

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ANALGESIA DA DIPIRONA E ESCOPOLAMINA PÓS
OVÁRIO-HISTERECTOMIA CONVENCIONAL OU
VIDEOASSISTIDA EM CADELAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Marília Teresa de Oliveira

Santa Maria, RS, Brasil 2013

**ANALGESIA DA DIPIRONA E ESCOPOLAMINA PÓS
OVÁRIO-HISTERECTOMIA CONVENCIONAL OU
VIDEOASSISTIDA EM CADELAS**

Por

Marília Teresa de Oliveira

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Cirurgia e Clínica Médica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Maurício Veloso Brun

Santa Maria, RS, Brasil

2013

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

**ANALGESIA DA DIPIRONA E ESCOPOLAMINA PÓS OVÁRIO-
HISTERECTOMIA CONVENCIONAL OU VIDEOASSISTIDA EM
CADELAS**

elaborada por
Marília Teresa de Oliveira

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

Maurício Veloso Brun, Prof. Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

André Vasconcelos Soares, Prof. Dr. (UFSM)

Marco Augusto Machado Silva, Prof. Dr. (UPF)

Santa Maria, 03 de outubro de 2013

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Maurício Veloso Brun, o grande responsável pelo meu crescimento profissional e pessoal, pelos exemplos de dedicação, competência, profissionalismo, caráter, seriedade... Pela amizade e apoio sempre prestados.

Aos meus pais, que sempre com amor incondicional, acreditaram e apoiaram minhas decisões. Obrigada pela confiança que sempre depositaram em mim.

Ao João Pedro, que com o seu amor, sabedoria, dedicação, tranquilidade, paciência e compreensão, sempre me apoiou. Obrigada, meu amor, por todos os momentos felizes.

Ao professor André Vasconcelos Soares pela dedicação e disponibilidade de sempre.

A Raqueli, mais que minha colega de turma de graduação, minha amiga... pela competência do seu trabalho, por sua disponibilidade, mesmo em meio aos seus inúmeros afazeres, pela amizade e companheirismo.

A Fabiola e Saulo, não só pelo auxílio profissional, mas agradeço imensamente também pela amizade, carinho e cuidado que tiveram comigo desde que cheguei em Santa Maria.

A toda a equipe que participou do estudo, pela competência e seriedade disponibilizadas e a todos os colegas da pós (Arícia, Bernardo, Antônio, Rafael, Hellen, Graciane, Amanda, Renato, Gabriele, Felipe, Liomara).

Ao Weche e a Pri, pela amizade e companheirismo.

A Virgínea, minha companheira de avaliação de dor, incansável... pela dedicação com o trabalho, pela disponibilidade e pelas inúmeras horas e horas de avaliações.

A Bruna e Rafaela, que apesar de iniciantes no meio da pesquisa, desempenharam suas atividades de maneira exemplar.

A Maria, pela ajuda prestada durante todo o período do mestrado, pelos inúmeros esclarecimentos...

Ao professor Paulo Pacheco e ao Fabiano pelos seus auxílios estatísticos imprescindíveis.

As prof. Sonia, Cinthia pelo apoio prestado sempre que precisei.

A Nelci, por todo apoio prestado.

A Grasi e Andressa, pessoas fantásticas que conheci na pós-graduação, pela amizade e pareceria.

Ao “Alfred” e a “Bundinha”, meus gatinhos, gordinhos, os fiilhos... que sempre com suas solicitações intermináveis de carinho souberam se fazer presentes e por muitas vezes me fizeram sorrir.

Ao PPGMV, por oportunizar a realização de mais uma etapa de minha formação.

A WEM Equipamentos Eletrônicos Ltda, pelo fornecimento das pinças bipolares (Lina tripol power blade), utilizadas para execução das ovário-histerectomias laparoscópicas.

A Deus e aos espíritos de Luz por estarem sempre presentes e por me guiarem pelo caminho do bem.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

ANALGESIA DA DIPIRONA E ESCOPOLAMINA PÓS OVÁRIO- HISTERECTOMIA CONVENCIONAL OU VIDEOASSISTIDA EM CADELAS

AUTORA: MARÍLIA TERESA DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: MAURÍCIO VELOSO BRUN

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 03 de outubro de 2013.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da associação de dipirona ($25\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, TID) e escopolamina ($0,2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, TID) como protocolo analgésico após OVH em cadelas, acessadas por celiotomia (GC) ou pela técnica videoassistida com dois portais (GV). Para tanto, foram utilizadas as escalas visual analógica (EVA) e da universidade de Melbourne, iniciando aos 60 minutos após o final da cirurgia até completar 48 horas de avaliação, além de mensuração da glicemia e do cortisol sérico. A média dos escores de dor de ambas as escalas, tanto do GC como do GV não atingiu pontuação compatível à dor moderada em nenhum momento de avaliação. Porém, três de sete animais do GC necessitaram de resgate analgésico. A glicemia de todos os animais não diferiu entre grupos ou entre tempos. O cortisol plasmático teve aumento significativo às seis horas de pós-operatório nos animais do GC. Conclui-se que a associação de dipirona e escopolamina proporciona analgesia adequada aos animais submetidos a ovário-histerectomia videoassistida com dois portais. A técnica videocirúrgica testada propicia menor e mais curto estímulo algico que a abordagem convencional ao se considerar a EVA.

Palavras-chave: Metamizol. Analgesia. Videocirurgia.

ABSTRACT

Master's Dissertation
Postgraduate Program in Veterinary Medicine
Federal University of Santa Maria

DIPYRONE AND SCOPOLAMINE ANALGESIA AFTER CONVENTIONAL OR LAPAROSCOPIC OVARIOHYSTERECTOMY IN BITCHES

AUTHOR: MARÍLIA TERESA DE OLIVEIRA

ADVISER: MAURÍCIO VELOSO BRUN

Date and Place of Defense: Santa Maria, October 04th, 2013.

The aim of the current study was to evaluate the efficacy of the dipyrone (25mg.kg⁻¹, TID) and scopolamine (0.2mg.kg⁻¹, TID) combination as analgesic protocol for OVH in bitches. The animals undergone OVH by laparotomy (GC) or by a two-port laparoscopic-assisted approach (GV). Visual analogue scale (VAS) and the University of Melbourne pain scale were assessed starting 60 minutes following surgery to 48 hours. In addition, blood glucose and plasma cortisol were measured. The mean pain scores of both scales did not achieve consistent moderate pain on the GC and GV groups on any time point, as well as glycemia. However, three out of seven animals from GC required rescue analgesia. The plasma cortisol raised significantly at six hours postoperatively in GC group. In conclusion, the association of dipyrone and scopolamine provides adequate analgesia in dogs undergone tow-port laparoscopic-assisted OVH. The laparoscopic-assisted technique provides less and short pain stimulus in comparison to conventional surgery regarding the EVA assessment.

Key words: Metamizol. Analgesia. Laparoscopic surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Escala Visual Analógica (EVA). Linha reta horizontal de 100mm de comprimento, que descreve a intensidade dolorosa, variando entre nenhuma dor e pior dor possível, em cada uma das extremidades.....14

ARTIGO 1

Figura 1 – Gráficos demonstrando as médias de cada grupos (GC e GV) e desvio padrão, referentes a (ao): tempo cirúrgico (A), idade dos animais (B), peso dos animais (C) e tempo de extubação (D).....26

Figura 2 – A. Escores de dor obtidos a partir da Escala de Melbourne nos animais submetidos a ovário-histerectomia (OVH) por celiotomia (GC) e videoassistida (GV). *T7: Diferença estatística entre os grupos ($p=0,0463$). B. Escores de dor obtidos a partir da Escala Visual Analógica (EVA) nos animais do GC e GV. *T24: Diferença estatística entre os grupos ($p=0,0383$). C. Valores de cortisol sérico referentes ao GC e GV. D. Valores de glicose sérica referentes ao GC e GV.....29

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Escala da Universidade de Melbourne, adaptada por FIRTH & HALDANE (1999).....	13
--	----

ARTIGO 1

Tabela 1. Médias das variáveis analisadas (escala Melbourne, EVA, glicose e cortisol) nos grupos submetidos a OVH por celiotomia (GC) e videoassistida com dois portais (GV), nos diferentes tempos de avaliação.....	28
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs – Anti-inflamatórios não-esteróides
ANOVA – Análise de variância
Bpm – Batimentos por minuto
CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais em Ensino e Pesquisa
CO₂ – Dióxido de carbono
COX – Ciclooxigenase
dL – Decilitro
EVA – Escala visual analógica
FC – Frequência cardíaca
Fig. – Figura
f – Frequência respiratória
GC – Grupo submetido a OVH por Celiotomia
GV – Grupo submetido a OVH por videocirurgia
IM – Intramuscular
IV – Intravenoso
kg - quilograma
mg - Miligramas
mmHg – Milímetros de mercúrio
Mpm – Movimentos por minuto
NaCl – Cloreto de sódio
NOTES – Natural Orificie Transluminal Endoscopy Surgery
OVH – Ovário-histerectomia
PAS – Pressão arterial sistólica
SNA – Sistema nervoso autônomo
T – Tempos das avaliações pós-operatórias
Tab. – Tabela
TID – 3 vezes ao dia (a cada 8 horas)
UFSM - Universidade Federal de Santa Maria
µg - Microgramas

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	12
ARTIGO 1 - ANALGESIA DA DAPIRONA E ESCOPOLAMINA PÓS OVÁRIO-HISTERECTOMIA CONVENCIONAL OU LAPAROSCÓPICA EM CADELAS.....	19
Resumo.....	20
Abstract.....	20
Introdução.....	21
Material e Métodos.....	22
Resultados e Discussão.....	25
Conclusão.....	30
Agradecimentos.....	30
Referências.....	31
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

INTRODUÇÃO

A dor é fator biológico que pode resultar em diferentes alterações no organismo do animal, tais como imunossupressão, retardo na cicatrização de feridas e aceleração de processos patológicos. Dessa forma, o reconhecimento e tratamento da dor são um dever moral e ético dos Médicos Veterinários (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009)

Diferentes tecidos podem sofrer danos resultando em dor patológica, a qual pode ser classificada como dor inflamatória (envolvendo estruturas somáticas ou viscerais) ou dor neuropática, envolvendo lesões a constituintes do sistema nervoso. Pode-se classificar a dor quanto a seu tempo de ocorrência, como aguda (recente) ou crônica, de longa duração (LAMONT e TRANQUILLI, 2000).

