

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA TEIXEIRA DRUZIANI

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANALGÉSICO DO MAROPITANT EM
CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

PALOTINA

2018

JULIANA TEIXEIRA DRUZIANI

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANALGÉSICO DO MAROPITANT EM
CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal, no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Setor de Palotina, na linha de pesquisa Patologia Animal, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Fabíola Bono Fukushima

PALOTINA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D797 Druziani, Juliana Teixeira
Avaliação do potencial analgésico do maropitant em
cadelas submetidas à ovariectomia eletiva/ Juliana
Teixeira Druziani. -- Palotina, 2018
66f.

Orientadora: Fabíola Bono Fukushima
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná,
Setor Palotina, Programa de Pós-graduação em Ciência Animal.

1. Maropitant . 2. Analgesia . 3. Dor. 4. Ovariectomia.
I. Fukushima, Fabíola Bono. III. Universidade Federal do Paraná
do Paraná. IV. Título.

CDU 636.7



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR PALOTINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIA ANIMAL

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JULIANA TEIXEIRA DRUZIANI** intitulada: **Avaliação do potencial analgésico do maropitant em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Palotina, 23 de Fevereiro de 2018.

FABIOLA BONO FUKUSHIMA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

MARILDA ONGHERO TAFFAREL

Avaliador Externo (UEM)

ERICA CRISTINA BUENO DO PRADO GUIRRO

Avaliador Interno (UFPR)

Dedico esta dissertação aos meus pais Cássio e Érika, e ao meu amor Diego, por nunca terem me deixado desistir deste sonho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Pai Celestial, que me permitiu viver para realizar sonhos.

Aos meus pais, Cássio e Érika, por terem acreditado em mim desde o princípio, pelo apoio emocional e financeiro, pelos finais de semana em casa, pelo pão com requeijão, por todo amor. Ao meu caçulinha Víncius, por ter me ensinado o amor de irmão.

Ao meu amor, Diego, por não ter me deixado voltar, pelo apoio, por acreditar em mim mesmo quando eu não acreditava, pelos tereres e caminhadas, por todo amor.

A minha orientadora Prof. Dr. Fabíola Bono Fukushima, por ser exemplo de pessoa e de profissional, de verdade. Por ter se tornado mais do que orientadora, uma amiga de coração. Pelos puxões de orelha sempre com amor e por acreditar no meu potencial e trabalho. Muito obrigada.

Ao HV UFPR – Setor Palotina, minha segunda casa há nove anos, onde pude escrever com tranquilidade e realizar meus experimentos.

Aos cães participantes deste estudo, por terem me mostrado que a dor vai muito além do que se vê, pelas lambidinhas na madrugada, pelo amor que só os animais podem demonstrar incondicionalmente.

A equipe de anestesiologia mais maravilhosa: Lety Demczuk, Jé Sinotti, e Wellington Chan, obrigada por terem embarcado nessa comigo nas férias em Palotina; a Camila Baron, nossa cirurgiã; a Marla, nossa patologista clínica.

A Capes pela bolsa de mestrado e ao CNPq pelo financiamento do projeto de pesquisa.

O sonho é que leva a gente pra frente. Se a gente for seguir a razão, fica
aquietado, acomodado (Ariano Suassuna).

RESUMO

A dor é uma experiência multifatorial complexa, que resulta em sofrimento e redução da qualidade de vida. Nesse sentido, o estudo de terapias alternativas para o controle da dor ganha destaque. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito analgésico do maropitant e da metadona isolados e em associação em cadelas submetidas à ovariectomia. Os animais (n=24) foram distribuídas em três grupos conforme pré-medicação: META (metadona 0,5 mg/kg IV), MARO (maropitant 1 mg/kg IV) e MEMA (metadona 0,5 mg/kg e maropitant 1 mg/kg IV), seguindo modelo randomizado cego. Realizou-se ovariectomia por cirurgião experiente padronizado como modelo de dor aguda visceral e somática. A anestesia foi induzida e mantida com propofol em infusão contínua. Avaliou-se grau de sedação após pré-medicação, ocorrência de sialorreia, dose de propofol para indução e manutenção, tosse à intubação orotraqueal, variáveis fisiológicas e número de resgates analgésicos, que foi realizado com fentanila (2 mcg/kg) no incremento de 20% da FC, FR ou PAS, mas plano anestésico adequado. As avaliações foram realizadas antes da pré-medicação, 10 minutos após indução, na incisão de pele e musculatura, ligadura dos ovários, corpo uterino e celiorrafia. No pós-operatório os animais foram avaliados durante 24 horas quanto aos parâmetros fisiológicos, dor por meio de escala análoga visual e escala de Glasgow, retorno do apetite e número de resgates analgésicos, que foi realizado com metadona (0,2 mg/kg IV) quando escore ultrapassava 30% do total das escalas. Quanto aos resultados, a mediana do escore de sedação em MARO (2) foi inferior ao META (4,5) e MEMA (6), e houve maior necessidade de propofol para indução ($7,43 \pm 0,8$) e manutenção ($0,67 \pm 0,11$) em MARO. Houve diferença entre os grupos quanto ao número de resgates analgésicos no transoperatório entre MARO ($1,12 \pm 0,64$) e MEMA ($0,12 \pm 0,35$). No pós-operatório não houve diferença significativa na avaliação de dor pelas escalas de VAS e Glasgow. Quanto ao tempo para retorno do apetite em horas e número de resgates no pós-operatório não foram evidenciadas diferenças significativas. Conclui-se que o maropitant isolado possui baixo efeito sedativo e analgésico para o transoperatório, mas melhor efeito quando associado a metadona. No pós-operatório a analgesia do maropitant isolado ou em associação a metadona foi semelhante ao da metadona.

Palavras-chave: Maropitant. Analgesia. Dor. Ovariectomia.

ABSTRACT

Pain is a complex multifactorial experience that results in suffering and reduced quality of life. In this scenario, the study of alternative therapies for pain control is highlighted. Thus, the objective of the present study was to evaluate the analgesic effect of maropitant, methadone, and the association of maropitant and methadone in bitches submitted to ovariohysterectomy. The animals were distributed in three groups according to premedication: META (methadone 0.5 mg/kg IV), MARO (maropitant 1 mg/kg IV), and MEMA (methadone 0.5 mg/kg and maropitant 1 mg/kg IV). The study followed a randomized blind model. Ovariohysterectomy was performed by a standardized experienced surgeon as a model of acute visceral and somatic pain. Anesthesia was induced and maintained with continuous infusion of propofol to effect. Sedation score after premedication, sialorrhea, propofol dose for induction and maintenance, coughing to orotracheal intubation, physiological variables and number of analgesic rescues were evaluated. Intraoperative analgesic rescues were performed with fentanyl (2 mcg/kg) when a 20% increase of HR, RR or SAP was observed in adequate anesthetic plane. The evaluations were performed before premedication, 10 minutes after induction, in the skin and musculature incision, during ligature of the ovaries and uterine body and celiorraphy. In the postoperative period, the animals were evaluated for 24 hours regarding physiological parameters, pain by Visual Analogue Scale and Glasgow scale, return of appetite and number of analgesic rescue, which was performed with methadone (0.2 mg/kg IV) when the score exceeded 30% of the scales. In relation to the results, the median of sedation score in MARO (2.0) was lower than META (4.5) and MEMA (6), and there was a greater need for propofol to induction ($7, 43 \pm 0.8$) and maintenance (0.67 ± 0.11) in MARO. There was a difference between the groups regarding the number of intraoperative analgesic rescues between MARO (1.12 ± 0.64) and MEMA (0.12 ± 0.35). In the postoperative period, there was no significant difference in pain assessment by VAS and Glasgow scales. Regarding the time to return of appetite in hours and number of rescues in the postoperative period, no significant differences were evidenced. It is concluded that isolated maropitant has a low sedative and analgesic effect for the intraoperative period, but a better effect when associated with methadone. In the postoperative period, analgesia of maropitant alone or in combination with methadone was similar to that of methadone.

Key-words: Maropitant. Analgesia. Pain. Ovariohysterectomy.

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 | OBJETIVOS | 11 |
| 3 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 12 |
| 3.1 | DOR..... | 12 |
| 3.2 | FISIOPATOLOGIA DA DOR NOCICEPTIVA | 13 |
| 3.3 | SUBSTÂNCIA P E RECEPTORES NK1 | 16 |
| 3.4 | ANTAGONISTAS DE RECEPTORES NK1 | 17 |
| 3.5 | AVALIAÇÃO DE DOR | 20 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS..... | 23 |
| 4.1 | ANIMAIS..... | 23 |
| 4.2 | PROTOCOLO EXPERIMENTAL | 23 |
| 4.2.1 | Grupos experimentais..... | 23 |
| 4.2.2 | Protocolo anestésico e cirúrgico..... | 24 |
| 4.2.3 | Avaliação pós-operatória | 26 |
| 4.2.4 | Análise estatística..... | 27 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 29 |
| 5.1 | AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA | 29 |
| 5.2 | AVALIAÇÕES TRANSANESTÉSICAS..... | 33 |
| 5.3 | AVALIAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS | 41 |
| 6 | CONCLUSÕES | 52 |
| | REFERÊNCIAS | 53 |
| | ANEXO A | 63 |
| | ANEXO B | 64 |
| | ANEXO C | 65 |
| | ANEXO D | 66 |

1 INTRODUÇÃO

A dor é um processo multifatorial individual complexo (HELLYER et al., 2007), que resulta em alterações fisiológicas, comportamentais (MOLONY; KENT, 1997) e sofrimento do indivíduo. Por esse motivo, durante as últimas décadas grandes avanços foram feitos de modo a identificar, prevenir e controlar a dor, tanto em humanos quanto nos animais. Dentre os fármacos estudados estão opioides, antagonistas de receptores N-Meti-D-Aspartato (NMDA), anti-inflamatórios não-esteroidais, anestésicos locais, alfa-2 agonistas, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, além de novas moléculas, como os antagonistas de receptores neurocinina 1 (NK1).

Sabe-se que a fisiologia da nocicepção é um processo complexo, que envolve a participação de receptores periféricos, neurônios e diversos neurotransmissores. Dentre esses neurotransmissores está a substância P, um neuropeptídeo com afinidade por receptores NK1 e com papel importante no processo de fisiopatologia da dor (QUARTARA; MAGGI, 1998). Pensando nisso, estudos em modelos animais reportaram que o antagonismo desses receptores poderia resultar em analgesia e redução da necessidade anestésica (BOSCAN et al., 2011; NIYOM et al., 2013 MARQUEZ et al., 2015). Contudo, ainda existem poucos estudos que tenham avaliado o seu potencial analgésico trans e pós-operatório, bem como a sua associação com opioides.

Visto que os antagonistas de receptores NK1 tem ampla aplicabilidade na medicina veterinária e possível potencial analgésico, é necessário investigar a atividade dessa substância isoladamente ou associada a outros analgésicos como alternativa ou incremento no controle de dor no período trans e pós-operatório em modelo de dor aguda. Assim, as hipóteses do presente estudo são:

- O maropitant isolado tem efeito analgésico suficiente para o controle da dor aguda trans e pós-operatória.
- A associação da metadona ao maropitant potencializa o efeito analgésico do maropitant no trans e pós-operatório.

2 OBJETIVOS

Avaliar o potencial analgésico da metadona, do maropitant e da associação da metadona com maropitant no período transoperatório e até 24 horas de pós-operatório em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva.

Para tanto objetivou-se:

- Avaliar o grau de sedação nos animais pré-medificados com metadona, maropitant ou a associação de ambos no período pré-operatório.
- Avaliar a dose de propofol para indução anestésica nos animais pré-medificados com metadona, maropitant ou a associação de ambos.
- Avaliar efeito antinociceptivo transoperatório da metadona, do maropitant e da associação de ambos em animais submetidos a ovariectomia eletiva.
- Avaliar a analgesia no pós-operatório por meio de parâmetros fisiológicos e escalas de avaliação de dor dos animais pré-medificados com metadona, maropitant ou a associação de ambos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 DOR

O conceito atual de dor, proposto pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain*, IASP), refere-se a ela como “uma sensação ou experiência emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão” (MERSKEY et al., 1979). Na medicina veterinária foi proposto um conceito que define a dor para os animais como “uma experiência sensorial e emocional aversiva, representando a percepção de dano ou ameaça à integridade tecidual, resultando em mudanças na fisiologia e no comportamento, de forma a reduzir ou evitar possíveis danos, ou então para promover sua recuperação” (MOLONY; KENT, 1997). A complexidade desse conceito decorre da própria fisiopatologia do processo, que é resultado da experiência de cada indivíduo (HELLYER; ROBERSON; FAILS, 2007). Além disso, o mecanismo da dor envolve vias autonômicas e centros profundos do encéfalo relacionados com emoções e memórias (EPSTEIN et al., 2015). Assim, a dor é definida como uma experiência multidimensional (REID et al., 2013), que abrange componentes sensoriais e afetivos (EPSTEIN et al., 2015).

Apesar da inabilidade de comunicação verbal tornar o reconhecimento da dor mais difícil nos animais, isso não os impossibilita de experimentá-la (MERSKEY et al., 1979). Considerando a crescente preocupação com o sofrimento animal, a dor tem ganhado importância na medicina veterinária, e hoje é considerada o quinto sinal vital em conjunto com variáveis hemodinâmicas, respiratórias e temperatura corporal (FANTONI, 2012).

Os efeitos deletérios causados pela dor no organismo dos mamíferos são diversos. Mudanças neuroendócrinas como aumento dos níveis séricos de cortisol, hormônio antidiurético (ADH), angiotensina II, aldosterona e glucagon, com diminuição da secreção de insulina e testosterona resultam em um estado catabólico de hiperglicemia, proteólise e lipólise. Nos rins, a taxa de filtração glomerular diminui e há maior retenção de água e sódio enquanto há maior excreção de potássio (LAMONT; TRANQUILLI; GRIMM, 2000). O aumento dos

níveis de catecolaminas resultam em alterações cardíacas como aumento de frequência cardíaca, resistência vascular sistêmica, volume sistólico e débito cardíaco, além de aumento do trabalho cardíaco, metabolismo e consumo de oxigênio (LAMONT; TRANQUILLI; GRIMM, 2000; TRANQUILI et al., 2002). Dentre as alterações respiratórias estão aumento da concentração de dióxido de carbono e atelectasias, que podem resultar em hipoventilação e hipoxemia (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010) ou ainda hiperventilação (MATIČIĆ et al., 2010). Outras disfunções causadas pela dor incluem imunossupressão e cicatrização prejudicada; aumento da viscosidade sanguínea e maior agregação plaquetária; liberação de mediadores inflamatórios e alterações comportamentais como ansiedade, medo e depressão (LAMONT; TRANQUILLI; GRIMM, 2000; MUIR III, 2008b).

3.2 FISIOPATOLOGIA DA DOR NOCICEPTIVA

Se considerada a neurofisiologia, a dor pode ser classificada em nociceptiva e não-nociceptiva (neuropática ou psicogênica)(MUIR III, 2008b). Contudo, no presente trabalho será dada ênfase à dor nociceptiva.

A dor nociceptiva depende da ativação de terminações nervosas ou nociceptores em resposta a uma lesão tecidual que pode ser desencadeada por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos (LAMONT; TRANQUILLI, GRIMM, 2000). Pode ser classificada em somática, que está relacionada a pele, músculos e ossos, e é geralmente bem localizada; ou visceral, que advém de órgãos internos como trato gastrointestinal, respiratório, cardiovascular, urinário e reprodutivo, e é geralmente difusa e extensiva (MOLONY; KENT, 1997; MUIR III, 2008b).

A fisiopatologia da dor envolve diferentes fases, que incluem os processos de transdução, transmissão, modulação e percepção (LOESER; TREEDE, 2008). Seu mecanismo básico consiste em uma cadeia de três neurônios. Os de primeira ordem, ou primários, são do tipo pseudounipolar e possuem em sua periferia terminações nervosas livres, que se ramificam para a medula espinhal, onde se encontram seus corpos celulares, mais especificamente no gânglio da raiz dorsal. Os neurônios de segunda ordem

ascendem pela medula espinhal e são responsáveis pela condução do estímulo até áreas supra-espinhais. E finalmente os neurônios de terceira ordem, que são responsáveis por projetar o estímulo ao córtex cerebral (LOESER; TREEDE, 2008).

