

**VANESSA SASSO PADILHA**

**CETOROLACO, MELOXICAM OU DIPIRONA  
ADMINISTRADOS ANTES OU APÓS  
OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA EM GATAS.**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

**LAGES – SC**

**2015**



P123c Padilha, Vanessa Sasso  
Cetorolaco, meloxicam ou dipirona  
administrados antes ou após  
ovariossalpingohisterectomia em gatas / Vanessa  
Sasso Padilha. - Lages, 2015.  
182 p.: il.; 21 cm

Orientador: Nilson Oleskovicz

Inclui bibliografia.

Tese (doutorado) - Universidade do Estado de  
Santa Catarina, Centro de Ciências  
Agroveteinárias, Programa de Pós-Graduação em  
Ciência Animal, Lages, 2015.

1. Preemptiva. 2. AINEs. 3. Dor. 4. Gatas.  
5. Segurança clínica. I. Padilha, Vanessa Sasso.  
II. Oleskovicz, Nilson. III. Universidade do  
Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-  
Graduação em Ciência Animal. IV. Título

CDD: 636.089796 - 20.ed.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do  
CAV/UDESC

**VANESSA SASSO PADILHA**

**CETOROLACO, MELOXICAM OU DAPIRONA  
ADMINISTRADOS ANTES OU APÓS  
OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA EM GATAS.**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal.

**Banca Examinadora:**

Orientador:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nilson Oleskovicz  
Departamento de Medicina Veterinária –  
CAV/UDESC

Membro:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes  
Departamento de Medicina Veterinária –  
CAV/UDESC

Membro:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ademir Cassiano da Rosa  
Departamento Medicina Veterinária –  
CAV/UDESC

Membro:

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Gabrielle Coelho Freitas  
UFFS – Campus Realeza

Membro:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro  
Faculdade de Veterinária - UFRGS

**Lages, SC, 24 de abril de 2015**



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus, pelo dom da vida, pela oportunidade de ter nascido em uma família maravilhosa e pela força espiritual para a realização de mais um sonho.

À minha FAMÍLIA, meu pai PAULO ALBERTO, minha mãe IEDA e meus irmãos DIEGO e LETÍCIA, pelo apoio, confiança, incentivo e dedicação nesses anos, não basta somente dizer MUITO OBRIGADO. Vocês são responsáveis por tudo que conquistei. Amo muito vocês!

Ao meu noivo JULIANO FAGAN, que sempre esteve ao meu lado, obrigado por todo apoio, compreensão e dedicação durante o mestrado e doutorado, principalmente por me acompanhar até o hospital nos finais de semana, me ajudar com gatas...Te amo muito e obrigado por tudo!

Ao meu orientador prof. Dr. Nilson Oleskovicz pela oportunidade de ser sua orientada. Quero lhe agradecer pelo apoio, compreensão e paciência nesses quatro anos em que você se tornou mais que um orientador, um amigo e muitas vezes psicólogo que me ouvia quando eu achava que nada daria certo!! Muito Obrigada por tudo! Você é um exemplo de orientador e pessoa a ser seguido!

Ao prof. Dr. Aury Nunes de Moraes pelos conselhos e ensinamentos em anestesiologia, sempre incentivando a busca por novos conhecimentos.

Ao pessoal do laboratório de Patologia Clínica pela disponibilidade do laboratório para o processamento e realização dos exames. Em especial os professores Dra. Mere Erika Saito e Dr. Cláudio Mattoso; a doutoranda Julieta Volpato pela ajuda na armazenagem das amostras e com os animais.

Aos colegas do SAVE, por ajudarem não somente na minha formação, mas também pelos momentos agradáveis que passamos juntos. A mestre Ronise que participou desde o início do projeto sendo responsável por todas as castrações, mas que devido a sua generosidade acabava ajudando em todas as etapas do projeto, inclusive me ajudando na limpeza da sala dos gatos! Rô você foi muito importante para a realização deste

projeto, ao longo do tempo percebi que podia contar contigo, você é uma pessoa muito especial, minha irmã de coração! Muito Obrigada por tudo! Ao mestrando Felipe, que desde a graduação já éramos amigos, obrigado por tudo, pelas risadas e “sustos” no hcv, sua companhia é muito agradável!! A mestre Helena, que me ajudou nas horas de aperto, fazendo os exames de imagem quando necessário. Ao amigo Marcos Nicoleti, pelo apoio, conselhos e brincadeiras. Agradeço a vocês os momentos de conversa e desabafo, ao apoio que um dava ao outro quando alguém “descompensava” hehe, juntos conseguimos superar vários obstáculos!!!