A injúria tecidual produzida pelo ato cirúrgico desencadeia uma reação inflamatória, com consequente aumento na liberação de prostaglandinas, substância responsável pelo estímulo de nociceptores (KEHLET, 1989; LIVINGSTON, 1994). Esta se caracteriza como um tipo de dor aguda, com etiologia bem definida (LAMONT e TRANQUILLI, 2000).

A percepção da dor inicia-se por ativação de nociceptores por mediadores inflamatórios denominadas substâncias algogênicas, como as bradicininas, as prostaglandinas, os leucotrienos, a serotonina, a substância P e a histamina (ANDRADE, 2002), desencadeando estímulos ascendentes que chegam ao tálamo, o qual retransmite para o córtex sensitivo do animal, sítio onde a dor é reconhecida (KLEMM, 1996). Os processos da transmissão da dor podem ser divididos em quatro fases, transdução, transmissão, modulação e percepção (DRUMMOND, 2000).

Inexiste procedimento padrão para avaliar a dor em humanos e outros animais. Dentre as escalas de dor utilizadas nestes últimos, todas dependem do reconhecimento e/ou da interpretação de algum comportamento, apresentando limitações (MICH e HELLYER, 2009). O grande desafio para o controle e reconhecimento da dor se inicia na sua mensuração, por ser subjetiva, a qual varia individualmente (ANDRELLA, 2007). A incapacidade do animal em relatar verbalmente a sua dor exige maior atenção às alterações comportamentais e fisiológicas que acompanham o episódio álgico do paciente (OTERO, 2005).

A escala de dor da Universidade de Melbourne (FIRTH e HALDANE, 1999) é uma proposta baseada em respostas comportamentais e fisiológicas específicas, incluindo descritores múltiplos em categorias (Tabela 1). Tais categorias contam com observações comportamentais que limitam assim a interpretação e propensão do observador, além de avaliar mudanças no comportamento ou na conduta do paciente (GAYNOR e MUIR, 2009).

Tabela 1. Escala da Universidade de Melbourne, adaptada por FIRTH e HALDANE (1999)

Observação	Score	Características
FC	1	> 20% valor basal
	2	> 50% valor basal
	3	> 100% valor basal
F	1	> 20% valor basal
	2	> 50% valor basal
	3	> 100% valor basal
PAS	1	> 20% valor basal
	2	> 50% valor basal
	3	> 100% valor basal
Temperatura retal	1	Acima do valor basal
Salivação	2	
Pupilas dilatadas	2	
Resposta à palpação	0	Normal
	2	Reage/ Protege a ferida no momento do toque
	3	Reage/ Protege a ferida antes do toque
Atividade	0	Dormindo
	0	Semiconsiente
	1	Acordado
	0	Alimenta-se
	2	Agitado
	3	Mudanças contínuas de posição, mutilação
Status mental	0	Dócil
	1	Amigável
	2	Cauteloso
	3	Alerta
Postura	2	Protege a área afetada
	0	Decúbito lateral
	1	Decúbito esternal
	1	Sentado ou em pé, cabeça elevada
	2	Em pé, cabeça baixa
	1	Movimenta-se
	2	Postura anormal
	3	
Vocalização	0	Não vocaliza
	1	Vocaliza quando tocado
	2	Vocalização intermitente
	3	Vocalização contínua

A escala visual analógica (EVA) é um sistema de pontuação subjetivo, utilizado para quantificar a intensidade da dor (GAYNOR e MUIR, 2009). A EVA é uma linha reta horizontal de 100mm de comprimento, que descreve a intensidade dolorosa, variando entre nenhuma dor e pior dor possível, em cada uma das extremidades da linha (Figura 1). Essa escala tem sido extensivamente utilizada na medicina, sendo geralmente preenchida pelo próprio paciente. Na medicina veterinária seu uso depende de um observador para identificar e interpretar comportamentos de dor no paciente, tendo sua precisão afetada pela variabilidade entre observadores (HOLTON et al., 1998).

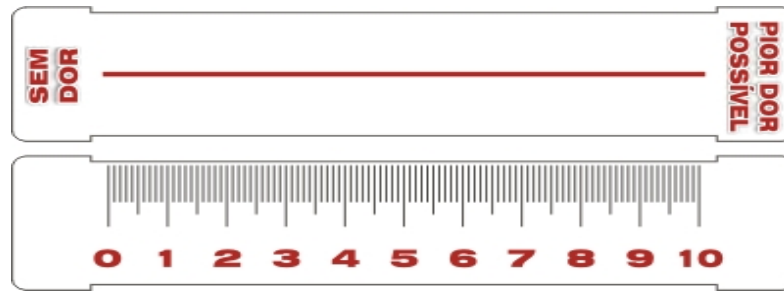


Figura 1. Escala Visual Analógica (EVA). Linha reta horizontal de 100mm de comprimento, que descreve a intensidade dolorosa, variando entre nenhuma dor e pior dor possível, em cada uma das extremidades.

POHL et al. (2011), afirmam que a EVA demonstrou ser a melhor metodologia empregada para avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovário-histerectomia (OVH) convencional. Apesar da escala de Melbourne ter boa correlação com a EVA, a pontuação necessária para a administração de analgesia resgate deve ser reconsiderada, pois o valor de 50mm na EVA correlacionou-se com uma pontuação entre seis e sete na escala de Melbourne, podendo assim ser considerado tal pontuação reduzida como necessária para administração da analgesia resgate em cadelas submetidas à OVH (POHL et al., 2011).

HANSEN (2003) descreveu um caso de falha no sistema MPS (Melbourne Pain Scale) de classificação de dor na rotina clínica. Um paciente canino submetido a amputação de membro, trauma cirúrgico que produz dor moderada a grave, recebeu escore 4, que representa dor de intensidade muito baixa, após 2 dias do procedimento cirúrgico sem terapia analgésica. O autor descreve que o animal teve duas alterações fisiológicas que resultaram em 2 pontos, somados a mais dois pontos obtidos após reação aversiva ao toque do examinador. Nos outros itens de avaliação, o paciente obteve 0 pontos por permanecer deitado e quieto, não ter vontade própria de locomover ou alimentar-se e estar aparentemente deprimido.

Respostas do sistema nervoso autônomo (SNA), como taquicardia, taquipnéia, aumento da pressão arterial, arritmias, salivação, midríase, sudorese e liberação de catecolaminas são indicativas de dor e estresse, principalmente quando estão associadas às alterações do comportamento. Devido à rápida e específica resposta do SNA a determinados agentes estressores, as mensurações das frequências cardíaca e respiratória e a secreção de catecolaminas podem ser utilizadas na avaliação do estresse. No entanto, devido à fugaz e inconstante resposta desses parâmetros, essas mensurações mostram-se difíceis e pouco confiáveis (MOBERG, 1987; SACKMAN, 1991).

Situações estressantes e dolorosas podem alterar a secreção dos hormônios hipofisários que regulam diretamente as funções relacionadas ao bem-estar do animal, tais como reprodução, crescimento e resistência imunológica. Dentre os hormônios hipofisários, o adrenocorticotrófico (ACTH) estimula a secreção de corticosteroides em condições de estresse (MOBERG, 1987; SACKMAN, 1991). O cortisol é um parâmetro que pode ser utilizado para avaliação da resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico, podendo indicar a presença da dor (DAY et al., 1995; SMITH et al., 1996). A elevação deste marcador determina ainda aumento da gliconeogênese hepática e, conseqüentemente, aumento nos níveis de glicose sanguínea (BREAZILE, 1987; LAMONT e TRANQUILI, 2000). O trauma cirúrgico e a dor pós-operatória podem provocar a ativação neuroendócrina e metabólica com conseqüente hipermetabolismo, aceleração de reações bioquímicas e catabolismo orgânico. A duração e a intensidade das alterações estão relacionadas com o grau da lesão tissular, podendo prolongar os períodos de convalescença e de recuperação pós-operatória. Assim, os procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos evitam ou diminuem as alterações fisiológicas e endócrino-metabólicas (BONICA, 1992; DEVITT et al., 2005). Considerando a subjetividade e a dificuldade no reconhecimento da dor em animais, os parâmetros comportamentais, fisiológicos e hormonais devem ser analisados em conjunto, resultando em avaliações mais precisas da dor e da recuperação pós-operatória do paciente (AGNATI et al., 1991; MATHEWS, 2000).

A dor pode ser farmacologicamente atenuada, pois as medicações utilizadas para este fim interferem na propagação dos impulsos nervosos que carregam informação nociceptiva, os quais são responsáveis pelo reconhecimento da dor ao longo de ramos sensoriais específicos (KLEMM, 1996).

Ao longo da história, a abordagem farmacológica para o tratamento da dor tem evoluído, incluindo a síntese de compostos químicos projetados para ativar ou deprimir ampla variedade de receptores ou canais iônicos responsáveis pelo estímulo algico. No geral, os fármacos popularmente usados que tem apresentado eficácia no tratamento de quadros algicos, se enquadram na classe dos opióides, anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), α_2 -agonistas, anestésicos locais, inibidores dos receptores N-metil-D-aspartato, antidepressivos e anticonvulsivantes (MICH e HELLYER, 2009).

Os analgésicos podem atuar inibindo os impulsos aferentes no cérebro e/ou na medula espinhal (ação obtida com o uso de opióides), interrompendo a condução do impulso com anestésicos locais (CARROL, 1999) ou inibindo as isoformas da enzima ciclooxigenase (COX), pelo uso de AINEs (BUDSBERG, 2009).

Tradicionalmente os opióides são utilizados para proporcionar analgesia, porém apresentam o inconveniente de promover depressão respiratória, dose dependente, e aumentar a sedação, prolongando a recuperação (HASKINS, 1987; LASCELLES et al., 1994).

