

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

Luciana Gonçalves Teixeira

**AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA E ASPECTOS
TOXICOLÓGICOS DO USO DE DIPIRONA E TRAMADOL EM GATAS**

Dissertação de Mestrado

**Santa Maria, RS
2018**

Luciana Gonçalves Teixeira

**AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA E ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DO
USO DE DIPIRONA E TRAMADOL EM GATAS**

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

Orientador: Prof. Dr. André Vasconcelos Soares

Santa Maria, RS
2018

Teixeira, Luciana Gonçalves
AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA E ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
DO USO DE DÍPIRONA E TRAMADOL EM GATAS / Luciana
Gonçalves Teixeira.- 2018.
43 p.; 30 cm

Orientador: André Vasconcelos Soares
Coorientador: Maurício Veloso Brun
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós
Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2018

1. Oxidação de eritrócitos 2. Efeitos hematológicos 3.
Tramadol 4. Dipirona 5. Gatos I. Soares, André
Vasconcelos II. Brun, Maurício Veloso III. Título.

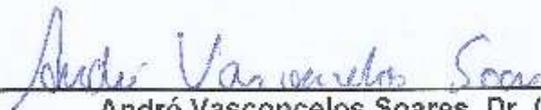
Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo
autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca
Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Luciana Gonçalves Teixeira

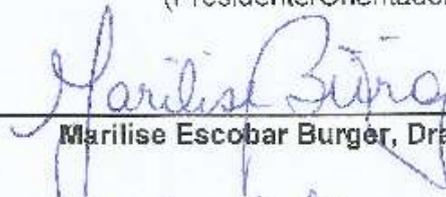
**AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA E ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
DO USO DE DIPIRONA E TRAMADOL EM GATAS**

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

Aprovada em 23 de fevereiro de 2018:



André Vasconcelos Soares, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Marilise Escobar Burger, Dra. (UFSM)



Marília Teresa de Oliveira, Dra. (UNIPAMPA)

Santa Maria, RS
2018

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho foi feito a 64 mãos e 132 patas. A todos que participaram dele, direta ou diretamente, meu muito obrigada!

Ao André Vasconcelos Soares, por me orientar (e desorientar muitas vezes) e ter comprado minhas ideias, me ensinado um tanto de coisas e me feito crescer nesses dois anos.

À Letícia e à Paula que foram irmãs nesses últimos dois e um anos, respectivamente, com quem eu sempre pude contar incondicionalmente. Vou sentir muita falta de trabalhar, rir e brigar com vocês e serei sempre grata por nossa amizade.

Aos estagiários Bárbara, Clarissa, Jessica, Fillipi, Pery, Thaís, Luiza, Raquel e Eduarda pelas madrugadas e finais de semana que se dedicaram a me ajudar, além da amizade. O trabalho de vocês foi essencial e vocês em si tornaram-no muito mais agradável.

À professora Cinthia Melazzo por ajudar a pensar e introduzir dois personagens essenciais a esta obra: Juliana e Guilherme. Foi ótimo conhecer e trabalhar com vocês!

Aos professores Maurício e Daniel por também terem me orientado e me recebido tão bem neste PPG.

A todos os incríveis colegas e amigos que fiz nesse mestrado. Gabriela, Marcella, Vanessa Zanchi e Milech, Michelli, Álvaro, Hellen, João Pedro, Gavioli, Dênis, Marcelo, Graciane, Angel, Juninho, Stephanie, Bernardo, muito obrigada por estarem sempre presentes, me ajudarem na adaptação à cidade, à universidade, por fazerem chimarrão para mim todos os dias, me fornecerem alimento quando eu não podia sair e me garantir alegria sempre. Graças a vocês e mais alguns cujos nomes certamente esqueci, fui muito feliz durante esses dois anos e me alegra saber que soube disso cada minuto.

Aos professores Mauricio e Daniel por também terem me orientado e me recebido tão bem neste PPG.

Às 28 gatinhas que com muita paciência (embora às vezes nem tanto) permitiram que esse trabalho fosse realizado. Cada uma com sua personalidade ímpar fizeram todo o trabalho e o cansaço desvanecerem com seus miados e pedidos incessantes de carinho.

RESUMO

AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA E ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DO USO DE DIPIRONA E TRAMADOL EM GATAS

AUTORA: Luciana Gonçalves Teixeira
ORIENTADOR: André Vasconcelos Soares

A dipirona é um fármaco analgésico não-opioide bastante utilizado na clínica de felinos. Contudo, as doses recomendadas para esta espécie são variáveis, acreditando-se que possa causar efeitos adversos. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do uso de dipirona e tramadol durante 5 dias consecutivos sobre a dor pós-operatória, os parâmetros hematológicos, bioquímicos e marcadores do status oxidativos sobre os eritrócitos. Foram utilizadas 28 gatas adultas, sem raça definida consideradas saudáveis. Após 3 dias de adaptação, as gatas foram submetidas à ovariectomia eletiva por celiotomia e alocadas aleatoriamente em 4 grupos de 7 animais cada, de acordo com o tratamento pós-operatório administrado por 5 dias: Controle (1 ml via IV, 8/8h), DIP1 (dipirona IV, 24h), DIP2 (dipirona IV, 12/12h) e DIP3 (dipirona IV, 8/8h). Tramadol (2 mg/kg 8/8h) também foi administrado a todos os animais. A dor pós-operatória foi avaliada utilizando as escalas Visual Analógica (EVA), multidimensional da UNESP para dor em gatos (EUNESP) e Composta de Glasgow para dor em gatos (EGLASGOW) no terceiro dia de adaptação (basal) e 3, 6, 12, 24, 36 e 48 horas após a extubação. Sangue venoso foi coletado diariamente por 5 dias, e no 10º dia após a cirurgia, para a determinação do percentual de corpúsculos de Heinz (CH) e hemograma completo. Creatinina séria (C), ureia (U), aspartato aminotransferase (AST), albumina foram avaliados antes da cirurgia e 5 e 10 dias após; a atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), mieloperoxidase (MPO) e a peroxidação lipídica foram avaliados antes da cirurgia, no 5º e 10º dias após o procedimento. Os parâmetros de estresse oxidativo também foram mensurados no 3º dia após a cirurgia. O grupo controle apresentou escores de dor superiores ao grupo DIP3 pela EUNESP, e superiores a DIP2 e DIP3 pela EVA 3 horas após a cirurgia. Resgate analgésico foi realizado 3 horas após a cirurgia no grupo controle e DIP1 e às 6 horas após a cirurgia em animais de DIP2, respectivamente. A atividade de SOD, CAT e MPO foi similar entre os grupos, exceto no 5º dia, quando MPO foi significativamente mais ativa em DIP2 do que DIP3. A lipoperoxidação foi semelhante entre os tratamentos e o grupo controle. A concentração de plaquetas, leucócitos, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média permaneceram constantes ao longo de todo o período de estudo e similares entre os grupos nos tempos avaliados. Apesar de o percentual de corpúsculos de Heinz não ter sido alterado ao longo do tempo em cada grupo, DIP1 apresentou percentual de CH significativamente maior do que o controle e menor do que DIP2 e DIP3 no 10º dia. A concentração de C, U, AST e albumina foi semelhante entre os grupos e os tempos avaliados. Os resultados obtidos neste trabalho sugerem que a administração de dipirona é bem tolerada em gatas na dose de 25 mg/kg mesmo quando utilizada juntamente com tramadol e permitem concluir que seu uso foi seguro em gatas saudáveis submetidas à ovariectomia eletiva, mesmo quando administrada a cada 8 horas.

Palavras-chave: Gatos. Dipirona. Tramadol. Efeitos hematológicos. Oxidação de eritrócitos.

ABSTRACT

EVALUATION OF POSTOPERATIVE PAIN AND TOXICOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF DIPYRONE AND TRAMADOL IN CATS

AUTHOR: Luciana Gonçalves Teixeira

ADVISER: André Vasconcelos Soares

Metamizole is a non-opioid analgesic drug widely used in feline medicine. However, the recommended doses for this species are variable as this drug is believed to cause adverse effects. The aim of this study was to evaluate the effects of metamizole and tramadol used for five consecutive days on postoperative pain, hematological and biochemical parameters, and oxidative status markers on erythrocytes. Twenty-eight adult female cats were considered healthy were enrolled in the study. After 3 days of adaptation, cats were submitted to elective ovariohysterectomy by celiotomy and randomly allocated to 4 groups of 7 animals each, according to the postoperative treatment administered for 5 days: Control (1 ml IV, 8/ 8h), DIP1 (metamizole IV, 24h), DIP2 (metamizole IV, 12/ 12h) and DIP3 (metamizole IV, 8/ 8h). All animals also received tramadol (2 mg/kg 8/8h). Postoperative pain was evaluated using the Visual Analogue (EVA), multidimensional UNESP (EUNESP) and Glasgow Composite pain scales for cats (EGLASGOW) on the third day of adaptation (baseline) and 3, 6, 12, 24, 36 and 48 hours after extubation. Venous blood was collected daily for 5 days, and on the 10th day after surgery, to determine the percentage of Heinz body (HB) and complete blood count. Serum creatinine (C), urea (U), aspartate aminotransferase (AST) and albumin were evaluated pre-surgery and on 5th and 10th days after the procedure; superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), myeloperoxidase (MPO) and lipoperoxidation were evaluated before surgery and on the 3rd, 5th, and 10th, days after the procedure. Stress oxidative parameters were also assessed on 3rd day after surgery. Control group presented higher pain scores than the DIP3 by EUNESP, and higher than DIP2 and DIP3 by EVA 3 hours after surgery. Rescue analgesia was performed at 3 hours postoperative in control and DIP1 groups and at 6 hours after surgery in one animal in DIP2. The activity of SOD, CAT and MPO was similar between groups, except on day 5, when MPO was significantly more active in DIP2 than DIP3. Lipoperoxidation was similar among the treatments and the control group. The concentration of platelets, leukocytes, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin concentration remained constant throughout the study period and similar among the groups at the times evaluated. Although the percentage of Heinz bodies had not been altered over time in each group, DIP1 presented a percentage of HB significantly higher than the control and lower than DIP2 and DIP3 on the 10th day. C, U, AST and albumin were similar among groups and times evaluated. The results obtained in this work suggest that the administration of metamizole is well tolerated in cats at the dose of 25 mg/ kg even when used in combination with tramadol, allowing to conclude that its use was safe in healthy cats submitted to elective surgery, even when administered every 8 hours.

Key words: Cats. Metamizole Tramadol. Hematological effects. Erythrocyte oxidation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Médias \pm DP dos escores de dor de cada grupo de acordo com a escala utilizada, Escala Multidimensional de Dor Aguda para Gatos da UNESP ou Escala Visual Analógica. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 2 – Médias \pm DP dos escores de dor de cada grupo de acordo com a Escala de dor Composta de Glasgow. Nenhuma diferença entre os grupos ou entre os tempos foi observada. **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos, de tempos anestésico e cirúrgico dos animais dos diferentes grupos	30
Tabela 2 – Valores das médias dos grupos para SOD, CAT e MPO	30
Tabela 3 – Valores das médias dos grupos para Corpúsculos de Heinz e hematócrito	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	Aminoantipirina
ANOVA	Análise de Variância
AST	Aspartato transaminase
C	Creatinina
CAT	Catalase
CH	Corpúsculos de Heinz
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EGLASGOW	Escala composta de Glasgow adaptada para felinos
EUNESP	Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos
EVA	Escala visual analógica
Ht	Hematócrito
IV	Intravenoso
MDA	Malondialdeído
MPO	Mieloperoxidase
OVH	Ovariohisterectomia
SOD	Superóxido dismutase
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Substância reativa ao ácido tiobarbitúrico
U	Ureia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 DAPIRONA	12
1.2 TRAMADOL	13
1.3 ERITRÓCITOS DOS FELINOS	14
1.4 DOR E RESPOSTA AO ESTRESSE	15
ARTIGO	19
ABSTRACT	20
RESUMO	20
INTRODUÇÃO	21
MATERIAL E MÉTODOS	22
RESULTADOS	23
DISCUSSÃO	24
CONCLUSÕES	26
REFERÊNCIAS	26
LEGENDAS DAS FIGURAS	28
2 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXO A — ESCALA MULTIDIMENSIONAL DA UNESP-BOTUCATU PARA AVALIAÇÃO DE DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM GATOS (EUNESP)	42
ANEXO B — ESCALA COMPOSTA DE GLASGOW ADAPTADA PARA FELINOS (EGLASGOW)	44
ANEXO C — MODELO DE ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) UTILIZADA	46

1 INTRODUÇÃO

A preocupação dos médicos veterinários com o controle da dor em pequenos animais é crescente. Este interesse tem aumentado o número de trabalhos de pesquisa envolvendo a dor nos animais de companhia, sobretudo em cães, envolvendo tanto opioides como anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

1.1 DIPIRONA

A dipirona é uma medicação analgésica não-opioide, independente dos AINES, cujo efeito é atribuído à inibição das isoenzimas COX-1 e 2, inibição central e periférica da síntese de PGE₂, além da ativação dos sistemas opioide e canabinoide (NIKOLOVA et al., 2012; CRUNFLI et al., 2015). Após administração, a dipirona é hidrolisada a 4 metil-amino-antipirina (MMA) e, convertida a outros metabólitos, como 4-formil-amina-antipirina (FAA) e 4-amino-antipirina (AA), a partir de processo enzimático envolvendo o sistema citocromo P-450, incluindo, portanto, metabolização hepática. Ainda, posterior formação de metabólitos glicuronídeos já foi identificada, reforçando a glicuronidação como parte do processo de metabolização deste fármaco. A excreção é renal (FANTONI, DENISE T.; GAROFALO, 2012).