Os neurônios de primeira ordem, também chamados de nociceptivos, são responsáveis pela detecção (transdução) e transmissão de estímulos. Do corpo celular se origina um prolongamento que se bifurca e forma um processo que termina no corno dorsal da medula espinhal, e um prolongamento periférico, que percorre os nervos sensitivos e termina nos diversos órgãos periféricos, constituindo a fibra sensitiva aferente (LOPES, 2003). Estes são classificados quanto ao seu diâmetro, grau de mielinização e velocidade de condução. As fibras C são de pequeno diâmetro, não mielinizadas e respondem a estímulos de baixo limiar, conduzindo o impulso de forma lenta. As fibras A delta têm maior diâmetro, são moderadamente mielinizadas, respondem a estímulos de alto potencial, conduzindo o impulso de forma mais rápida, sendo divididas em tipo I e II; a primeira de alto limiar para estímulos térmicos e sensíveis a estímulos mecânicos, e a segunda de baixo limiar para estímulos térmicos e não sensíveis a estímulos mecânicos. As fibras A beta são grossas, ricamente mielinizadas, com alta velocidade de condução e, em condições fisiológicas, apenas transmitem estímulo inócuo como tato, vibração e pressão (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010).

As fibras aferentes A delta e C têm seu ponto final no corno dorsal da medula, em sua maioria nas lâminas mais superficiais I e II, havendo também terminais destas fibras em lâminas V e X. A maioria dos neurônios da lâmina I respondem apenas a estímulos nociceptivos e projetam-se para centros supra-espinhais. Alguns neurônios da lâmina I são chamados WDR (*wide dynamic range*) ou de faixa dinâmica ampla e respondem gradativamente a estímulos nocivos e não nocivos. A lamina II é formada por interneurônios inibitórios e excitatórios (TRANQUILI, 2002).

Ao atingir a medula, os estímulos podem ser amplificados ou inibidos, estabelecendo um equilíbrio entre periferia e controles centrais (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010). Os neurônios de primeira ordem estabelecem um

tipo de conexão com os neurônios de segunda ordem, que podem ser do tipo interneurônios inibitórios ou excitatórios, neurônios próprio-espinhais envolvidos com a atividade reflexa e neurônios de projeção WDR, que levam o estímulo a centros supra-espinhais, como mesencéfalo e córtex. As interações acontecem simultaneamente, resultando em uma resposta de dor adequada (OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010).

A modulação inibitória acontece de maneira específica, pois o organismo continua respondendo a estímulos mecânicos e térmicos. A substância cinzenta periaquedutal e o núcleo magno da rafe localizados no tronco encefálico estão principalmente envolvidos no mecanismo de modulação. Além disso, neurônios presentes em núcleos acessórios constituem mais um sistema de inibição descendente. A amígdala e o córtex também participam da modulação descendente inibitória (LOPES, 2003; LAMONT; TRANQUILLI; GRIMM, 2000).

A informação é transportada da medula para o encéfalo através de neurônios de projeção do corno dorsal da medula espinhal, que levam a informação por meio de vias ascendentes, principalmente os tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, espinocervical e espinohipotalâmico, que inervam o tálamo; a formação reticular (bulbar e pontina); o mesencéfalo (formação reticular mesencefálica, substância cinzenta periaquedutal e amígdala); o núcleo cervical (lateral e primeiro e segundo segmentos cervicais); e o hipotálamo, respectivamente (LAMONT; TRANQUILLI; GRIMM, 2000).

Finalmente, a integração, o processamento e o reconhecimento da informação transmitida aos neurônios de terceira ordem caracteriza a percepção da dor, que acontece em diferentes áreas do encéfalo, que estabelecem comunicação através de interneurônios, produzindo uma resposta integrada e coordenada (MUIR, 2008b).

O transporte da informação nociceptiva acontece por meio de aminoácidos, que são chamados de neurotransmissores (LEMKE, 2004). Eles podem ser excitatórios, como o glutamato e o aspartato; inibitórios, como o

GABA e glicina; ou ainda neuropeptídeos, como a substância P (LAMONT; TRANQUILLI; GRIMM, 2000).

3.3 SUBSTÂNCIA P E RECEPTORES NK1

Substância P (SP) é um neuropeptídeo, que está amplamente distribuído no organismo de mamíferos. Sua presença foi descrita periféricamente e está relacionada à degranulação de mastócitos, vasodilatação, edema, inflamação, bem como sensibilização periférica e ativação de novos nociceptores (DRAY; PERKINS, 1993; SORKIN, 1997; MILLAN, 1999; SORKIN; WALLACE, 1999; LEMKE, 2004; PAKAI et al., 2018). Laird (2001) afirma que cerca de 80% das fibras aferentes primárias viscerais contêm substância P em suas terminações, enquanto a pele possui apenas uma média de 25%. Centralmente, a substância P pode ser encontrada em diferentes tecidos, incluindo o gânglio da raiz dorsal, o corno dorsal da medula espinhal e o encéfalo (BOSCAN et al., 2011).

A SP é pertencente à família das taquicininas, da qual também fazem parte a neurocinina A (NKA), neurocinina B (NKB), ranacinina, cacinina, eleidosina, neuropeptídeo gamma, neuropeptídeo K e hemocinina 1. Esses neuropeptídeos se ligam a receptores específicos identificados em mamíferos como neurocinina-1 (NK1), neurocinina-2 (NK2) e neurocinina-3 (NK3), que pertencem à superfamília de receptores acoplados a proteína G (HOKFELT; ZHANG; WIESENFELD-HALLIN, 1994; KHAWAJA; ROGERS, 1996). A SP, a NKA e a NKB podem atuar em qualquer um dos três receptores de neurocinina (NK1, NK2 e NK3), contudo cada receptor possui maior afinidade a uma taquicinina específica. O receptor NK1 é mais específico à SP, o NK2, à NKA e o NK3, à NKB (HERSHEY; KRAUSE, 1990).

De forma semelhante às taquicininas, os receptores NK1 e NK3 já foram identificados no SNC e nos tecidos periféricos de mamíferos (SAFFROY et al., 2001). Os receptores NK1 foram encontrados em grandes quantidades no gânglio da raiz dorsal, no corno dorsal da medula espinhal (lâminas I e X), em projeções ascendentes da medula espinhal e em áreas do encéfalo, amígdala e núcleo vagal (LAIRD, 2001). A ativação desses receptores está

envolvida nas respostas inflamatórias nociceptivas centrais e periféricas viscerais (SCHEURER; DRACK; HALTER, 1994; LAIRD et al., 2000) e em processos de facilitação na dor crônica (TORSNEY; MACDERMOTT, 2006).

A ligação da SP ao receptor NK1 difere dos receptores ionotrópicos (AMPA) quanto à velocidade de condução dos potenciais pós-sinápticos excitatórios, pois geram potenciais mais lentos e mais prolongados, que podem perdurar por alguns milissegundos (MILLAN, 1999; LEMKE, 2004).

A ligação da SP aos receptores NK1 pode levar também a fosforilação de receptores NMDA e desbloqueio adicional de canais iônicos pelo magnésio, levando a um aumento de cálcio intracelular, gerando um ciclo de estimulação de receptores NMDA (LOPES, 2003). O influxo de cálcio leva a ativação de proteína quinase C, que modifica os canais NMDA, deixando esses mais sensíveis ao glutamato (LAMONT; TRANQUILLI; GRIMM, 2000). O resultado final é a redução do limiar de dor e hiperalgesia (WILDER-SMITH; ARENDT-NIELSEN, 2006).

A ligação SP aos receptores NK1 está relacionada ainda com a regulação do sistema cardiovascular (UNGER et al., 1981), expressão de citocinas pró-inflamatórias (MUNOZ; ROSSO; COVENAS, 2011), estresse e dor exacerbada (LAIRD, 2001), controle de movimento, percepção sensorial, degeneração neuronal, além de regulação respiratória, gástrica e urinária (QUARTARA; MAGGI, 1998; HARRISON; GEPPETTI, 2001).

3.4 ANTAGONISTAS DE RECEPTORES NK1

Existem diversos estudos em modelos humanos e animais que reportam o efeito analgésico de antagonistas de receptores NK1, dentre eles o maropitant, um antagonista altamente específico. Até o momento não se sabe ao certo o sítio de ação específico do maropitant, contudo sabe-se que ele promove analgesia visceral provavelmente pela ação no gânglio da raiz dorsal, corno dorsal da medula espinhal, projeções ascendentes da medula espinhal e estruturas encefálicas que contém receptores NK1 e SP (MARQUEZ et al., 2015).

Estudos apontam que antagonistas dos receptores NK1, como o CP-96,345 reduzem a hiperalgesia periférica em ratos (BIRCH et al., 1992), reduzem a concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano em cães (BOSCAN et al., 2011) e gatos (NIYOM et al., 2013) submetidos a tração do pedículo ovariano e parecem promover analgesia pós-operatória em cães submetidos a ovariectomia (MARQUEZ et al., 2015).

Em modelos de dor visceral, Boscan et al. (2011) e Niyom et al. (2013) relatam redução de 24% e 15% da CAM do sevoflurano durante estímulo ovariano em cães e gatos, respectivamente, elucidando seu potencial analgésico. Esse fármaco também mostrou reduzir em 15% a CAM do sevoflurano e potencializou a ação do remifentanil em ratos em modelo de hiperalgesia e tolerância induzida por opioide (AGUADO et al., 2015).

Ao comparar maropitant à morfina, Marquez et al. (2015) observaram efeito antinociceptivo superior do antagonista NK1 durante o período transoperatório de cadelas submetidas à OSH eletiva, com menores valores de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e requerimento de anestésico geral volátil. Os animais tiveram menores escores de dor à extubação e aos 180 minutos, com retorno mais precoce do apetite.

Em modelo de dor somática, o maropitant reduziu a CAM do sevoflurano em 16% durante pinçamento de cauda quando administrado por via intravenosa em cães, mas esse não foi efetivo pela via peridural, resultado que pode ser justificado por dose insuficiente ou a não difusão do fármaco de maneira adequada pelo espaço peridural. Contudo, ainda é possível que o efeito de redução da CAM do maropitant não esteja relacionado à medula espinhal e sim ao SNC ou a fibras periféricas (ALVILLAR et al., 2012).

Além do maropitant, outros antagonistas também apresentaram efeito analgésico. O CP-99,994 reduziu o comportamento de dor relacionado a vesícula urinária em preás (RUGGIERI et al., 2000). O TAK-637, CP-99,994 foram utilizados em modelo de dor visceral com ácido acético e foram efetivos na redução do número de contrações abdominais em coelhos (OKANO et al., 2002). Esses e outros estudos indicam que os receptores NK1 têm um papel importante na mediação da dor visceral e que seus antagonistas possuem

efeito analgésico (WATSON et al., 1995; SAKURADA et al., 1995; MEERVELD et al., 2003).

Além do seu potencial analgésico, os antagonistas de receptores NK1 demonstraram diferentes efeitos (RUPNIAK et al., 1996), tendo sido utilizados como ansiolíticos (SANTARELLI et al., 2001), antidepressivos (KRAMER et al., 1998), antiinflamatórios e hepatoprotetores (BANG et al., 2003), antieméticos (DIEMUNSCH; GRELOT, 2000) e antineoplásicos (MUNOZ; ROSSO; COVENAS, 2011).

Sabe-se que as mudanças de comportamento no tratamento de ansiedade são paralelas ao aumento de neurônios 5-hidroxitriptamina 1A (5HT1A) no núcleo da rafe dorsal. Assim, o antagonismo de receptores NK1, que resulta em dessensibilização seletiva de autorreceptores inibitórios 5HT1A (SANTARELLI et al., 2001), tem ação antidepressiva pela integração da resposta emocional ao estresse por estruturas do SNC (KRAMER et al., 1998).

A atividade antiinflamatória e hepatoprotetora dos antagonistas de receptores NK1 acontece devido ao bloqueio desses no fígado, resultando em menor liberação de fator de necrose tumoral- α (TNF α) e Interferon- γ (IFN γ), menor dano inflamatório ao tecido hepático, menor formação de edema, menor infiltração neutrofílica, menor taxa de apoptose de hepatócitos e necrose; enquanto há aumento de interleucina 6 (IL-6) e 10 (IL-10), que são citocinas hepatoprotetoras (BANG et al., 2003).

O maropitant se mostrou efetivo na prevenção do vômito de origem central e periférica, já que a SP é o peptídeo chave no mecanismo do vômito (DE LA PUENTE-REDONDO et al., 2007). O centro do vômito está localizado no tronco cerebral, não sendo identificado como uma estrutura anatômica única, já que é formado por interneurônios medulares numa série de locais na formação reticular adjacente na medula oblonga (CUNNIGHAN, 2008; WASHABAU; ELIE, 1995). Acredita-se que sinais vagais e simpáticos aferentes provenientes da periferia, mais especificamente do sistema gastrointestinal, órgãos abdominais e peritônio, cheguem à zona quimiorreceptora do gatilho (WASHABAU; ELIE, 1995). O antagonista de receptores NK1 tem o potencial de bloquear a neurotransmissão dos sinais eferentes do vômito (DIEMUNSCH;

GRELOT, 2000) causado por diversos estímulos como o uso de quimioterápicos, opioides, radiação e cinetose (WATSON et al., 1995; GARDNER et al., 1996; DIEMUNSCH; GRELOT, 2000; KRAUS, 2013).

A ligação da SP aos receptores NK1 induz ainda a proliferação de células tumorais, angiogênese, migração de células tumorais e metástase. Alguns tumores podem apresentar alta expressão de receptores NK1 em diferentes isoformas. Por isso, os antagonistas podem ser promissores na terapia do câncer já que funcionam como agentes antitumorais de amplo espectro e induzem a apoptose (MUNOZ; ROSSO; COVENAS, 2011).

3.5 AVALIAÇÃO DE DOR

Não é possível quantificar ou definir de maneira exata a dor (BONAFINE, 2005). Em humanos, o padrão ouro de avaliação consiste na comunicação verbal e é complicada pela individualidade e complexidade do mecanismo de dor (MORTON et al., 2005; MURRELL et al., 2008). Nos animais, o reconhecimento da dor é baseado na interpretação de comportamentos por um observador, pois não há método efetivo de comunicação (MURRELL et al., 2008). Dessa maneira, a observação do paciente enquanto interage com o homem e com o meio é bastante importante (FIRTH; HALDANE, 1999) e o uso de escalas que quantifiquem a dor também.

As escalas unidimensionais, em sua maioria adaptadas de humanos, classificam a dor em níveis ou categorias, tendo como desvantagens seu caráter subjetivo e simplório, além disso apenas uma dimensão da dor é avaliada, a sua intensidade (MURRELL et al., 2008). As escalas unidimensionais mais utilizadas são: escala numérica simples, escala descritiva simples, sistema de graduação preditiva, e a escala análoga visual (VAS). Apesar da sua subjetividade, da grande variação entre avaliadores e não apresentar categorias definidas, a VAS é considerada a mais sensível das escalas unidimensionais (GRINT et al., 2006). O método consiste em uma escala de 100 mm de comprimento em que a extremidade esquerda corresponde à ausência de dor (0) e a extremidade direita a maior dor possível (100). O observador marca um ponto na linha que para ele corresponde à dor

observada. Seu uso é limitado pela experiência na avaliação da dor e da experiência no uso da escala (FIRTH; HALDANE, 1999; MICH; HELLYER, 2008; MORAN; HOFMEISTER, 2013). Sua adaptação para o método interativo e dinâmico (DIVAS) considera interação física, comportamental e avaliação de parâmetros fisiológicos, agregando a avaliação final (LASCELLES; CAPNER; WATERMAN-PEARSON, 1997).

Como alternativa, as escalas multidimensionais compostas são mais sensíveis e levam em consideração as características sensoriais e afetivas da dor (MURREL et al., 2008), além do comportamento e parâmetros fisiológicos da espécie. Entre elas estão as escala de Melbourne e a de Glasgow.

A escala de Glasgow foi criada para avaliação de pacientes em ambiente hospitalar por meio de observação comportamental frente a diversas situações. Trata-se de uma escala validada, que possui sete categorias, incluindo comportamento, postura, conforto, vocalização, atenção à área dolorida, mobilidade e resposta ao toque. Sua vantagem é ser direta, limitando interpretações, e suas desvantagens incluem a demanda de tempo considerável para ser aplicada (MURREL et al., 2008), não considerar o temperamento do animal, sua adaptação ao meio e os efeitos residuais de agentes analgésicos e anestésicos (HOLTON et al., 2001; HELLYER; ROBERSON; FAILS, 2007; MICH; HELLYER, 2008). Apesar das limitações, com o aumento da importância de uma abordagem baseada em evidências, existe a necessidade da utilização de unidades de medida que possam ser alcançadas de maneira mais fácil com o uso de escalas validadas (MORTON et al., 2005).

Outro método de avaliação de dor é através da aferição de parâmetros fisiológicos como frequência cardíaca, respiratória, temperatura corporal e pressão arterial. A primeira reação à dor é de aumento desses parâmetros, mas após estabilização eles perdem significado (MICH; HELLYER, 2008). Por esse motivo, os parâmetros fisiológicos sozinhos não são específicos o suficiente para diferenciar dor, ansiedade e medo (MATIČIĆ et al., 2010). É improvável que um animal vivencie dor sem estar estressado, mas o inverso não é verdadeiro. As variáveis hormonais e cardiorrespiratórias são

influenciadas pelo estresse, e dessa maneira sua interpretação se torna difícil. Outra limitação é a avaliação dessas variáveis concomitante ao uso de analgésicos, já que esses podem ter efeitos sedativos e induzir alterações cardiovasculares como hipotensão e bradicardia, ou ainda alterar os níveis de hormônios circulantes (LIVINGSTON, 1994).