Aos bolsistas de iniciação científica Gisiele e Samuel que sempre estavam a disposição para ajudar não só no projeto, mas nas aulas e plantões, muito obrigada pela ajuda, pelas brincadeiras e risadas que tornaram os dias no HCV mais alegres. Em especial a bolsista Mariana que foi fundamental para a realização do projeto, me ajudando em todas as etapas, inclusive nas horas mais difíceis! Mari muito obrigada, você é uma pessoa maravilhosa, torço muito por você!!

A todos os funcionários, professores, internos e residentes do HCV, que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto.

Aos proprietários dos animais que participaram deste estudo, e a todas as gatas que tornaram possível a realização deste projeto.

Aos animais da minha vida: Lola (in memoriam), Toby, Pitucho (cães), Led e Nick (gatos), obrigada pelas brincadeiras, por me animarem, por não me deixarem ficar no computador por muito tempo, por estarem sempre dispostos a me fazer sorrir, e principalmente pelo amor incondicional. Vocês são minha inspiração para buscar cada vez mais aperfeiçoamento!

E a todos os ANIMAIS, “vítimas solicitadas pela ciência para o benefício da humanidade, que com os olhos humildes nos falam da sua vontade de viver”. A eles, o meu eterno respeito e gratidão.

À Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, por proporcionar a oportunidade de cursar o programa de Pós-Graduação em Ciência Animal.

## RESUMO

PADILHA, V.S. **Cetorolaco, meloxicam ou dipirona administrados antes ou após ovariossalpingohisterectomia em gatas.** 2015, 182p. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2015.

Anti-inflamatórios não-esteroidais têm sido amplamente utilizados para o controle da dor em cães e gatos, porém a falta de segurança e os efeitos adversos na espécie felina tem limitado seu uso. Objetivou-se avaliar a analgesia preemptiva do meloxicam, cetorolaco e dipirona em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia, bem como sua segurança clínica renal, hepática e digestória. O estudo foi dividido em 3 capítulos: capítulo I, foram utilizadas 24 gatas, as quais foram alocadas aleatoriamente em quatro grupos: MPRE e CPRE (n=6, receberam meloxicam na dose 0,1mg/kg ou cetorolaco na dose de 0,5mg/kg, respectivamente, pela via intravenosa, 15 minutos antes da indução anestésica; e 0,5mL de solução fisiológica após o término do procedimento cirúrgico) e MPOS e CPOS (n=6, receberam 0,5 mL de solução fisiológica pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica e meloxicam na dose de 0,1mg/kg ou cetorolaco na dose de 0,5mg/kg, respectivamente, pela via intravenosa, imediatamente após o término do procedimento cirúrgico). Capítulo 2 foram utilizadas 14 gatas, as quais foram alocadas em dois grupos: MEDIPRE (n=7, que receberam meloxicam e dipirona IV, nas doses de 0,1mg/kg e 25mg/kg, respectivamente, 15 minutos antes da indução anestésica; e 0,5 mL de NaCl IV após o término do procedimento cirúrgico) e MEDIPOS (n=7, que receberam 0,5mL de NaCl IV 15 minutos antes da indução anestésica, e meloxicam e dipirona IV, nas mesmas doses após o término do procedimento cirúrgico. No capítulo 3 foram utilizadas 4 gatas divididas em dois grupos: GPRE (n=2, que receberam cetorolaco na dose de 0,5mg/kg, pela via intravenosa, 15 minutos antes da indução anestésica, e 0,5mL de NaCl IV imediatamente após o término do procedimento cirúrgico) e GPOS (n=2, que receberam 0,5mL de NaCl IV 15 minutos antes da indução anestésica e 0,5mg/kg de cetorolaco via intravenosa imediatamente após o término do procedimento cirúrgico. Após o procedimento cirúrgico, os animais