O tramadol encontra-se na classe dos analgésicos de ação central, o qual inibe a recaptação de serotonina e norepinefrina, agindo assim como um α_2 -agonista. Também apresenta moderada afinidade pelo receptor opióide μ (KAYSER et al., 1991; LEE et al., 1993; RAFFA et al., 1993). Os mecanismos não opióides deste fármaco podem potencializar a analgesia, sem as depressão respiratória e cardíaca (VICKERS et al., 1992; BARAKA et al., 1993) observadas com outros opióides (ETCHES et al., 1989; SAWYER et al., 1992).

No entanto, na categoria de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão incluídas os medicamentos que agem através da inibição da ciclooxigenase (COX), bloqueando a conversão do ácido araquidônico em prostanóides ou eicosanóides, conhecidos como prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. Esses fármacos estão envolvidos no processo inflamatório e na sensibilização dolorosa central e periférica. Aparentemente, os AINEs também possuem uma ação inibitória na transmissão nociceptiva, sinérgica aos agonistas α_2 e opiáceos. Em função de tais características, esses fármacos tornaram-se populares como analgésicos nos estados de dor acompanhados de trauma tecidual (SACKMAN, 1991). A ação dos AINEs é dose/resposta limitada. Logo, sua administração em doses superiores às recomendadas não proporciona analgesia suplementar, aumentando a incidência de efeitos colaterais (BAUM, 2001).

A dipirona sódica é um derivado pirazolônico hidrossolúvel, utilizado como analgésico, antipirético e antiespasmódico (LEVY et al., 1995). Alguns estudos demonstraram que o mecanismo de ação da dipirona tem tanto atividades centrais como periféricas (ABBATE et al., 1990; CAMPO et al., 1999). O componente periférico é exercido pela inibição da ciclooxigenase (COX), resultando na inibição da formação das prostaciclina, prostaglandina e tromboxano, o que impede a sensibilização dos nociceptores e hiperalgia. Dessa forma, age como outros AINEs. A sua atuação anti-inflamatória é praticamente virtual, pois apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas o que, conseqüentemente, diminui a concentração do medicamento no sítio da inflamação (SPINOSA et al., 2002; GOZZANI, 2001). Outros estudos descreveram a dipirona como capaz de inibir uma isoenzima da COX do tipo 3 (COX 3), presente principalmente no córtex cerebral, mecanismo central pelo qual o fármaco exerceria sua ação analgésica e antipirética (CHANDRASEKHARAN et al., 2002). Seu pH neutro torna a distribuição uniforme pelos tecidos do organismo, incluindo o sistema nervoso central, sendo

ainda responsabilizado pela ausência de toxicidade gástrica e renal deste composto (GOZZANI, 2001).

Nos Estados Unidos da América e na Inglaterra a utilização da dipirona foi restrita devido à associação desse fármaco a quadros de agranulocitose, embora estudos na Europa, Ásia e América Latina têm demonstrado que o risco de agranulocitose, anemia aplástica, anafilaxia e sérias complicações gastrointestinais com o uso da dipirona é muito baixo (CAMPOS et al., 1999), da ordem de $1,1 \times 10^{-6}$, conforme o Estudo Internacional de Agranulocitose e Anemia Aplástica (1986).

IMAGAWA et al. (2011) avaliaram o uso da dipirona em cães submetidos a OVH convencional, nas doses de 15mg.kg^{-1} , 25mg.kg^{-1} e 35mg.kg^{-1} a cada oito horas, por dois dias, e constataram a ausência de alterações hematológicas, renais e hepáticas durante o tempo de tratamento.

Embora numerosas medicações analgésicas tenham sido sintetizadas nestes últimos anos, até o momento, nenhuma delas provou ser mais eficaz que a morfina no alívio da dor (GÓRNIAK, 2011). Porém, alguns autores afirmam que a eficácia dos AINEs é comparável a opióides em muitas ocasiões para dor musculoesquelética e visceral (BUDSBERG, 2009).

O brometo de N-butilescolamina, antagonista colinérgico muscarínico, é muito utilizado no tratamento da dor em cólicas por sua ação predominante no músculo liso abdominal e pélvico, tendo como vantagem o rápido início de ação quando administrado pela via venosa (GANEM et al., 2005).

Dentre os procedimentos cirúrgicos eletivos em clínicas e hospitais veterinários, a ovariectomia (OVH) em cadelas é a cirurgia mais realizada (HOWE, 2006). As principais indicações deste procedimento se referem a controle da natalidade (CONCANNON, 1997), prevenção de neoplasmas mamários e tratamento de afecções ovarianas, uterinas e vaginais (HOWE, 2006).

São numerosas as vias de acesso para realização de OVH em pequenos animais, incluindo a celiotomia retro-umbilical, a laparotomia pelo flanco (HOWE, 2006; STONE, 2007) e as abordagens laparoscópicas (BRUN et al., 2009), videoassistida (DEVITT et al., 2005; SILVA et al., 2011), por NOTES (BRUN et al., 2011; SILVA et al., 2012) e LESS (SILVA et al., 2011).

Muitos dos avanços na medicina se desenvolvem em torno da criação de novas técnicas operatórias que buscam reduzir o trauma tecidual, os processos inflamatórios e a dor no pós-operatório (OTERO, 2005). O menor tempo de hospitalização, a redução de complicações relacionadas à ferida cirúrgica e o melhor resultado cicatricial e estético são responsáveis pela

rápida evolução da cirurgia laparoscópica (SEAGER, 1990), que vêm conquistando destaque nas últimas décadas, tanto em medicina humana como em medicina veterinária (BRUN e BECK, 1999).

A videocirurgia vem sendo utilizada rotineiramente para realização da OVH em cadelas e gatas (DAVIDSON et al., 2004; DEVITT et al., 2005; SCHIOCHET et al., 2009; BRUN et al., 2008). A técnica laparoscópica foi primeiramente descrita por SIEGL et al. (1994) em cadelas, e após isso vem sendo aperfeiçoada e praticada em pequenos animais por diversos autores (BRUN et al., 2000; DAVIDSON et al., 2004; DEVITT et al., 2005). Para tanto, muitos procedimentos laparoscópicos vêm sendo descritos para realização da OVH, utilizando diferentes formas de acesso a cavidade abdominal, incluindo o emprego de quatro portais (SIEGL et al., 1994; BRUN et al., 2000), três portais (FREEMAN, 1998), dois portais (BRUN et al., 2008), um portal (DEVITT et al., 2005), um portal videoassistido (DEVITT et al., 2005; SILVA et al., 2011), um portal vaginal e um portal abdominal, pela técnica de NOTES (Natural Orificie Transluminal Endoscopy Surgery) vaginal híbrida (BRUN et al., 2011), apenas um portal vaginal e nenhum abdominal (SILVA et al., 2012), a partir da técnica de NOTES total.

A dor pós-operatória de uma cirurgia laparoscópica é principalmente proveniente da dor visceral causada pela manipulação cirúrgica e neurite frênica devido à compressão diafragmática pelo CO₂ e acidose do fluido peritoneal (PASQUALUCCI et al, 1996); além dos receptores mecânicos ou mecanorreceptores existentes na musculatura lisa de todas as vísceras ocas serem do tipo Aδ e C, e responderem a estímulos mecânicos, com a tensão aplicada ao peritônio (LAMONT e TRANQUILLI, 2000). Já na laparotomia, os pacientes sofrem mais de dor parietal pela incisão realizada da parede abdominal (ELHAKIM et al, 2000).

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da associação de dipirona e escopolamina como protocolo analgésico pós OVH convencional (por celiotomia) ou videoassistida com dois portais em cadelas, comparando os dois acessos, já que inexistem estudos utilizando essa associação farmacológica para estes fins na espécie canina.

ARTIGO 1

TRABALHO A SER SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO

Periódico: Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (INSS 0102-0935)

**ANALGESIA DA DIPIRONA E ESCOPOLAMINA PÓS OVÁRIO-HISTERECTOMIA
CONVENCIONAL OU LAPAROSCÓPICA EM CADELAS**

Marília Teresa de Oliveira, Maurício Veloso Brun

1 **Analgésia da dipirona e escopolamina pós ovário-histerectomia convencional ou**
2 **videoassistida em cadelas**

3 [Dipyrone and scopolamine analgesia after conventional or laparoscopic-assisted
4 ovariohysterectomy in bitches]

5
6 Marília Teresa de Oliveira^{1*}, Maurício Veloso Brun¹

7
8 ¹ Universidade Federal de Santa Maria – UFSM – Santa Maria, RS. *marilia2805@hotmail.com

9
10 **RESUMO**

11
12 O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da associação de dipirona (25mg.kg⁻¹,
13 TID) e escopolamina (0,2mg.kg⁻¹, TID) como protocolo analgésico após OVH em cadelas,
14 acessadas por celiotomia (GC) ou pela técnica videoassistida com dois portais (GV). Para tanto,
15 foram utilizadas as escalas visual analógica (EVA) e da universidade de Melbourne, iniciando
16 aos 60 minutos após o final da cirurgia até completar 48 horas de avaliação, além de mensuração
17 da glicemia e do cortisol sérico. A média dos escores de dor de ambas as escalas, tanto do GC
18 como do GV não atingiu pontuação compatível à dor moderada em nenhum momento de
19 avaliação. Porém, três de sete animais do GC necessitaram de resgate analgésico. A glicemia de
20 todos os animais não diferiu entre grupos ou entre tempos. O cortisol plasmático teve aumento
21 significativo às seis horas de pós-operatório nos animais do GC. Conclui-se que a associação de
22 dipirona e escopolamina proporciona analgesia adequada aos animais submetidos a ovário-
23 histerectomia videoassistida com dois portais. A técnica videocirúrgica testada propicia menor e
24 mais curto estímulo algíco que a abordagem convencional ao se considerar a EVA.

25
26 **Palavras-chave:** metamizol, analgesia, videocirurgia, laparoscopia.