Ainda que amplamente utilizada em cães e gatos, sugere-se cautela ou até mesmo a não utilização desta medicação na última espécie, uma vez que faltam estudos acerca da toxicidade da dipirona em gatos. Por essa razão, autores recomendam a utilização de, no máximo, 25 mg/kg aplicados até 2 vezes ao dia (GAYNOR; MUIR, 2014). Da mesma forma, não há estudos que avaliem a eficácia analgésica deste fármaco em gatos. O uso de dipirona em felinos é, portanto, mais empírico, promovendo dúvidas nos médicos veterinários quanto à segurança e à eficácia de seu uso nesta espécie.

De acordo com questionário virtual respondido por 288 médicos veterinários realizado por este grupo de pesquisa em outubro de 2017 (dados não publicados) sobre o uso da dipirona para a analgesia em felinos, 81,9% dos entrevistados afirmaram utilizar este fármaco com esse fim. A dose de 25 mg/kg é utilizada por 61,5% dos veterinários, porém, apenas 10,1% deles, utilizam-na em intervalos de 8 horas. A administração a cada 12 horas é a mais frequente e o período de administração mais utilizado é de 1 a 3 dias (64,6%). Poucos efeitos adversos foram

observados pelos entrevistados, sendo os mais prevalentes sialorreia (59%) e náusea ou vômito (5%), possivelmente associados à administração oral. Alteração de enzimas hepáticas, diarreia, hipotensão foram relacionados ao uso da dipirona por menos de 0,02% dos entrevistados.

Acredita-se que a dipirona, necessite de conjugação com glicuronídeos previamente à excreção renal. Uma vez que gatos expressam apenas duas isoformas da enzima uridina difosfato glucuronosiltransferase, principal catalisadora da glicuronidação (COURT, 2013), espera-se um aumento no tempo de excreção e uma potencial exposição dos eritrócitos desses animais à ação de metabólitos capazes de induzir a lesões oxidativas nessas células (ANDRESS; DAY; DAY, 1995). Dessa maneira, haveria risco de maiores efeitos adversos com a administração de dipirona em gatos do que em cães. Além disso, um fator importante para o desencadeamento dessas lesões é a peculiaridade de os eritrócitos dos felinos apresentarem 8 sulfidrilas (6 a mais do que os demais mamíferos), o que torna suas células mais instáveis e suscetíveis à oxidação. A desnaturação proteica da membrana celular dos eritrócitos decorrente deste processo é evidenciada pela formação de corpúsculos de Heinz e subsequente hemólise (HARVEY et al., 2008). Doses elevadas de dipirona estão relacionadas à hepatotoxicidade. Em cães e ratos foi demonstrado que uma única administração de dipirona em dose superior a 450 mg/kg causou diminuição aguda do hematócrito, leucócitos e aumento do percentual de corpúsculos de Heinz, além, de ocasionar aumento da fosfatase alcalina, bilirrubina e ureia 4 semanas após o tratamento (KRAMER, 1980).

Em humanos, o impacto da administração de dipirona nos processos oxidativos dos eritrócitos tem sido demonstrado com sucesso, através do aumento da atividade da enzima catalase ou da inibição da peroxidação lipídica de membrana, promovendo, assim, a estabilização da membrana celular (MILCZAK et al., 2016; ORHAN; SAHIN, 2001) e demonstrando que a dipirona tem, de fato, efeitos antioxidantes.

Embora a ocorrência de agranulocitose, anemia hemolítica e aplásica em decorrência da utilização de dipirona já tenham sido descritos em raríssimos casos em seres humanos (NIKOLOVA et al., 2013), nenhum efeito adverso ou analgésico foi demonstrado em gatos.

1.2 TRAMADOL

O tramadol é um derivado opioide que promove analgesia pela interação com receptores opioides e pela ativação de vias inibitórias descendentes (PYPENDOP; ILKIW, 2007) através da ação de seu principal metabólito, o O-desmetil-tramadol ou M1. Ainda, atua inibindo a receptação neuronal de adrenalina e aumentando a liberação de serotonina. Em medicina veterinária, este fármaco é bastante utilizado na promoção da analgesia pós-operatória, combinado ou não a outros medicamentos, como AINES.

A metabolização do tramadol a M1 também é dependente de glicuronidação e desmetilação, que ocorre em diferentes taxas nas variadas espécies, sendo a felina a espécie que apresenta a menor taxa de metabolização (VAN BEUSEKOM; FINK-GREMMELS; SCHRICKX, 2014). Tal fato é evidenciado por estudos que demonstraram a menor atividade das isozimas do citocromo P450 de gatos em relação a outras espécies e a incapacidade dos felinos em metabolizar adequadamente alguns fármacos, como a morfina (VAN BEUSEKOM; FINK-GREMMELS; SCHRICKX, 2014). De acordo com CAGNARDI et al., (2011), gatos apresentam maior razão M1: tramadol do que cães (1 *versus* 0,3 para gatos e cães, respectivamente) devido a uma eliminação mais lenta deste metabólito. Recentemente, foi demonstrado, ainda, que em ratos, doses analgésicas agudas têm potencial hepatotóxico, confirmado por elevação da alanina aminotransferase acompanhada de vacuolização e degeneração de hepatócitos após administração (BARBOSA et al., 2017). Dessa maneira, averiguar os efeitos da combinação desses dois fármacos em felinos se torna bastante relevante.

1.3 ERITRÓCITOS DOS FELINOS

Os eritrócitos são células altamente suscetíveis ao dano oxidativo devido a sua alta concentração de ácidos graxos poliinsaturados, hemoglobina e oxigênio (FIBACH; RACHMILEWITZ, 2008). As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ER) afetam a membrana plasmática dos eritrócitos, causando anormalidades como a oxidação das tióis-proteínas e peroxidação lipídica. Como proteção contra os efeitos do estresse oxidativo, os eritrócitos possuem um sistema enzimático antioxidante composto pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), que neutralizam as espécies reativas em espécies menos reativas (MANDELKER, 2008).

SOD e CAT são antioxidantes enzimáticos que bloqueiam a atividade dos radicais livres. A SOD destrói o radical livre superóxido ($O_2^{\cdot-}$) ao convertê-lo em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é convertido em água pela reação com a CAT (MANDELKER, 2008). Espera-se que a atividade dessas enzimas aumente com a produção de ERO, sendo reduzida conforme neutraliza os ER, como já foi demonstrado em procedimentos cirúrgicos (BRAZ et al., 2013; SZCZUBIAL et al., 2015) e com o uso de diferentes fármacos como AINES, paracetamol e ácido acetilsalicílico (SAHIN, 2001; MANSOUR; MOSSA, 2009; MOSSA; HEIKAL; MOHAFRASH, 2014; ORHAN; YILMAZ et al., 2014). Por outro lado, uma imediata diminuição das enzimas frente ao insulto oxidativo também pode ser identificado com a ocorrência de carbonilação proteica e dependendo do grau de comprometimento oxidativo.

Os lipídeos são essenciais para a manutenção da morfologia dos eritrócitos, de modo que o ataque dos radicais livres promove a alteração na forma e na integridade da membrana, comprometendo a função dessas células, além da formação de produtos indesejados, como o malondialdeído (MDA). O MDA é uma substância reativa ao ácido tiobarbitúrico formado como um subproduto da peroxidação lipídica e sua produção está relacionada à magnitude do estresse oxidativo, sendo, portanto, um marcador da lipoperoxidação (MANDELKER, 2008).

1.4 DOR E RESPOSTA AO ESTRESSE

A incapacidade dos animais de auto relatar seus sintomas torna a identificação da dor nesses indivíduos um desafio. No entanto, o reconhecimento da dor é fundamental, uma vez que ela contribui para a intensidade da resposta ao estresse e pode aumentar o risco de complicações (HANSEN, 2008). A dor e a consequente resposta ao estresse causado por ela podem modificar a resposta imune a ponto de produzir, até mesmo, imunossupressão e a dor não tratada pode evoluir para hiperalgesia e alodinia (HANSEN, 2008). A lesão cirúrgica ativa a inflamação, promove coagulação e estimula o sistema imune; as fibras C são ativadas e secretam citocinas pró-inflamatórias e sinalizam a lesão para neutrófilos, macrófagos e proteínas de fase aguda (CHAPMAN; TUCKETT; SONG, 2008).

Os neutrófilos ativados, entre outras células, expressam mieloperoxidase (MPO), uma proteína heme existente nos grânulos azurofílicos destas células que

converte peróxido de hidrogênio em um oxidante capaz de iniciar a lipoperoxidação nos locais de inflamação (ZHANG et al., 2002). Por essa razão, a MPO é considerada um ótimo marcador para a ativação de neutrófilos, sendo bem correlacionada com outros marcadores inflamatórios, como a IL-6 (FAITH et al., 2008).

Os efeitos analgésicos do tramadol em gatos já foi demonstrado satisfatoriamente por PYPENDOP; SIAO; ILKIW, (2009), utilizando 4 mg/kg a cada 6 horas, enquanto que a dose de 1 mg/kg administrada via subcutânea não teve efeito sobre o limiar nociceptivo mecânico ou térmico (STEAGALL et al., 2008). BRONDANI et al., (2009) demonstraram que os escores de dor de gatas, após ovariectomia, foram menores naquelas que receberam tramadol (2 mg/kg 8/8h) combinado ao AINE vedaprofeno do que nas que receberam tramadol isoladamente. O efeito analgésico da dipirona em gatos, por outro lado, ainda não foi avaliado, de acordo com as bases de dados consultadas. Em cães, contudo, seu efeito antálgico já foi comprovado (FLÔR et al., 2013; IMAGAWA et al., 2011; KALCHOFNER GUERRERO et al., 2015; SCHÜTTER; TÜNSMEYER; KÄSTNER, 2016; TEIXEIRA et al., 2013) em diferentes situações, utilizando escalas de dor, tendo-se demonstrado a diminuição do uso de opioides com a administração perioperatória de dipirona tanto em cães quanto em seres humanos (Imagawa et al. 2011, Uzun et al. 2010)

Para gatos, duas escalas de avaliação de dor estão devidamente validadas: Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos (EUNESP) e Escala Composta de Glasgow adaptada para felinos (EGLASGOW). Ambas as escalas avaliam fatores comportamentais (grau de atividade, resposta à palpação, postura, entre outros) e a EUNESP combina-os com parâmetros fisiológicos (pressão arterial).

Sistemas que incluem a avaliação do comportamento e a interação com o animal são considerados mais confiáveis do que sistemas mais simples, como a Escala Visual Analógica (EVA) (ROBERTSON, 2008). A EVA é um sistema subjetivo de avaliação que compreende uma linha de 100 mm de comprimento sobre a qual o avaliador marca a pontuação que descreve a dor observada, de modo que 0 mm significa ausência de dor e 100 mm, a máxima dor possível (GAYNOR; MUIR, 2014).

A EUNESP, criada e validada em gatas submetidas à ovariectomia eletiva, permite o máximo de 30 pontos, considerado dor máxima, e a classificação do paciente como tendo dor leve (0 – 8 pontos), dor moderada (9 – 21 pontos) e dor intensa (22 – 30 pontos). Pontuações acima de 8 indicam necessidade de analgesia

de resgate (BRONDANI et al., 2013). Já a EGLASGOW, produzida e validada em gatos submetidos a diferentes tipos de cirurgia e situações clínicas, soma um máximo de 20 pontos (maior dor possível) e indica a complementação analgésica quando o animal atingir 5 pontos (5/20) (REID et al., 2017).