receberam a cada 12 horas, durante 3 dias na dose de 0,5mg/kg pela via intravenosa. No trans-operatório, os três capítulos foram conduzidos igualmente, sendo a indução realizada com propofol e manutenção com isoflurano, diluído em 100% de oxigênio, em sistema sem reinalação de gases, de modo a manter o paciente em plano ideal de anestesia. Os momentos avaliados no trans-cirúrgico foram: T0 (imediatamente antes do início da cirurgia), T1 (após incisão de musculatura), T2 (após pinçamento do 1º pedículo ovariano), T3 (após pinçamento do 2º pedículo), T4 (após pinçamento da cérvix), T5 (após sutura de musculatura) e T6 (final do procedimento). Nos capítulos 1 e 2, nos momentos T0, T2 e T6 foi coletado 1,5 ml de sangue para mensuração do cortisol e, no período pós-operatório, os animais foram avaliados pela escala analógica visual e pela escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu nos momentos M0 (basal), 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas pós-operatória. No capítulo 3, no pós-operatório os animais foram avaliados apenas pela escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu. O resgate pós-operatório nos 3 capítulos foi realizado com morfina, na dose de 0,2mg/kg IM. Para análise bioquímica, no capítulo I e 3 foram dosadas as enzimas uréia, creatinina, ALT, FA e albumina nos momentos T0 e T72; já no capítulo II foram dosadas uréia, creatinina, FA, ALT, GGT e albumina nos momentos T0, T24, T48 e T72. Capítulo I: A FC no MPOS foi maior em T1, T2 e T5 em relação ao MPRE e no CPOS foi maior em T1, T2 e T6 em relação ao CPRE. Com relação a *f*, o CPRE apresentou valores maiores em T4 em relação ao CPOS. Na concentração sérica de cortisol, entre momentos, no MPRE, MPOS, CPRE e CPOS houve aumento em T6 em relação ao T0 e entre grupos, no T0, o CPOS foi maior que o CPRE, MPRE e MPOS; no T2 o CPOS foi maior que o CPRE; e no T6 o CPOS foi maior que o CPRE. Com relação aos resgates no pós-operatório, pela escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu não houve diferença significativa entre grupos. Capítulo II: No EtISO, entre grupos, em T5 o MEDIPOS apresentou valores maiores que o MEDIPRE. Nos valores da concentração sérica de cortisol, entre momentos, houve aumento significativo em T6 em relação ao T0, e no T6 em relação ao T2 no MEDIPRE e no MEDIPOS. Nos resgates pós-operatórios pela escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu não houve diferença significativa. Entre grupos, no T72 a ureia apresentou valores maiores no MEDIPRE em relação ao MEDIPOS. Em T24 a GGT apresentou valores maiores no MEDIPOS em relação ao MEDIPRE. Em T0 a albumina apresentou maiores no

MEDIPRE em relação ao MEDIPOS. No capítulo 3, 1 animal do GPRE apresentou hematêmese, e por não responder ao tratamento terapêutico foi conduzida a laparotomia exploratória, a qual evidenciou mucosa estomacal friável e áreas necrosadas. Devido ao prognóstico desfavorável, foi realizado eutanásia. No GPOS 1 animal apresentou hematêmese o qual respondeu a terapêutica instituída. Meloxicam, cetorolaco e dipirona reduziu o requerimento analgésico no pós-operatório de gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, não diferindo entre aplicação pré e pós-operatória, portanto não houve analgesia preemptiva.

**Palavras-chave:** preemptiva, AINEs, dor, gatas, segurança clínica.



## ABSTRACT

**PADILHA, V.S. Ketorolac, meloxicam or dipyrone administered before or after ovariohysterectomy in cats.** 2015, 182p. Thesis (Ph.D. in Animal Science) – University of Santa Catarina. Postgraduate Program in Animal Science, Lages, 2015.

NSAIDs have been widely used for pain control in dogs and cats, but the lack of safety and adverse effects on feline species has limited its use. Aimed to evaluate preemptive analgesia meloxicam, ketorolac and dipyrone in cats undergoing ovariohysterectomy and its renal clinical safety, liver and digestive. The study was divided into two sections: chapter 1, 24 cats were used, which were randomly allocated into four groups: MPRE and CPRE (n = 6, meloxicam dose received 0.1 mg / kg or ketorolac at a dose of 0 , 5 mg / kg, respectively, intravenously, 15 minutes before induction of anesthesia, and 0.5 mL of saline solution after the surgical procedure) and MPOS and CPOS (n = 6, received 0.5 ml of saline by intravenously 15 minutes before induction of anesthesia and meloxicam at a dose of 0.1 mg / kg or ketorolac at a dose of 0.5 mg / kg, respectively, intravenously, immediately after the surgical procedure. Chapter 2 were used 14 cats, which were divided into two groups: MEDIPRE (n = 7, which received meloxicam and dipyrone IV at doses of 0.1 mg / kg and 25 mg / kg, respectively, 15 minutes before induction of anesthesia; and 0.5 mL of NaCl IV after the surgical procedure) and MEDIPOS (n = 7, which received NaCl IV 15 minutes before induction of anesthesia, and meloxicam and dipyrone IV, the same doses after the surgical procedure. In trans-operative, the two chapters were conducted also being held induction with propofol and maintained with isoflurane diluted in 100% oxygen in a system without rebreathing system in order to keep the patient in ideal plane of anesthesia. The moments evaluated in the trans-surgical were: T0 (immediately before the surgery), T1 (after incision muscles), T2 (after clamping of ovarian pedicle 1), T3 (after clamping the pedicle 2), T4 (after clamping of the cervix ), T5 (after muscle suture) and T6 (end of the procedure). At T0, T2 and T6 was collected 1.5 ml of blood for measurement of cortisol. In the postoperative period, the animals were evaluated by visual analog scale and the scale of multidimensional pain UNESP-Botucatu in moments M0 (basal), 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours postoperative.