27
28 **ABSTRACT**

29
30 The aim of the current study was to evaluate the efficacy of the dipyrone (25mg.kg⁻¹,
31 TID) and scopolamine (0.2mg.kg⁻¹, TID) combination as analgesic protocol for OVH in bitches.
32 The animals undergone OVH by laparotomy (GC) or by a two-port laparoscopic-assisted
33 approach (GV). Visual analogue scale (VAS) and the University of Melbourne pain scale were
34 assessed starting 60 minutes following surgery to 48 hours. In addition, blood glucose and
35 plasma cortisol were measured. The mean pain scores of both scales did not achieve consistent

36 moderate pain on the GC and GV groups on any time point, as well as glycemia. However, three
37 out of seven animals from GC required rescue analgesia. The plasma cortisol raised significantly
38 at six hours postoperatively in GC group. In conclusion, the association of dipyrone and
39 scopolamine provides adequate analgesia in dogs undergone tow-port laparoscopic-assisted
40 OVH. The laparoscopic-assisted technique provides less and short pain stimulus in comparison
41 to conventional surgery regarding the EVA assessment.

42

43 **Key words:** metamizol, analgesia, endosurgery, laparoscopy.

44

45 INTRODUÇÃO

46

47 Ao longo da história, a abordagem farmacológica para o tratamento da dor tem evoluído,
48 incluindo a síntese de compostos químicos projetados para ativar ou deprimir ampla variedade
49 de receptores ou canais iônicos, responsáveis pela manifestação da dor (Mich e Hellyer, 2009).

50 Entre a ampla gama de fármacos empregados no controle algico, o brometo de N-
51 butilescopolamina, antagonista colinérgico muscarínico, é muito utilizado no tratamento de
52 cólicas, por sua ação predominante no músculo liso de vísceras abdominais e pélvicas (Ganem et
53 al., 2005); enquanto a dipirona sódica, utilizada como analgésico, antipirético e antiespasmódico
54 (Levy et al., 1995), tem bons resultados clínicos no controle de dor pós-operatória em humanos
55 (Edwards, 2010). Em cadelas, sugere-se que a dipirona possa proporcionar analgesia adequada
56 no pós-operatório de ovário-histerectomia (OVH) convencional (Imagawa et al., 2011). Além
57 disso, não apresenta as contraindicações ou limitações frequentemente atribuídas ao uso de
58 opióides e anti-inflamatórios não esteroides (Edwards et al. 2010; Kemal et al. 2007).

59 A OVH convencional é uma das cirurgias mais realizadas na rotina de clínicas e hospitais
60 veterinários. Por outro lado, a abordagem laparoscópica também vem sendo utilizada com
61 sucesso em cadelas e gatas (Davidson et al., 2004; Devitt et al., 2005; Brun et al., 2008).

62 Considerando-se a escassez de relatos sobre o emprego da dipirona associada à
63 escopolamina como única modalidade analgésica após OVHs em cadelas, objetivou-se, com o
64 presente estudo, avaliar a eficácia dessa associação no pós-operatório de OVH convencional (por
65 celiotomia) ou videoassistida com dois portais, comparando os dois acessos.

66

67

68

69

70

MATERIAL E MÉTODOS

71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105

O experimento foi realizado após a aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais em Ensino e Pesquisa (CEUA) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), conforme o parecer 081/2012.

Os cães foram obtidos a partir da rotina do Hospital Veterinário Universitário da UFSM e de proprietários desafiados economicamente que tinham interesse em realizar a castração eletiva de seus animais, mediante expressa autorização por escrito.

Ao todo, foram selecionadas 14 cadelas hígdas, com idade entre seis meses e quatro anos e massa corporal entre 4 e 12kg para realização de OVH. Os animais foram separados de forma aleatória em dois grupos. O grupo V (GV) foi constituído por cadelas submetidas à OVH videoassistida com dois portais e o grupo C (GC), por pacientes operadas mediante acesso convencional, por celiotomia. Todos os animais foram operados pelo mesmo cirurgião, proficiente em ambas as técnicas, mantendo o mesmo padrão de técnica operatória.

As pacientes passaram por avaliação clínica, onde foram computados valores de frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (f) em movimentos por minuto (mpm) e pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, fazendo uso de doppler ultrassônico. A avaliação hematológica pré-cirúrgica incluiu hemograma, contagem de plaquetas e testes bioquímicos para avaliação de creatinina, albumina e alanina aminotransferase. Também foram mensurados a glicose e o cortisol séricos no pré-operatório, a partir de coleta de amostra sanguínea no momento em que o animal foi manipulado para a administração da pré-medicação, cujos valores constituíram os parâmetros basais.

O experimento foi realizado em duas etapas, sendo inicialmente realizadas as OVHs e, logo após, a avaliação da dor pós-operatória. Para tanto, os animais passaram por período de 24 horas de adaptação ao ambiente experimental e ao contato com os observadores antes da realização do procedimento cirúrgico.

Foi instituído jejum pré-operatório sólido de 12 horas e hídrico de seis horas. Os pacientes foram tranquilizados com acepromazina ($0,05\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, IM). Decorridos 15 minutos, realizou-se tricotomia abdominal ampla e posterior encaminhamento ao bloco cirúrgico. A indução anestésica foi obtida a partir da administração de propofol ($4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, IV) e a manutenção com isoflurano em oxigênio a 100%, em concentração adequada para manter os animais em anestesia cirúrgica, com ventilação assistida. Associou-se ainda a infusão intravenosa contínua de citrato de fentanila ($20\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}$), por meio de bomba de infusão peristáltica, precedido de uma dose *bolus* de $2,5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (IV). A administração de ampicilina sódica ($20\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, IV) foi realizada 30 minutos antes do início do procedimento cirúrgico. Os

106 animais receberam fuidoterapia com solução de ringer lactato de sódio ($10\text{ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, IV) até o
107 momento da extubação. Para a analgesia pós-operatória, foi utilizada a associação de dipirona
108 sódica (25mg.kg^{-1}) e N-butilescopolamina ($0,2\text{mg.kg}^{-1}$), sendo a primeira dose administrada por
109 via intravenosa imediatamente após o término da cirurgia, e as subsequentes por via subcutânea
110 a cada oito horas, durante dois dias.

111 Os animais do GC, foram submetidos à técnica convencional de OVH, seguindo as
112 indicações de Hedlund (2005). Realizou-se celiotomia retro-umbilical abrangendo-se o terço
113 cranial da distância entre a cicatriz umbilical e a borda cranial do púbis. Para a realização das
114 OVHs do GV, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, com a cabeça voltada para o
115 equipamento de videocirurgia. Foi realizada a introdução de um trocar de 11mm através da
116 técnica aberta, promovendo-se incisão cutânea de aproximadamente 1,2cm, tecido subcutâneo e
117 linha alba na região da cicatriz umbilical, para inserção de um telescópio de 10mm e 0° de
118 angulação, acoplado ao sistema de vídeo. Após confirmação endoscópica da entrada na cavidade
119 abdominal, promoveu-se pneumoperitônio a 12mmHg com CO_2 medicinal, ao fluxo de
120 $1,5\text{L}/\text{min}$. Realizou-se uma segunda incisão na linha média ventral, na região pré-púbica, para
121 introdução de um trocar de 11mm sob visualização endoscópica, para introdução de
122 instrumental laparoscópico.

123 Promoveu-se a lateralização das pacientes mediante rotação do tronco, mantendo-se os
124 dois membros anteriores fixados conjuntamente na mesa operatória, conforme técnica
125 empregada por Silva et al. (2011). Na sequência, o corno uterino foi elevado, por meio do
126 pinçamento do ligamento próprio do ovário, e fixado à parede abdominal com sutura
127 transparietal. A hemostasia do mesovário foi realizada com diatermia bipolar, seguido por
128 secção dessa estrutura com a lâmina da própria pinça ou com tesoura de Metzenbaum. As
129 mesmas etapas foram repetidas no ovário contralateral. Em seguida, os ovários, os cornos
130 uterinos e o corpo do útero foram pinçados e exteriorizados através da incisão caudal,
131 juntamente com o trocar. A hemostasia uterina foi obtida pela técnica das três pinças, aplicadas
132 no corpo do útero cranialmente à cérvix, com fio de náilon monofilamentar 2-0. A síntese das
133 feridas de acesso foi realizada com poliglactina 910 2-0, com pontos de colchoeiro em cruz na
134 musculatura abdominal e no tecido subcutâneo. Na pele foram aplicados pontos isolados simples
135 com náilon monofilamentar 4-0. A higienização das feridas cirúrgicas foi realizada com NaCl
136 0,9%, diariamente, durante sete dias, para posterior remoção dos pontos.

137 A avaliação da analgesia pós-cirúrgica foi realizada por dois observadores proficientes na
138 avaliação de dor, cegos a técnica cirúrgica empregada e ao próprio protocolo analgésico
139 executado. Para que as feridas cirúrgicas não fossem observadas, toda área abdominal dos
140 animais foi coberta com bandagens.

141 Na avaliação da analgesia foram utilizadas as escalas visual analógica (EVA) e a da
142 universidade de Melbourne, iniciando aos 60 minutos após o final da cirurgia e, posteriormente,
143 em intervalos de uma hora, nas primeiras oito horas (T1 a T8), às 12 horas de pós-operatório
144 (T12), posteriormente a cada seis horas, até completar 24 horas (T18, T24). Finalmente, foram
145 realizadas avaliações a cada 12 horas, completando 48 horas de avaliação pós-cirúrgica (T36,
146 T48).

147 Para avaliação empregando a EVA, foi utilizada uma ficha de papel retilínea com 100mm
148 de comprimento, sendo uma das extremidades considerada como ausência de dor e a outra como
149 a pior dor possível. Foi observado o comportamento do animal na gaiola e solto na sala de
150 avaliação, levando em consideração a atividade, o status mental, a postura e a vocalização. Em
151 seguida, foi assinalado, na linha, por cada um dos observadores individualmente e sem o
152 consentimento do outro avaliador, o valor correspondente ao grau de dor e realizada a média de
153 pontos entre eles. Quando foram imputados valores acima de 50mm, realizou-se analgesia
154 resgate com cloridrato de tramadol ($4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, IM).