Dessa forma os objetivos do presente estudo foram avaliar o potencial analgésico do maropitant, da metadona e da associação de ambos no período transoperatório e até 24 horas de pós-operatório em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Foram selecionadas 24 cadelas, adultas, com idade entre um e seis anos, e com peso corporal entre quatro e 11 kg. Antes da admissão no estudo, todos os animais passaram por exame físico e coleta de amostra sanguínea para avaliação de hemograma, proteínas plasmáticas totais e dosagem sérica de albumina, ALT, FA, ureia e creatinina para comprovação do estado de saúde.

Todos os animais foram internados 24 horas antes do procedimento cirúrgico para adaptação à equipe de trabalho e ambiente do estudo e foram alojados em baias individuais, recebendo ração comercial para cães e água *ad libitum*, em ambiente com temperatura e umidade controladas. Além disso, foram submetidos a jejum hídrico e alimentar pré-operatório de 12 horas.

Esse protocolo experimental foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA) da UFPR - Setor Palotina (protocolo 35/2016) (ANEXO A). Todos os tutores foram informados quanto ao estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO B) no momento do internamento.

4.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

4.2.1 Grupos experimentais

O estudo seguiu delineamento randomizado controlado cego. Dessa maneira, os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos contendo oito animais cada. No grupo MARO, os animais receberam 1mg/kg de maropitant e 0,05ml/kg de solução fisiológica, no grupo META, 0,5mg/kg de metadona e 0,1 ml/kg de solução fisiológica e no grupo MEMA, 1mg/kg de maropitant e 0,5mg/kg de metadona. Todos os fármacos e solução foram administrados pela via intravenosa lenta durante dois minutos e em seringas separadas.

4.2.2 Protocolo anestésico e cirúrgico

No momento anterior a administração de qualquer fármaco (T_{BASAL}), os animais foram avaliados quanto ao grau de sedação (GURNEY; CRIPPS; MOSING, 2008)(ANEXO C), grau de dor por meio da escala análoga visual (VAS) seguida da escala de Glasgow modificada (MORTON et al., 2005). Para VAS era avaliado o comportamento do animal no canil, sua capacidade de deambulação e interação com o avaliador e com o meio. Adicionalmente empregou-se escala multidimensional de Glasgow modificada, que compreende 24 pontos (ANEXO D). Em seguida, foram avaliados frequência cardíaca (FC) por estetoscopia torácica, frequência respiratória (FR) por observação de movimentos toracoabdominais, pressão arterial sistólica (PAS) por método *doppler* (média de três medições consecutivas), temperatura retal (TR) por método de termometria digital, tempo de preenchimento capilar (TPC) e coloração de mucosas.

Para avaliação da analgesia trans e pós-operatória do maropitant, da metadona e da associação dos fármacos, todos os animais foram submetidos à ovariectomia eletiva pela técnica das três pinças modificada (STONE et al., 1998). Os procedimentos cirúrgicos foram realizados por um único cirurgião experiente para padronização da manipulação cirúrgica e tempo de cirurgia.

Após avaliação basal, realizou-se venoclise da veia cefálica e cada animal recebeu a medicação pré-anestésica de acordo com o grupo ao qual pertencia. Dez minutos após a administração dos fármacos (T_{MPA}), os animais foram reavaliados quanto aos parâmetros fisiológicos, grau de sedação segundo escala de Gurney, Cripps e Mosing (2008) e ocorrência de sialorreia. Essa escala de sedação compreende da avaliação de postura espontânea, reflexo palpebral, posição do globo ocular, resposta ao som, resistência ao decúbito lateral e aparência geral do animal. Os valores variam entre zero, (nenhuma sedação) e 15 (boa sedação), sendo esse o valor máximo da escala.

A anestesia foi induzida com propofol pela via intravenosa a 1mg/kg/min, até que fossem observados perda de reflexos protetores e relaxamento muscular suficientes para intubação orotraqueal. Nesse momento, realizou-se intubação orotraqueal com tudo de tamanho adequado e registrou-

se a dose total de propofol necessária para indução anestésica e a ocorrência de tosse à intubação. Imediatamente após a indução anestésica, os animais foram reavaliados quanto aos parâmetros fisiológicos (T_{IND}). A manutenção anestésica foi realizada com o mesmo fármaco, em dose inicial de 0,4 mg/kg/min, utilizando bomba de infusão de seringa ST670 (Samtronic®). Para estabilização de plano anestésico, os animais permaneceram em infusão de propofol por 30 minutos antes do estímulo cirúrgico. Durante todo o período em que permaneceram anestesiados os animais receberam oxigênio a 100% em sistema com reinalação de gases. Os animais ainda receberam solução de ringer lactato de modo a totalizar taxa de infusão de 5ml/kg/h durante todo o procedimento anestésico.

Durante a anestesia, os seguintes parâmetros foram avaliados por meio de monitor multiparâmetros LifeWindow LW9xVet (DIGICARE®): FC e ritmo cardíaco por Eletrocardiografia (ECG), FR e fração expirada de CO₂ (ETCO₂) por capnógrafo *side stream*, PAS por método *doppler* e temperatura por meio de termômetro esofágico. Além disso, foram avaliados relaxamento muscular, posição de globo ocular e reflexo palpebral. Todas as variáveis foram avaliadas por dois pesquisadores sem conhecimento do grupo a que os animais pertenciam. No transoperatório os animais foram avaliados nos seguintes tempos: durante incisão da parede abdominal (T_{INC}), durante a ligadura dos pedículos ovarianos direito e esquerdo (T_{LD} e T_{LE}), durante a ligadura do corpo do útero (T_{LC}) e durante a dermorráfia (T_{DERM}).

O propofol foi ajustado de modo a manter plano anestésico cirúrgico, caracterizado por ausência de movimentação espontânea, rotação de globo ocular, ausência de tônus mandibular, ausência ou diminuição de reflexo palpebral e estabilidade de parâmetros cardiorrespiratórios. Caso fosse observada superficialização do plano anestésico, caracterizada por aumento de FC, FR e PAS, movimentação espontânea, centralização de globo ocular com reflexo palpebral presente e/ou tônus mandibular, realizava-se incremento de 0,1 mg/kg/min na dose de infusão de propofol até que atingisse plano anestésico cirúrgico novamente. No caso de aumento da profundidade anestésica, caracterizada por diminuição de FC, FR e PAS, e globo ocular

centralizado com ausência de reflexo palpebral e/ou do tônus mandibular, realizava-se redução da dose da mesma forma.

A quantidade média de propofol no transoperatório foi calculada com base nas taxas de propofol nos tempos imediatamente após indução (T_{IND}), na incisão de parede abdominal (T_{INC}), ligadura de pedículo ovariano direito e esquerdo (T_{LD} e T_{LE}), ligadura de corpo uterino (T_{LC}) e celiorrafia (T_{DERM}) em mg/kg/min divididos pelo tempo total de infusão em minutos.

Em caso de resposta nociceptiva, caracterizada por aumento de 20% de FC e PAS com relação ao basal, mas com plano anestésico adequado, o animal recebia 2 mcg/kg de fentanil por via intravenosa lenta e era reavaliado quanto a necessidade de doses adicionais.

Caso ocorresse hipotensão, caracterizada por pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg, administrava-se dopamina na dose inicial de 10 mcg/kg/min, de modo a manter a PAS entre 90 e 120 mmHg. Em caso de bradicardia, caracterizada por FC menor que 60 bpm, independente dos valores de pressão arterial, administrava-se atropina na dose de 0,02 mg/kg pela via intravenosa. A necessidade de administração de dopamina ou atropina foram registradas.

Ao final do procedimento cirúrgico, a administração de propofol foi interrompida e aos animais foram permitidos despertar sob ventilação espontânea e ar ambiente.

4.2.3 Avaliação pós-operatória

No período pós-operatório, os animais foram avaliados quanto a recuperação anestésica, incluindo o tempo entre o término da infusão de propofol até extubação, tempo para decúbito esternal e tempo para deambulação. Os animais foram avaliados ainda quanto aos parâmetros fisiológicos e grau sedação à 0,5 ($T_{0,5}$), 1 (T_1) e 1,5 ($T_{1,5}$) horas após extubação. A partir das duas horas da extubação (T_2) e às três (T_3), seis (T_6), oito (T_8), 12 (T_{12}), 18 (T_{18}) e 24 horas (T_{24}), os animais foram avaliados quanto aos parâmetros fisiológicos e comportamento de dor por meio de escalas de VAS e Glasgow modificada.

Os mesmos pesquisadores realizaram as avaliações pós-operatórias, sem conhecimento do grupo ao qual os animais pertenciam. Cada pesquisador realizou avaliação individual dos animais utilizando as escalas análoga visual (VAS) e escala de Glasgow modificada, sendo utilizada nas análises, a mediana dos dois avaliadores.

Foram considerados valores basais os coletados no momento pré-operatório para cada escala. Em caso de escore superior a 30% do valor de qualquer uma das duas escalas, que compreende oito de 24 pontos para Glasgow, e 33 de 100 mm para VAS, era realizado resgate analgésico com 0,2mg/kg de metadona por via intravenosa e reavaliação após 15 minutos. Em caso de necessidade, doses adicionais poderiam ser administradas até redução do escore para valores abaixo de 30% da escala. Para retirar o efeito do opioide sobre as comparações entre grupos, os animais que receberam resgate analgésico no pós-operatório foram retirados do grupo após o resgate, e não foram contabilizados na estatística a partir desse momento.

Além disso, foram avaliados parâmetros fisiológicos: FC, FR, PAS e TR. Adicionalmente, o apetite foi avaliado em todos os momentos pela oferta de ração úmida, sendo definido o tempo em horas de retorno do apetite.

Todos os animais receberam uma dose de meloxicam (0,2mg/kg) pela via subcutânea após a última avaliação pós-operatória e duas doses adicionais (0,1 mg/kg) pela via oral por dois dias consecutivos. A retirada dos pontos foi realizada com sete dias de pós-operatório .

4.2.4 Análise estatística

Todos os dados foram avaliados quanto a normalidade e homocedasticidade pelos testes Shapiro-Wilk (SW) e Kolmogorov-Smirnov (KS).

Dados paramétricos e que obedeceram à distribuição normal foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e comparação estatística pelo teste de Student Newman-Keuls (SNK) (FC, TR e PAS no transoperatório, ETCO₂, propofol para indução e manutenção anestésica, tempo até extubação e duração da cirurgia em minutos).

Dados paramétricos que não obedeceram a distribuição normal e os dados não-paramétricos foram submetidos aos testes de Kruskal-Wallis (KW) (FR entre grupos no transoperatório e escore de sedação), Friedman (FR entre tempos no transoperatório), Coeficiente de Correlação de Pearson (comparação entre avaliadores), Teste Exato de Fischer (número de resgates no transoperatório, necessidade de dopamina, ocorrência de tosse à intubação orotraqueal, necessidade de atropina trans-operatória e ocorrência de sialorreia após MPA).

Para as comparações de FC, FR, TR, PAS, VAS e Glasgow no pós-operatório foram considerados os efeitos fixos de tipo de anestésico (2 graus de liberdade – GL), momentos de avaliação (10 GL para FC, FR, TR e PAS; 7 GL para VAS e GLW) e suas interações. O efeito aleatório de animal foi considerado no modelo. A estrutura de erros mais adequada para cada variável foi definida de acordo com os critérios de informação de Akaike corrigido (AICC) e Bayesiano (BICC). As médias que apresentaram diferença significativa ($P < 0,05$) para os efeitos fixos foram comparadas pelo teste de Fischer.

Para retorno do apetite em horas procedeu-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (KW) em função dos tipos de anestésicos avaliados. As médias que apresentaram diferença significativa ($P < 0,05$) entre tratamentos foram comparadas pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK). Para comparação do número de resgates no pós-operatório procedeu-se o teste exato de Fischer.

Para todas as comparações foi utilizado nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os animais que participaram do presente estudo foram considerados hígidos com base nos resultados do exame físico e exames laboratoriais. Adicionalmente, nenhuma cadela demonstrou sinais de pró-estro ou estro. A média de peso corporal dos animais foi de $6,36 \pm 2,67$; $7,25 \pm 2,13$ e $7,55 \pm 2,34$ kg para os grupos META, MARO e MEMA, respectivamente, e na comparação estatística pelo teste Student Newman Keuls (SNK) não houve diferença significativa entre grupos ($p=0,59$).

Todos os animais foram submetidos à cirurgia de ovariectomia eletiva como modelo de dor aguda (visceral e somática) para avaliação dos tratamentos analgésicos, já que esse é um procedimento que causa dor de grau leve a moderado (MALM et al., 2004), se mostrou um método eficiente para estudo da dor trans e pós-operatória (GONZALEZ et al., 2000; MARQUEZ et al., 2015) e é amplamente utilizado para este tipo de estudo (BOSCAN et.al., 2011; POHL et. al, 2011; NIYOM et.al., 2013; MARQUEZ et.al., 2015).

Todas as cirurgias foram realizadas por um mesmo cirurgião experiente para padronização da manipulação cirúrgica. O tempo cirúrgico foi de $39,87 \pm 7,25$; $38,12 \pm 7,21$ e $38,37 \pm 7,7$ minutos para os grupos META, MARO e MEMA, respectivamente. Na comparação estatística pelo teste Student Newman Keuls (SNK) não houve diferença significativa entre grupos ($p=0,59$), mostrando adequada padronização da técnica cirúrgica.

Os animais foram distribuídos igualmente entre grupos, de maneira aleatória. Apesar de causar limitações na interpretação das comparações entre grupos, optou-se por não utilizar um grupo controle negativo (placebo), por razões éticas relacionadas ao bem-estar animal.

5.1 AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

De forma geral, a MPA tem como objetivo preparar o paciente para indução anestésica, e dessa maneira causar sedação, analgesia e potencializar os efeitos dos agentes anestésicos injetáveis e inalatórios,

reduzindo a dose dos fármacos de indução e manutenção anestésica (FANTONI; CORTOPASSI, 2010).

O efeito sedativo dos tratamentos aplicados na pré-medicação foi determinado por meio de escore baseado na escala de sedação adaptada por Gurney, Cripps e Mosing (2009). Os animais foram avaliados quanto a sedação antes da aplicação de qualquer medicamento (T_{BASAL}) e dez minutos após a MPA (T_{MPA}) para que fosse possível avaliar o comportamento basal de cada indivíduo e o efeito do tratamento. Todos os animais apresentaram grau de sedação zero antes da aplicação dos tratamentos.

Os animais pré-medicados com maropitant (MARO) apresentaram menor escore de sedação em comparação aos animais que receberam apenas metadona (META) ou a associação dessa com maropitant (MEMA) ($p < 0,008$) (TABELA 1).

TABELA 1- ESCORE DE SEDAÇÃO (MEDIANA E VALOR MÁXIMO E MÍNIMO), DOSE DE PROPOFOL (MG/KG) PARA INDUÇÃO ANESTÉSICA (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) E OCORRÊNCIA DE SIALORREIA (MEDIANA) 10 MINUTOS APÓS PRÉ-MEDICAÇÃO (T1) COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA) PELA VIA INTRAVENOSA EM CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA.

| | META | MARO | MEMA |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| ESCORE DE SEDAÇÃO | 4,5 (3-8) ^b | 2 (1-6) ^a | 6 (3-11) ^b |
| PROPOFOL INDUÇÃO | 3,92 \pm 0,58 ^b | 7,43 \pm 0,8 ^c | 3,13 \pm 0,51 ^a |
| SIALORREIA | 1 ^b | 0 ^a | 1 ^b |

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: Para escore de sedação letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Para dose de propofol para indução letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de SNK ($p < 0,05$). Para ocorrência de sialorreia letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de Exato de Fischer ($p < 0,05$).

O menor escore de sedação observado no grupo MARO é semelhante ao encontrado por Watson et al. (1995); Lucot et al. (1997) e Marquez et al. (2015). Contudo, é possível que o maropitant, quando administrado pela via intravenosa, promova leve efeito sedativo, já que quando comparado ao escore basal no presente estudo, observou-se algum grau de sedação.

Considerando o baixo poder sedativo do maropitant, o maior escore de sedação observado nos animais dos grupos META e MEMA pode ser atribuído à metadona, já que esse é um opioide sintético agonista μ com poder sedativo comprovado em cães (MONTEIRO et al., 2008, 2009; CARDOZO et al., 2014). Embora não tenha sido observada diferença significativa, os animais do grupo MEMA apresentaram os maiores medianas de escore de sedação, o que pode ser justificado pelo leve efeito adicional do maropitant.