Para a avaliação da dor ser bem-sucedida, conhecer o comportamento normal do animal é essencial e, por essa razão, um período de adaptação prévio a avaliação de dor é importante. Está demonstrado que, para felinos, os sinais mais evidentes de estresse ocorre 24 horas após a troca de ambiente e confinamento, estabilizando a partir do quarto dia (ELLIS et al., 2017). O estresse agudo induzido pela mudança da rotina, ambiente e de pessoas provoca aumento de marcadores fisiológicos como glicose, cortisol e norepinefrina mesmo quando mudanças comportamentais características de estresse, como buscar esconderijo ou diminuir a atividade exploratória, não são evidentes (IKI et al., 2011). O estresse da adaptação pode ser agravado pela manipulação excessiva dos gatos, como por exemplo, sucessivas coletas de sangue (REYNOLDS et al., 2007) ou contenção intensa. RAND et al. (2002) demonstraram que a concentração de glicose se correlacionou positivamente com o comportamento de fuga desencadeado pela contenção, manipulação necessária à realização de procedimentos nos animais, sem, contudo, se relacionar com a concentração de cortisol. A mensuração da glicose, portanto, parece ser importante para avaliar a forma da contenção e, talvez, a influência da manipulação e do confinamento no grau de estresse dos animais.

Não há estudos sobre a farmacocinética e farmacodinâmica da dipirona em gatos. Contudo, baseadas nos estudos em cães e humanos (VOLZ & KELLNER 1980; JASIECKA et al. 2014), as evidências apontam para uma duração de efeito de, no máximo, 8 horas, o que justifica as frequências de administração testadas nesse estudo. Já em relação ao tramadol, em gatos, os estudos apontam para uma meia vida terminal aproximada de 1,9 e 3,6 horas para tramadol e O-desmetil-tramadol, respectivamente, de modo que a concentração sérica de tramadol diminui mais rapidamente do que a de M1 após administração (CAGNARDI et al., 2011; PYPENDOP; ILKIW, 2007). Tais dados indicam que as posologias atualmente indicadas e utilizadas para ambas as drogas merecem reavaliação.

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos da combinação de dipirona na dose de 25 mg/kg administrada uma, duas e três vezes ao dia durante cinco dias e tramadol (2 mg/kg 8/8h) sobre a dor pós-operatória e sobre alguns

parâmetros hematológicos, função hepática e renal e marcadores do status oxidativo sobre os eritrócitos.

ARTIGO

TRABALHO A SER SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO
Periódico: Pesquisa Veterinária Brasileira
(ISSN: 1678-5150)

**AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA E ASPECTOS
TOXICOLÓGICOS DO USO DE DAPIRONA E TRAMADOL EM GATAS**

Avaliação da dor pós-operatória e aspectos toxicológicos do uso de dipirona e tramadol em gatas¹

Luciana Gonçalves Teixeira^{2*} e André Vasconcelos Soares²

ABSTRACT.- Teixeira, L.G. & Vasconcelos, A.S. [Evaluation of postoperative pain and toxicological aspects of the use of dipyrone and tramadol in cats] Avaliação da dor pós-operatória e aspectos toxicológicos do uso de dipirona e tramadol em gatas. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. 2Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima, 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: lucianateixeira@gmail.com.

Metamizole is a non-opioid analgesic drug widely used in feline medicine. However, the recommended doses for this species are variable as this drug is believed to cause adverse effects. The aim of this study was to evaluate the effects of metamizole and tramadol used for five consecutive days on postoperative pain, hematological and biochemical parameters, and oxidative status markers on erythrocytes. Twenty-eight adult female cats were considered healthy were enrolled in the study. After 3 days of adaptation, cats were submitted to elective ovariohysterectomy by celiotomy and randomly allocated to 4 groups of 7 animals each, according to the postoperative treatment administered for 5 days: Control (1 ml IV, 8/ 8h), DIP1 (metamizole IV, 24h), DIP2 (metamizole IV, 12/ 12h) and DIP3 (metamizole IV, 8/ 8h). All animals also received tramadol (2 mg/kg 8/8h). Postoperative pain was evaluated using the Visual Analogue (EVA), multidimensional UNESP (EUNESP) and Glasgow Composite pain scales for cats (EGLASGOW) on the third day of adaptation (baseline) and 3, 6, 12, 24, 36 and 48 hours after extubation. Venous blood was collected daily for 5 days, and on the 10th day after surgery, to determine the percentage of Heinz body (HB) and complete blood count. Serum creatinine (C), urea (U), aspartate aminotransferase (AST) and albumin were evaluated pre-surgery and on 5th and 10th days after the procedure; superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), myeloperoxidase (MPO) and lipoperoxidation were evaluated before surgery and on the 3rd, 5th, and 10th, days after the procedure. Stress oxidative parameters were also assessed on 3rd day after surgery. Control group presented higher pain scores than the DIP3 by EUNESP, and higher than DIP2 and DIP3 by EVA 3 hours after surgery. Rescue analgesia was performed at 3 hours postoperative in control and DIP1 groups and at 6 hours after surgery in one animal in DIP2. The activity of SOD, CAT and MPO was similar between groups, except on day 5, when MPO was significantly more active in DIP2 than DIP3. Lipoperoxidation was similar among the treatments and the control group. The concentration of platelets, leukocytes, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin concentration remained constant throughout the study period and similar among the groups at the times evaluated. Although the percentage of Heinz bodies had not been altered over time in each group, DIP1 presented a percentage of HB significantly higher than the control and lower than DIP2 and DIP3 on the 10th day. C, U, AST and albumin were similar among groups and times evaluated. The results obtained in this work suggest that the administration of metamizole is well tolerated in cats at the dose of 25 mg/ kg even when used in combination with tramadol, allowing to conclude that its use was safe in healthy cats submitted to elective surgery, even when administered every 8 hours.

INDEX TERMS: Cats, feline, metamizole, tramadol, hematological effects, erythrocyte oxidation

¹Recebido em

Aceito para publicação em

²Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima, 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil. *Autor para correspondência: lucianateixeira@gmail.com.

RESUMO.- A dipirona é um fármaco analgésico não-opioide bastante utilizado na clínica de felinos. Contudo, as doses recomendadas para esta espécie são variáveis, acreditando-se que possa causar efeitos adversos. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do uso de dipirona e tramadol durante 5 dias consecutivos sobre a dor pós-operatória, os parâmetros hematológicos, bioquímicos e

marcadores do status oxidativos sobre os eritrócitos. Foram utilizadas 28 gatas adultas, sem raça definida consideradas saudáveis. Após 3 dias de adaptação, as gatas foram submetidas à ovariectomia eletiva por celiotomia e alocadas aleatoriamente em 4 grupos de 7 animais cada, de acordo com o tratamento pós-operatório administrado por 5 dias: Controle (1 ml via IV, 8/8h), DIP1 (dipirona IV, 24h), DIP2 (dipirona IV, 12/12h) e DIP3 (dipirona IV, 8/8h). Tramadol (2 mg/kg 8/8h) também foi administrado a todos os animais. A dor pós-operatória foi avaliada utilizando as escalas Visual Analógica (EVA), multidimensional da UNESP para dor em gatos (EUNESP) e Composta de Glasgow para dor em gatos (EGLASGOW) no terceiro dia de adaptação (basal) e 3, 6, 12, 24, 36 e 48 horas após a extubação. Sangue venoso foi coletado diariamente por 5 dias, e no 10º dia após a cirurgia, para a determinação do percentual de corpúsculos de Heinz (CH) e hemograma completo. Creatinina séria (C), ureia (U), aspartato aminotransferase (AST), albumina foram avaliados antes da cirurgia e 5 e 10 dias após; a atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), mieloperoxidase (MPO) e a peroxidação lipídica foram avaliados antes da cirurgia, no 5º e 10º dias após o procedimento. Os parâmetros de estresse oxidativo também foram mensurados no 3º dia após a cirurgia. O grupo controle apresentou escores de dor superiores ao grupo DIP3 pela EUNESP, e superiores a DIP2 e DIP3 pela EVA 3 horas após a cirurgia. Resgate analgésico foi realizado 3 horas após a cirurgia no grupo controle e DIP1 e às 6 horas após a cirurgia em animais de DIP2, respectivamente. A atividade de SOD, CAT e MPO foi similar entre os grupos, exceto no 5º dia, quando MPO foi significativamente mais ativa em DIP2 do que DIP3. A lipoperoxidação foi semelhante entre os tratamentos e o grupo controle. A concentração de plaquetas, leucócitos, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média permaneceram constantes ao longo de todo o período de estudo e similares entre os grupos nos tempos avaliados. Apesar de o percentual de corpúsculos de Heinz não ter sido alterado ao longo do tempo em cada grupo, DIP1 apresentou percentual de CH significativamente maior do que o controle e menor do que DIP2 e DIP3 no 10º dia. A concentração de C, U, AST e albumina foi semelhante entre os grupos e os tempos avaliados. Os resultados obtidos neste trabalho sugerem que a administração de dipirona é bem tolerada em gatos na dose de 25 mg/kg mesmo quando utilizada juntamente com tramadol e permitem concluir que seu uso foi seguro em gatas saudáveis submetidas à ovariectomia eletiva, mesmo quando administrada a cada 8 horas.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Gatos, felinos, dipirona, tramadol, efeitos hematológicos, oxidação de eritrócitos

INTRODUÇÃO

Dipirona é fármaco destituído de efeitos deletérios gastrointestinais ou renais utilizada para tratamento da dor pós-operatória, com baixa atividade anti-inflamatória, capaz de gerar analgesia por vias adicionais, como ativação dos sistemas opioide e canabinoide, além de inibição da síntese de prostaglandina (Crunfli et al. 2015). Os efeitos analgésicos, hematológicos e bioquímicos desta droga têm sido estudados em humanos, camundongos e, mais recentemente, em cães (Jasiecka et al. 2014; Ince et al. 2015; Kalchofner Guerrero et al. 2015; Luna-Záizar et al. 2015; Maione et al. 2015; Zanuzzo et al. 2015; Milczak et al. 2016; Sarchahi et al. 2017). Contudo, há uma escassez de pesquisas sobre os efeitos da dipirona em gatos. Apesar deste fármaco ser constantemente utilizado na clínica de felinos, as doses recomendadas para a espécie são muito variáveis (Dowers 2001; Hanson & Maddison 2008; Gaynor & Muir 2014), acreditando-se que seu uso em felinos possa estar relacionado a efeitos adversos devido a sua metabolização hepática e biotransformação em metabólitos ativos.

Embora o uso satisfatório de dipirona como analgésico para procedimentos como ovariectomia e cirurgias ortopédicas em cães e ratos (Imagawa et al. 2011; Zanuzzo et al. 2015) esteja bem descrito, em gatos o potencial analgésico deste fármaco é desconhecido, acreditando-se que não seja efetivo para dor moderada. O derivado opioide tramadol é comumente utilizado em felinos, combinado a anti-inflamatórios, para garantir um adequado conforto analgésico no pós-operatório. Apesar de um efeito aditivo ou sinérgico entre dipirona e tramadol já ter sido demonstrado para dor aguda e inflamatória (Rodríguez-Silverio et al. 2009), Barbosa et al. (2017) demonstraram que, em ratos, a dose analgésica deste medicamento administrada uma única vez causa hepatotoxicidade, evidenciada por diminuição da concentração de ureia, elevação da atividade da alanina aminotransferase, além de degeneração e vacuolização celular, bem como alteração da função renal.

A metabolização hepática dos felinos apresenta algumas particularidades em relação a outras espécies. Apesar de serem capazes de metabolizar alguns substratos em comum com cães e humanos, a atividade das isozimas do complexo citocromo P450 é mais lenta nos gatos, sugerindo que as doses utilizadas por cães não devam ser extrapoladas para felinos, sob risco de hepatotoxicidade (Van Beusekom et al. 2010). Esta última espécie, ainda, expressa apenas duas isoformas da enzima uridina difosfato glucuronosiltransferase, principais catalisadoras da glicuronidação, etapa necessária a biotransformação de inúmeras drogas, toxinas e compostos endógenos (Court 2013), contribuindo para o lento metabolismo de fármacos e toxicidade. Soma-se a isso a peculiaridade de os eritrócitos dos felinos apresentarem 8 sulfidrilas (6 a mais do que os demais mamíferos), o que torna suas células mais instáveis e suscetíveis à oxidação e, conseqüentemente, à desnaturação proteica e à formação de corpúsculos de Heinz (Harvey et al. 2008).

Sugere-se que um fármaco que não seja adequadamente metabolizado e que cause a oxidação eritrocitária altere a atividade dos principais componentes antioxidantes enzimáticos intracelulares, como a superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), além de provocar hemólise extravascular pela direta lesão celular e aumentar o processo inflamatório e a peroxidação lipídica, indicados pela atividade de mieloperoxidase (MPO) e marcadores de peroxidação lipídica.

Dado que o uso concomitante de tramadol e dipirona é bastante utilizado como analgesia pós-operatória para os mais diversos procedimentos e que as informações sobre as conseqüências dessa forma de utilização são escassas, objetivou-se avaliar os efeitos do uso de dipirona e tramadol durante 5 dias consecutivos sobre a dor pós-operatória, parâmetros hematológicos, bioquímicos e marcadores do status oxidativo sobre os eritrócitos.

MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Maria sob o número 8229080517 e, após consentimento por escrito dos tutores, trinta e duas gatas (2,5±1,12 kg; 2,8±0,51 anos de idade), sem raça definida, consideradas saudáveis por exame físico, hematológico e bioquímico foram selecionadas para este trabalho. Os critérios de inclusão compreendiam, ainda, a tolerância do animal à manipulação, evidenciada pela ausência de comportamento de luta/ fuga e agressividade à coleta de sangue, tricotomia de um membro e aferição da pressão arterial sistólica com doppler vascular no período de seleção. As gatas permaneceram internadas em gaiolas individuais com ração e água *ad libitum* durante 8 dias, sendo 3 de adaptação e 5 de tratamento, retornando 10 dias após a cirurgia para coleta de sangue e reavaliação da ferida cirúrgica.

Os animais foram alocados aleatoriamente em quatro grupos: Controle (grupo recebendo 1 mL de NaCl 0,9%, IV, a cada 8 horas durante 5 dias, n=8), DIP1 (25 mg/kg de dipirona, IV, a cada 24 horas durante 5 dias, n=8), DIP2 (25 mg/kg de dipirona, IV, a cada 12 horas durante 5 dias, n=8) e DIP3 (25 mg/kg de dipirona, IV, a cada 8 horas durante 5 dias, n=8). A dipirona era sempre diluída em NaCl 0,9% para atingir 1 mL de volume final.

Após 3 dias de adaptação, jejum sólido e hídrico de 8 e 2 horas, respectivamente, as gatas foram pré-medicadas com a combinação de acepromazina (0,05 mg/kg - Acepran; Syntec, Brazil), midazolam (0,3 mg/kg - Dormire; Cristália, Brazil) e meperidina (4 mg/kg - Dolosal; Cristália) aplicadas via intramuscular. Após 15 minutos, era realizado o acesso venoso da veia cefálica esquerda com catéter 22G para a administração dos medicamentos anestésicos e fluidoterapia com solução NaCl 0,9% (3 ml/kg/h) ao longo do procedimento cirúrgico. Os animais eram induzidos a anestesia geral com propofol (5±1,3 mg/kg - Propovan; Cristália), IV, que era mantida com isoflurano a oxigênio 100% em concentração suficiente para manter os animais em plano adequado de anestesia indicado por ausência de reflexo palpebral e resposta ao estímulo cirúrgico, e parâmetros fisiológicos diminuídos e estáveis. Após estabilização do plano anestésico, era realizada ovariohisterectomia por celiotomia. Durante o transoperatório, frequências cardíaca e respiratória, temperatura esofágica, pressão arterial sistólica, saturação periférica da oxihemoglobina (SpO₂) e pressão parcial de CO₂ (EtCO₂) ao final da expiração foram monitorados continuamente com monitor multiparamétrico (Mindray PM 7000; China) e doppler vascular (Parks; Aloha, Estados Unidos), e registrados a cada 5 minutos. Ao final da cirurgia, foi administrado tramadol (2 mg/kg - Tramadon; Cristália) via subcutânea (repetido a cada 8 horas por 5 dias) e NaCl ou dipirona (Ibasa, Brazil) IV conforme o grupo.

A dor pós-operatória foi avaliada por dois avaliadores cegos ao tratamento, através da Escala Visual Analógica (EVA), Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos (EUNESP) e Escala Composta de Glasgow adaptada para felinos

(EGLASGOW) no terceiro dia de adaptação (basal) e 3, 6, 12, 24, 36 e 48 horas após a extubação. Resgate analgésico foi realizado com metadona via subcutânea (0,1 mg/kg) caso o animal pontuasse acima de 8 na EUNESP, 5 na EGLASGOW ou 30 mm na EVA.

Para as coletas de sangue, os valores basais foram divididos em basal 1 (coleta em momento anterior à cirurgia) e basal 2, considerados aqueles da coleta realizada no momento imediatamente anterior ao da administração de dipirona, ao fim do procedimento cirúrgico. Sangue venoso foi coletado em basal 1, 2 e diariamente durante 5 dias e no 10º dia pós-operatório para a determinação do percentual de corpúsculos de Heinz (CH) e hemograma completo; em basal 2 e aos 3, 5 e 10 dias após o procedimento para avaliação do status oxidativo pela mensuração da atividade das enzimas SOD, CAT e MPO e peroxidação lipídica, e em basal 1 e aos 5 e 10 dias para as análises bioquímicas (aspartato aminotransferase - AST, creatinina - C - e ureia - U. Todas as coletas eram realizadas entre às 8 e 10 horas da manhã para evitar influências do ciclo circadiano. A coleta de sangue era realizada por gotejamento de catéter venoso 22G que era substituído a cada 48 horas durante os 5 dias de internação. Antes de cada coleta de sangue, o espaço morto do catéter era lavado com 0,5 ml de solução salina. Meio mililitro de sangue era coletado e descartado, para então, imediatamente, proceder-se com a coleta de sangue por gotejamento diretamente nos tubos de coleta contendo citrato, EDTA ou sem anticoagulante, totalizando 0,5 a 2,5 ml de sangue. A glicemia foi mensurada utilizando glicômetro Accu-Check Active (Roche, Germany) antes da cirurgia, 1 e 24 horas após a extubação.

A peroxidação lipídica foi mensurada pelo método de pesquisa de níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), determinada de acordo com Jentzsch et al. (1996) através da reação de malondialdeído (MDA) com o ácido tiobarbitúrico (TBA), expressa em MDA/mg proteína.

A atividade de CAT e SOD foi avaliada pelos métodos de Nelson e Kiesow (1972) e de McCord e Fridovich (1969), respectivamente. Para o ensaio da atividade da CAT, sangue total coletado com citrato foi utilizado em uma mistura de reação contendo tampão de fosfato de potássio (pH 7) 50 mM, H₂O₂ a 10 mM e 20 mL de sangue. A taxa de reação de H₂O₂ foi monitorizada a 240 nm durante 2 min à temperatura ambiente e a atividade enzimática expressa em nmol/ mg proteína/ minuto. Já para mensurar a atividade da SOD, foi realizado ensaio num volume total de 1 ml contendo 50 mmol de tampão de glicina (pH 10), 60 mmol de epinefrina e a amostra de sangue total. A formação de adrenocromo foi registrada a 480 nm com um espectrofotômetro de ultravioleta-visível (UV-VIS), durante 4 min. Uma unidade de atividade de SOD era considerada equivalente à quantidade de enzima requerida para inibir a oxidação em 50% de epinefrina sob as condições experimentais.

A atividade da mieloperoxidase foi mensurada no plasma, após centrifugação a 1800×g durante 10 minutos. A atividade de MPO foi analisada espectrofotometricamente por um sistema de ensaio acoplado com peroxidase modificado envolvendo fenol, 4-aminoantipirina (AAP) e H₂O₂, conforme Metcalf (1986), de modo que 390 mL de AAP em fenol a 20 mM, com concentração final de 2,5 mM de AAP eram colocados em cada tubo, seguido por 450 µL de H₂O₂ 1,7 mM. A quinoneimina, um produto colorido, era obtido quando ocorria acoplamento oxidativo de fenol e AAP, na presença de H₂O₂ como agente oxidativo, catalisada por MPO. Os resultados estão expressos em micromolar do quinoneimina produzido em 30 min.

Todos os resultados estão apresentados como média±desvio padrão. Os testes estatísticos foram realizados usando GraphPad Prism versão 6.00 para Windows (GraphPad Software, La Jolla, Califórnia, EUA). Os dados foram submetidos aos testes de Shapiro-Wilk ou Kolmogorov-Smirnov para normalidade. Para os resultados obtidos em cada escala de dor, CH, hematócrito, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, AST, C, U, CAT, SOD, MPO, MDA foi realizada ANOVA duas vias com medidas repetidas seguida do teste de Tukey para comparação entre os grupos e os tempos de avaliação. O teste de Kruskal-Wallis a 5% de significância foi utilizado para a comparação entre grupos para as amostras não paramétricas, número de resgates analgésicos e glicemia. O nível de significância foi estabelecido em P < 0,05.

RESULTADOS

A administração de dipirona na dose de 25 mg/kg nas diferentes frequências de administração, combinada com tramadol, foi bem tolerada. Nenhum efeito colateral como vômito, diarreia, salivação e anorexia foram observados em nenhuma das frequências de administração. Vinte e oito gatas participaram do estudo até o final. Quatro animais, um de cada grupo, foram removidos por apresentarem comportamento agressivo apesar de se apresentarem dóceis na seleção, impossibilitando a sua manipulação sem estresse. A idade, peso, duração da anestesia e cirurgia foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1).

Os resultados concernentes à analgesia revelaram os escores de dor atingidos pelo grupo controle foram significativamente maiores do que os obtidos por DIP3 ($P=0,0065$) pela escala UNESP (Figura 1A), e que DIP2 ($P=0,0035$) e DIP3 ($P=0,0108$) pela escala EVA às 3 horas de pós-operatório (**Erro! Fonte de referência não encontrada.B**). Nesse momento, dois animais do grupo controle e um do DIP1 receberam analgesia de resgate. Às 6 horas pós-operatórias, um animal do grupo DIP2 também recebeu resgate analgésico. A analgesia complementar foi realizada quando escores acima de 8 eram pontuados na EUNESP, uma vez que pontuação necessária para resgate não foi atingido nas demais escalas. Não houve diferença entre os grupos ($P>0,999$) quanto ao número de resgates realizados. Não foi observada diferença entre os grupos em nenhum momento de avaliação pela escala de Glasgow (Figura 1C), embora os escores obtidos pelo grupo controle tenham sido mais elevados em 4 dos 6 tempos de avaliação. A concentração de glicose foi similar entre os grupos e entre os tempos avaliados ($P=0,4998$).

Os valores obtidos para SOD, CAT e MPO estão apresentados na Tabela 2. Não houve diferença entre os grupos para SOD e CAT. A atividade de MPO se manteve constante ao longo do tempo dentro de cada tratamento, porém, entre os grupos, DIP2 apresentou maior MPO que DIP3 ($p=0,0274$) no quinto dia de tratamento, não tendo sido demonstrada diferença entre nenhum outro grupo nos demais períodos de avaliação.

A julgar pelos níveis de MDA, a lipoperoxidação foi similar entre os tratamentos e o grupo controle em todos os tempos de avaliação, não tendo sido alterado ao longo do tempo dentro de cada grupo [$F(3, 54)=1,472, P=0,2323$] (Tabela 2).

Em relação aos parâmetros hematológicos avaliados, a concentração de plaquetas, leucócitos, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média (Figura 2) permaneceram constantes ao longo de todo o período de estudo e similares entre os grupos nos tempos avaliados. Apesar de o percentual de corpúsculos de Heinz não ter sido alterado ao longo do tempo em cada grupo, o grupo recebendo dipirona uma vez ao dia apresentou percentual de CH significativamente maior do que o controle ($P=0,0074$) e menor do que DIP2 ($P=0,041$) e DIP3 ($P=0,0423$) no 10º dia (Tabela 3).

Já em relação ao hematócrito, entre os grupos, 24 horas após o início do tratamento, DIP2 e DIP3 obtiveram hematócrito menor do que o grupo controle ($P=0,0070$ e $0,0293$, respectivamente), ainda que dentro dos valores de referência para a espécie. A diferença entre DIP2 e controle continuou até 48 horas ($P=0,0140$), a partir do que todos os grupos apresentaram valores de hematócrito semelhantes. Não houve diferença entre os períodos dentro de cada grupo para esse parâmetro (Tabela 3).

Os parâmetros bioquímicos avaliados, creatinina e ureia, foram semelhantes entre os grupos ($P=0,7605$; $P=0,4498$), não havendo diferença nos tempos avaliados e permanecendo sempre dentro dos valores de referência para felinos. Exceto por DIP3, todos os demais grupos apresentaram redução significativa da concentração de C do período basal para o quinto e 10º dias após o tratamento. Aspartato transaminase, bem como a albumina, parâmetros de lesão e função hepática, respectivamente, foram similares entre os grupos (AST, $P=0,8283$; albumina, $P=0,4763$) e entre os tempos avaliados, se mantendo dentro dos valores de referência para felinos.

DISCUSSÃO

Neste estudo foi avaliado o efeito sobre a dor pós-operatória e parâmetros oxidativos, hematológicos e bioquímicos em gatas recebendo dipirona, concomitantemente a tramadol, ao longo de cinco dias e cinco dias após o fim do tratamento.