Analgesic rescue was conducted with morphine at a dose of 0.2 mg / kg IM. For biochemical analysis, in Chapter I were dosed urea, creatinine, ALT, albumin and FA at T0 and T72; already in Chapter II were measured urea, creatinine, FA, ALT, GGT and albumin at T0, T24, T48 and T72. Chapter I: The HR at MPOS increased by T1, T2 and T5 in relation to MPRE in CPOS increased by T1, T2 and T6 compared to CPRE. Regarding af in CPRE there was an increase in T4 compared to CPOS. In serum cortisol, between moments in MPRE, MPOS, CPRE and CPOS there was an increase in T6 compared to T0 and between groups at T0, the CPOS was higher than the CPRE, MPRE and MPOS; T2 in the CPOS was higher than the CPRE; and T6 CPOS was higher than the CPRE. In the postoperative rescue by the scala of Unesp-Botucatu multidimensional pain no significant difference. Chapter II: On EtISO between groups at T5 the MEDIPOS presented higher values than the MEDIPRE. The values of serum cortisol, between times, a significant increase in T6 compared to T0 and T6 compared to T2 in MEDIPRE and MEDIPOS. In the postoperative rescue by the scale of multidimensional pain UNESP-Botucatu no significant difference. Between groups in T72 urea values were higher in MEDIPRE compared to MEDIPOS. In T24 GGT was highest in MEDIPOS compared to MEDIPRE. At T0 albumin were higher in MEDIPRE compared to MEDIPOS. Meloxicam, ketorolac and dipyrone reduced analgesic requirement post-operative not cats undergoing ovariohysterectomy, not differing between pre and post application-operative, so there was not preemptive analgesia.

**Keywords:** preemptive, NSAIDs, pain, cats, clinical safety.

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO I:

Figura 01: Local de realização das avaliações pré e pós operatórias dos animais. (A) Observa-se gaiola de metal de aço inox ( $0,8m^3$ ), com cama, caixa de areia e alimentação. (B) Sala de observação com gaiola, brinquedos para interatividade do animal e espaço para os observadores.....46

Figura 02: Mediana e intervalo interquartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).# Difere de M0, ANOVA RM Teste de Friedman seguido por Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere de MPOS, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).....78

Figura 03: Mediana e intervalo interquartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).# Difere de M0, ANOVA RM Teste de Friedman seguido por Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere de MPOS, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).....79

Figura 04: Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) de 24 gatas ( $n=6$ ) submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes do procedimento cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente),  $p = 0,51$ .....87

## CAPÍTULO II:

Figura 01: Local de realização das avaliações pré e pós operatórias dos animais. (A) Observa-se gaiola de metal de aço inox ( $0,8m^3$ ), com cama, caixa de areia e alimentação. (B) Observa-se animal interagindo com o observador.....109

Figura 02: Mediana e intervalo interquartil do somatório de pontos obtido através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A) em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes do procedimento cirúrgico (MEDIPRE) ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS). # Difere de M0, Teste de Friedman seguido por Tukey ( $p \leq 0,05$ ).....134

Figura 03: Mediana e intervalo interquartil do somatório de pontos obtido através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B) em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes do procedimento cirúrgico (MEDIPRE) ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS). # Difere de M0, Teste de Friedman seguido por Tukey ( $p \leq 0,05$ ).....135

Figura 04: Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) de 14 gatas ( $n=7$ ) submetidas a OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS),  $p = 0,32$ .....140

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO I:

Tabela 01: Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min), frequência respiratória (f, mov/min), saturação de oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>, %), pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), concentração de isoflurano ao final da expiração (EtISO, %) e concentração sérica de cortisol (CS, ug/dl) no trans-operatório de gatas tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina antes do estímulo cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente) ou meloxicam e cetorolaco ao final do procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).....57

Tabela 02: Mediana e 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup>quartil da pontuação para a variável postura obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. ..... 64

Tabela 03: Mediana e 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup>quartil da pontuação para a variável postura obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. ..... 64

Tabela 04: Mediana e 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup>quartil da pontuação para a variável conforto obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. ..... 65

Tabela 05: Mediana e 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup>quartil da pontuação para a variável conforto obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-



Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....65

Tabela 06: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atividade obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....66

Tabela 07: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atividade obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....66

Tabela 08: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atitude obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).....67

Tabela 09: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atitude obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).....67

Tabela 10: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável miscelânea obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e

CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. ..... 68

Tabela 11: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável miscelânea obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. ..... 68