Com relação à escolha dos tratamentos, apesar da morfina ser o protótipo de analgésico ao qual outros agentes são comparados, a metadona foi o opioide de escolha nesse experimento, já que ela possui potência semelhante a da morfina (HALL; CLARKE; TRIM, 2001; WAGNER, 2002), menor risco de liberação de histamina quando administrada pela via intravenosa (BOWDLE et al., 2004) e menor risco de indução de êmese (BLANCQUAERT; LEFEBVRE; WILLEMS, 1986). A dose utilizada no presente estudo foi de 0,5 mg/kg, já que estudos semelhantes utilizaram essa dose de morfina (MARQUEZ et al., 2015; OKANO; KIMURA; EDAMURA, 2015).

Quanto a ocorrência de sialorreia após a MPA (T_{MPA}), essa não foi observada em nenhum dos animais do grupo MARO (0/8), enquanto que tanto nos animais do grupo META quanto os do grupo MEMA, 5/8 animais apresentaram sialorreia ($p=0,01$) (TABELA 1).

A manifestação de sialorreia pode indicar náusea (WILLARD, 2015), e é um efeito colateral comum do uso de opioides, incluindo a metadona (MENEGHETTI et al., 2014). Apesar do maropitant ter efeito antiemético pela sua ação no centro do vômito (DIEMUNSCH; GRÉLOT, 2000) e ainda ser capaz de prevenir o vômito causado por opioides (HELEBREKERS, 2002; KRAUS, 2013), no presente estudo, seu uso concomitante com a metadona não foi capaz de inibir a sialorreia secundária ao opioide. É possível que a alta lipossolubilidade da metadona e seu início de ação rápido pela via intravenosa (DUGDALE, 2010) tenham levado a observação de sialorreia mesmo nos animais pré-medicados com a associação dessa ao maropitant. Assim, a administração do antagonista NK1 previamente a aplicação do opioide poderia ter levado a um resultado diferente quanto a evidência de sialorreia.

Com relação à dose de propofol necessária para indução anestésica, observou-se que essa foi significativamente maior no grupo MARO em comparação aos grupos META e MEMA, e META foi estatisticamente maior que MEMA ($p < 0,0001$) (TABELA 1).

Esses resultados indicam novamente o menor poder sedativo do maropitant em relação a metadona, mas mostra de forma mais evidente o poder aditivo do maropitant quando associado à metadona. Embora Marquez et al. (2015) tenham observado doses de indução anestésica semelhantes entre animais pré-medicados com morfina ou maropitant, as doses de propofol foram igualmente altas, mostrando que o uso desses fármacos pela via subcutânea não promove o mesmo efeito sedativo do que quando utilizados pela via intravenosa.

Quanto a ocorrência de tosse durante a intubação orotraqueal, não houve diferença estatística evidente. A tosse foi observada em 2/8 animais do grupo META e 3/8 animais do grupo MEMA, enquanto que nos animais do grupo MARO, 6/8 tossiram à intubação ($p = 0,19$). A menor ocorrência de tosse era esperada, já que os opioides têm efeito antitussígeno no centro da tosse na medula oblonga pela ação em receptores μ e κ , o que aumenta a tolerância à intubação orotraqueal (KUKANICH; WIESE, 2015).

Na avaliação da FC e da PAS no período pré-operatório (TABELA 2), não foram evidenciadas diferenças entre os grupos. Contudo, na comparação entre tempos houve redução significativa da FC em T_{MPA} com relação a T_{BASAL} nos animais dos grupos META e MEMA, mas não no MARO, já que um dos efeitos adversos mais comuns do opioides é a bradicardia (MENEGHETI et al., 2014). Para PAS não houve diferença estatística entre tempos em nenhum dos tratamentos, diferente do relatado por Boscan et al. (2011) e Niyon et al. (2013), que observaram hipotensão transitória após o uso de maropitant pela via intravenosa.

Quanto à FR, foi evidenciado aumento significativo dez minutos após a MPA (T_{MPA}) nos animais do grupo META e MEMA em comparação ao MARO (TABELA 2). Esse resultado pode ser atribuído à metadona, já que ela pode

causar taquipneia em cães conscientes (MONTEIRO et al., 2008; GAROFALO et al., 2012; MENEGHATI et al., 2014).

Quanto a TR, foi evidenciada apenas diferença estatística entre tempos para os animais do grupo MEMA, mas clinicamente essa redução não foi significativa (TABELA 2).

TABELA 2- FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO), PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO), FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (FR) (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) E TEMPERATURA RETAL (TR) (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) BASAIS (T₀) E 10 MINUTOS APÓS A PRÉ-MEDICAÇÃO DE ANIMAIS QUE RECEBERAM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| | META | MARO | MEMA |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| FC | | | |
| T _{BASAL} | 125,5±16,13 ^{Ba} | 112,75±28,64 ^{Aa} | 143± 26,93 ^{Ba} |
| T _{MPA} | 89±18,11 ^{Aa} | 103±26,16 ^{Aa} | 88± 18,01 ^{Aa} |
| PAS | | | |
| T _{BASAL} | 143,87±26,90 ^{Aa} | 170,37±31,70 ^{Aa} | 163,5±26,52 ^{Aa} |
| T _{MPA} | 138,5±14,64 ^{Aa} | 149,5±47,67 ^{Aa} | 143,25±20,05 ^{Aa} |
| FR | | | |
| T _{BASAL} | 48±32,56 ^{Aa} | 35±14,14 ^{Aa} | 32±7,40 ^{Aa} |
| T _{MPA} | 100±0 ^{Bb} | 55± 31,33 ^{Aa} | 100±0 ^{Bb} |
| TR | | | |
| T _{BASAL} | 38,42±0,45 ^{Aa} | 38,32±0,27 ^{Aa} | 38,7±0,2 ^{Ba} |
| T _{MPA} | 38,28±0,26 ^{Aa} | 38,5±0,16 ^{Aa} | 38,27±0,42 ^{Aa} |

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: TEMPOS – T_{BASAL}: Basal, T_{MPA}: 10 minutos após MPA.

Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste SNK; letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste t (p<0,05).

5.2 AVALIAÇÕES TRANSANESTÉSICAS

Com relação à dose média de propofol utilizada no período transoperatório, foi necessária quantidade significativamente maior nos animais do grupo MARO quando comparados aos animais do grupo MEMA (p=0,006) (TABELA 3). Considerando todo o período de cirurgia, observou-se dose média

de propofol 35,82% menor no grupo MEMA na comparação com MARO, e 23,21% menor em MEMA do que em META.

Na avaliação de cada momento cirúrgico, observou-se maior necessidade anestésica no grupo MARO desde a incisão de pele (T_{INC}) até a ligadura do pedículo uterino (T_{LC}) quando comparados a META e MEMA.

Quanto a quantidade total de propofol utilizada durante o transoperatório em mg/kg, a dose total foi significativamente menor em MEMA ($2,99 \pm 0,63$) em comparação com MARO ($4,45 \pm 0,86$).

TABELA 3 - DOSES DE PROPOFOL (MG/KG) PARA MANUTENÇÃO ANESTÉSICA, QUANTIDADE MÉDIA DE PROPOFOL NO TRANSOPERATÓRIO (MG/KG/MIN) (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) E QUANTIDADE TOTAL (MG/KG) DURANTE OVARIOHISTERECTOMIA DE ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| TEMPOS | META | MARO | MEMA |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| T_{IND} | $0,4 \pm 0^{Aa}$ | $0,4 \pm 0^{Aa}$ | $0,4 \pm 0^{Aa}$ |
| T_{INC} | $0,65 \pm 0,27^{Ba}$ | $0,98 \pm 0,12^{Db}$ | $0,51 \pm 0,08^{Aa}$ |
| T_{LD} | $0,67 \pm 0,29^{Ba}$ | $0,93 \pm 0,13^{Db}$ | $0,5 \pm 0,10^{Aa}$ |
| T_{LE} | $0,67 \pm 0,24^{Ba}$ | $0,88 \pm 0,12^{CDB}$ | $0,52 \pm 0,13^{Aa}$ |
| T_{LC} | $0,66 \pm 0,25^{Bab}$ | $0,8 \pm 0,14^{BCb}$ | $0,5 \pm 0,15^{Aa}$ |
| T_{DERM} | $0,68 \pm 0,25^{Ba}$ | $0,72 \pm 0,16^{Ba}$ | $0,51 \pm 0,13^{Aa}$ |
| MÉDIA DURANTE CIRURGIA | $0,56 \pm 0,19^{ab}$ | $0,67 \pm 0,11^b$ | $0,43 \pm 0,06^a$ |
| DOSE TOTAL (mg/kg) | $3,91 \pm 1,40^{ab}$ | $4,45 \pm 0,86^b$ | $2,99 \pm 0,63^a$ |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS – T_{IND} : imediatamente após indução anestésica, T_{INC} : incisão de parede abdominal, T_{LD} : ligadura do primeiro pedículo ovariano, T_{LE} : ligadura do segundo pedículo ovariano, T_{LC} : ligadura do corpo uterino, T_{DERM} : dermorráfia.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste SNK; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste SNK ($p < 0,05$).

Esses resultados demonstram pela primeira vez que a associação de maropitant e metadona reduz de forma significativa a necessidade de propofol para manutenção anestésica, e que a analgesia conferida pelo maropitant é menor que a da metadona. Resultado semelhante foi observado por Okano, Kimura e Edamura (2015) com a associação de morfina (0,5 mg/kg) e

maropitant (1 mg/kg) sobre a necessidade de isoflurano, contudo esses autores observaram apenas 6% de redução da necessidade de isoflurano em transoperatório de ovariectomia em relação aos animais que receberam apenas morfina.

É possível que a maior necessidade de propofol para manutenção anestésica no grupo MARO deve-se ao fraco efeito sedativo e analgésico desse fármaco no período transoperatório, ou ainda que a analgesia somática conferida por esse fármaco isolado não seja suficiente (PERRY; LAWSON, 1998). Essa hipótese fica ainda mais evidente se considerarmos o estudo de Boscan et al. (2011), que observou 24% de redução da CAM do sevoflurano em cães pré-medicados com igual dose de maropitant em comparação ao controle negativo, em modelo de dor exclusivamente visceral pela tração do pedículo ovariano, diferente do presente estudo, que empregou modelo de dor somática e visceral. Adicionalmente, sabe-se que o opioide reduz a CAM (SIMÕES et. al., 2016) e a necessidade de propofol para manutenção do plano anestésico (MURRELL; WESSELINK VAN NOTTEN; HELLEBREKERS, 2005), o que também justifica as menores doses de propofol para os animais dos grupos que receberam metadona isolada ou em associação.

Na comparação das doses de infusão contínua de propofol entre tempos, observou-se no grupo META dose significativamente menor de propofol imediatamente após indução anestésica (T_{IND}) do que nos demais tempos de avaliação (TABELA 3), evidenciando mais uma vez o maior efeito sedativo da metadona. Também foi observado aumento significativo da necessidade anestésica nos grupos META e MARO no momento da incisão de pele (T_{INC}), persistindo por todo o período cirúrgico. No grupo MEMA, por outro lado, a necessidade anestésica permaneceu constante e inferior aos demais grupos. Esses achados sugerem que a associação de maropitant e metadona tem maior poder analgésico transoperatório.

Com relação aos parâmetros fisiológicos, na comparação entre grupos, a frequência cardíaca (FC) foi significativamente menor nos animais dos grupos META e MEMA desde a indução anestésica (T_{IND}) até a ligadura do corpo uterino (T_{LC}) em comparação aos animais do grupo MARO. À dermorráfia

(T_{DERM}), a FC foi menor nos pacientes do MEMA em comparação aos do MARO (TABELA 4).

Na comparação entre tempos nos grupos META e MEMA, observou-se redução significativa da FC após a MPA, que persistiu até a ligadura do corpo do útero (T_{LC}) no grupo META e até a dermorráfia (T_{DERM}) no MEMA. Já no grupo MARO, a FC permaneceu semelhante ao basal durante todo o procedimento cirúrgico, mas a incisão cutânea causou aumento significativo da FC em T_{INC} em relação a T_{MPA} (TABELA 4). Esses resultados já eram esperados, pois sabe-se que a metadona possui alta lipossolubilidade, início de ação rápido e efeito estimulador parassimpático, que leva a redução da FC (FANTONI, 2002; KUKANICH; WIESE, 2015), diferente do maropitant, que não causa alterações cardíacas evidentes. Assim, o aumento de FC em T_{INC} no grupo MARO pode ter sido decorrente do primeiro estímulo cirúrgico somático representado pela incisão cutânea.

TABELA 4- FREQUÊNCIA CARDÍACA PRÉ E TRANSOPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| TEMPOS | META | MARO | MEMA |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| T_{BASAL} | 125,5 \pm 16,13 ^{CDa} | 112,75 \pm 28,64 ^{ABa} | 143 \pm 26,93 ^{Da} |
| T_{MPA} | 89 \pm 18,11 ^{Ba} | 103 \pm 26,16 ^{Aa} | 88 \pm 18,01 ^{Ba} |
| T_{IND} | 69,12 \pm 23,12 ^{Aa} | 113,12 \pm 25,78 ^{ABb} | 70,62 \pm 15,67 ^{Aa} |
| T_{INC} | 108,12 \pm 22,42 ^{BCa} | 140,75 \pm 24,84 ^{BCb} | 102,12 \pm 16,68 ^{BCa} |
| T_{LD} | 105,75 \pm 19,56 ^{BCa} | 132,62 \pm 22,75 ^{ABb} | 99,5 \pm 21,71 ^{BCa} |
| T_{LE} | 93,25 \pm 18,89 ^{ba} | 122,37 \pm 19,87 ^{ABb} | 94,12 \pm 21,31 ^{BCa} |
| T_{LC} | 109,25 \pm 23,05 ^{BCa} | 131,62 \pm 16,44 ^{ABb} | 101,25 \pm 15,21 ^{BCa} |
| T_{DERM} | 131,25 \pm 29,55 ^{Dab} | 138,12 \pm 11,56 ^{BCb} | 111,87 \pm 16,88 ^{Ca} |

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: TEMPOS - T_{BASAL} : antes da MPA, T_{MPA} : 10 minutos após MPA, T_{IND} : imediatamente após indução anestésica, T_{INC} : incisão de parede abdominal, T_{LD} : ligadura do primeiro pedículo ovariano, T_{LE} : ligadura do segundo pedículo ovariano, T_{LC} : ligadura do corpo uterino, T_{DERM} : dermorráfia.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste SNK; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste SNK ($p < 0,05$).

Dessa maneira, sugere-se que o maropitant não seja capaz de suprimir resposta autonômica à estimulação somática em animais anestesiados com propofol. Essa observação difere do observado por Marquez et al. (2015), que observaram aumento de FC durante estimulação cirúrgica nos animais pré-medicados com morfina, enquanto que nos que receberam maropitant esse aumento não foi significativo.

Quanto à bradicardia ($FC < 60$ bpm), essa não foi observada no grupo MARO (0/8), e ocorreu em 50% dos animais do grupo META (4/8) e 25% dos animais do grupo MEMA (2/8), os quais foram tratados com atropina ($p=0,1$). A administração de atropina aconteceu sempre em T_{IND} em todos os animais que precisaram ser tratados. Este resultado vai de encontro a Garofalo et al., (2012), que observaram diminuição significativa da FC em animais conscientes ou sob anestesia geral medicados com metadona.

Quanto a avaliação de pressão arterial sistólica (PAS), na comparação entre grupos, observou-se PAS significativamente maior em MARO do que em META e MEMA, imediatamente após a indução anestésica (T_{IND}) até a ligadura do primeiro pedículo ovariano (T_{LD}) (TABELA 5). A maior PAS em T_{IND} pode refletir a maior FC no grupo MARO em comparação aos animais que receberam metadona. Contudo, com o início do estímulo cirúrgico em T_{INC} e T_{LD} , a maior PAS em MARO pode ser consequência também de resposta autonômica, e essa não persistiu durante todo o período cirúrgico provavelmente porque a maioria dos animais desse grupo (7/8) já havia recebido intervenção analgésica.

Marquez et al. (2015) também observaram aumento de PAS no período transcirúrgico em animais pré-medicados com maropitant, mas esses valores se mantiveram menores do que nos animais pré-medicados apenas com morfina (0,5 mg/kg). Nesse trabalho os autores utilizam morfina pela via subcutânea apenas 15 minutos antes do início da manutenção anestésica, o que pode justificar este resultado, já que no presente estudo o opioide de escolha foi a metadona, administrada pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica.