Evangelista et al. (2014) identificaram que o uso isolado de tramadol na dose de 2 mg/kg fornece menor analgesia se comparado à dose de 4 mg/kg em gatas submetidas à OVH, enquanto Zanuzzo et al. (2015) demonstraram que 30% das cadelas que receberam apenas dipirona necessitaram de resgate analgésico. Esses trabalhos contrapõe os resultados deste estudo, em que o uso da dipirona garantiu ótimo conforto analgésico nas primeiras 3 horas de pós-operatório, mantido ao longo de todo o período experimental. Uma vez que é esperado que a dose de 4 mg/kg de tramadol garanta analgesia por até 6 horas em gatos (Pypendop et al. 2009), sugere-se que a metade da dose possa fornecer analgesia de qualidade inferior e, dessa forma, mesmo não tendo havido diferença entre os grupos, o uso de dipirona possivelmente contribuiu para a potencialização do efeito deste fármaco.

O conforto analgésico, somado ao período de adaptação de 3 dias e a coleta de sangue por gotejamento, possivelmente atuaram diminuindo o estresse do confinamento e da manipulação e sua influência sobre os parâmetros mensurados. O trauma cirúrgico, por si só, é capaz de suscitar um estado pró-oxidativo devido a processos de isquemia e reperfusão, além do trauma tecidual,

hipotermia e dor pós-operatória (Braz et al. 2013) que, contudo, parece ser diminuído com anestesia com isoflurano ou propofol (Lee & Kim, 2012; Lee et al. 2015). Os resultados deste trabalho indicam que a atividade eritrocitária de SOD e CAT não diminuiu em decorrência dos procedimentos aos quais os animais foram submetidos, ou em consequência das medicações utilizadas. A SOD e CAT são os principais componentes eritrocitários do sistema de defesa contra as espécies reativas de oxigênio e é esperado que lesões oxidativas cursem com a diminuição da atividade dessas enzimas (Pisoschi & Pop 2015). Szczubial et al. (2015) demonstraram que cadelas submetidas à OVH podem apresentar atividades de SOD e CAT elevadas por até 30 dias após a cirurgia, porém, em seu trabalho utilizaram anestesia dissociativa e nenhum fármaco analgésico, o que pode explicar a diferença de resultados entre o presente trabalho e aquele relatado. Já a MPO, enzima frequentemente utilizada como marcador inflamatório (Faith et al. 2008), apresentou nível de atividade semelhante entre o grupo controle e os tratamentos, indicando que a ação anti-inflamatória da dipirona não foi eficiente em diminuir o processo inflamatório. Além disso, ao se considerar a concentração de MDA, percebe-se que a lipoperoxidação além de não ter ultrapassado o grupo controle, ocorreu de forma constante ao longo dos 5 dias de administração, sem ser alterada mesmo 5 dias após o fim do tratamento. O malondialdeído, formado a partir da peroxidação de lipídeos, é compreendido como um marcador do estresse oxidativo e é relacionado à MPO, uma vez que esta enzima é o principal catalisador da lipoperoxidação. Dessa forma, o aumento da atividade de MPO pode ser acompanhado por um aumento dos níveis de MDA, conforme já demonstrado na literatura (Begenik et al. 2013). Os resultados encontrados sugerem que o uso de dipirona não contribui para a ocorrência de dano oxidativo aos eritrócitos.

O estresse oxidativo desencadeado pelo procedimento cirúrgico, como ovariectomia, é caracterizado pelo aumento dos níveis de MDA com diminuição das enzimas antioxidantes em relação aos valores pré-operatórios ou a grupos não submetidos à cirurgia (Serin et al. 2008; Fatma et al. 2016). No nosso trabalho, todos os grupos passaram pelos mesmos procedimentos com duração de tempo similar entre eles, portanto, diferenças observadas entre os grupos e tempos para esses parâmetros devem ser devido às medicações administradas.

A metabolização da dipirona envolve hidrólise a 4-metil-aminoantipirina (MAA), o qual é metabolizado em 4-aminoantipirina (AA) e 4-formilaminoantipirina (FAA) no fígado com o envolvimento de oxigenases do citocromo P450. AA é ainda acetilado a 4-acetilaminoantipirina (AAA), e há posterior formação de metabólitos glicuronídeos (Nikolova et al. 2013). Considerando que gatos apresentam uma deficiência relativa na atividade de enzimas glucuronosiltransferase em relação a outras espécies (Van Beusekom et al. 2010), acredita-se que o metabolismo da dipirona seja mais lento em felinos, causando a contra-indicação deste fármaco nesta espécie (Maddison 2008). Uma metabolização deficiente de dipirona, assim como de qualquer outro fármaco utilizado, expõe os eritrócitos a uma maior formação de pontes dissulfeto e, conseqüentemente, a produção excessiva de corpúsculos de Heinz. Hill et al. (2001) demonstraram que a depleção de glutatona redutase é secundária à formação de CH, cuja produção é aguda e está relacionada à diminuição da vida útil dos eritrócitos para 7 a 8 dias (Harvey et al. 2008). No presente trabalho, não houve aumento na formação de CH dentro de cada grupo ao longo do tempo, e o maior percentual de CH em DIP2 em relação aos demais grupos não parece ter significado clínico, uma vez que este grupo já apresentava maior percentual de CH antes do início dos tratamentos propostos. Os resultados encontrados para CH são apoiados pela ausência de hemólise, evidenciada pela sustentação dos valores de hematócrito acima dos valores de referência para felinos ao longo de todo o período avaliado, apesar de DIP2 ter apresentado Ht menor do que os demais grupos. Andress et al. (1995) induziram felinos a lesão oxidativa pela administração diária de propofol por 10 dias, obtendo percentuais de CH acima de 15% a partir do 4º dia, além de sinais como anorexia e diarreia, de modo que nenhum animal chegou ao fim do estudo, diferentemente do presente trabalho, no qual não houve evidências de lesões oxidativas aos eritrócitos.

A dipirona na dose de 25 mg/kg, quando utilizada isoladamente, diminui a agregação plaquetária em cães sem, contudo, influenciar na coagulação sanguínea, nas propriedades viscoelásticas do sangue e na concentração de plaquetas (Zanuzzo et al. 2015). Este efeito também foi demonstrado *in vitro*, em que doses utilizadas para humanos (1000 mg) provocaram a supressão da função plaquetária por curto período (Hinz et al. 2007). Embora a função plaquetária não tenha sido avaliada neste trabalho, os dados encontrados sugerem que a combinação de dipirona e tramadol utilizada até três vezes ao dia não é capaz de diminuir a concentração de plaquetas e não influencia na coagulação sanguínea, uma vez que nenhum sinal clínico de falha na coagulação como petéquias, hematomas ou retardo na cicatrização foi verificado.

A biodisponibilidade da dipirona em caninos, humanos e roedores é próxima a 100% após administração via oral, intramuscular ou intravenosa, com excreção renal (Nikolova et al. 2012). A literatura demonstra que doses elevadas de dipirona podem ser hepatotóxicas. Em cães e ratos, dose única acima de 450 mg/kg, além de diminuir Ht e aumentarem CH, ocasionaram aumento da fosfatase alcalina, bilirrubina e ureia (Kramer 1980). No entanto, em humanos, o uso em doses clínicas parece não comprometer a função hepática, e deterioração da função renal foi raramente observada (Nikolova et al. 2013). Neste trabalho, a concentração de creatinina sérica e ureia foi semelhante em todos os grupos, independentemente de receber ou não dipirona e da frequência de administração, sendo que os valores basais mais elevados, possivelmente se devem ao jejum neste período. Do mesmo modo, a atividade de AST, considerada mais sensível para alterações hepáticas do que a ALT em gatos (Center 2007), e a concentração de albumina, demonstram que a combinação de fármacos utilizadas parece não ter provocado alteração de rins e fígado.

No melhor do nosso conhecimento, há um único estudo sobre a farmacocinética e farmacodinâmica da dipirona em gatos. Contudo, baseando-se nos estudos em cães e humanos (Volz & Kellner 1980; Jasięcka et al. 2014), as evidências apontam para uma duração de efeito de, no máximo, 8 horas, o que justifica as frequências de administração testadas nesse trabalho. As limitações deste estudo incluem a não investigação do perfil farmacocinético da dipirona e a falta de um grupo que recebesse apenas este fármaco como analgésico. Ainda assim, os resultados alcançados são compatíveis com o uso seguro deste fármaco, mesmo se combinado ao tramadol.

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo mostram que a administração de 25 mg/kg de dipirona uma, duas ou três vezes ao dia, associada a tramadol, durante 5 dias, promove analgesia eficaz para cirurgias que causem dor leve a moderada e que seu uso é seguro e não promoveu alterações hematológicas, bioquímicas e oxidativas.

REFERÊNCIAS

- Andress J.L., Day T.K. & Day D.G. 1995. The Effects of Consecutive Day Propofol Anesthesia on Feline Red Blood Cells. *Vet. Surg.* 24:277–282.
- Barbosa J. et al. 2017. Acute administration of tramadol and tapentadol at effective analgesic and maximum tolerated doses causes hepato- and nephrotoxic effects in Wistar rats. *Toxicology.* 389:118–129.
- Begenik H., Soyoral Y., Erokoc R., Emre H., Taskin A. & Tasdemir M. 2013. Serum malondialdehyde levels, myeloperoxidase and catalase activities in patients with nephrotic syndrome. *Redox Rep.* 18(3):107–12.
- Van Beusekom C.D., Schipper L. & Fink-Gremmels J. 2010. Cytochrome P450-mediated hepatic metabolism of new fluorescent substrates in cats and dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 33(6):519–527.
- Braz M.G., Braz L. G., Braz J. R., Pierine D. T., Correa C. R., Ferreira A. L., Carvalho L. R., Yeum K. J. & Salvadori D. M. 2013. Comparison of oxidative stress in ASA physical status I patients scheduled for minimally invasive surgery under balanced or intravenous anesthesia. *Minerva Anestesiol.* 79(9):1030–1038.
- Center S.A., 2007. Interpretation of Liver Enzymes. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 37(2): 297–333.
- Court M.H. 2013. Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. *T Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 43(5):1039–54.
- Crunfli F., Vilela F.C. & Giusti-Paiva A. 2015. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrone. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 42(3):246–255.
- Evangelista M.C., Silva R. A., Cardozo L. B., Kahvegian M.A.P., Rossetto T. C., Matera J. M & Fantoni D. T. 2014. Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC Vet. Res.* 10(1).
- Faith M., Sukumaran A., Pulimood A.B. & Jacob M. 2008. How reliable an indicator of inflammation is myeloperoxidase activity? *Clin. Chim. Acta* 396(1–2):23–25.
- Fatma G., Ondokuz Y. & May O. 2016. Effect of Ovariohysterectomy on Some Oxidative Stress Markers in the Rat. *Harran Üniv Vet Fak Derg.* 5(2):124–128.
- Gaynor J.S. & Muir W.W., 2014. *Handbook of Veterinary Pain Management: Third Edition* 3rd ed., St Louis: ELSEVIER: Mosby.
- Hanson P.D. & Maddison J.E., 2008. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents, p. 287–308. In: *Small Animal Clinical Pharmacology*. St Louis: Elsevier.

