso na veia jugular ou na veia safena após a devida sedação; cinco colheitas de 1 ml de sangue por meio deste cateter dentro de um período de 24 horas e a realização de ovariossalpingohisterectomia para a avaliação da dor/analgesia pós-cirúrgica, projeto a ser realizado pelo médico veterinário Rogério Ribeiro Robes e colaboradores. Declaro estar ciente dos possíveis riscos anestesiológicos e cirúrgicos inerentes aos referidos procedimentos.

Curitiba, ____ de _____ de 2005.

ANEXO 2

MOMENTOS PREESTABELECIDOS PARA A MENSURAÇÃO DAS VARIÁVEIS.

MOMENTOS	COMENTÁRIOS
M0	Valor controle (basal), antes da MPA
MPA	20 minutos após a MPA, imediatamente antes da indução
M1	Primeiro minuto após a indução anestésica com propofol e intubação
M2	10 minutos após M1 (manutenção anestésica com isoflurano),
M3	20 minutos após M1 (manutenção com sevoflurano)
M4	30 minutos após M1 (manutenção com sevoflurano)

M5	40 minutos após M1 (manutenção com sevoflurano)
M6	50 minutos após M1 (manutenção com sevoflurano)
ME	Na extubação
MR1	1 hora após, ME
MR2	2 horas após ME
MR3	6 horas após ME
MR4	24 horas após ME

Fonte: adaptado de MATSUDA, *et al.* 1999.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.