Na comparação entre tempos houve redução da PAS imediatamente após indução anestésica (T_{IND}) em todos os grupos, como uma resposta a depressão cardiovascular causada pelo propofol. Contudo essa redução persistiu até a incisão de pele em META e até a ligadura do primeiro pedículo ovariano em MEMA, mas não em MARO, mostrando que metadona isolada ou associada ao maropitant são superiores ao maropitant isolado no controle das respostas autonômicas ao estímulo nociceptivo somático e visceral, que levam a hipertensão secundária à vasoconstrição (SORKIN, 1997).

TABELA 5- PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA PRÉ E TRANSOPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| TEMPOS | META | MARO | MEMA |
|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| T_{BASAL} | 143,87 \pm 26,90 ^{Ca} | 170,37 \pm 31,70 ^{Ba} | 163,5 \pm 26,52 ^{Ea} |
| T_{MPA} | 138,5 \pm 14,64 ^{BCa} | 149,5 \pm 47,67 ^{ABa} | 143,25 \pm 20,05 ^{Da} |
| T_{IND} | 91,75 \pm 13,11 ^{Aa} | 128,37 \pm 30,86 ^{Ab} | 104,5 \pm 12,27 ^{ABa} |
| T_{INC} | 96,87 \pm 11,89 ^{Aa} | 137 \pm 26,29 ^{ABb} | 97,5 \pm 12,03 ^{Aa} |
| T_{LD} | 125,25 \pm 16,03 ^{BCa} | 152,12 \pm 28,75 ^{ABb} | 117,5 \pm 24,28 ^{ACa} |
| T_{LE} | 132,75 \pm 26,83 ^{BCa} | 139,75 \pm 22,17 ^{ABa} | 127,5 \pm 20,10 ^{CUa} |
| T_{LC} | 123,25 \pm 16,77 ^{BCa} | 135,87 \pm 21,35 ^{ABa} | 123,25 \pm 13,56 ^{BCa} |
| T_{DERM} | 115,37 \pm 21,15 ^{Ba} | 136,75 \pm 25,78 ^{ABa} | 109,87 \pm 17,73 ^{ACa} |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS - T_{BASAL} : antes da MPA, T_{MPA} : 10 minutos após MPA, T_{IND} : imediatamente após indução anestésica, T_{INC} : incisão de parede abdominal, T_{LD} : ligadura do primeiro pedículo ovariano, T_{LE} : ligadura do segundo pedículo ovariano, T_{LC} : ligadura do corpo uterino, T_{DERM} : dermorrafia.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste SNK; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste SNK ($p < 0,05$).

Nesse estudo, a hipotensão (PAS < 90 mmHg) foi controlada com dopamina (10 mcg/kg/min). Não foi observada diferença significativa entre os grupos, porém 5/8 animais do grupo META precisaram ser tratados, enquanto apenas 1/8 e 2/8 foram tratados nos grupos MARO e MEMA, respectivamente ($p=0,16$). Isso pode ser explicado pois a pressão arterial é resultado de débito cardíaco, capacidade vascular e volume sanguíneo (HASKINS, 2015), e a

bradicardia causada pela metadona, associada ao propofol, podem explicar esse resultado.

Quanto à frequência respiratória, observou-se alta instabilidade da variável, que não obedeceu a distribuição normal. Dessa forma, para as comparações foram aplicados os testes de Kruskal-Wallis e Friedman. Na comparação entre grupos, não houve diferença estatística no transoperatório. Na comparação entre tempos, observou-se aumento da FR após MPA (T_{MPA}) nos grupos META e MEMA, seguida por redução desde a indução anestésica (T_{IND}) até o final do procedimento cirúrgico (T_{DERM}) (TABELA 6), devido ao efeito depressor respiratório do propofol (GASPARINI et al., 2009).

No grupo MARO a redução da frequência respiratória foi observada apenas a partir da ligadura do segundo pedículo ovariano (T_{LE}) até celiorrafia (T_{DERM}), e reflete, provavelmente, o efeito depressor respiratório de altas doses de propofol, associado aos efeitos do fentanil, o qual foi administrado como resgate analgésico (FERRO et al, 2005; FANTONI; GODOI, 2012).

TABELA 6- FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA PRÉ E TRANSOPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| TEMPOS | META | MARO | MEMA |
|-------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| T_{BASAL} | 48 \pm 32,56 ^{ABa} | 35 \pm 14,14 ^{Ba} | 32 \pm 7,40 ^{ABa} |
| T_{MPA} | 100 \pm 0 ^{Ba} | 55 \pm 31,33 ^{Bb} | 100 \pm 0 ^{Ba} |
| T_{IND} | 17,62 \pm 21,98 ^{Aa} | 19,62 \pm 14,56 ^{ABa} | 19,37 \pm 33,63 ^{Aa} |
| T_{INC} | 11,12 \pm 13,18 ^{Aa} | 7,12 \pm 3,94 ^{ABa} | 6,62 \pm 5,06 ^{Aa} |
| T_{LD} | 27,5 \pm 23,27 ^{ABa} | 11 \pm 13,43 ^{ABa} | 24,62 \pm 29,51 ^{ABa} |
| T_{LE} | 8,12 \pm 7,73 ^{Aa} | 5,75 \pm 12,10 ^{Aa} | 17 \pm 27,29 ^{Aa} |
| T_{LC} | 5 \pm 4,20 ^{Aa} | 3,25 \pm 3,28 ^{Aa} | 7 \pm 8,01 ^{Aa} |
| T_{DERM} | 13,62 \pm 15,27 ^{Aa} | 4,75 \pm 3,65 ^{Aa} | 8,12 \pm 7,07 ^{Aa} |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS - T_{BASAL} : antes da MPA, T_{MPA} : 10 minutos após MPA, T_{IND} : imediatamente após indução anestésica, T_{INC} : incisão de parede abdominal, T_{LD} : ligadura do primeiro pedículo ovariano, T_{LE} : ligadura do segundo pedículo ovariano, T_{LC} : ligadura do corpo uterino, T_{DERM} : dermorrafia.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste Friedman; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste Kruskal Wallis ($p < 0,05$).

Com relação a capnografia, não foi observada diferença estatística entre grupos para essa variável. Entre tempos, imediatamente após a indução anestésica (T_{IND}), os valores de $ETCO_2$ estavam próximos do limite inferior em todos os grupos (TABELA 7), provavelmente um reflexo das maiores FR de T_{MPA} em todos os grupos antes da administração do agente indutor (FERRO et al., 2005).

Apesar da redução da frequência respiratória causada pelo propofol durante o procedimento cirúrgico, isso não refletiu em aumento significativo na fração expirada de CO_2 , já que os animais eram submetidos a ventilação assistida de modo a manter o $ETCO_2$ entre 35-50 mmHg.

TABELA 7- PRESSÃO PARCIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO ($ETCO_2$) (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA) DURANTE OVARIOHISTERECTOMIA.

| TEMPOS | META | MARO | MEMA |
|------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| T_{IND} | 36,37+6,78 ^{Aa} | 32,12+6,12 ^{Aa} | 35,37+12,68 ^{Aa} |
| T_{INC} | 42,12+3,90 ^{Ba} | 40,5+5,75 ^{Ba} | 41,87+5,30 ^{Ba} |
| T_{LD} | 45,37+3,58 ^{Ba} | 41+7,74 ^{Ba} | 43,5+5,58 ^{Ba} |
| T_{LE} | 49,12+8,06 ^{Ba} | 43,25+7,85 ^{Ba} | 42,25+7,70 ^{Ba} |
| T_{LC} | 47,62+7,67 ^{Ba} | 43,37+6,18 ^{Ba} | 41,25+6,79 ^{Ba} |
| T_{DERM} | 44,75+3,10 ^{Ba} | 44,25+6,36 ^{Ba} | 42,37+6,73 ^{Ba} |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS - T_{IND} : imediatamente após indução anestésica, T_{INC} : incisão de parede abdominal, T_{LD} : ligadura do primeiro pedículo ovariano, T_{LE} : ligadura do segundo pedículo ovariano, T_{LC} : ligadura do corpo uterino, T_{DERM} : dermorráfia.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste SNK; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste SNK ($p < 0,05$).

Quanto à TR, a média foi de $37,51 \pm 0,69$, $37,84 \pm 0,53$ e $37,33 \pm 0,79$ °C para os grupos META, MARO e MEMA, respectivamente. Nenhum dos valores chama a atenção em comparação aos valores de referência para a espécie, já que todos os animais permaneceram sob aquecimento constante durante o procedimento cirúrgico.

Quanto ao número de resgates analgésicos transanestésicos, 7/8 animais pré-medicados com maropitant (MARO) foram tratados sendo 57,14%

em T_{INC} e 42,85% em T_{LD} . Apenas três animais do grupo META e apenas um animal do grupo MEMA tiveram que ser medicados ($p=0,003$) (TABELA 8). Dessa maneira, fica evidente que o maropitant isolado não ofereceu analgesia suficiente durante o período transoperatório.

Os animais que receberam resgate no transoperatório não foram retirados do estudo, já que 87,5% dos animais do MARO receberam resgate analgésico, o que reduziria consideravelmente o tamanho amostral e impossibilitaria as comparações estatísticas.

O fentanil foi escolhido como fármaco para resgate transoperatório por apresentar analgesia de início rápido e de curta duração (SIMÕES et al., 2016), dessa maneira a analgesia no transoperatório não interferiu nas avaliações de pós-operatório.

TABELA 8 - NÚMERO DE RESGATES TRANSANESTÉSICOS DURANTE OVARIOHISTERECTOMIA (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) EM ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| | META | MARO | MEMA |
|----------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| RESGATES | 0,87 \pm 1,24 ^{ab} | 1,12 \pm 0,64 ^b | 0,12 \pm 0,35 ^a |

FONTE: A autora (2018)

LEGENDA: Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de Exato de Fischer ($p<0,05$).

Em estudo de Marquez et al. (2015), os autores não utilizavam resgate analgésico transoperatório, mas no pós operatório mais de 75% dos animais pré-medicados com maropitant (1mg/kg) precisaram de resgate analgésico. Em estudo de BOSCAN et al. (2011) o maropitant foi utilizado em infusão contínua e dessa forma não foram relatados resgates no trans ou pós-operatório, sugerindo que o maropitant em infusão contínua seja superior ao uso em bolus único pré-operatório.

5.3 AVALIAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

No pós-operatório foram avaliados parâmetros fisiológicos (FC, FR, TR, PAS), dor (Escala Análoga Visual - VAS e Escala de Glasgow) e apetite. Todas

as avaliações pós-operatórias foram realizada durante as primeiras 24 horas após a extubação orotraqueal.

Os parâmetros fisiológicos foram avaliados a partir de 0,5 hora após a extubação ($T_{0,5}$), mas as avaliações comportamentais (dor e apetite) foram iniciadas apenas após completa recuperação anestésica, às duas horas da extubação (T_2), já que a sedação pode interferir na avaliação de dor, causando confusão na interpretação das escalas (GUILLOT et al., 2011; RIALLAND et al., 2012).

Observando o escore de sedação durante a primeira 1,5 hora de pós-operatório observou-se sedação intensa a meia hora, moderada a uma hora e leve em alguns animais ainda a uma hora e meia em todos os grupos, inclusive com ausência de deambulação. Por esse motivo, foi estabelecido que às duas horas da extubação (T_2) seriam iniciadas as avaliações com as escalas de VAS e Glasgow.

Na comparação dos escores de sedação no pós-operatório, não foram evidenciadas diferenças significativas entre grupos, o que sugere efeito sedativo semelhante dos tratamentos no pós-operatório.

Na comparação entre tempos em META, foi observado maior grau de sedação em $T_{0,5}$ do que em T_1 e $T_{1,5}$. Em MARO e MEMA os escores em $T_{0,5}$ foram maiores que em $T_{1,5}$, mas semelhantes a T_1 , mostrando uma redução menos significativa da sedação em T_1 nesses dois grupos. Em MEMA, o maior grau de sedação até T_1 pode ser explicado pelo maior efeito sedativo pré-operatório da associação. Em MARO, esse mesmo efeito pode ser resultado da maior dose de propofol total administrada no transoperatório (TABELA 9).

TABELA 9- ESCORE DE SEDAÇÃO APÓS RETORNO ANESTÉSICO EM PÓS-OPERATÓRIO DE OVARIOHISTERECTOMIA (MEDIANA E VALOR MÁXIMO E MÍNIMO) EM ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| SEDAÇÃO | META | MARO | MEMA |
|------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| T _{0,5} | 12,5 (10;13) ^{Aa} | 12 (9;14) ^{Aa} | 13 (5;14) ^{Aa} |
| T ₁ | 5,5 (0;9) ^{Ba} | 7,5 (3;11) ^{ABa} | 6,5 (3;9) ^{ABa} |
| T _{1,5} | 1 (0;6) ^{Ba} | 1 (0;4) ^{Ba} | 1,5 (0;7) ^{Ba} |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS – T_{0,5}: após 0,5 hora da extubação, T₁: após 1 hora da extubação, T_{1,5}: após 1,5 horas da extubação.

Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste de KW; Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste de Friedman ($p < 0,05$).

Em um primeiro momento do pós-operatório, os animais foram avaliados quanto ao tempo em minutos para extubação, decúbito esternal e deambulação após o término da infusão de propofol. Os animais do grupo MARO levaram mais tempo para extubação quando comparados aos dos grupos META e MEMA ($p=0,01$) (TABELA 10). Esse resultado pode ser decorrente da maior quantidade de propofol para indução e manutenção anestésica nesse grupo. A recuperação anestésica após o uso do propofol é dose-dependente em função do acúmulo desse fármaco em tecidos periféricos (GASPARINI et al., 2009) e o período de recuperação depende da quantidade total de propofol no transoperatório (SOUZA et al., 2003). Apesar do longo período para recuperação anestésica, a sua qualidade foi satisfatória, como relatado por Tsai, Wang e Yeh (2007) na comparação entre propofol e isoflurano, não sendo observados vocalização ou excitação no presente estudo.

Quanto ao tempo em minutos para decúbito esternal ($p=0,16$) e deambulação ($p=0,56$) não foram evidenciadas diferenças significativas entre grupos (TABELA 10). Contudo, os animais do grupo MEMA levaram menor tempo para decúbito esternal e deambulação, evidenciando rapidez na recuperação, possivelmente por terem recebido menor dose de propofol para indução e manutenção anestésica. Contudo, apesar do maior tempo de

extubação dos animais do grupo MARO, isso não influenciou no tempo para decúbito esternal ou deambulação.

TABELA 10 - TEMPO EM MINUTOS PARA EXTUBAÇÃO, DECÚBITO ESTERNAL E DEAMBULAÇÃO APÓS O TÉRMINO DA INFUSÃO DE PROPOFOL (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA) E SUBMETIDOS A OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA.

| TEMPO EM MINUTOS | META | MARO | MEMA |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| EXTUBAÇÃO | 8,12±4,73 ^a | 20±10,43 ^b | 11,5±6,61 ^a |
| DECÚBITO ESTERNAL | 30,25±26,01 ^a | 33,37±12,54 ^a | 22,25±8,36 ^a |
| DEAMBULAÇÃO | 69±44,54 ^a | 87,5±72,26 ^a | 52,87±26,55 ^a |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: Para extubação letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste SNK ($p < 0,05$). Para decúbito esternal e deambulação letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste KW ($p < 0,05$).

Com relação aos parâmetros fisiológicos, para FC, na comparação entre grupos não foram observadas diferenças significativas. Na comparação entre tempos para os grupos META e MARO não foram evidenciadas diferenças significativas. Já na comparação entre tempos nos animais do grupo MEMA, a FC foi significativamente menor em 0,5 ($T_{0,5}$), 1 (T_1), 1,5 ($T_{1,5}$), duas (T_2) e três horas (T_3) após a extubação que em T_0 , demonstrando discreto efeito depressor da associação sobre o sistema cardiovascular. Para todos os grupos, os valores de FC permaneceram dentro dos limites fisiológicos para a espécie (STEPHENSON, 2004) (TABELA 11). Nos grupo META e MARO os tratamentos parecem não ter causado alterações sobre a FC no pós-operatório, já que os valores permaneceram constantes; em MEMA, apesar da diferença estatística, os valores permaneceram abaixo ou semelhantes ao basal durante todo o período de avaliação, mostrando que essa depressão cardíaca é de grau leve.