155 Na avaliação por meio da escala de Melbourne, além da observação do comportamento
156 do animal e palpação da incisão cirúrgica, foram mensurados os valores de FC, *f*, PAS e
157 temperatura retal, bem como a presença de salivação e dilatação pupilar, pontuadas conforme as
158 categorias avaliadas na escala previamente descrita por Firth e Haldane (1999). Tal escala se
159 enquadram valores entre zero, como ausência de dor e 27, pior dor possível. A avaliação anterior
160 ao procedimento cirúrgico serviu como valor basal para posterior comparação. Propôs-se realizar
161 analgesia resgate com tramadol ($4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, IM) caso algum animal atingisse pontuação acima de
162 13, levando em consideração essa escala (FIRTH e HALDANE, 1999).

163 A administração de resgate analgésico foi instituída quando os animais apresentaram
164 pontuação compatível com dor moderada em pelo menos uma das escalas. Os animais que
165 necessitaram de analgesia suplementar continuaram sendo avaliados e seus valores computados,
166 durante as 48 horas posteriores ao procedimento cirúrgico.

167 Paralelamente, foi mensurada a glicose nos seguintes tempos: T0 (após a indução
168 anestésica), T1, T6, T12 e T24 (horas de pós-operatório); enquanto a dosagem de cortisol sérico
169 foi realizada no T6, T12 e T24 (horas de pós-operatório), em cinco animais de cada grupo.
170 Obteve-se o material por meio de cateter heparinizado firmemente fixado na veia jugular direita,
171 posicionado após a estabilização do plano anestésico. Ambas tiveram como valor basal a
172 amostra coletada no pré-operatório.

173 Todos os animais do experimento ficaram internados e sob monitoramento durante as
174 primeiras 48 horas pós-cirúrgicas, posteriormente, receberam alta hospitalar. As orientações

175 quanto a limpeza da(s) ferida(s) foram repassadas aos seus respectivos proprietários, bem como,
176 quanto a remoção dos pontos.

177 Para análise dos dados desse estudo foi realizada análise de variância (ANOVA),
178 seguidos do teste de Tukey entre os grupos e entre os tempos de avaliação de cada grupo,
179 considerando a significância de 5%. Foi utilizado o teste de Pearson para correlação entre a EVA
180 e a escala de Melbourne.

181

182

RESULTADOS E DISCUSSÃO

183

184 A OVH vídeo-assistida com dois portais se enquadra nos avanços da medicina, que
185 segundo Otero (2005), surgem em torno da criação de novas técnicas operatórias que buscam
186 reduzir o trauma tecidual, os processos inflamatórios e a dor no pós-operatório. Em função disso,
187 optou-se pela comparação entre essa técnica com a cirurgia convencional por celiotomia em
188 relação à analgesia pós-operatória.

189 O fato de a literatura ser insipiente no que se refere a protocolos de analgesia pós-
190 operatória específica para videocirurgias em cães, além da condição de ainda não terem sido
191 descritos estudos avaliando o efeito da escopolamina associada a dipirona sódica no controle da
192 dor após OVH em cadelas, motivou a execução dessa pesquisa. Ressalta-se ainda que essa
193 associação mostrou-se como alternativa de tratamento pós-operatório para laqueadura por
194 videolaparoscopia em humanos (Ganem et al., 2005), justificando ainda mais a necessidade de
195 estudos nessa linha.

196 Alguns autores citam que a principal desvantagem das cirurgias minimamente invasivas é
197 o tempo de execução prolongado quando comparado a cirurgia convencional (Malm et al, 2005),
198 fato este não observado no presente trabalho, já que não houve diferença estatística no tempo
199 operatório entre os grupos C e V, sendo $p=0,3510$ (Fig. 1A), assim como o observado por
200 ATAÍDE et al (2010). Cabe lembrar que também não foram observadas diferenças estatísticas
201 entre os grupos, no que se refere a idade, peso e tempo de extubação dos animais (Fig. 1B,C,D),
202 reduzindo assim a heterogeneidade da amostra.

203 Nesse estudo, optou-se pela associação de métodos subjetivos (duas escalas de dor
204 distintas), bem como de métodos objetivos para a avaliação de estresse e possível estímulo
205 álgico (mensuração de níveis de cortisol plasmático e glicemia), considerando que as escalas de
206 dor utilizadas dependem do reconhecimento e/ou da interpretação de algum comportamento,
207 apresentando assim limitações (Mich e Hellyer, 2009), e que a incapacidade do animal em relatar
208 verbalmente a sua dor exige maior atenção às alterações comportamentais e fisiológicas que
209 acompanham o episódio álgico (Otero, 2005).

210

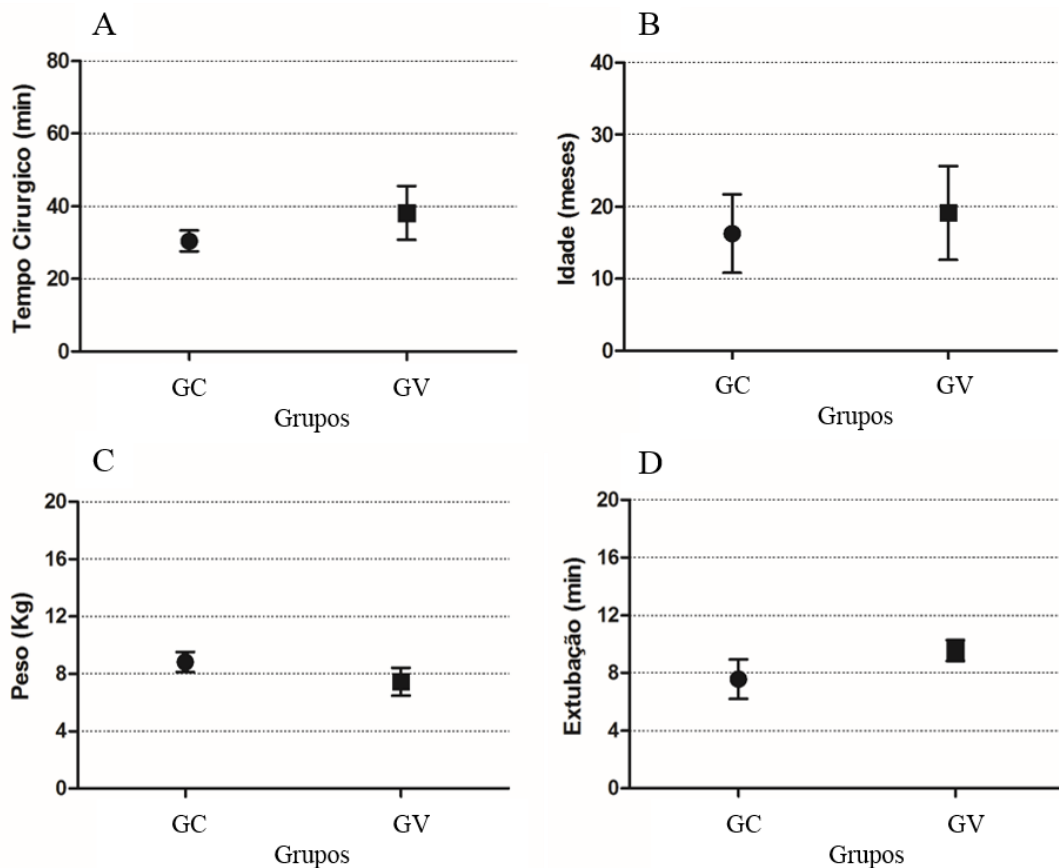


Figura 1. Gráficos demonstrando as médias de cada grupos (GC e GV) e desvio padrão, referentes a (ao): tempo cirúrgico (A), idade dos animais (B), peso dos animais (C) e tempo de extubação (D).

211

212 Em estudo prévio, Pohl et al. (2011) afirmaram que a escala visual analógica (EVA)
 213 demonstrou ser a melhor metodologia empregada para avaliação da dor pós-operatória em
 214 cadelas submetidas à OVH, apresentando maior sensibilidade quando comparada à escala de
 215 Melbourne. Situação semelhante foi observada no presente trabalho, já que apesar de haver
 216 diferença estatística entre os grupos, evidenciando o menor grau de dor pós ovário-histerectomia
 217 laparoscópica com dois portais quando comparada ao acesso convencional, pela escala de
 218 Melbourne, nenhum animal atingiu pontuação que indicasse dor moderada, enquanto, pela EVA
 219 quatro dos 14 animais necessitaram de analgesia suplementar.

220 Pelo teste de correlação de Pearson foi possível afirmar que existe uma correlação
 221 altamente significativa ($p < 0,0001$ e $r = 0,62$) entre as duas escalas. Estimando a escala de
 222 Melbourne em função da EVA para uma pontuação equivalente a dor moderada (50mm),
 223 obteve-se 5,88 pontos para Melbourne, corroborando com Pohl et al. (2011), que afirmam que

224 apesar de haver uma boa correlação entre elas, a pontuação necessária para a administração de
225 analgesia resgate pela escala de Melbourne deve ser reconsiderada.

226 Apesar de nenhum animal ter atingido pontuação previamente estabelecida para resgate
227 analgésico pela escala de Melbourne, os maiores escores de dor, avaliados tanto na escala de
228 Melbourne quanto na EVA (oito e sete horas, respectivamente) estão próximos aos momentos de
229 resgate analgésico requeridos pela EVA; já que o animal do GV necessitou suplementação
230 analgésica às seis horas de pós-operatório, enquanto os três animais do GC receberam resgate as
231 cinco, sete e oito horas pós-cirúrgicas (Tab. 1). Salienta-se que foi necessário apenas uma
232 administração de tramadol ($4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) para cada um desses animais.