- Harvey J.W. et al., 2008. The Erythrocyte, p173-240. In: Kaneko J.J., Harvey J.W. & Bruss M.L. (Eds), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th ed. Elsevier.
- Hill A.S., O'Neill S., Rogers Q.R. & Christopher M.M. 2001. Antioxidant prevention of Heinz body formation and oxidative injury in cats. *Am. J. Vet. Res.* 62(3): 370–374.
- Hinz B., Cheremina O., Bachmakov J., Renner B., Zolk O., Fromm M.F. & Brune K. 2007. Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J.* 21(10): 2343–2351.
- Imagawa V.H. Fantoni D.T., Tatarunas A.C., Mastrocinque S., Almeida T.F., Ferreira F. & Posso I.P. 2011. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 38(4):385–393.
- Ince I., Aksoy M., Ahiskalioglu A., Comez M., Dostbil A., Celik M., Yilmaz I., Mammadov R., Dogan H., Boztok Ozgermen B. & Altuner D. 2015. A Comparative Investigation of the Analgesic Effects of Metamizole and Paracetamol in Rats. *J. Invest. Surg.* 28(3):173–80.
- Jasiecka A., Maślanka T. & Jaroszewski J.J. 2014. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish J. Vet. Sci.* 17(1):207–214.
- Jentsch A.M., Bachmann H., Fürst P. & Biesalski H. 1996. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic. Biol. Med.* 20:251–256.
- Kalchofner Guerrero K.S., Schwarz A., Wuhrmann R., Feldmann S., Hartnack, S. & Bettschart-Wolfensberger R. 2015. Comparison of a new metamizole formulation and carprofen for extended post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet. J.* 204(1):99–104.
- Kramer M., 1980. Chronic toxicity of pyrazolones: the problem of nitrosation. *Br. J. Anaesth.* 10(S2):313S–317S.
- Lee J.Y. & Kim M.C. 2012. Effect of propofol on oxidative stress status in erythrocytes from dogs under general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 54(1):76.
- Lee Y.-M., Song B.C. & Yeum K.-J. 2015. Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. *Biomed Res. Int.* 2015:1–8.
- Luna-Záizar H., Virgen-Montelongo M., Cortez-Álvarez C.R., Ruiz-Quezada S.L., Escutia-Gutiérrez R., García-Lemus C.R. & Mendizabal-Ruiz A.P. 2015. In vitro interference by acetaminophen, aspirin, and metamizole in serum measurements of glucose, urea, and creatinine. *Clin. Biochem.* 48(7–8):538–541.
- Maddison J.E. 2008. Adverse Drug Reactions, p. 41-58. In: Maddison D.B., Page J.E. & Church S.W. (Eds), *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2nd ed. Saunders Elsevier.
- Maione S., Gregorio D., Luongo L., Petrocellis L., Di V. & Imming P. 2015. Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 748:115–122.
- McCord J.M. & Fridovich I. 1969. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J. Biol. Chem.* 244:6049–6055.
- Metcalfe J.A., Gallin J.I., Nauseef W.N. & Root R. 1986. *Laboratory manual of Neutrophil Function*. 5th ed., New York: Raven Press.
- Milczak A., Grabowski T., Osypiuk M. & Kowalski C. 2016. The using of a piglets as a model for evaluating the dipyrone hematological effects. *BMC Vet. Res.* 12(263):1–7.
- Nelson D.K. LA. 1972. Entalpy of the composition of hydrogen peroxide by catalase at 25oC. *Anal. Biochem.* 49:474-479.
- Nikolova I., Petkova V., Tencheva J., Benbasat N., Voinikov J. & Danchev N. 2012. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 26(6):3329–3337.
- Nikolova I., Petkova V., Tencheva J., Benbasat N., Voinikov J. & Danchev N. 2013. Metamizole: A review profile of a well-known “forgotten” drug. part ii: Clinical profile. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 27(2):3605–3619.
- Pisoschi A.M. & Pop A. 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 97:55–74.
- Rodríguez-Silverio J., Arrieta J. & Flores-Murrieta F.J. 2009. Synergistic interaction between tramadol and dipyrone in thermal paw stimulation model in the rat. *Drug Dev. Res.* 70(6):450–454.
- Sarchahi A.A. Vesal N., Khalighi F. & Nazifi S. 2017. Effects of preanesthetic administration of metamizole on renal function, blood parameters and bone marrow cells in healthy dogs. *Comp. Clin. Path.* 26(3):657-662.
- Serin G., Kiral F. & Serin I. 2008. Acute effect of ovariohysterectomy on lipid peroxidation and some antioxidant levels in dogs. *Bull. Vet. Inst. Pulawy.* 52(2):251–253.

- Szczubial M., Kankofer M., Bochniarz M. & Dabrowski R. 2015. Effects of ovariectomy on oxidative stress markers in female dogs. *Reprod. Domest. Anim.* 50(3):393–399.
- Volz M. & Kellner H., 1980. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrone). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10(2 S):299S–308S.
- Zanuzzo, F.S., Teixeira-Neto, F.J., Teixeira, L.R., et al., 2015. Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariectomy. *Vet. J.* 205(1):33–37.
- Zanuzzo F.S., Teixeira-Neto F.J., Thomazini C.M., Takahira R.K., Conner B. & Diniz M.S. 2015. Effects of dipyrone, meloxicam, or the combination on hemostasis in conscious dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 25(4):512–520.

Legendas das Figuras

Fig.1. Escores de dor de cada grupo de acordo com as escalas Multidimensional de Dor Aguda para Gatos da UNESP ou Visual Analógica

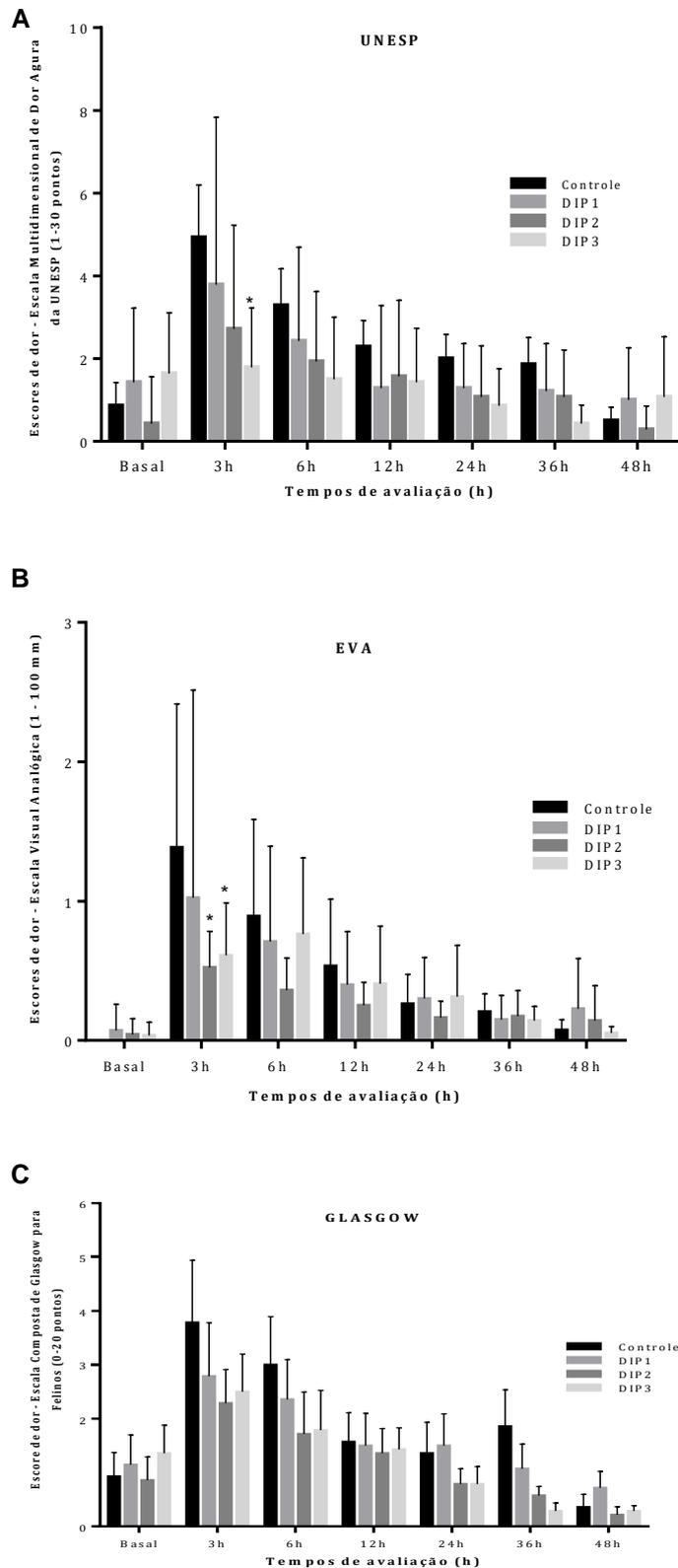
Fig.2. Escores de dor de cada grupo de acordo com a Escala de dor Composta de Glasgow

Tabela 1. Dados demográficos e dos tempos anestésico e cirúrgico dos animais dos diferentes grupos

Tabela 2. Valores dos grupos para a atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e mieloperoxidase (MPO)

Tabela 3. Valores médios e desvio padrão dos grupos para Corpúsculos de Heinz e hematócrito

Figura 1. Médias±DP dos escores de dor de cada grupo de acordo com a escala utilizada, Escala Multidimensional de Dor Aguda para Gatos da UNESP (A), Escala Visual Analógica (B) ou Escala de Dor Composta de Glasgow para felinos (C).



*denota $P < 0,05$ em relação ao grupo NaCl.

Tabela 1. Dados demográficos, de tempos anestésico e cirúrgico dos animais dos diferentes grupos

	Grupos			
	NaCl (n=7)	DIP1 (n=7)	DIP2 (n=7)	DIP3 (n=7)
Idade (média±DP)	26±8,0	24±0,0	22±3,4	24±16,3
Peso (média±DP)	3,3±0,5	2,9±0,6	2,6±0,4	2,8±0,3
Tempo anestésico (minutos, média±DP)	37±5,22	38±9,7	40±7,0	38±10
Tempo cirúrgico (minutos, média±DP)	21±4,19	20±6,12	24±5,9	22±6,5

DP, desvio padrão; NaCl, grupo controle; DIP1, dipirona 25 mg/kg/24h; DIP2, dipirona 25 mg/kg/ 12/12h; DIP3, dipirona 25 mg/kg 8/8h

Tabela 2. Valores das médias dos grupos para SOD, CAT e MPO

Tempos	SOD (pM/mg proteína/min)				CAT (pM/mg proteína/min)				MPO (µM de quinoneimina produzido em 30 min)				MDA (nmol/ mg proteína)			
	NaCl	DIP1	DIP2	DIP3	NaCl	DIP1	DIP2	DIP3	NaCl	DIP1	DIP2	DIP3	NaCl	DIP1	DIP2	DIP3
Basal	3,9±3,1	3,3±0,9	3,5±1,5	2,54±1,18	15,0±7,8	22,1±24,7	17,2±7,5	17,6±8,6	3,4±1,5	2,3±0,7	2,8±0,7	2,0±0,6	1,29±1,18	0,51±0,2	1,18±0,3	0,83±0,38
Dia 3	2,8±1,4	2,4±0,6	3,5±1,4	3,24±1,24	23,6±9,7	17,3±6,7	18,6±4,0	23,3±14	3,0±0,8	2,4±0,8	2,6±0,8	2,4±1,2	1,18±0,47	0,80±0,3	0,95±0,5	0,68±0,46
Dia 5	2,8±1,1	2,9±0,8	3,1±0,5	2,72±0,95	17,5±8,7	24,9±15,5	23,2±9,3	17,3±13,4	3,3±0,9 ^{ab}	2,4±0,6 ^{ab}	3,3±2,3 ^a	1,6±0,6 ^b	1,10±0,90	0,51±0,2	1,17±0,5	0,71±0,40
Dia 10	2,9±0,3	2,6±0,7	2,6±1,3	2,86±0,99	24,7±10,0	19,2±8,5	28,7±10,5	19,8±8,6	3,1±1,2	2,4±0,7	2,1±0,6	2,7±0,9	0,93±0,39	0,51±0,4	0,97±0,4	0,96±0,34

pM, picomolar; µM, micromolar. Letras diferentes na mesma linha significam diferença entre os grupos no tempo (P<0,05). NaCl, grupo controle; DIP1, dipirona 25 mg/kg/24h; DIP2, dipirona 25 mg/kg 12/12h; DIP3, dipirona 25 mg/kg 8/8h

Tabela 3. Valores das médias dos grupos para Corpúsculos de Heinz e hematócrito

Tempos	Corpúsculos de Heinz (%)				Hematócrito (%)			
	Controle	DIP1	DIP2	DIP3	Controle	DIP1	DIP2	DIP3
Basal 1	0,71±0,90				26,72±8,77			
Basal 2	0,75±0,99	0,46±0,76	1,07±1,14	0,57±0,76	27,65±5,71	29,1±4,97	27,88±5,4	31,6±6,59
24h	0,71±0,92	0,59±0,86	1,01±1,02	0,54±0,73	35,51±8,03 ^a	32,25±5,90 ^{ab}	26,65±4,26 ^b	33,7±2,90 ^b
48h	0,53±0,59	0,61±0,70	1,11±1,13	0,54±0,62	35,8±4,97 ^a	32,9±4,47 ^{ab}	27,55±4,95 ^b	33,7±3,91 ^{ab}
72h	0,65±0,88	0,52±0,80	1,15±1,09	0,50±0,50	29,68±7,28	29,31±4,11	27,43±5,80	32,6±4,14
96h	0,41±0,44	0,27±0,23	0,95±1,21	0,58±0,46	32,06±3,62	31,8±2,94	27,14±3,83	30,1±3,91
Dia 10	0,32±0,32 ^b	0,53±0,55 ^a	1,0±1,09 ^b	0,72±0,44 ^b	36,48±6,42	36,11±4,66	32,27±3,41	34,7±5,94

Letras diferentes na mesma linha significam diferença entre os grupos no tempo (P<0,05). Controle, grupo controle; DIP1, dipirona 25 mg/kg/24h; DIP2, dipirona 25 mg/kg 12/12h; DIP3, dipirona 25 mg/kg 8/8h

Figura 2. Valores das médias \pm DP dos grupos para (A) leucócitos, (B) concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), (C) volume corpuscular médio VCM) e (D) plaquetas. Nenhuma diferença entre grupos ou tempos foi observada para estes parâmetros.