Tabela 12: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. ..... 69

Tabela 13: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. ..... 69

Tabela 14: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação do flanco obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. ..... 70

Tabela 15: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação do flanco obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas

submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....70

Tabela 16: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável pressão arterial sistólica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....71

Tabela 17: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável pressão arterial sistólica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....71

Tabela 18: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável apetite obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....72

Tabela 19: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável apetite obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....72

Tabela 20: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável vocalização obtida através da escala de dor multidimensional

Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente). .....73

Tabela 21: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável vocalização obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente). .....73

Tabela 22: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....74

Tabela 23: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....75

Tabela 24: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação obtida através da escala analógica visual (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....76

Tabela 25: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação obtida através da escala analógica visual (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).. .....77

Tabela 26: Percentual das gatas que receberiam resgate pós-operatório pela EDM UNESP-BOTUCATU (escala multidimensional de dor aguda em felinos) e pela EAV (escala analógica visual) com morfina tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina antes do procedimento cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente), ou após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).....81

Tabela 27: Número de animais que receberam resgate analgésico em cada momento. Os números em parênteses representam o total acumulado de gatas que receberam resgate analgésico até cada momento, após OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina antes do procedimento cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente), ou após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente) .....84

Tabela 28: Número total de resgates em 24 horas de gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina antes do procedimento cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente), ou após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).....84

Tabela 29: Valores médios e desvio padrão da uréia (Ure, mg/dL), creatinina (Cre, mg/dL), ALT (UI/L), FA (UI/dL) e albumina (Alb, g/dL) nos momentos basal (M0) e 72 horas pós-operatória (M1) de gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes do procedimento cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).....88

## CAPÍTULO II

Tabela 01: Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min), frequência respiratória (f, mov/min), saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>, %), pressão arterial

sistólica (PAS, mmHg), concentração de isoflurano ao final da expiração (EtISO, %) e concentração sérica de cortisol (CS, mcg/dl) e correlação (r) entre EtISO e CS no trans-operatório de gatas tratadas com meloxicam associado a dipirona antes (MEDIPRE) ou após o estímulo cirúrgico (MEDIPOS).....118

Tabela 02: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável postura obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).. ..... 122

Tabela 03: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável postura obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).. ..... 122

Tabela 04: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável conforto obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).. ..... 123

Tabela 05: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável conforto obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).. ..... 123

Tabela 06: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atividade obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).. ..... 124

Tabela 07: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atividade obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 124

Tabela 08: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atitude obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 125

Tabela 09: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atitude obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 125

Tabela 10: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável miscelânea obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 126

Tabela 11: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável miscelânea obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 126

Tabela 12: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS). ..... 127

Tabela 13: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 127

Tabela 14: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação do flanco obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 128

Tabela 15: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação do flanco obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 128

Tabela 16: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável pressão arterial sistólica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 129

Tabela 17: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável pressão arterial sistólica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 129

Tabela 18: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável apetite obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-



Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).....130

Tabela 19: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável apetite obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).....130

Tabela 20: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável vocalização obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).....131

Tabela 21: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável vocalização obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).....131

Tabela 22: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtido através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).....132

Tabela 23: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtido através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).....132

Tabela 24: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação obtida através da escala analógica visual para o avaliador A, em gatas submetidas à

OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 133

Tabela 25: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação obtida através da escala analógica visual para o avaliador B, em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS)..... 133

Tabela 26: Percentual das gatas que receberam resgate pós-operatório pela EDM UNESP-BOTUCATU (escala multidimensional de dor aguda em felinos) e pela EAV (escala analógica visual) com morfina tratadas com meloxicam associado a dipirona antes (MEDIPRE) ou após o estímulo cirúrgico (MEDIPOS).....136

Tabela 27: Número de animais que receberam resgate analgésico em cada momento. Os números em parênteses representam o total acumulado de gatas que receberam resgate analgésico até cada momento, após OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS):.....138

Tabela 28: Número total de resgates em 24 horas de gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS):..... 138

Tabela 29: Valores médios e desvio padrão dos valores de uréia (ureia, mg/dL), creatinina (Creat, mg/dL), alanina aminotransferase (ALT, UI/L), fosfatase alcalina (FA, UI/dL), gama glutamiltransferase (GGT, UI/dL) e albumina (Alb, g/dL) no basal (T0), 24 (T24), 48 (T48) e 72 (T72) horas de pós-operatória de gatas tratadas com meloxicam associado a dipirona antes (MEDIPRE) ou após o estímulo cirúrgico (MEDIPOS).....143