233 Em ambas as escalas de dor, foi observada diferença estatística entre os grupos C e V, em
234 tempos específicos. Quando utilizou-se a escala de Melbourne, a diferença foi constatada, as sete
235 horas de pós-operatório, $p=0,0463$ (Fig. 1A). Já, ao utilizar a EVA, foi constatada diferença entre
236 os grupos às 24 horas de pós-operatório, $p=0,0383$ (Fig. 1B). Tais diferenças evidenciaram o
237 menor quadro algico no pós-operatório dos animais submetidos ao procedimento videoassistido,
238 vindo ao encontro com outros trabalhos que reportam menor dor no pós-operatório de
239 procedimentos videocirúrgicos quando comparados à cirurgia aberta (Davidson et al., 2004;
240 Devitt et al., 2005; Mayhew e Brown, 2007).

241 Analisando os resultados obtidos pela EVA (Tab. 1), observou-se que os animais do GV,
242 retomaram aos valores basais, após 24 horas de pós-operatório, enquanto os animais do GC,
243 demoram mais tempo para tal situação, 36 horas, demonstrando a recuperação precoce dos
244 animais submetidos à OVH videoassistida, fato esse também trazido por outros autores ao
245 comparar a cirurgia convencional com a videocirurgia (Frazee et al., 1991; Graves et al., 1991;
246 Savassi-Rocha, 1994).

247 Alguns autores referem que a dor aguda pós-operatória é mais intensa das seis às 24
248 horas após o procedimento (Hansen, 1997; Mathews, 1996). No entanto, nesse estudo o pico de
249 dor pós-operatório observado com a EVA ficou bem definido tanto para o grupo C quanto para o
250 grupo V, e foi das três às 12 horas e da uma às 12 horas, respectivamente (Tab. 1). Essa condição
251 sugere que o maior estímulo algico para as técnicas testadas pode repousar às primeiras horas do
252 procedimento até 12h do pós-operatório. Contudo, tal observação não ficou bem definida quando
253 utilizou-se a escala de Melbourne (Tab. 1), podendo ser justificada pela sua menor sensibilidade
254 quando comparada a EVA (Pohl et al. 2011).

255 A dor pós-operatória e o trauma cirúrgico podem provocar a ativação neuroendócrina e
256 metabólica levando ao hipermetabolismo, aceleração de reações bioquímicas e catabolismo
257 orgânico (Bonica, 1992). O cortisol é um parâmetro preciso e consistente para avaliação da

258 Tabela 1. Médias das variáveis analisadas (escala Melbourne, EVA, glicose e cortisol) nos
 259 grupos submetidos a OVH por celiotomia (GC) e videoassistida com dois portais (GV), nos
 260 diferentes tempos de avaliação.

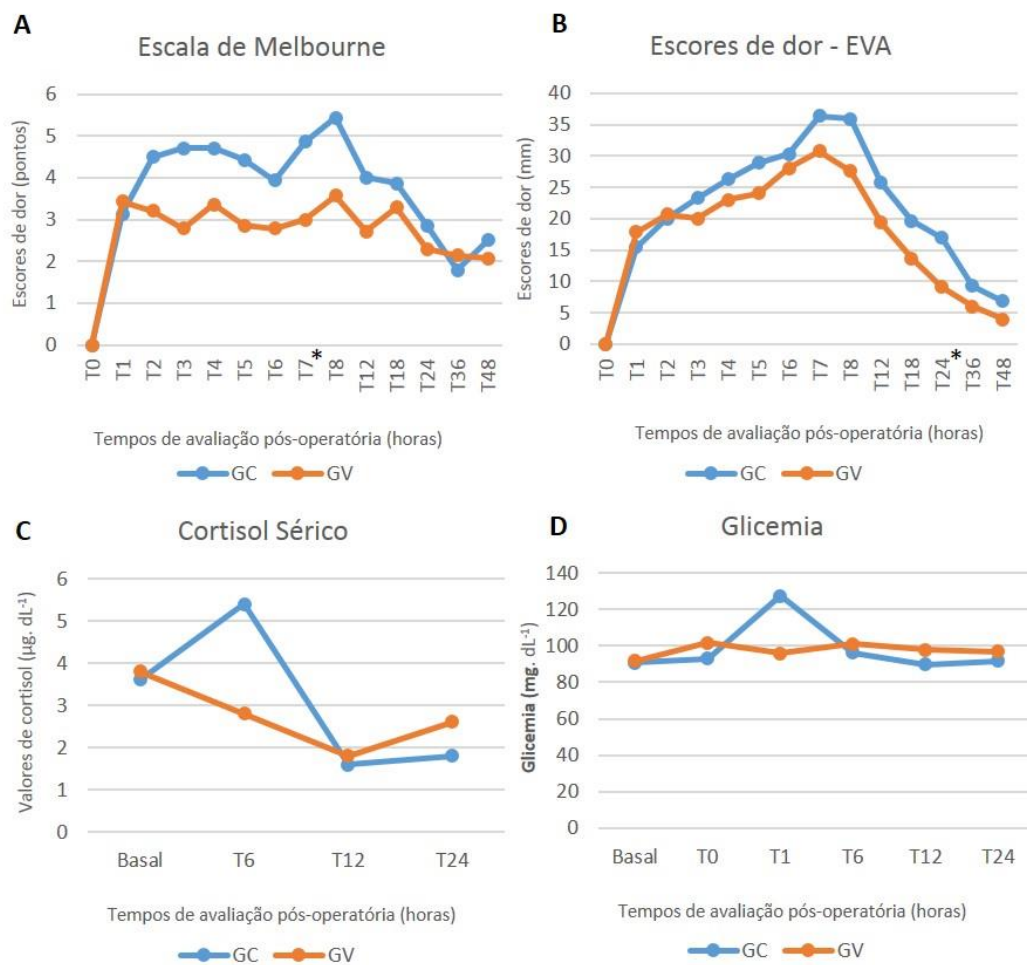
Variáveis analisadas	Melbourne		EVA		Glicose		Cortisol	
	GC	GV	GC	GV	GC	GV	GC	GV
Basal	0 Ab	0 Ab	0 Af	0 Af	90,71 Aa	91,57 Aa	3,60 Aab	3,80 Aa
T0	92,86 Aa	101,57 Aa	.	.
T1	3,14 Aab	3,43 Aa	15,47 Acde	17,93 Aabcd	127,29 Aa	95,86 Aa	.	.
T2	4,50 Aa	3,21 Aa	20,00 Abcde	20,71 Aabc
T3	4,71 Aa	2,79 Aab	23,29 Aabcd	20,07 Aabc
T4	4,71 Aa	3,36 Aa	26,33 Aabc	23,00 Aab
T5	4,43 Aa	2,86 Aab	28,93 Aabc*	24,07 Aab
T6	3,93 Aab	2,79 Aab	30,33 Aab	28,07 Aa*	96,14 Aa	101,14 Aa	5,40 Aa	2,80 Ba
T7	4,86 Aa	3,00 Ba	36,43 Aa*	30,79 Aa
T8	5,43 Aa	3,57 Aa	35,93 Aa*	27,64 Aa
T12	4,00 Aa	2,71 Aab	25,71 Aabc	19,36 Aabcd	89,71 Aa	97,71 Aa	1,60 Ab	1,80 Aa
T18	3,86 Aab	3,29 Aa	19,64 Abcde	13,71 Abcde
T24	2,86 Aab	2,29 Aab	17 Acde	9,14 Bcdef	91,71 Aa	96,71 Aa	1,80 Ab	2,60 Aa
T36	1,79 Aab	2,14 Aab	9,33 Adef	6,00 Adef
T48	2,50 Aab	2,07 Aab	6,86 Aef	3,93 Aef

261 * Momentos de resgate analgésico com tramadol (4mg.kg⁻¹, IM). O resgate foi administrado em um animal, em cada
 262 um desses tempos. Letras maiúsculas diferentes na mesma linha demonstram diferença significativa entre os
 263 tratamentos (p<0,05); Letras minúsculas diferentes na mesma coluna, demonstram diferenças entre os tempos
 264 avaliados dentro de um mesmo tratamento (p<0,05).

265 resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico, podendo indicar assim a presença da dor (Day et
 266 al., 1995; Smith et al, 1996). Essa situação justifica o pico de cortisol observado às seis horas de
 267 pós-operatório (Fig. 1C) dos animais submetidos a cirurgia aberta (GC), que diferiu
 268 estatisticamente dos tempos 12 e 24 ($p=0,0042$), assim como do GV no mesmo tempo ($p=0,05$).

269 Os procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos podem evitar ou diminuir as
 270 alterações fisiológicas e endócrino-metabólicas (Bonica, 1992), fato observado nos animais do
 271 grupo V, os quais não apresentaram diferença dos valores de glicose e cortisol entre os
 272 momentos de avaliação ao considerar as referências basais.

273 Apesar da elevação do cortisol determinar ainda aumento da gliconeogênese hepática e,
 274 consequentemente, dos níveis de glicose sanguínea (Breazile, 1987; Lamont e Tranquili, 2000) –
 275 condição observada por Stedile et al. (2009) - nesse estudo os níveis de glicose não diferiram
 276 estatisticamente entre os grupos avaliados e se comportaram de maneira semelhante ao longo dos
 277 tempos de avaliação (Fig. 1D). Isso pode estar associado ao fato do cortisol ter se apresentado
 278 dentro dos parâmetros fisiológicos para a espécie, que segundo Feldman (1996) variam de 0,5 a
 279 $6 \mu\text{g.dL}^{-1}$, não sendo suficiente para desenvolver um quadro de hiperglicemia.



280

Figura 2. A) Escores de dor obtidos a partir da Escala de Melbourne nos animais submetidos a ovari-histerectomia (OVH) por celiotomia (GC) e videoassistida (GV). *T7: Diferença estatística entre os grupos ($p=0,0463$). B) Escores de dor obtidos a partir da Escala Visual Analógica (EVA) nos animais do GC e GV. *T24: Diferença estatística entre os grupos ($p=0,0383$). C) Valores de cortisol sérico referentes ao GC e GV. D) Valores de glicose sérica referentes ao GC e GV.