TABELA 11- FREQUÊNCIA CARDÍACA NO PÓS-OPERATÓRIO DE OVARIOHISTERECTOMIA (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| TEMPOS | META | MARO | MEMA |
|------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| T ₀ | 125,5±16,13 ^{Aa} | 112,75±28,64 ^{Aa} | 143±26,93 ^{Aa} |
| T _{0,5} | 131,5±33,41 ^{Aa} | 129,5±33,11 ^{Aa} | 114,5±33,73 ^{BCDa} |
| T ₁ | 121,5±30,83 ^{Aa} | 130±45,75 ^{Aa} | 99,5±18,44 ^{Da} |
| T _{1,5} | 100±28,12 ^{Aa} | 111±30,14 ^{Aa} | 102±10,90 ^{CDa} |
| T ₂ | 101±17,98 ^{Aa} | 105±15,08 ^{Aa} | 101±17,85 ^{Da} |
| T ₃ | 103,5±25,78 ^{Aa} | 103,14±22,44 ^{Aa} | 117,71±27,31 ^{BCDa} |
| T ₆ | 117±28,82 ^{Aa} | 98,4±14,31 ^{Aa} | 124,28±30,03 ^{ABCDa} |
| T ₈ | 126±31,71 ^{Aa} | 104±15,23 ^{Aa} | 124±30,90 ^{ABCDa} |
| T ₁₂ | 113±20,59 ^{Aa} | 118,8±34,69 ^{Aa} | 123,43±28,88 ^{ABCDa} |
| T ₁₈ | 129±21,67 ^{Aa} | 114,4±24,43 ^{Aa} | 133,71±41,17 ^{ABa} |
| T ₂₄ | 118,5±22,21 ^{Aa} | 120,8±25,98 ^{Aa} | 132,86±25,56 ^{ABa} |

FONTES: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS - T₀: parâmetro basal pré-operatório, T_{0,5}: após 0,5 hora da extubação, T₁: após 1 hora da extubação, T_{1,5}: 1,5 hora da extubação, T₂: 2 horas da extubação, T₃: 3 horas da extubação, T₆: 6 horas da extubação, T₈: 8 horas da extubação, T₁₂: 12 horas da extubação, T₁₈: 18 horas da extubação, T₂₄: 24 horas da extubação.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste Fischer; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste SNK (p<0,05).

Quanto a PAS, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Na comparação entre tempos, não foram evidenciadas diferenças estatísticas em MARO e META. No grupo MEMA, houve uma discreta redução da PAS a 0,5 (T_{0,5}) e 1 hora da extubação (T₁), mas com retorno aos valores basais nos tempos subsequentes (TABELA 12), demonstrando efeito depressor leve sobre a pressão arterial de modo transitório.

TABELA 12- PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NO POS-OPERATÓRIO DE OVARIOHISTERECTOMIA (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| TEMPOS | META | MARO | MEMA |
|------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| T ₀ | 144±27,06 ^{Aa} | 172,87±30,63 ^{Aa} | 163,5±26,52 ^{ABa} |
| T _{0,5} | 147,87±18,48 ^{Aa} | 153±39,84 ^{Aa} | 131,25±22,37 ^{Ua} |
| T ₁ | 150,5±25,62 ^{Aa} | 149,37±36,48 ^{Aa} | 144,75±23,61 ^{CDa} |
| T _{1,5} | 161,75±19,34 ^{Aa} | 164,25±30,60 ^{Aa} | 152,25±18,59 ^{BCa} |
| T ₂ | 156,125±17,55 ^{Aa} | 173±28,12 ^{Aa} | 158,25±24,08 ^{BCa} |
| T ₃ | 165,5±19,90 ^{Aa} | 158,86±29,34 ^{Aa} | 179,14±39,19 ^{Aa} |
| T ₆ | 153±16,56 ^{Aa} | 159,2±34,97 ^{Aa} | 174±34,1 ^{ABa} |
| T ₈ | 154,25±30,20 ^{Aa} | 166,4±29,47 ^{Aa} | 162±27,47 ^{ABCa} |
| T ₁₂ | 163,25±26,16 ^{Aa} | 162,8±28,83 ^{Aa} | 167,43±38,53 ^{ABa} |
| T ₁₈ | 151,25±25,16 ^{Aa} | 160,8±17,35 ^{Aa} | 162±30,55 ^{ABCa} |
| T ₂₄ | 144,87±25,22 ^{Aa} | 156,4±25,00 ^{Aa} | 155,71±30,14 ^{BCa} |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS - T₀: parâmetro basal pré-operatório, T_{0,5}: após 0,5 hora da extubação, T₁: após 1 hora da extubação, T_{1,5}: 1,5 hora da extubação, T₂: 2 horas da extubação, T₃: 3 horas da extubação, T₆: 6 horas da extubação, T₈: 8 horas da extubação, T₁₂: 12 horas da extubação, T₁₈: 18 horas da extubação, T₂₄: 24 horas da extubação.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste Fischer; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste SNK (p<0,05).

Na avaliação da temperatura corporal, as médias de TR foram de 37,74 ± 0,56, 37,86 ± 0,59 e 37,68 ± 0,73°C para META, MARO e MEMA, respectivamente. Nenhum dos animais apresentou hipo ou hipertermia no período pós-operatório, com valores dentro dos limites de referência para a espécie (ROBINSON, 2004).

Quanto a frequência respiratória, não foi observada diferença estatística entre grupos. Na comparação entre tempos foram observadas diferenças significativas apenas em MEMA, onde os valores a uma hora (T₁) foram maiores do que as duas (T₂), três (T₃), seis (T₆), oito (T₈), 12 (T₁₂) e 18 horas (T₁₈). Apesar das diferenças significativas entre tempos, os valores estão dentro da normalidade (MCDONELL; KERR, 2015) (TABELA 13).

TABELA 13- FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA PÓS-OPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA (MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO (MEMA).

| TEMPOS | META | MARO | MEMA |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| T ₀ | 48 \pm 32,56 ^{Aa} | 35 \pm 14,14 ^{Aa} | 32 \pm 7,40 ^{ABCDa} |
| T _{0,5} | 29 \pm 8,75 ^{Aa} | 39,5 \pm 27,08 ^{Aa} | 34 \pm 27,38 ^{ABCDa} |
| T ₁ | 24,5 \pm 4,98 ^{Aa} | 31 \pm 13,13 ^{Aa} | 52,5 \pm 39,56 ^{Aa} |
| T _{1,5} | 34,5 \pm 26,95 ^{Aa} | 22,5 \pm 7,07 ^{Aa} | 38 \pm 32,77 ^{ABCa} |
| T ₂ | 29 \pm 9,00 ^{Aa} | 23,5 \pm 6,21 ^{Aa} | 20,5 \pm 1,41 ^{Da} |
| T ₃ | 25 \pm 5,95 ^{Aa} | 25,71 \pm 5,59 ^{Aa} | 27,43 \pm 9,07 ^{BCDa} |
| T ₆ | 33 \pm 13,64 ^{Aa} | 28,8 \pm 5,21 ^{Aa} | 25,71 \pm 8,28 ^{BCDa} |
| T ₈ | 36,5 \pm 25,78 ^{Aa} | 30,4 \pm 8,29 ^{Aa} | 28 \pm 8,33 ^{BCDa} |
| T ₁₂ | 27 \pm 6,32 ^{Aa} | 24,8 \pm 4,38 ^{Aa} | 27,43 \pm 7,46 ^{BCDa} |
| T ₁₈ | 27 \pm 13,97 ^{Aa} | 25,6 \pm 6,69 ^{Aa} | 22,86 \pm 5,01 ^{Cda} |
| T ₂₄ | 25 \pm 3,54 ^{Aa} | 30,4 \pm 9,21 ^{Aa} | 40,57 \pm 29,88 ^{ABa} |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS - T₀: parâmetro basal pré-operatório, T_{0,5}: após 0,5 hora da extubação, T₁: após 1 hora da extubação, T_{1,5}: 1,5 hora da extubação, T₂: 2 horas da extubação, T₃: 3 horas da extubação, T₆: 6 horas da extubação, T₈: 8 horas da extubação, T₁₂: 12 horas da extubação, T₁₈: 18 horas da extubação, T₂₄: 24 horas da extubação.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste Friedman; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste Kruska Wallis ($p < 0,05$).

É conhecido que as variáveis cardiovasculares e hormonais podem ser facilmente alteradas por estresse e dessa maneira a interpretação da dor pode se tornar difícil (LIVINGSTON, 1994). Apesar de serem medidas específicas e precisas, Holton et al. (1998) observaram que frequência cardíaca e respiratória não são específicas para avaliação de dor em cães. Neste estudo fica evidente a similaridade entre as variáveis cardiovasculares, respiratórias e temperatura retal na comparação entre grupos. Por esse motivo, a avaliação comportamental possui valor adicional no estudo da dor e para tanto, foram utilizadas as escalas Análoga Visual (VAS) e de Glasgow modificada.

Na comparação entre grupos pela escala de VAS não foram encontradas diferenças estatísticas (TABELA 14).

TABELA 14- ESCORES DE VAS (ESCALA ANÁLOGA VISUAL) EM AVALIAÇÃO DE DOR PÓS-OPERATÓRIA DE OVARIOHISTRECTOMIA ELETIVA (MEDIANA E VALOR MÁXIMO E MÍNIMO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA) E CORRELAÇÃO ENTRE AVALIADORES.

| TEMPOS | META | MARO | MEMA | CORRELAÇÃO |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| T ₀ | 0(0) ^{Ba} | 0(0) ^{Da} | 0(0) ^{Ca} | X |
| T ₂ | 1,075(0,5;1,7) ^{Aa} | 1,2(0,8;2,25) ^{Aa} | 1,325(0,65;2,7) ^{Aa} | 0,77 |
| T ₃ | 0,875(0,3;1,75) ^{Aa} | 0,9(0,45;2,5) ^{Aa} | 0,95(0;1,35) ^{Ba} | 0,72 |
| T ₆ | 0,8(0;1,65) ^{Aa} | 0,55(0,35;1,3) ^{ABa} | 0,75(0;1,7) ^{Ba} | 0,81 |
| T ₈ | 0,8(0,3;1,25) ^{Aa} | 0,45(0;1,5) ^{Bca} | 0,7(0;1,1) ^{Ba} | 0,82 |
| T ₁₂ | 0,77(0;1,8) ^{Aa} | 0(0;0,9) ^{Cda} | 0,7(0,15;0,95) ^{Ba} | 0,82 |
| T ₁₈ | 0,2(0;1,1) ^{Ba} | 0,45(0;0,8) ^{BCDa} | 0,5(0;1,7) ^{Ba} | 0,74 |
| T ₂₄ | 0(0;0,7) ^{Ba} | 0(0;0,4) ^{Cda} | 0(0;0,65) ^{Ca} | 0,87 |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS - T₀: parâmetro basal pré-operatório, T₂: 2 horas da extubação, T₃: 3 horas da extubação, T₆: 6 horas da extubação, T₈: 8 horas da extubação, T₁₂: 12 horas da extubação, T₁₈: 18 horas da extubação, T₂₄: 24 horas da extubação.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste Fischer; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste Kruskal Wallis (p<0,05).

Correlação entre avaliadores estabelecida pelo Coeficiente de Correlação de Pearson.

Na comparação entre tempos, observou-se escores significativamente maiores nas primeiras 12 horas em META, nas primeiras 8 horas em MARO e nas primeiras 18 horas em MEMA, seguido por retorno do escore a valores semelhantes ao basal em todos os grupos. Em todos os grupos, os valores obedeceram a diminuição gradual como em estudo de Marquez et al. (2015) após ovariohisterectomia e Teixeira et al. (2013) após mastectomia associada ou não a ovariohisterectomia. Os escores só retornaram a zero após 24 horas de pós-operatório em todos os grupos, o que era esperado já que no pós-operatório o pico de dor acontece a partir das duas horas, e pode durar até 24 horas (FOX et al., 1994; HANSEN et al., 1997).

Na avaliação de dor pela escala de Glasgow modificada não houve diferença estatística entre grupos (TABELA 15). Apesar da associação de maropitant com metadona sugerir efeito aditivo transoperatório, no período pós-operatório esse efeito não foi evidente, já que os escores entre grupos foram semelhantes. Fukui et al. (2017) também não observaram efeito aditivo na redução da CAM da combinação de maropitant e carprofeno. Apesar do

mecanismo de ação não ser o mesmo, a falta de efeito aditivo da associação foi semelhante.

TABELA 15- ESCORES DE GLASGOW EM AVALIAÇÃO DE DOR PÓS-OPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA (MEDIANA E VALOR MÁXIMO E MÍNIMO) DOS ANIMAIS PRÉ-MEDICADOS COM METADONA (META), MAROPITANT (MARO) E ASSOCIAÇÃO DE METADONA E MAROPITANT (MEMA).

| TEMPOS | META | MARO | MEMA | CORRELAÇÃO |
|-----------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|------------|
| T ₀ | 1(0;3) ^{Ca} | 1(0;3) ^{Ca} | 1(0;3) ^{Ca} | X |
| T ₂ | 4(1,5;6) ^{Aa} | 4,75(1;10) ^{Aa} | 3,75(2;9) ^{Aa} | 0,94 |
| T ₃ | 3,75(1;5) ^{ABa} | 2,5(1;9,5) ^{ABa} | 2(1;5) ^{ABa} | 0,97 |
| T ₆ | 3(1;6) ^{ABa} | 1(1;1,5) ^{Ca} | 3(1;4) ^{ABa} | 0,99 |
| T ₈ | 1,25(1;5) ^{BCa} | 1(1;5,5) ^{Bca} | 3(1;4,5) ^{ABa} | 0,97 |
| T ₁₂ | 1,75(1;6) ^{BCa} | 0,5(0;1) ^{Ca} | 1,5(0;4) ^{BCa} | 0,92 |
| T ₁₈ | 2,5(1;7) ^{ABa} | 0,5(0;1,5) ^{Ca} | 3(0;4,5) ^{ABCa} | 0,96 |
| T ₂₄ | 1(0;6) ^{Ca} | 1(0;2,5) ^{Ca} | 1(0;4) ^{BCa} | 0,98 |

FONTE: A autora (2018).

LEGENDA: TEMPOS - T₀: parâmetro basal pré-operatório, T₂: 2 horas da extubação, T₃: 3 horas da extubação, T₆: 6 horas da extubação, T₈: 8 horas da extubação, T₁₂: 12 horas da extubação, T₁₈: 18 horas da extubação, T₂₄: 24 horas da extubação.

Letras maiúsculas na coluna evidenciam diferença estatística entre tempos pelo teste Fischer; Letras minúsculas na linha evidenciam diferença estatística entre grupos pelo teste Kruskal Wallis (p<0,05).

Correlação entre avaliadores estabelecida pelo Coeficiente de Correlação de Pearson.

Quanto a comparação entre tempos, observou-se maiores escores nas primeiras seis horas em META (T₆), três horas em MARO (T₃), e 8 horas em MEMA (T₈). Em todos os grupos os escores reduziram gradualmente para próximo dos valores basais, semelhante ao observado na VAS no presente estudo e ao reportado por (FOX et al., 1994; HANSEN et al., 1997) que esperam maiores escores de dor até 24 horas de pós-operatório.

Apesar de Boscan et al. (2011), Nyion et al. (2013), Okano et al. (2015), Fukui et al. (2017) e Swallow et al. (2017) terem observado redução da CAM associado ao maropitant no transoperatório, apenas Marquez et al. (2015) avaliou a analgesia desse fármaco nas primeiros três horas de pós-operatório, tornando esse o primeiro trabalho que avalia o efeito isolado e associado do maropitant à metadona no pós-operatório de cadelas. As

evidências do presente estudo apontam que o maropitant isolado é capaz de controlar a dor no período pós-operatório, mas que a associação não traz benefícios.

Segundo Comassetto et al. (2017) a escala de Glasgow é a mais sensível para instituição de resgate analgésico no pós-operatório e a correlação entre VAS e Glasgow é moderada. Em estudo de POHL et al. (2011), a escala de VAS foi considerada a mais sensível quando comparada a escala de Melbourne e aos filamentos de Von Frey. Assim, considerando que tanto a escala de Glasgow quanto a VAS são sensíveis para cães, ambas foram escolhidas no presente estudo e não indicaram diferenças entre os tratamentos.

A análise estatística pelo teste de Coeficiente de Correlação de Pearson revelou boa correlação entre avaliadores no presente estudo, o que era esperado, já que os avaliadores eram treinados para o uso das escalas e tinham familiaridade com o comportamento natural da espécie estudada.

Não foram evidenciadas diferenças estatísticas quanto ao número de resgates no pós-operatório. Nenhum dos animais pré-medicados com metadona (META), um dos animais que recebeu a associação desta com maropitant (MEMA) e três dos oito animais que receberam maropitant isolado como medicação pré-anestésica precisaram ser resgatados ($p=0,14$).

A metadona foi o fármaco de escolha para resgate no pós-operatório, pois apresenta início de ação rápido e segurança na administração pela via intravenosa (BOWDLE et al., 2004; DUGDALE, 2010). No presente estudo 50% dos animais precisaram de apenas uma intervenção anestésica, enquanto os outros 50% precisaram de doses adicionais.

Em estudo de Marquez et al. (2015) em que os animais foram avaliados por três horas no pós-operatório, a comparação foi entre morfina (0,5 mg/kg) e maropitant (1 mg/kg), e os animais do grupo maropitant apresentaram menores escores de VAS aos 180 minutos quando comparados aos animais que receberam morfina.