### CAPÍTULO III

Tabela 01: Valores individuais da ureia (Ure, mg/dL), creatinina (Cre, mg/dL), ALT (UI/L), FA (UI/dL) e albumina (g/dL) nos momentos basal (T0) e 72 horas pós-operatória (T72) de gatas tratadas com

cetorolaco de trometamina antes do procedimento cirúrgico (GPRE)  
ou após o procedimento cirúrgico (GPOS).....166

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AINEs	Anti-inflamatórios não-esteroidais
ALT	Alanina aminotransferase
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
AST	Aspartato aminotransferase
CAV	Centro de Ciências Agroveterinárias
CETEA	Comitê de Ética e Experimentação Animal
COX	Ciclooxigenase
CPOS	Cetorolaco ao final do procedimento cirúrgico
CPRE	Cetorolaco antes da indução anestésica
EAV	Escala analógica visual
EDS	Escala descritiva simples
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EDM Unesp-Botucatu	Escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu
EtISO	Concentração de isofluorano ao final da expiração
<i>f</i>	freqüência respiratória
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
GGT	Gama-glutamil transferase

GPOS	Cetorolaco ao final do procedimento cirúrgico
GPRE	Cetorolaco antes da indução anestésica
IASP	Associação Internacional para o estudo da dor
IV	Intravenoso
IL	Interleucina
MEDIPOS	Meloxicam e dipirona ao final do procedimento cirúrgico
MEDIPRE	Meloxicam e dipirona antes da indução anestésica
MPOS	Meloxicam ao final do procedimento cirúrgico
MPRE	Meloxicam antes da indução anestésica
NMDA	N-metil-D-aspartato
OHE	Ovariohisterectomia
OSH	Ovariosalpingohisterectomia
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PGF <sub>2</sub> alfa	Prostaglandina F <sub>2</sub> alfa
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandina I <sub>2</sub>
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxihemoglobina
SNC	Sistema Nervoso Central
UDESC	Universidade do Estado de Santa Catarina

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	29
1.1 Referências.....	33
2 OBJETIVOS .....	37
2.1 Objetivos Gerais .....	37
2.2 Objetivos Específicos .....	37
3 CAPÍTULO I.....	39
3.1 Introdução.....	41
3.2 Materiais e Métodos .....	44
3.3 Resultados e Discussão.....	52
3.4 Conclusão.....	90
3.5 Referências .....	90
4 CAPÍTULO II.....	103
4.1 Introdução.....	105
4.2 Materiais e Métodos .....	108
4.3 Resultados e Discussão .....	115
4.4 Conclusão.....	147
4.5 Referências.....	148
5 CAPÍTULO III.....	159
5.1 Introdução.....	159

5.2 Casuística.....	161
5.3 Discussão.....	163
5.4 Conclusões.....	167
5.5 Referências.....	167
Anexos.....	171
Apêndices.....	173

## INTRODUÇÃO

A ovariossalpingohisterectomia (OSH), procedimento rotineiro na clínica de felinos, é um exemplo de procedimento que produz uma dor moderada (HELLYER, 1999), sendo utilizado por muitos autores como estímulo padrão em estudos de protocolos anestésicos e analgésicos em medicina veterinária (TAMANHO et al., 2010; POHL et al., 2011).

A dor é uma experiência multidimensional complexa que envolve componentes sensoriais e emocionais, exclusivamente individual em humanos e animais, o que torna difícil sua avaliação. Em pacientes incapazes de se comunicar verbalmente, incluindo os animais, utilizam-se modificações comportamentais para orientar na gestão da dor. Décadas de pesquisa sobre o manejo da dor indicam que ela é mais bem administrada quanto mais cedo e agressivo for o tratamento (MATHEWS et al., 2014).

O conceito de analgesia preemptiva remonta mais de 100 anos. Crile (1913) considerou que a dor após a cirurgia poderia ser amplificada por eventos nociceptivos induzidos pela incisão cirúrgica. Ele defendeu o uso de bloqueios regionais, além da anestesia geral, para prevenir nocicepção intra-operatória e a formação de memória dolorosa causada por alterações no SNC durante a cirurgia. Em 1988 Wall sugeriu que a administração de opioides e anestésicos locais antes da cirurgia poderia reduzir os efeitos da nocicepção induzida pela incisão e assim reduziria a intensidade da dor pós-operatória. A primeira definição de analgesia preemptiva (WALL, 1988) não incluía o imperativo de comparar uma intervenção pré-operatória com



intervenção pós-operatória. Esse requisito foi adotado por McQuay (1992) o qual influenciou a gênese de estudos relativos a analgesia preemptiva em humanos. Outros autores reforçaram esse conceito, como Katz; McCartney (2002) e Dahl; Kehlet (2011) em que o termo analgesia preemptiva se refere a evidência de que o tratamento pré-operatório é mais eficaz do que o tratamento idêntico administrado após a incisão ou cirurgia.