281 As características da dor pós-operatória de cirurgias laparoscópicas, que conforme
282 Pasqualucci et al (1996) envolvem a dor visceral causada pela manipulação cirúrgica e neurite
283 frênica devido à compressão diafragmática pelo CO₂ e acidose do fluido peritoneal; assim como
284 as características dos mecanorreceptores existentes na musculatura lisa de todas as vísceras ocas
285 (tipo Aδ e C), responderem a estímulos mecânicos, com a tensão aplicada ao peritônio
286 (LAMONT e TRANQUILLI, 2000), justificariam o uso de fármacos com atuações
287 antiespasmódicas e analgésicas como a dipirona e escopolamina, explicando assim o controle
288 algico no pós-operatório dos animais submetidos a OVH videoassistida.

289 Apesar dos dados obtidos quanto ao resgate de três animais no GC, ao se avaliar a
290 resposta do grupo como um todo, pode-se concluir que o protocolo utilizado pode ser uma
291 alternativa para o controle da dor pós-operatória de OVH convencional, caso seja replicada a
292 técnica cirúrgica empregada, e desde que sejam previstas avaliações contínuas do paciente e
293 terapia de resgate sempre que necessário, já que três de sete animais em algum momento
294 demonstrou dor moderada. Já no GV, a analgesia foi suficiente para quase a totalidade dos
295 animais, levando a crer que ao utilizar os fármacos testados, o resgate poderá se tornar
296 necessário apenas em situações específicas ou em pacientes com menor limiar à dor. Ainda
297 assim, justifica-se o acompanhamento individualizado para que se torne possível a percepção da
298 necessidade do resgate.

299 O protocolo utilizado nesse trabalho para a OVH laparoscópica vem ao encontro com as
300 recomendações de Luz et al. (2009), que acreditam que o avanço significativo no controle da dor
301 em pequenos animais está relacionado a associação entre a descoberta e uso de novos fármacos
302 que promovam esta possibilidade e o uso de técnicas cirúrgicas menos invasivas, as quais
303 permitem a menor manipulação visceral e menor ferida de acesso.

304

305

CONCLUSÃO

306

307 Conclui-se que a associação de dipirona e escopolamina proporciona analgesia adequada
308 em cadelas submetidas a ovário-histerectomia videoassistida com dois portais. A técnica
309 laparoscópica testada propicia menor e mais curto estímulo algico que a convencional ao se
310 considerar a EVA.

311

312

AGRADECIMENTOS

313

314 Os autores agradecem a WEM Equipamentos Eletrônicos Ltda, pelo fornecimento das
 315 pinças bipolares (Lina tripol power blade), utilizadas para execução das ovário-histerectomias
 316 videocirúrgicas.

317

318

319 REFERÊNCIAS

320

321 BONICA, J.J. Pain research and therapy: history, current status and future goals. In: SHORT,
 322 C.E.; POZNACK, A.V. *Anim. Pain*. New York: Churchill Livingstone, Cap.1, p.1-29, 1992.

323

324 BREAZILE, J. Physiologic basis and consequences of distress in animals. *J. of the Am. Vet.*
 325 *Med. Assoc.*, v.191, p.1212-1215, 1987.

326

327 BRUN, M.V.; MARIANO, M.B.M; CAVAZOLLA, L.T. et al. NOTES Híbrida na Realização
 328 de Ovariosalpingohisterectomia em 12 cadelas. *Ciênc. Vet. Tróp.*, v.11, p.101-546, 2008.

329

330 DAVIDSON, E.B.; MOLL, H.D; PAYTON, M.E. et al. Comparision of Laparoscopic
 331 Ovariohysterectomy and Ovariohysterectomy in Dogs. *Vet. Surg.*, v.33, p.62-69, 2004.

332

333 DAY, T.K.; PEPPER, W.T; TOBIAS, T.A. et al. Comparison of intra-articular and epidural
 334 morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Vet. Surg.*, v.24, p.522-530, 1995.

335

336 DEVITT, C.M.; COX R.E.; HAILEY, J.J. et al. Duration, complications, stress, and pain of open
 337 ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in
 338 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.227, p.921-927, 2005.

339

340 EDWARDS, J.E.; MESEQUER, F.; FAURA, C.C. et al. Single-dose dipyron for acute
 341 postoperative pain. *Cochrane database of systematic reviews*, v.9, CD003227, 2010.

342

343 FELDMAN, E.C. Hyperadrenocorticism (cushing's syndrome). In: _____. Canine and feline
 344 endocrinology and reproduction. 2 ed. Philadelphia: W. B.Saunders, p. 187-265, 1996.

345

346 FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs.
 347 *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 214, p.651-659, 1999.

348

- 349 FRAZEE, M.D.; ROBERTS, J.W.; OKESON, G.C. et al. Open versus laparoscopic
350 cholecystectomy – A comparison of postoperative pulmonary function. *Ann. Surg.*, v.213, p.651-
351 653, 1991.
- 352
- 353 GANEM, E.M.; SALEM, I.C.F.; FUKUSHIMA, F.B. et al. Eficácia da N-butilescolamina e
354 dipirona sódica associadas ao cetoprofeno no alívio da dor pós-operatória de pacientes
355 submetidas a duas técnicas diferentes de laqueadura por laparoscopia. *Rev. Bras. Anest.*, v.55, p.
356 397-404, 2005.
- 357
- 358 GRAVES, H.A.; BALLINGER, J.F.; ANDERSON, W.D. Appraisal of laparoscopic
359 cholecystectomy. *Ann. Surg.*, v.213, p.655-664, 1991.
- 360
- 361 HANSEN, B. Trough a glass darkly: using behavior to assess pain. *Semin. Vet. Med. Surg.*
362 *(Small Animals)*, v.12, p. 61-74, 1997.
- 363
- 364 HEDLUND, C.S. Cirurgia dos Sistemas Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM, T.W. Cirurgia de
365 Pequenos Animais. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 610 – 617, 2005.
- 366
- 367 IMAGAWA, V.H.; FANTONI, D.T.; TATARUNAS, A.C. et al. The use of different doses of
368 metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet. Anaest. Analg.*, v.38, p. 385–393, 2011.
369 Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21627755>> Acesso em 04 jun 2013.
- 370
- 371 KEMAL, S.O.; SAHIN, S.; APAN, A. Comparison of tramadol, tramadol-metamizol and
372 tramadol-lornoxicam administered by intravenous PCA in management of postoperative pain.
373 *Agri*, v.19, p.24-31, 2007.
- 374
- 375 LAMONT, L.A.; TRANQUILI, W. J. Physiology of pain. *Vet. Cli. North Am.: small anim.*
376 *pract.*, v.30, p.703-728, 2000.
- 377
- 378 LEVY, M.; ZYLBER-KATZ, E.; ROSENKRANZ, B. Clinical Pharmacokinetics of dipyrone
379 and its mebolits. *Clin. Pharmac.*, v.28, p.216-233, 1995.
- 380
- 381 LUZ, M.J.; BUSTAMANTE, S.R.B.; FERREIRA, G.S. et al. Dor em videocirurgia. *Medvep –*
382 *Ver. Cien. Med. Vet.*, v.23, p. 536-540, 2009.
- 383

- 384 MALM, C.; SAVASSI-ROCHA, R.P.; GHELLER, A.V. et al. Ovariohisterectomia: estudo
385 experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina - III.
386 Estresse pela análise do cortisol plasmático. *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.*, v.57, p. 584-590, 2005.
- 387 MATHEWS, K.A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and
388 cats. *Can. Vet. J.*, v.37, p. 539-43, 1996.
- 389
- 390 MAYHEW, P.D.; BROWN, D.C. Comparison of Three Techniques for Ovarian Pedicle
391 Hemostasis During Laparoscopic-Assisted Ovariohysterectomy. *Vet. Surg.*, v.36, p.541-547,
392 2007.
- 393
- 394 MICH, P.M.; HELLYER, P.W. Métodos Objetivos e Categóricos para Avaliar a Dor e
395 Analgesia. In: GAYNOR, J.S; MUIR, W.W. Manual de Controle da Dor em Medicina
396 Veterinária. 2 ed. São Paulo: Med Vet, p.78-112, 2009.
- 397
- 398 OTERO, P.E. DOR: Avaliação e tratamento em pequenos animais. São Paulo: Interbook, p.293,
399 2005.
- 400
- 401 PASQUALUCCI, A.; ANGELIS, V.; CONTARDO, R. et al. Preemptive analgesia:
402 intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy. A randomized double blind,
403 placebo controlled study. *Anest.*, v.85, p.11-20, 1996.
- 404
- 405 POHL, V.H.; CARREGARO, A.B.; LOPES, C. et al. Correlação entre as escalas visual
406 analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em
407 cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. *Ciên. Rur.*, v.41, p.154-159, 2011.
- 408
- 409 SAVASSI-ROCHA, P.R. Colecistectomia videolaparoscópica: um novo padrão ouro? In:
410 CASTRO, L.P.; SAVASSI-ROCHA, P.R.; CUNHA-MELO, J.R. Tópicos em gastroenterologia.
411 5ed. Rio de Janeiro: Medsi, cap.26, p.465-489, 1994.
- 412
- 413 SMITH, J.D.; ALLEN, S.W.; QUANDT, J.E.; TACKET, R.L. Indicators of postoperative pain
414 in cats and correlation with clinical criteria. *Am. J. Vet. Res.*, v.57, p.1674-1678, 1996.
- 415
- 416 STEDILE, R.; BECK, C.A.C.; SCHIOCHET, F. et al. Laparoscopic versus open splenectomy in
417 dogs. *Pesq. Vet. Bras.*, v.29, p.653-660, 2009.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos e analisados nesse estudo, pode-se concluir que a associação de dipirona e escopolamina proporciona analgesia adequada em cadelas submetidas a ovário-histerectomia videoassistida com dois portais. Pode-se observar que a técnica videoassistida com dois portais testada propicia menor e mais curto estímulo algico que a convencional ao se considerar a EVA.

Apesar dos dados obtidos quanto ao resgate de três animais no GC, ao se avaliar a resposta do grupo como um todo, pode-se concluir que o protocolo utilizado pode ser uma alternativa para o controle da dor pós-operatória de OVH convencional, caso seja replicada a técnica cirúrgica empregada e desde que sejam previstas avaliações contínuas do paciente e terapia de resgate sempre que necessário.