No presente estudo, o ponto de corte das escalas de dor aplicadas correspondeu a 30% do valor total como sugerido por Alves et al. (2014) e

Holton et al. (2011). Não existe um padrão de ponto de corte bem estabelecido para as escalas, podendo variar de 25 a 50%, dependendo do estudo (COMASSETO et al., 2017). Assim, o valor de 30% teve como objetivo identificar os animais com dor moderada, e assim evitar o resgate precoce ou o retardo no tratamento da dor.

Com relação ao retorno do apetite, não foi observada diferença significativa, mas tendência ao retorno do apetite prévio em horas nos animais do grupo MARO ($5,6 \pm 6,98$) e MEMA ($6,3 \pm 2,92$) quando comparados a META ($12,5 \pm 8,53$) ($p=0,08$).

Este efeito é semelhante ao reportado por Marquez et al. (2015) após o uso de maropitant e morfina. Isso era esperado, já que a náusea no período perioperatório traz desconforto ao paciente e o uso de maropitant, que é um fármaco antiemético, tem diminuído a incidência de náusea no período perioperatório (DE LA PUENTE-REDONDO et al., 2007; DAVIES, 2015), fazendo com que o animal apresente retorno do apetite mais cedo. É possível que não tenha sido observada diferença significativa já que no presente estudo foi utilizado propofol e não isoflurano como Marquez et al. (2015).

6 CONCLUSÕES

Com o presente estudo pode-se concluir que o maropitant isolado causa sedação discreta quando comparado a metadona ou associação de metadona e maropitant, com consequente aumento da necessidade de propofol para indução e manutenção anestésica. Adicionalmente, o maropitant isolado não é suficiente para prevenir as respostas autonômicas da estimulação cirúrgica, exigindo maior número de resgates analgésicos transoperatórios.

Embora a associação de metadona e maropitant cause sedação semelhante à metadona isolada, é necessária menor dose de propofol para indução anestésica. Contudo, a dose de propofol para manutenção anestésica, os parâmetros transoperatórios e o número de resgates são semelhantes entre a associação e a metadona isolada, sugerindo ausência de efeito aditivo significativo da associação no transoperatório.

No pós operatório, os parâmetros fisiológicos e os escores VAS e Glasgow sugerem que o maropitant e a associação são semelhantes à metadona no controle da dor moderada causada pela ovariectomia eletiva.

REFERÊNCIAS

- AGUADO, D.; ABREU, M.; BENITO, J.; GARCIA-FERNANDEZ, J.; SEGURA, I.A.G. **Amitriptyline, minocycline and maropitant reduce the sevoflurane minimum alveolar concentration and potentiate remifentanil but do not prevent acute opioid tolerance and hyperalgesia in the rat.** *European Journal of Anaesthesiology*, v. 32, n. 4, p. 248-254, 2015.
- ALVES, I.P.G., NICÁCIO, G.M., DINIZ, M.S., ROCHA, T.L.A., KANASHIRO, G.P., CASSU, R.N. **Analgesic comparison of systemic lidocaine, morphine or lidocaine plus morphine infusion in dogs undergoing fracture repair.** *Acta Cirúrgica Brasileira*, v. 29, n. 4, p. 245-251, 2014.
- ALVILLAR, B.M.; BOSCAN, P.; MAMA, K.R.; FERREIRA, T.H.; CONGDON, J.; TWEDT, D.C. **Effect of epidural and intravenous use of the neurokinin-1(NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 39, n. 2, p. 201-205, 2012.
- BANG, R.; SASS, G.; KIEMER, A.K.; VOLLMAR, A.M.; NEUHUBER, W.L.; TIEGS, G. **Neurokinin-1 receptor antagonists CP-96,345 and L-733,060 protect mice from cytokine-mediated liver injury.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 305, n. 1, p. 31-39, 2003.
- BIRCH, P.J.; HARRISON, S.M.; HAYES, A.G.; ROGERS, H.; TYERS, M.B. **The non-peptide NK₁ receptor antagonist, (±)-CP-96,345, produces antinociceptive and anti-oedema effects in the rat.** *British Journal of Pharmacology*, v. 105, n. 3, p. 508–510, 1992.
- BLANCQUAERT, J.P., LEFEBVRE, R.A., WILLEMS, J.L. **Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog.** *European Journal of Pharmacology*, v.128, n. 3, p. 143–150, 1986.
- BONAFINE, R. Manifestações clínicas da dor em pequenos animais. In: OTERO, P.E. **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais.** 1 ed. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. p. 88-95.
- BOSCAN, P.; MONNET, E.; MAMA, K.; TWEDT, D.C.; CONGDON, J.; STEFFEY, E.P. **Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs.** *American Journal of Veterinary Research*, v. 72, n. 12, p. 1576-1579, 2011.
- BOWDLE, T.A., EVEN, A., SHEN, D.D., SWARDSTROM, M. **Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate.** *Anaesthesia and Analgesia*, v. 98, n.6, p. 1692–1697, 2004.
- CARDOZO, L.B., COTES, L.C., KAHVEGIAN, M.A.P., RIZZO, M.F.C.I., OTSUKI, D.A., FERRIGNO, C.R.A, FATONI, D.T. **Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum**

interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. *BMC Veterinary Research*, v.10, n.1, p. 1-7, 2014.

COMASSETTO, F., ROSA, L., RONCHI, S.J., FUCHS, K., REGALIN, B.D., REGALIN, D., PADIHA, V., OLESKOVICZ, N. **Correlação entre as escalas analógica visual, de Glasgow, Colorado e Melbourne na avaliação de dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral.** *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.69, n.2, p.355-363, 2017.

CUNNINGHAM, J.G. **Movimentos do trato gastrointestinal.** In: CUNNINGHAM, J.G. *Tratado de fisiologia veterinária*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 239-253.

DAVIES, J.A, FRANSON, B.A., DAVIS, A.M., GLIBERTSEN, A.M., GAY, J.M. **Incidence of and risk factors for postoperative regurgitation and vomiting in dogs: 244 cases (2000-2012).** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.246, n.3, p. 327-335, 2015.

DE LA PUENTE-REDONDO, V.A.; SIEDEK, E.M.; BENCHAOUI, H.A.; TILT, N.; ROWAN, T.G.; CLEMENCE, R.G. **The anti-emetic efficacy of maropitant (Cerenia) in the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of underlying clinical aetiologies in canine patients in Europe.** *Journal of Small Animal Practice*, v. 48, n. 2, p. 93-98, 2007.

DIEMUNSCH, P.; GRELOT, L. **Potential of substance P antagonists as antiemetics.** *Drugs*, v. 60, n. 3, p. 533-546, 2000.

DRAY, A.; PERKINS, M.N. **Bradykinin and inflammatory pain.** *Trends in Neurosciences*, v. 19, n. 3, p. 99-104, 1993.

DUGDALE, A. **Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice.** Oxford: Willey-Blackwell, 2010. p. x.

EPSTEIN, M., RODAN, I.; GRIFFENHAGEN, G.; KADRLIK, J.; PETTY, M.; ROBERTSON, S.; SIMPSON, W. **2015 AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats.** *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 51, n. 2, p. 68-84, 2015.

FANTONI, D. **Fatos históricos: A dor como o quinto sinal vital.** In: FANTONI, D. *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. 1 ed. São Paulo: Elsevier, 2012. p. 20-22.

FANTONI, D., GODOI, D. **Princípios básicos de farmacocinética e farmacodinâmica dos analgésicos para o tratamento da dor.** In: FANTONI, D. *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. 1 ed. São Paulo: Elsevier, 2012. p. 26-46.

FANTONI, D.T. **Anestesia no cardiopata.** In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo : Roca, 2002. p. 294-320.

FANTONI, D.T., CORTOPASSI, S.R.G. **Medicação Pré-anestésica.** In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos.* 2.ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 217-227.

FANTONI, D.T., MASTROCINQUE, S. **Fisiopatologia e Controle da Dor Aguda.** In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos.* 2.ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 521-544.

FERRO, P.C., Nunes, N., De Paula, D.P., Nishimori, C.T., Conceição, E.D.V., Guerrero, P.N.H, Arruda, L.M. **Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol.** *CIENCIA RURAL*, v.35, n.5, p. 1103-1108, 2005.

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

FOX, S.M., MELLOR, D.J., FIRTH, E.C., HODGE, H., LAWOKO, C.R. **Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches.** *Research in Veterinary Science*, v. 57, n. 1, p. 110-118, 1994.

FUKUI, S., OYAMA, N., TAMURA, J., UMAR, M.A., ISHIZUKA, T., ITAMI, T., MIYOSHI, K., SANO, T., YAMASHITA, K. **Interaction between maropitant and carprofen on sparing of the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs.** *The Journal of Veterinary Medical Science*, v.79, n.3, p. 502-508, 2017.

GARDNER, C.J.; ARMOUR, D.R.; BEATTIE, D.T., GALE, J.D., HAWCOCK, A.B., KILPATRICK, G.J., TWISSELL, D.J., WARD, P. **GR205171: a novel antagonist with high affinity for the tachykinin NK1 receptor, and potent broad-spectrum anti-emetic activity.** *Regulatory Peptides*, v. 27, n. 1, p. 45–53, 1996.

GAROFALO, N.A., TEIXEIRA NETO, F.J., PEREIRA, C.D.N., PIGNATON, W., VICENTE, F., ALVAIDES, R.K. **Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs.** *The Veterinary Journal*, v. 194, n. 3, p. 398–404, 2012.

GASPARINI, S.S., LUNA, S.P.L., CASSU, R.N., BIASI, F. **Anestesia intravenosa total utilizando propofol ou propofol/cetamina em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia.** *Ciência rural*, v.39, n.5, p.1438-1444, 2009.

GONZALEZ, M.I., FIELD, M.J., BRAMWELL, S., MCCLEARY, S., SINGH, L. **Ovariohysterectomy in the rat: a model of surgical pain for evaluation of pre-emptive analgesia?** *Pain*, v. 88, n. 1, p. 79-88, 2000.

GRINT, N.J.; MURISON, P.J.; COE, R.J.; WATERMAN-PEARSON, A.E. **Assessment of the influence of surgical technique on postoperative pain**

and wound tenderness in cats following ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 8, n. 1, p. 15-21, 2006.

GUILLOT, M., RIALLAND, P., NADEAU, M.-È., CASTILLO, J.R.E., GAUVIN, D., TRONCY, E. **Pain Induced by a Minor Medical Procedure (Bone Marrow Aspiration) in Dogs: Comparison of Pain Scales in a Pilot Study.** *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.25, n.5, p.1050-1056, 2011.

GURNEY, M., CRIPPS, P., MOSING, M. **Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine–buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route.** *Journal of Small Animal Practice*, v.50, n.9, p. 474-477, 2009.

HALL, L.W., CLARKE, K.W., TRIM, C.M. **Principles of sedation, analgesia and premedication.** In: HALL, L.W., CLARKE, K.W., TRIM, C.M. *Veterinary Anaesthesia*. 10 ed. London: W.B.Saunders, 2001. p. 75–112.

HANSEN, B.D., HARDIE, E.M., CARROLL, G.S. **Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal?** *Applied Animal Behaviour Science*, v. 51, n. 1–2, p. 101-109, 1997.

HARRISON, S.; GEPPETTI, P. **Substance P.** *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, v. 33, n. 6, p. 555-576, 2001.

HASKINS, S.C. **Monitoring Anesthetized Patients.** In: TRANQUILLI, W. J., THURMON J. C., GRIMM, K. A. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5 ed. Iowa: Blackwell Scientific Pub, 2015. p. 86-113.2015.

HELLEBREKERS, L.J. **Dor em Animais.** São Paulo: Manole, 2002. p. 81-108.

HELLYER, P.W.; ROBERSON, S.A.; FAILS, A.D. **Pain and its management.** In: TRANQUILLI, W.J., THURMON, J.C., GRIMM, K.A. *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4 ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. p. 38-66.

HERSHEY, A.D.; KRAUSE, J.E. **Molecular characterization of a functional cDNA encoding the rat substance P receptor.** *Science*, v. 247, n. 4945, p. 958-962, 1990.

HOKFELT, T.; ZHANG, X.; WIESENFELD-HALLIN, Z. **Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications.** *Trends in Neurosciences*, v. 17, n. 1, p. 22-30, 1994.

HOLTON, L.; REID, J.; SCOTT, E.M.; PAWSON, P.; NOLAN, A. **Development of a behavior-based scale to measure acute pain in dogs.** *The Veterinary Records*, v. 148, n. 17, p. 525-531, 2001.

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

KHAWAJA, A.M.; ROGERS, D.F. **Tachykinins: receptor to effector.** *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, v.28, n.7, p.721, 1996.

KRAMER, M.S.; CUTLER, N.; FEIGHNER, J.; SHRIVASTAVA, R.; CARMAN, J.; SRAMEK, J.J.; REINERS, S.A.; LIU, G.; SNAVELY, D.; WYATT-KNOWLES, E.; HALE, J.J.; MILLS, S.G.; MACCOSS, M.; SWAIN, C.J.; HARRISON, T.; HILL, R.G.; HEFTI, F.; SCOLNICK, E.M.; CASCIERI, M.A.; CHICCHI, G.G.; SADOWSKI, S.; WILLIAMS, A.R.; HEWSON, L.; SMITH, D.; CARLSON, E.J.; HARGREAVES, R.J.; RUPNIAK, N.M. **Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors.** *Science*, v. 281, n. 5383, p. 1640-1645, 1998.

KRAUS, B.L.H. **Efficacy of maropitant in preventing vomiting in dogs premedicated with hydromorphone.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 40, n. 1, p. 28-34, 2013.

KUKANICH, B., WIESE, A. **Opioids.** In: TRANQUILLI, W.J., THURMON, J.C., GRIMM, K.A. *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5 ed. Iowa: Blackwell Publishing. 2015

LAIRD, J. **Gut feelings about tachykinin NK1 receptor antagonists.** *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 22, n. 4, p. 169, 2001.

LAIRD, J.M.A.; OLIVAR, T.; ROZA, C.; DE FELIPE, C.; HUNT, S.P.; CERVERO, F. **Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption on the tachykinin NK1 receptor gene.** *Neuroscience*, v. 98, n. 2, p. 345-352, 2000.

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

LASCELLES, B.D.X.; CAPNER, C.A.; WATERMAN-PEARSON, A.E. **Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals.** *Veterinary Records*, v. 145, n. 4, p. 601-604, 1997.

LEMKE, K.A. **Understanding the pathophysiology of perioperative pain.** *Canadian Veterinary Journal*, v. 45, n. 5, p. 405-413, 2004.

LIVINGSTON, A. **Physiological basis for pain perception in animals.** *Journal of Veterinary Anaesthesia*, v. 21, p. 73-77, 1994.

LOESER, J.D.; TREEDE, R.D. **The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology.** *Pain*, v. 137, n. 3, p. 473-478, 2008.

LOPES, J.M.C. **Fisiopatologia da dor.** 1 ed. Porto: Permanyer Portugal, 2003.

LUCOT, J.B., OBACH, R.S., MCLEAN, S., WATSON, J.W. **The effect of CP-99994 on the responses to provocative motion in the cat.** *British Journal of Pharmacology*, v. 120, n. 1, p. 116-120, 1997.

MALM, C., SVASSI-ROCHA, P.R., GHELLER, V.A. **Ovario-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. I-Intra-operatório.** *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.56, n.4, p.457-466, 2004.

MARQUEZ, M.; BOSCAN, P.; WEIR, H.; VOGEL, P.; TWEDT, D.C. **Comparison of NK1 receptor antagonist (maropitant) to morphine as a pre-anaesthetic agent for canine ovariohysterectomy.** *Plos One*, v. 10, n. 10, p. 1-10, 2015.

MATICIC, D.; STEJSKAL, M.; PECIN, M.; KRESZINGER, M.; PIRKIE, B.; VNUK, D.; SMOLED, O.; RUMENJAK, V. **Correlation of pain assessment parameters in dogs with cranial cruciate surgery.** *Veterinarski Arhiv*, v. 80, n. 5, p. 597-609, 2010.

MCDONELL, W.N., KERR, C.L. **Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Respiratory Disease.** In: TRANQUILLI, W. J., THURMON J. C., GRIMM, K. A. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5 ed. Iowa: Blackwell, 2015. p. 513-555.

MEERVELD, B.G.; GIBSON, M.S.; JOHNSON, A.C.; VENKOVA, K.; SUTKOWSKI-MARKMANN, D. **NK1 receptor-mediated mechanisms regulate colonic hypersensitivity in the guinea pig.** *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, v. 74, n. 4, p. 1005-1013, 2003.

MENEGHETI, T.M., WAGATSUMA, J.T., PACHECO, A.D., PEREZ, B., PACHECO, C.M., ABIMUSSI, C.J.X, DOS SANTOS, P.P.S., DE SOUZA OLIVA, V.N. **Electrocardiographic evaluation of the degree of sedation and the isolated use of methadone in healthy dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 41, n. 1., p. 97-104, 2014.