Os fármacos analgésicos clássicos incluem os opioides, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e anestésicos locais. Os agonistas alfa<sub>2</sub> adrenérgicos promovem analgesia além de sedação e relaxamento muscular. Outros fármacos com potencial de analgesia incluem a cetamina e outros inibidores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (ROBERTSON, 2008).

Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) exercem efeitos antipiréticos, anti-inflamatórios e analgésicos, sendo um dos principais pilares para tratamento de dor leve a moderada. A disponibilidade de produtos veterinários licenciados com ação preferencial em COX-2 (ciclo-oxigenase 2) melhorou o perfil de segurança desta classe de fármacos (MONTEIRO et al., 2013).

Recentemente a Sociedade Internacional de Medicina Felina e a Associação Americana de Medicina Felina publicaram orientações sobre os tratamentos a longo prazo com anti-inflamatórios não-esteroidais em gatos. Apesar das recomendações, os dados ainda são limitados, principalmente as doses e a evolução clínica com esses fármacos (CHARLTON et al., 2013). Em gatos apenas um AINE (o meloxicam) está aprovado para uso a longo prazo, mas apenas em alguns países e somente para dor oriunda de doença articular

degenerativa (LASCELLES et al., 2010). A falta de produtos aprovados, os temores sobre os efeitos adversos e a falta de conhecimento sobre a tolerância clínica dos AINEs se combinam para resultar em um sub-tratamento da dor em gatos (CHARLTON et al., 2013).

O cetorolaco é um fármaco AINE potente, aprovado para utilização em seres humanos que possui ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética (GILLS; BROGDEN, 1997). Como um inibidor não seletivo da enzima ciclo-oxigenase (COX), o cetorolaco de trometamina inibe ambas as formas, reduzindo os níveis de prostaglandinas que são naturalmente necessários para os processos biológicos e aquelas prostaglandinas induzidas – via COX-2 pela lesão tecidual ou inflamação (ANTHONY, 2002).

O meloxicam é um potente inibidor da síntese de prostaglandinas considerado inibidor preferencial da COX-2 em gatos (GIRAUDEL et al., 2005). Estudos realizados em cães e gatos demonstraram que o meloxicam é bem tolerado por estas espécies e pode ser administrado no período pré-operatório. Os efeitos adversos mais prováveis são os gastrintestinais (LASCELLES, 2002).

A dipirona sódica é um derivado pirazolônico não opioide com efeito analgésico e antipirético. Alguns dados indicam que a dipirona e seu principal metabólito (4-N-metilaminoantipirina) possuem mecanismos de ação central e periférico combinados, agindo provavelmente sobre a ciclo-oxigenase 3 (COX-3) que é encontrada principalmente no sistema nervoso central (SNC)(GRUNDMANN et al., 2006). A administração de dipirona tem demonstrado proporcionar adequada

analgesia pós-operatória após ovariectomia em cães. Uma vez que este é um composto fenólico, deve ser usado com cautela em gatos (SPARKERS et al., 2010).

Justifica-se o estudo proposto uma vez que estudos sobre analgesia preemptiva em felinos são escassos, visto que a maioria dos dados publicados não comparam o mesmo tratamento aplicado antes e após o estímulo doloroso. Além disso, cetorolaco e dipirona são fármacos pouco estudados na medicina veterinária e que em outras espécies apresentam excelente efeito analgésico. Desta forma o presente estudo visa esclarecer a propriedade analgésica preemptiva de três AINEs, cetorolaco de trometamina, meloxicam e dipirona; e também sua segurança clínica para o período pós-operatório em gatos.

## 1.1 Referências

ANTHONY, D. Postoperative Pain Management: morphine versus ketorolac. **Journal of Perianesthesia nursing**, v.17, n.1, p.30-42, 2002.

CHARLTON, A.N. et al. Evaluation of the clinical use of tepoxalin and meloxicam in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, DOI: 10.1177/1098612X12473994, 2013.

CRILE, G.W. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). **The Lancet**, v. 85, p.7–16, 1913.

DAHL, J. B.; KEHLET, H. Preventive Analgesia. **Current Opinion Anaesthesiology**, v. 24, p.331-338, 2011.

GILLS, J.C., BROGDEN, R.N. Ketorolac. **Drugs**. v. 53, n.1, p. 139-188, 1997.

GIRAUDEL, J.M.; TOUTAIN, P.L.; LEES, P. Development of in vitro assays for the evaluation of cyclooxygenase inhibitors and predicting selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n.4, p.700- 709, 2005.

GRUNDMANN, U. et al. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. **Anesthesia Analgesia**, v.103, p.217-222, 2006.