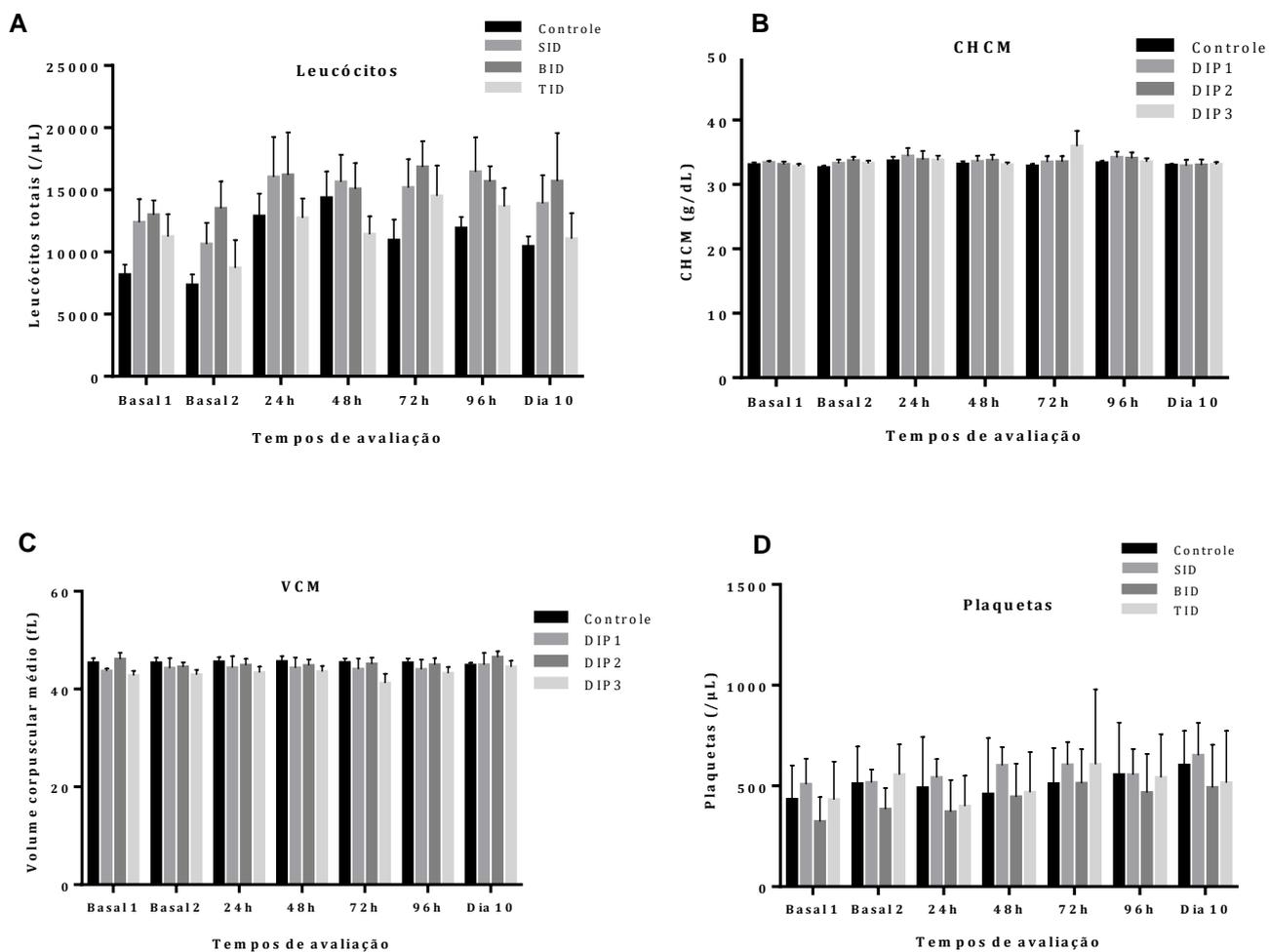


Tabela 4. Valores das médias±DP dos grupos para os parâmetros bioquímicos creatinina (C), ureia (U), aspartato transaminase (AST) e albumina.

Tempos	C (mg/dL)				Ureia (mg/dL)				AST (U/L)				Albumina			
	Controle	DIP1	DIP2	DIP3	Controle	DIP1	DIP2	DIP3	Controle	DIP1	DIP2	DIP3	Controle	DIP1	DIP2	DIP3
Basal 1	1,4±0,3	1,1±0,16	1,3±0,3	0,9±0,48	15,0±7,8	22,1±24,7	17,2±7,5	17,6±8,6	16,7±7,4	18,0±9,3	29±12	13,6±8,0	2,8±0,23	2,6±0,43	2,5±0,47	2,5±0,25
Dia 5	0,9±0,1	0,8±0,14	0,8±0,1	0,8±0,15	17,5±8,7	24,9±15,5	23,2±9,3	17,3±13,4	35,3±8,8	33,8±4,6	34,5±10	39,6±17	2,9±0,53	2,9±0,38	2,5±0,34	2,5±0,50
Dia 10	1,2±0,08	0,9±0,08	0,9±0,1	1,0±0,1	24,7±10,0	19,2±8,5	28,7±10,5	19,8±8,6	36,4±7,1	28,1±5,2	36,3±9,0	28,8±6,3	3,1±0,25	2,9±0,36	2,9±0,23	3,0±0,35

Controle, grupo controle; DIP1, dipirona 25 mg/kg/24h; DIP2, dipirona 25 mg/kg 12/12h; DIP3, dipirona 25 mg/kg 8/8h

2 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho sugerem que a administração de dipirona é bem tolerada em gatos na dose de 25 mg/kg mesmo quando utilizada em combinação com tramadol e permitem concluir que seu uso é seguro em gatas saudáveis submetidas à ovariectomia eletiva, mesmo quando administrada a cada 8 horas.

REFERÊNCIAS

- ANDRESS, J. L.; DAY, T. K.; DAY, D. G. The Effects of Consecutive Day Propofol Anesthesia on Feline Red Blood Cells. **Veterinary Surgery**, v. 24, n. 3, p. 277–282, 1995.
- BARBOSA, J. et al. Acute administration of tramadol and tapentadol at effective analgesic and maximum tolerated doses causes hepato- and nephrotoxic effects in Wistar rats. **Toxicology**, v. 389, p. 118–129, 2017.
- BEGENIK, H. et al. Serum malondialdehyde levels, myeloperoxidase and catalase activities in patients with nephrotic syndrome. **Redox report: communications in free radical research**, v. 18, n. 3, p. 107–12, 15 May 2013.
- BRAZ, M. G. et al. Comparison of oxidative stress in ASA physical status I patients scheduled for minimally invasive surgery under balanced or intravenous anesthesia. **Minerva Anestesiologica**, v. 79, n. 9, p. 1030–1038, 2013.
- BRONDANI, J. T. et al. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 6, p. 420–429, 2009.
- BRONDANI, J. T. et al. Confiabilidade e pontuação mínima relacionada à intervenção analgésica de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos? **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 1, p. 153–162, 2013.
- CAGNARDI, P. et al. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. **Research in Veterinary Science**, v. 90, n. 3, p. 503–509, 2011.
- CENTER, S. A. Interpretation of Liver Enzymes. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 37, n.2, p. 297-333, 2007.
- CHAPMAN, C. R.; TUCKETT, R. P.; SONG, C. W. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 2, p. 122–145, Feb. 2008.
- COURT, M. H. Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 43, n. 5, p. 1039–54, 2013.
- CRUNFLI, F.; VILELA, F. C.; GIUSTI-PAIVA, A. Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrone. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 42, n. 3, p. 246–255, 2015.
- ELLIS, J. J. et al. Environmental enrichment choices of shelter cats. **Behavioural Processes**, v. 141, n. October 2016, p. 291–296, 2017.
- EVANGELISTA, M. C. et al. Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. **BMC Veterinary**

Research, v. 10, n. 1, 2014.

FAITH, M. et al. How reliable an indicator of inflammation is myeloperoxidase activity? **Clinica Chimica Acta**, v. 396, n. 1–2, p. 23–25, 2008.

FANTONI, DENISE T.; GAROFALO, N. A. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. 1 ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

FATMA, G.; ONDOKUZ, Y.; MAY, O. Effect of Ovariohysterectomy on Some Oxidative Stress Markers in the Rat. **Harran Üniv Vet Fak Derg**, v. 5, n. 2, p. 124–128, 2016.

FIBACH, E.; RACHMILEWITZ, E. The role of oxidative stress in hemolytic anemia. **Current molecular medicine**, v. 8, n. 7, p. 609–619, Nov. 2008.

FLÔR, P. B. et al. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 3, p. 316–327, May 2013.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Handbook of Veterinary Pain Management: Third Edition**. 3rd ed ed. St Louis: ELSEVIER: Mosby, 2014.

HANSEN, B. Analgesia for the Critically Ill Dog or Cat: An Update. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1353-1363, 2008.

HANSON, P. D.; MADDISON, J. E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents. In: **Small Animal Clinical Pharmacology**. St Louis: Elsevier, 2008. p. 287–308.

HARVEY, J. W. et al. The Erythrocyte. In: **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. [s.l.] Elsevier, 2008. p. 173–240.

HILL, A. S. et al. Antioxidant prevention of Heinz body formation and oxidative injury in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 3, p. 370–374, 2001.

HINZ, B. et al. Dipyronne elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 10, p. 2343–2351, 2007.

IKI, T. et al. Relationships between scores of the feline temperament profile and behavioural and adrenocortical responses to a mild stressor in cats. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 132, n. 1–2, p. 71–80, 1 June 2011.

IMAGAWA, V. H. et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 4, p. 385–393, 2011.

INCE, I. et al. A Comparative Investigation of the Analgesic Effects of Metamizole and Paracetamol in Rats. **Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research**, v. 28, n. 3, p. 173–80, 2015.

JASIECKA, A.; MAŚLANKA, T.; JAROSZEWSKI, J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 17, n. 1, p. 207–214, 2014.

JENTZSCH, AM; BACHMANN, H; FÜRST, P; BIESALSKI, H. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. **Free Radic Biol Med**, v. 20, p. 251–256, 1996.

KALCHOFNER GUERRERO, K. S. et al. Comparison of a new metamizole formulation and carprofen for extended post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Journal**, v. 204, n. 1, p. 99–104, 2015.

KRAMER, M. Chronic toxicity of pyrazolones: the problem of nitrosation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 10, n. S2, p. 313S–317S, Apr. 1980.

LEE, J. Y.; KIM, M. C. Effect of propofol on oxidative stress status in erythrocytes from dogs under general anaesthesia. **Acta veterinaria Scandinavica**, v. 54, n. 1, p. 76, 2012.

LEE, Y.-M.; SONG, B. C.; YEUM, K.-J. Impact of Volatile Anesthetics on Oxidative Stress and Inflammation. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–8, 2015.

LUNA-ZÁIZAR, H. et al. In vitro interference by acetaminophen, aspirin, and metamizole in serum measurements of glucose, urea, and creatinine. **Clinical Biochemistry**, v. 48, n. 7–8, p. 538–541, 2015.

MADDISON, J. E. Adverse Drug Reactions. In: MADDISON, JILL E; PAGE, STEPHEN W; CHURCH, D. B. (Ed.). . **Small Animal Clinical Pharmacology**. 2nd Ed. ed. [s.l.] Saunders Elsevier, 2008. p. 41–58.

MAIONE, S. et al. Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 748, p. 115–122, 2015.

MANDELKER, L. Introduction to Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 1, p. 1-30, 2008.

MANSOUR, S. A.; MOSSA, A.-T. H. Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 93, n. 1, p. 34–39, 2009.

MCCORD, JM; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). **The Journal of Biological Chemistry**, v. 244, p. 6049–6055, 1969.

METCALF, JA; GALLIN, JI; NAUSEEF, WN; ROOT, R. **Laboratory manual of Neutrophil Function**. 5. ed. New York: Raven Press, 1986.

MILCZAK, A. et al. The using of a piglets as a model for evaluating the dipyrone hematological effects. **BMC Veterinary Research**, v. 12, n. 263, p. 1–7, 2016.

MOSSA, A.-T. H.; HEIKAL, T. M.; MOHAFRASH, S. M. M. Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by aspirin and diazinon: the protective role of selenium. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, p. S603–S609, 2014.

NELSON, D. K. LA. Entalpy of the composition of hydrogen peroxide by catalase at 25°C. **Analytical Biochemistry**, v. 49, p. 474–479, 1972.

NIKOLOVA, I. et al. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. **Biotechnology and Biotechnological Equipment**, v. 26, n. 6, p. 3329–3337, 2012.