REFERÊNCIAS

- ABBATE, R. et al. **Ciclooxigenase and lipoxigenase metabolite synthesis by polymorphonuclear neutrophils**: in vitro effect of dypirone. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, v. 41, p. 89-93, 1990.
- AGNATI, L. F. et al. **Pain, analgesia, and stress**: an integrated view. Clin. J. Pain, v. 7, suppl.1, p. 23-37, 1991.
- ANDRADE, S. F. **Analgésicos**. Manual de terapêutica veterinária. 2.ed. São Paulo: Roca, 2002, p. 77-88.
- ANDRELLA, G. Q. **Estudo comparativo entre duas escalas de dor e a aplicação em doentes**. Estudos, v. 34, p. 21-34, 2007.
- BARAKA, A. et al. **A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia**. Canadian journal of anesthesia, v. 40, p. 308-313, 1993.
- BONICA, J. J. **Pain research and therapy**: history, current status and future goals. In: SHORT, C. E.; POZNACK, A. V. Animal pain. New York: Churchill Livingstone, 1992, Cap.1, p. 1-29.
- BREAZILE, J. **Physiologic basis and consequences of distress in animals**. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 191, p. 1212-1215, 1987.
- BRUN, M. V et al. **NOTES híbrida na realização de ovariosalpingohisterectomia em 12 cadelas**. Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery, v. 2, n. 1, p. 70-71, 2009.
- BRUN, M.V. et al. **NOTES híbrida na realização de ovariosalpingohisterectomia em 12 cadelas**. Ciência Veterinária nos Trópicos, v. 11, p. 101-546, 2008.
- BRUN, M.V.; BECK, C. A. C. **Aplicações clínicas e experimentais da laparoscopia em cães – artigo de revisão**. Revista da FZVA, v. 5/6, p. 123-135, 1999.
- BRUN, M. V. et al. **Ovário-histerectomia em caninos por cirurgia laparoscópica**. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 37, p. 480-485, 2000.
- BRUN, M.V. et al. **Ovariohysterectomy in a dog by a hybrid NOTES technique**. Canadian Veterinary Surgery, v. 52, p. 637-640, 2011.

BUDSBERG, S. C. **Drogas anti-inflamatórias não-esteroidais**. In: GAYNOR, J. S; MUIR, W. W. Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária. 2 ed. São Paulo: Med Vet, 2009, p. 183-162.

CAMPO, C. et al. **Regulation of cicloxygenase activity by metamizol**. European Journal of Pharmacology, v. 378, p. 339-347, 1999.

CAMPOS, C. et al. **Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol**. Eur. J. Pharmacol, v. 378, n. 3, p. 339-347, 1999.

CARROL, G. L. **Analgesics and pain**. Veterinary Clinics of north America Small Animal Practice, v. 29, p. 701-719, 1999.

CHANDRASEKHARAN, N. V. et al. **COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression**. Proceedings of the national academy of sciences, v. 99, p. 13926-13931, 2002.

CONCANNON, W. P. **Endocrinologia reprodutiva, contracepção e terminação da gestação em cães**. In: Ettinger J.S. & Feldman C.E. (Eds). Tratado de medicina interna veterinária. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997, p. 2242-2247.

DAVIDSON, E. B. et al. **Comparision of laparoscopic ovariohysterectomy and ovariohysterectomy in dogs**. Veterinary Surgery, v. 33, p. 62-69, 2004.

DAY, T.K. et al. **Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs**. Veterinary Surgery, v. 24, p. 522-530, 1995.

DEVITT, C. M. et al. **Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs**. Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 227, p. 921-927, 2005.

DRUMMOND, J. P. **Dor Aguda: Fisiopatologia, Clínica e Terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 1-55.

ELHAKIM, M. et al. **Intraperitoneal lidocaine for postoperative pain after laparoscopy**. Acta Anaesthesiol Scand, v. 44, p. 280-284, 2000.

ETCHES, R. C. et al. **Respiratory depression and spinal opioids**. Canadian Journal of Anesthesia, v. 36, n. 2, p. 165-185, 1989.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. **Fisiopatologia e controle da dor aguda.** In: FANTONI, D.T; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. 2ed. São Paulo: Rocca, 2009, p. 521-544.

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

FREEMAN, L. J. **Minimally invasive surgery of the reproductive system.** In: FREEMAN, L. J.; HENDRICKSON, D. A. Veterinary Endosurgery. St. Louis: Mosby, 1998, p. 205-210.

GANEM, E. M. et al. **Eficácia da N-butilescolamina e dipirona sódica associadas ao cetoprofeno no alívio da dor pós-operatória de pacientes submetidas a duas técnicas diferentes de laqueadura por laparoscopia.** Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 55, p. 397-404, 2005.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Manual de controle da dor em medicina veterinária.** 2.ed. São Paulo: Med Vet, 2009.

GÓRNIAC, S. L. **Hipnoanalgésicos e neuroleptoanalgesia.** In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p.170-179.

GOZZANI, J. L. **Fisiopatologia e neurofarmacologia da dor.** In: YAMASHITA, A. M.; TAKAOKA, F.; AULER JUNIOR, J. O. C.; IWATA, N. M. Anestesiologia SAESP. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2001, p. 1151-1155.

HANSEN, B. D. **Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies.** The Institute for Laboratory Animal Research Journal, v.44, n.3, p.197-205, 2003.

HASKINS, S. C. **Use of analgesics postoperatively and in a small animal intensive care setting.** J Am Vet Med Assoc, Schaumburg, v. 191, n. 10, p. 1266-1268, 1987.

HOLTON, L. L. et al. **Comparison of three methods used for assesment of pain in dogs.** Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 212, p. 61-66, 1998.

HOWE, M. L. **Surgical methods of contraception and sterilization.** Theriogenology. v. 66, p. 500-509, 2006.

IMAGAWA, V. H. et al. **The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v. 38, p. 385-393, 2011.

KAYSER, V. et al. **Effects of the analgesic agent tramadol in normal and arthritic rats: comparison with the effects of different opioids, including tolerance and cross-tolerance to morphine.** European Journal of Pharmacology, v. 195, p. 37-45, 1991.

KEHLET, H. **Surgical stress: the role of pain and analgesia.** British Journal Anaesthesia, v. 63, p. 189- 195, 1989.

KLEMM, W. R. **Neurofisiologia da consciência.** In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O.(Org). Fisiologia dos animais domésticos. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, cap. 48, p. 814-824.

LAMONT, L. A.; TRANQUILI, W. J. **Physiology of pain.** Veterinary clinics of north america: small animal practice, v. 30, p. 703-728, 2000.

LASCELLES, B. D. X.; BUTTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. **Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen na pethidine in dogs.** Veterinary Record, v. 134, n. 8, p. 187-191, 1994.

LEE, C. R. et al. **Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states.** Drugs, v. 46, n. 2, p. 313-340, 1993.

LEVY, M.; ZYLBER-KATZ, E.; ROSENKRANZ, B. **Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites.** Clinical pharmacokinetics, v. 28, p. 216-233, 1995.

LIVINGSTON, A. **Physiological basis for pain perception in animals.** Journal Veterinary Anaesthesia, v. 21, p. 73-81, 1994.

MATHEWS, K. A. **Pain assessment and general approach to management.** Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract., v. 30, p. 729-755, 2000.

MICH, P. M.; HELLYER, P. W. **Métodos objetivos e categóricos para avaliar a dor e analgesia.** In: GAYNOR, J. S; MUIR, W. W. Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária. 2 ed. São Paulo: Med Vet, 2009, p. 78-112.

MOBERG, G. P. **Problems in defining stress and distress in animals.** J. Am. Vet. Med. Assoc., v. 191, p. 1207-1211, 1987.

OTERO, P. E. **Dor**: Avaliação e tratamento em pequenos animais. São Paulo: Interbook, 2005, p. 293.

PASQUALUCCI, A. et al. **Preemptive analgesia**: intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy. A randomized double blind, placebo controlled study. *Anesthesiology*, v. 85, p. 11-20, 1996.

POHL, V. H. et al. **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, p. 154-159, 2011.

RAFFA, R. B. et al. **Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol**. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, v. 267, p. 331-340, 1993.

SACKMAN, J. E. **Pain**: its perception and alleviation in dogs and cats. Part I. The physiology of pain. *Comp. Small Anim.*, v. 13, p. 71-75, 1991.

SAWYER, D. C. et al. **Analgesia and behavior responses of dogs given oxymorphone-acepromazine and meperidineacepromazine after methoxyflurane and halotane anesthesia**. *American journal of veterinary research*, v. 53, n. 8, p. 1361-1368, 1992.

SCHIOCHET, F. et al. **Ovário-histerectomia em felinos hípidos**: estudo comparativo de três métodos de hemostasia. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 61, p. 369-377, 2009.

SEAGER, S. W. J. **Reproductive Laparoscopy**. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 20, p. 1369-1375, 1990.

SIEGL, V. H. et al. **Laparoskopische ovariohysterektomie bei einem hund**. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift*, v. 81, p. 149-152, 1994.

SILVA, M. A. M. et al. **Ovário-histerectomia vídeo-assistida com único portal em cadelas**: estudo retrospectivo de 20 casos. *Ciência Rural*, v. 41, p. 294-300, 2011.

SILVA, M. A. M. et al. **Pure-transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) ovariohysterectomy in bitches**: a preliminary feasibility study. *Ciencia Rural*, v. 42, p. 1237-1242, 2012.

SMITH, J. D. et al. **Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria**. *American Journal Veterinary Research*, v. 57, p. 1674-1678, 1996.

SPINOSA, H. S. et al. **Antiinflamatórios não-esteroidais**. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIARK, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 225-238.

STONE, E. A. **Sistema reprodutivo**: ovário e útero. In: *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*, 3ª edição. Editor: D Slatter. Editora Manole, 2007, p. 1487-1502.

The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *The Journal of the American Medical Association*, v. 256, p.1749-1757, 1986.

VICKERS, M. D. et al. **Tramadol**: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*, v. 47, p. 291- 296, 1992.