MERSKEY, H., ALBE-FESSARD, D.G., BONICA, J.J., CARMON, A., DUBNER, R., KERR, F.W.L., LINDBLOM, V.; MUMFORD, J.M.; NATHAN, P.W.; NOORDENBOS, W.; PAGNI, C.A.; RENAER, M.J.; STERNBACH, R.A., SUNDERLANDS, S. **Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee of Taxonomy.** *Pain*, v. 6, n. 3, p. 249, 1979.

MICH, P.M.; HELLYER, P.W. **Objective, categorical methods for assessing pain and analgesia.** In: GAYNOR J. S., MUIR III, W. W. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2 ed. St Louis: Mosby, 2008. p. 78-107.

MILLAN, M.J. **The induction of pain: an integrative review.** *Progress in Neurobiology*, v. 57, n. 1, p. 1-164, 1999.

MOLONY, V.; KENT, J.E. **Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements.** *Journal of Animal Science*, v. 75, n. 1, p. 266-272, 1997.

MONTEIRO, E.R., FIGUEROA, C.D.N., CHOMA, J.C., CAMPAGNOL, D., BETTINI, C.M. **Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.35, n. 6, p. 519–527, 2008.

MONTEIRO, E.R., RODRIGUES JUNIOR, A., ASSIS, H.M.Q., CAMPAGNOL, D., QUITZAN, J.G. **Comparative study on the sedative effects of morfine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.36, n.1, p.25-33, 2009.

MORAN, C.E.; HOFMEISTER, E.H. **Prevalence of pain in a university veterinary intensive care unit.** *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 23, n. 1, p. 29–36, 2013.

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

MUIR III, W.W. **Pain and stress.** In. GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2 ed. St Louis: Mosby.2008. p. 42-55 a.

MUIR III, W.W. **Physiology and patophysiology of pain.** In. GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2 ed. St Louis: Mosby, 2008. p. 13-39 b.

MUNOZ, M.; ROSSO, M.; COVENAS, R. **The NK1 receptor: a new target in cancer therapy.** *Current Drug Targets*, v. 12, n. 6, p. 909-921, 2011.

MURRELL, J.C., WESSELINK VAN NOTTEN, R., HELLEBREKERS, L.J. **Clinical investigation of remifentanil and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs.** *Veterinary Record*, v. 156, n. 25, p. 804-808, 2005.

MURRELL, J.C.; PSATHA, E.P.; SCOTT, E.M.; REID, J.; HELLEBREKERS, L.J. **Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands.** *The Veterinary Record*, v. 162, n. 13, p. 403-408, 2008.

NIYOM, S.; BOSCAN, P.; TWEDT, D.; MONNET, E.; EICKHOFF, J. **Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 40, n. 4, p. 425-431, 2013.

OKANO, K., KIMURA, T., EDAMURA, K. **Dose-Dependent Isoflurane-Sparing Effect of Maropitant in Dogs Undergoing Ovariohysterectomy.** *Journal of Animal and Veterinary Advances*. v.14, n.4, p.95-99, 2015.

OKANO, S.; IKEURA, Y.; INATOMI, N. **Effects of tachykinin NK1 receptor antagonists on the viscerosensory response caused by colorectal distention in rabbits.** *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.300, n. 3, p. 925-931, 2002.

OLIVEIRA, C.M.B.; ISSY, A.M.; SAKATA, R.K. **Fisiopatologia da dor pós-operatória.** *Revista Brasileira de Medicina*, v. 67, n. 11, p. 415-418, 2010.

PAKAI, E., TEKUS, V., ZSIBORAS, C., RUMBUS, Z., OLHA, E., KERINGER, P., KHIDHIR, N., MATICS, R., DERES, L., ORDOG, K., SZENTES, N., POHOCZKY, K., KEMENY, A., HEGYI, P., PINTER, E., GARAMI, A. **The neurokinin-1 receptor contributes to the early phase of lipopolysaccharide-induced fever via stimulation of peripheral cyclooxygenase-2 protein expression in mice.** *Frontiers in immunology*, v.9, n.166, 2018.

PERRY, M.J., LAWSON, S.N. **Differences in expression of oligosaccharides, neuropeptides, carbonic anhydrase and neurofilament in rat primary afferent neurons retrogradely labelled via skin, muscle or visceral nerves.** *Neuroscience*, v. 85, n. 1, p. 293–310, 1998.

POHL, V.H., CARREGARO, A.B., LOPES, C., GARLET, C., MARQUES, J.S. **Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia.** *Ciência Rural*, v. 41, n. 1, p. 154-159, 2011.

QUARTARA, L.; MAGGI, C.A. **The tachykinin NK1 receptor. Part II: Distribution and pathophysiological roles.** *Neuropeptides*, v. 32, n. 1, p. 1-49, 1998.

REID, J., NOLAN, A.M., HUGHES, J.M.L., LASCELLES, D., PAWSON, P. SCOTT, E.M. **Pain assessment in animals.** *In Practice*, v. 35, n. 2, p. 51-56, 2013.

RIALLAND, P., AUTHIER, S., GUILLOT, M., CASTILLO, J.R.E., VEILLEUX-LEMIEUX, D., FRANK, D., GAUVIN, D., TRONCY, E. **Validation of Orthopedic Postoperative Pain Assessment Methods for Dogs: A Prospective, Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study.** *Plos One*. v.7, n. 11, p. 1-10, 2012.

ROBINSON, N.E. **Termorregulação.** In: CUNNINGHAM, J. G. *Tratado de Fisiologia Veterinária*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. p. 550-561.

RUGGIERI, M.R.; FILER-MAERTEN, S.; HIEBLE, J.P.; HAY, D.W.P. **Role of neurokinin receptors in the behavioral effect of intravesical antigen infusion in guinea pig bladder.** *The Journal of Urology*, v. 164, n. 1, p. 197-202, 2000.

RUPNIAK, N.M.; CARLSON, E.; BOYCE, S.; WEBB, J.K.; HILL, R.G. **Enantioselective inhibition of the formalin paw late phase by the NK1 receptor antagonist L-7333,060 in gerbils.** *Pain*, v. 67, n. 1, p. 189-195, 1996.

SAFFROY, M.; TORRENS, Y.; GLOWINSKI, J.; BEAUJOUAN, J.C. **Presence of NK2 binding sites in the rat brain.** *Journal of Neurochemistry*, v. 79, n. 5, p. 985-996, 2001.

SAKURADA, T.; KATSUMATA, K.; YOGO, H.; TAN-NO, K.; SAKURADA, S.; OHBA, M.; KISARA, K. **The neurokinin-1 receptor antagonist, sendide, exhibits antinociceptive activity in the formalin test.** *Pain*, v. 60, p.175-180, 1995.

SANTARELLI, L.; GOBBI, G.; DEBS, P.C.; SIBILLE, E.T.; BLIER, P.; HEN, R., HEATH, M.J.S. **Genetic and pharmacological disruption of neurokinin-1 receptor function decreases anxiety-related behaviors and increases serotonergic function.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 98, n. 4, p. 1912–1917, 2001.

SCHEURER, U.; DRACK, E.; HALTER, F. **Substance P activates rat colonic motility via excitatory and inhibitory neural pathways and direct action on muscles.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 271, n. 1, p. 7-13, 1994.

SIMÕES, C.R., MONTEIRO, E.R., RANGEL, J.P.P., NUNES-JUNIOR, J.S., CAMPAGNOL, D. **Effects of a prolonged infusion of fentanyl, with or without atropine, on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 43, n. 2, p. 136–144, 2016.

SORKIN, L.S. **Basic Pharmacology and Physiology of Acute Pain Processing.** *Anesthesiology Clinics of North America*, v. 15, n. 2, p. 235-250, 1997.

SORKIN, L.S.; WALLACE, M.S. **Acute pain mechanisms.** *Surgical Clinics of North America*, v. 79, n. 2, p. 213-229, 1999.

SOUZA, A.P., POMPERMAYER, L.G., ANTUNES, F., ARAUJO, I.C., SILVA, R.M.N. **Anestesia por infusão contínua e doses fracionadas de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina.** *Ars Veterinaria*, v.19, n.2, p.119-125, 2003.

STEPHENSON, R.B. **Atividade elétrica do coração.** In: CUNNINGHAM, J. G. *Tratado de Fisiologia Veterinária*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. p. 131-149.

STONE, E.A.; CANTRELL, C.G.; SHARP, N.J.H. **Sistema reprodutivo: ovário e útero.** In: SLATTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. 2 Ed.. São Paulo: Manole, 1998. p. 1540-1558.

SWALLOW, A., RIOJA, E., ELMER, T., DUGDALE, A. **The effect of maropitant on intraoperative isoflurane requirements and clinical signs of postoperative nausea and vomiting in dogs undergoing ovariohysterectomy: a randomized clinical trial.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 44, n.4, p.785-793, 2017.

TEIXEIRA, R.C.R., MONTEIRO, E.R., CAMPAGNOL, D., COELHO, K., BRESSAN, T.F., MONTEIRO, B.S. **Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without**

ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 40, n. 6, p. 641-649, 2013.

TORSNEY, C., MACDERMOTT, A.B. **Disinhibition opens the gate to pathological pain signaling in superficial neurokinin 1 receptor-expressing neurons in rat spinal cord.** *Journal of Neurosciences*, v. 26, n. 6, p. 1833-1843, 2006.

TRANQUILLI, W.J. **Physiology of acute pain.** In: GREENE, S.A. *Veterinary Anaesthesia and Pain Management Secrets*. Philadelphia: Hanley e Belfus, 2002. p. 323-325.

TSAI, Y.C., WANG, L.Y., YEH, L.S. **Clinical Comparison of Recovery from Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Inhalation Anesthesia with Isoflurane in Dogs.** *The Journal of Veterinary Medical Science*, v.69, n.11, p.1179–1182, 2007.

UNGER, T.; RASCHER, W.; SCHUSTER, C.; PAVLOVITCH, R.; SCHOMIG, A.; DIETZ, R.; GANTEN, D. **Central blood pressure effects of substance P and angiotensin II: role of the sympathetic nervous system and vasopressin.** *European Journal of Pharmacology*, v. 71, n. 1, p. 33-42, 1981.

WAGNER, A.E. **Opioids.** In: GAYNOR, J.S., MUIR, W.W. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 1 ed. St Louis: Mosby, 2002. p. 164–183.

WASHABAU, R.J.; ELIE, M.S. **Antiemetic therapy.** In: BONAGURA, J.D. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. 12 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. p. 679-684.

WATSON, J.W., GONSALVES, S.F., FOSSA, A.A., MCLEAN, S., SEEGER, T., OBACH, S., ANDREWS, P.R.L. **The anti-emetic effects of CP-99,994 in the ferret and the dog: role of the NK1 receptor.** *British Journal of Pharmacology*, v. 115, n. 1, p. 84-94, 1995.

WILDER-SMITH, O.H.G.; ARENDT-NIELSEN, L. **Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance.** *Anesthesiology*, v. 104, n. 3, p. 601-607, 2006.

WILLARD, M.D. **Digestive system disorders.** In: Nelson, R.W., Couto, C.G. *Small Animal Internal Medicine*, St Louis: Mosby, 2015. p. 367-492.

ANEXO A – Cômite de Ética do Uso de Animais

Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Setor Palotina
Comissão de Ética no Uso de Animais



Certificado

Certificamos que o **Protocolo nº 35/2016** referente ao projeto **Maropitant: avaliação do potencial analgésico na dor aguda somática e visceral em diferentes espécies domésticas**, sob responsabilidade de **Prof. Fabiola Bono Fukushima**, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor Palotina da UFPR (CEUA/Palotina) em **30/06/2016**.

Palotina, 01 de julho de 2016.

Prof.ª Dr.ª Erica Cristina B. P. Guirro
CEUA/Palotina - UFPR

ANEXO B-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- PROJETO MAROPITANT

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL

1. NOME:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº
 APTO:
 BAIRRO:.....CIDADE.....
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

2. NOME DO ANIMAL E/OU NÚMERO DE REGISTRO:
 ESPÉCIE:.....RAÇA:.....
 PELAGEM:.....
 SEXO:..... DATA DE NASCIMENTO: PESO:

Seu animal reúne as características necessárias para participar do estudo intitulado "MAROPITANT: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANALGÉSICO NA DOR AGUDA SOMÁTICA E VISCERAL EM DIFERENTES ESPÉCIES DOMÉSTICAS". O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre o estudo no qual seu animal ESTARÁ ENVOLVIDO. Leia atentamente. Caso tenha dúvidas, teremos prazer em esclarecê-las. Se quiser desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você nem ao seu animal. Se concordar, o documento deverá ser assinado, e só então daremos início ao estudo. A PARTICIPAÇÃO DE SEU ANIMAL será de grande importância para nós.

Eu,, profissão, residente e domiciliado na, portador da Cédula de identidade, RG, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade que meu animal da espécie....., raça....., sexo....., nascido em/...../....., e que atende pelo nome participe do projeto de pesquisa intitulado "MAROPITANT: AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANALGÉSICO NA DOR AGUDA SOMÁTICA E VISCERAL EM DIFERENTES ESPÉCIES DOMÉSTICAS". Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como os devidos esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) A pesquisa está sendo proposta para o estudo de diferentes protocolos analgésicos para realização de ovariectomia eletiva em cães e gatos;
- II) Será feita uma coleta de cinco mililitros de sangue no momento da avaliação clínica para confirmar que seu animal possui condições mínimas para ser submetido aos procedimentos anestésico e cirúrgico; e a alta do paciente se dará 24 horas após o procedimento cirúrgico.
- III) Nenhum dos procedimentos causará qualquer tipo de dano à saúde de meu animal, e todos os procedimentos serão realizados por um médico veterinário;
- IV) A participação neste projeto tem fins terapêuticos;
- V) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, bastando comunicar a equipe de pesquisa;

Palotina, de de

Proprietário responsável pelo animal

FONTE: A autora (2018)

ANEXO C- Escala de Sedação

| Critérios | Descrição | Escore |
|----------------------------------|------------------------------|---------------|
| Postura espontânea | Em pé | 0 |
| | Decúbito esternal | 1 |
| | Decúbito lateral | 2 |
| Reflexo palpebral | Forte | 0 |
| | Lento | 1 |
| | Ausente | 2 |
| Posição do globo ocular | Centralizado | 0 |
| | Rotacionado ventralmente | 2 |
| Resposta ao som (palma) | Movimenta o corpo | 0 |
| | Movimenta a cabeça | 1 |
| | Mexe a orelha | 2 |
| | Sem reação | 3 |
| Resistência ao decúbito lateral | Total (fica em pé) | 0 |
| | Contenção moderada requerida | 1 |
| | Contenção leve requerida | 2 |
| | Sem resistência | 3 |
| Aparência geral | Nenhuma sedação aparente | 0 |
| | Sedação leve | 1 |
| | Sedação moderada | 2 |
| | Bem sedado | 3 |
| Escore de sedação total possível | | 15 |

FONTE: Adaptada de GURNEY; CRIPPS; MOSING (2009)

ANEXO D- Escala de Glasgow modificada

| | |
|---|----------|
| A. Olhe para o animal no canil | |
| O cão está? | |
| (I) | |
| Quieto | 0 |
| Chorando ou Choramingando | 1 |
| Gemendo | 2 |
| Gritando | 3 |
| (II) | |
| Ignorando qualquer ferida ou área dolorida | 0 |
| Olhando para a ferida ou área dolorida | 1 |
| Lambendo a ferida ou área dolorida | 2 |
| Coçando a ferida ou área dolorida | 3 |
| Mordendo a ferida ou área dolorida | 4 |
| B. coloque guia no cão e tire-o do canil | |
| Quando o cão se levanta/ anda ele está? | |
| (III) | |
| Normal | 0 |
| Claudica | 1 |
| Devagar ou relutante | 2 |
| Duro | 3 |
| Se recusa a movimentar | 4 |
| C. Se existe ferida ou área dolorida, incluindo abdomen, aplique pressão | |
| O que acontece? | |
| (IV) | |
| Não faz nada | 0 |
| Olha ao redor | 1 |
| Foge | 2 |
| Rosna ou protege a área | 3 |
| Tenta morder | 4 |
| Chora | 5 |
| D. No geral | |
| O cão está? | |
| (V) | |
| Feliz e contente ou feliz e animado | 0 |
| Quieto | 1 |
| Indiferente ou não responsivo ao ambiente | 2 |
| Nervoso ou ansioso ou medroso | 3 |
| Deprimido ou não responsivo à estimulação | 4 |
| O cão está? | |
| (VI) | |
| Confortável | 0 |
| Sem posição | 1 |
| Inquieto | 2 |
| Arqueado ou tenso | 3 |
| Rígido | 4 |
| ESCORE TOTAL (I+II+III+IV+V+VI)= | |

FONTE: Adaptada de MORTON et al.(2005)