NIKOLOVA, I. et al. Metamizole: A review profile of a well-known “forgotten” drug. part ii: Clinical profile. **Biotechnology and Biotechnological Equipment**, v. 27, n. 2, p. 3605–3619, 2013.

ORHAN, H.; SAHIN, G. In vitro effects of NSAIDS and paracetamol on oxidative stress-related parameters of human erythrocytes. **Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie**, v. 53, n. 23, p. 133–140, 2001.

PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 55–74, 2015.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of tramadol , and its metabolite O - desmethyl-tramadol , in cats. **Pharmaceutical science**, v. 2, n. 0, p. 52–59, 2007.

PYPENDOP, B. H.; SIAO, K. T.; ILKIW, J. E. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 12, p. 1465–1470, 2009.

RAND, J. S. et al. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 2, p. 123–132, 2002.

REID, J. et al. Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. **Veterinary Record**, p. 1–5, 2017.

REYNOLDS, B. S. et al. Comparison of a new device for blood sampling in cats with a vacuum tube collection system - plasma biochemistry, haematology and practical usage assessment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 5, p. 382–386, 2007.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1267–1290, Nov 2008.

RODRÍGUEZ-SILVERIO, J.; ARRIETA, J.; FLORES-MURRIETA, F. J. Synergistic interaction between tramadol and dipyrone in thermal paw stimulation model in the rat. **Drug Development Research**, v. 70, n. 6, p. 450–454, Sep 2009.

SARCHAHI, A. A. et al. Effects of preanesthetic administration of metamizole on renal function, blood parameters and bone marrow cells in healthy dogs. 2017.

SCHÜTTER, A. F.; TÜNSMEYER, J.; KÄSTNER, S. B. Influence of metamizole on 1) minimal alveolar concentration of sevoflurane in dogs and 2) on thermal and mechanical nociception in conscious dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 2, p. 215–226, 2016.

SERIN, G. .; KIRAL, F. .; SERIN, I. . Acute effect of ovariohysterectomy on lipid peroxidation and some antioxidant levels in dogs. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, v. 52, n. 2, p. 251–253, 2008.

STEAGALL, P. V. M. et al. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 1, p. 24–31, 2008.

SZCZUBIAL, M. et al. Effects of ovariohysterectomy on oxidative stress markers in female dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 50, n. 3, p. 393–399, 2015.

TEIXEIRA, R. C. et al. 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, Nov 2013.

UZUN, S. et al. The addition of metamizole to morphine and paracetamol improves early postoperative analgesia and patient satisfaction after lumbar disc surgery. **Turk Neurosurg**, v. 20, n. 3, p. 341–347, 2010.

VAN BEUSEKOM, C. D.; FINK-GREMMELS, J.; SCHRICKX, J. A. Comparing the glucuronidation capacity of the feline liver with substrate-specific glucuronidation in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, n. 1, p. 18–24, 2014.

VAN BEUSEKOM, C. D.; SCHIPPER, L.; FINK-GREMMELS, J. Cytochrome P450-mediated hepatic metabolism of new fluorescent substrates in cats and dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 33, n. 6, p. 519–527, 2010.

VOLZ, M.; KELLNER, H. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrone). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 2 S, p. 299S–308S, 1980.

YILMAZ, O. et al. Comparison of flunixin meglumine and meloxicam influence on postoperative and oxidative stress in ovariohysterectomized bitches. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 17, n. 3, 2014.

ZANUZZO, F. S. et al. Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Journal**, v. 205, n. 1, p. 33–37, 2015a.

ZANUZZO, F. S. et al. Effects of dipyrone, meloxicam, or the combination on hemostasis in conscious dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 25, n. 4, p. 512–520, 2015b.

ZHANG, R. et al. Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation. **The Journal of biological chemistry**, v. 277, n. 48, p. 46116–22, 29 Nov 2002.

ANEXO A — ESCALA MULTIDIMENSIONAL DA UNESP-BOTUCATU PARA AVALIAÇÃO DE DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA EM GATOS (EUNESP)

Subescala 1: ALTERAÇÃO PSICOMOTORA (0 – 15)		
Postura	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está em uma postura considerada natural para a espécie e com seus músculos relaxados (ele se movimenta normalmente). 	0
	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está em uma postura considerada natural para a espécie, porém seus músculos estão tensos (ele se movimenta pouco ou está relutante em se mover). 	1
	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está sentado ou em decúbito esternal com suas costas arqueadas e cabeça abaixada; ou o gato está em decúbito dorsolateral com seus membros pélvicos estendidos ou contraídos. 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • O gato altera frequentemente sua posição corporal na tentativa de encontrar uma postura confortável. 	3
Conforto	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está confortável, acordado ou adormecido, e receptivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou se interessa pelos arredores). 	0
	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está quieto e pouco receptivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelos arredores). 	1
	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está quieto e “dissociado do ambiente” (mesmo se estimulado ele não interage com o observador e/ou não se interessa pelos arredores). O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola. 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está desconfortável, inquieto (altera frequentemente a sua posição corporal) e “dissociado do ambiente” ou pouco receptivo quando estimulado. O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola. 	3
Atividade	<ul style="list-style-type: none"> • O gato se movimenta normalmente (se mobiliza prontamente quando a gaiola é aberta; fora da gaiola se movimenta de forma espontânea após estímulo ou manipulação). 	0
	<ul style="list-style-type: none"> • O gato se movimenta mais que o normal (dentro da gaiola ele se move continuamente de um lado a outro). 	1
	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está mais quieto que o normal (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retornar; fora da gaiola se movimenta um pouco após estímulo ou manipulação). 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está relutante em se mover (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retornar; fora da gaiola não se movimenta mesmo após estímulo ou manipulação). 	3
Atitude	<p>Observe e assinale a presença dos estados mentais listados abaixo:</p> <p>A - Satisfeito: O gato está alerta e interessado no ambiente (explora os arredores); amigável e interagindo com o observador (brinca e/ou responde a estímulos). * O gato pode inicialmente interagir com o observador por meio de brincadeiras para se distrair da dor. Observe com atenção para diferenciar distração, de brincadeiras de satisfação.</p> <p>B - Desinteressado: O gato não está interagindo com o observador (não se interessa por brincadeiras ou brinca um pouco; não responde aos chamados e carinhos do observador). * Nos gatos que não gostam de brincadeiras, avalie a interação com o observador pela resposta do gato aos chamados e carinhos.</p> <p>C - Indiferente: O gato não está interessado no ambiente (não está curioso; não explora os arredores). * O gato pode inicialmente ficar receoso em explorar os arredores. O observador deve manipular o gato (retirá-lo da gaiola e/ou alterar sua posição corporal) e encorajá-lo a se movimentar.</p> <p>D - Ansioso: O gato está assustado (tenta se esconder ou escapar) ou nervoso (demonstra impaciência e geme ou rosna ou sibila ao ser acariciado e/ou quando manipulado).</p> <p>E - Agressivo: O gato está agressivo (tenta morder ou arranhar ao ser acariciado e/ou quando manipulado).</p>	A
	<ul style="list-style-type: none"> • Presença do estado mental A. 	0
	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E. 	1
	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E. 	2
	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E. 	3

Miscelânea de comportamentos	Observe e assinale a presença dos comportamentos listados abaixo: A - O gato está deitado e quieto, porém movimentando a cauda. B - O gato está contraindo e estendendo os membros pélvicos e/ou o gato está contraindo os músculos abdominais (flanco). C - O gato está com os olhos parcialmente fechados (olhos semicerrados). D - O gato está lambendo e/ou mordendo a ferida cirúrgica.	A
		B
		C
		D
	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes. • Presença de um dos comportamentos acima descritos. • Presença de dois dos comportamentos acima descritos. • Presença de três ou de todos os comportamentos acima descritos. 	0 1 2 3
Subescala 2: PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA (0 – 6)		
Reação à palpação da ferida cirúrgica	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada).	0
	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada, porém ele reage quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	1
	• O gato reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima da ferida cirúrgica, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação da ferida cirúrgica.	3
Reação à palpação do abdome/flanco	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada). O abdome/flanco não está tenso.	0
	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado, porém ele reage quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	1
	• O gato reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima do abdome/flanco, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação do abdome/flanco.	3
Subescala 3: VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS (0 – 6)		
Pressão arterial	• 0% a 15% acima do valor pré-operatório.	0
	• 16% a 29% acima do valor pré-operatório.	1
	• 30% a 45% acima do valor pré-operatório.	2
	• > 45% acima do valor pré-operatório.	3
Apetite	• O gato está comendo normalmente.	0
	• O gato está comendo mais que o normal.	1
	• O gato está comendo menos que o normal.	2
	• O gato não está interessado no alimento.	3
Subescala 4: EXPRESSÃO VOCAL DA DOR (0 – 3)		
Vocalização	• O gato está em silêncio; ou ronrona quando estimulado; ou mia interagindo com o observador; porém não rosna, geme ou sibila.	0
	• O gato ronrona espontaneamente (sem ser estimulado ou manipulado pelo observador).	1
	• O gato rosna ou geme ou sibila quando manipulado pelo observador (quando a sua posição corporal é alterada pelo observador).	2
	• O gato rosna ou geme ou sibila espontaneamente (sem ser estimulado e/ou manipulado pelo observador).	3
ESCORE TOTAL (0 – 30)		

ANEXO B — ESCALA COMPOSTA DE GLASGOW ADAPTADA PARA FELINOS (EGLASGOW) MODIFICADA POR REID ET AL. (2017)

Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale: CMPS- Feline

Choose the most appropriate expression from each section and total the scores to calculate the pain score for the cat. If more than one expression applies choose the higher score

LOOK AT THE CAT IN ITS CAGE:

Is it?

Question 1

Silent / purring / meowing	0
Crying / growling / groaning	1

Question 2

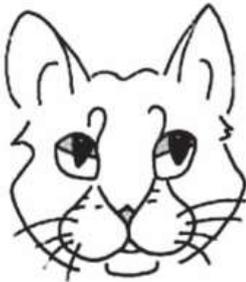
Relaxed	0
Licking lips	1
Restless/cowering at back of cage	2
Tense/crouched	3
Rigid/hunched	4

Question 3

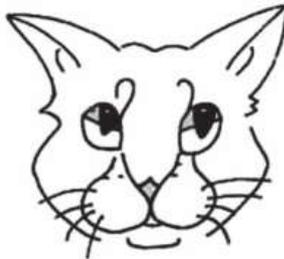
Ignoring any wound or painful area	0
Attention to wound	1

Question 4

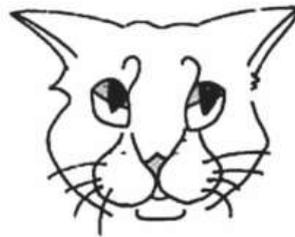
- a) Look at the following caricatures. Circle the drawing which best depicts the cat's ear position?



0

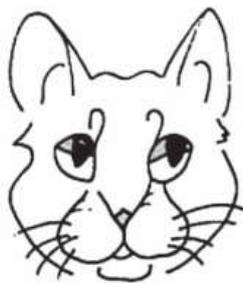


1

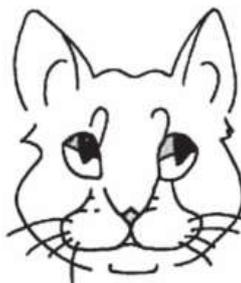


2

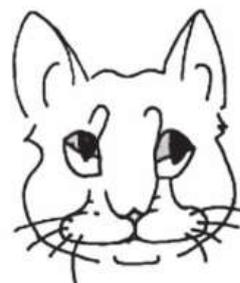
- b) Look at the shape of the muzzle in the following caricatures. Circle the drawing which appears most like that of the cat?



0



1



2

APPROACH THE CAGE, CALL THE CAT BY NAME & STROKE ALONG ITS BACK FROM HEAD TO TAIL

Question 5

Does it?

Respond to stroking 0

Is it?

Unresponsive 1

Aggressive 2

IF IT HAS A WOUND OR PAINFUL AREA, APPLY GENTLE PRESSURE 5 CM AROUND THE SITE. IN THE ABSENCE OF ANY PAINFUL AREA APPLY SIMILAR PRESSURE AROUND THE HIND LEG ABOVE THE KNEE

Question 6

Does it?

Do nothing 0

Swish tail/flatten ears 1

Cry/hiss 2

Growl 3

Bite/lash out 4

Question 7

General impression

Is the cat?

Happy and content 0

Disinterested/quiet 1

Anxious/fearful 2

Dull 3

Depressed/grumpy 4

Pain Score ... /20

© Universities of Glasgow & Edinburgh Napier 2015. Licensed to NewMetrica Ltd. Permission granted to reproduce for personal and educational use only. To request any other permissions please contact jacky.reid@newmetrica.com.

ANEXO C — MODELO DE ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) UTILIZADA