HELLYER, P. Minimizing postoperative discomfort in dogs and cats. **Veterinary Medicine**, v.94, n. 3, p. 259-65, 1999.

KATZ, J,; MCCARTNEY, C.J.L. Current status of pre-emptive analgesia. **Current Opinion Anaesthesiology**, v.15, p.435-441, 2002.

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

LASCELLES, B.D. et al. Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. **Veterinary Surgery**, v. 39, p. 535-544, 2010.

MATHEWS, K. et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, 2014.

MCQUAY, H.J. Pre-emptive analgesia. **Brazilian Journal Anaesthesia**, v.69, p.1-3, 1992.

MONTEIRO, B. P., STEAGALL, P. V.; LASCELLES, B. D. Systematic Review of Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug-Induced Adverse Effects in Dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.27, p.1011-1019, 2013.

POHL, V. H. et al. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas

à ovariossalpingohisterectomia. **Ciência Rural**, v. 41, n. 1, p. 154 – 159, 2011.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinical Small Animal**. v. 38, p.1267–1290. 2008

SPARKES, A., et al. ISFM and AAFP Consensus Guidelines Long-term use of NSAIDs in cats; **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12, p.521-38, 2010.

TAMANHO, R. B.; et al. Anestesia epidural cranial com lidocaína e morfina para campanhas de castração em cães. **Ciência Rural**, vol.40, n.1, p. 115-122, 2010.

WALL, P.D. The prevention of postoperative pain. **Pain**,v.33, p.289–290, 1988.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos Gerais

Avaliar efeito analgésico preemptivo do meloxicam, cetorolaco e da associação do meloxicam com a dipirona, bem como seus efeitos hepáticos, renais e gastrointestinais em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia eletiva.

### 2.2 Objetivos Específicos

Determinar se há efeito analgésico preemptivo do meloxicam e do cetorolaco por meio da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e da EAV (Escala Analógica Visual).

Avaliar se o cetorolaco ou o meloxicam, administrados antes ou após o estímulo cirúrgico produzirão alterações no perfil renal (ureia e creatinina sérica) e hepático (alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamiltransferase (GGT) e albumina) e no sistema gastrointestinal (vômito e diarreia).

Determinar se há efeito analgésico preemptivo da associação do meloxicam com a dipirona por meio da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e da EAV (Escala Analógica Visual).

Avaliar se o meloxicam associado a dipirona administrados antes ou após o estímulo cirúrgico produzirão alterações no perfil renal (ureia e creatinina



sérica) e hepático (ALT, FA, GGT e albumina) e no sistema digestório (vômito e diarreia).

Correlacionar a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu com a EAV.

Avaliar a resposta neuroendócrina por meio da concentração do cortisol durante o período transoperatório e correlacionar com a concentração de isoflurano ao final da expiração.

### 3 CAPÍTULO I

Capítulo 1: Cetorolaco ou meloxicam administrados antes ou após ovarioossalpingohisterectomia em gatas.

#### Resumo

Objetivou-se avaliar a analgesia preemptiva do meloxicam e do cetorolaco em gatas submetidas a OSH, bem como sua segurança clínica renal, hepática e digestória. Foram utilizadas 24 gatas, as quais foram alocadas em quatro grupos (n=6): MPRE e CPRE (receberam meloxicam ou cetorolaco de trometamina nas doses de 0,1mg/kg ou 0,5mg/kg, respectivamente, pela via intravenosa, 15 minutos antes da indução anestésica; e 0,5mL de solução fisiológica após o término do procedimento cirúrgico) e MPOS e CPOS (receberam 0,5 mL de solução fisiológica pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica e meloxicam ou cetorolaco de trometamina nas doses de 0,1mg/kg ou 0,5mg/kg, respectivamente, pela via intravenosa, imediatamente após o término do procedimento cirúrgico). A indução anestésica foi realizada com propofol e manutenção com isoflurano. Os momentos avaliados no trans-cirúrgico foram: T0 (imediatamente antes do início da cirurgia), T1 (após incisão de musculatura), T2 (após pinçamento do 1º pedículo ovariano), T3 (após pinçamento do 2º pedículo), T4 (após pinçamento da cérvix), T5 (após sutura de musculatura) e T6 (final do procedimento). Nos momentos T0, T2 e T6 foi coletado sangue para mensuração do cortisol. No período pós-operatório os animais foram avaliados pela escala analógica visual e pela escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu nos momentos M0 (basal), 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas pós-operatória, além da avaliação de perfil renal e hepático em T0 e T72 (basal e 72 horas de pós-operatório, respectivamente) e da presença de vômito e diarreia durante 3 dias. A FC no MPOS foi maior em T1, T2 e T5 em relação ao MPRE e no CTPOS em T1, T2 e T6 em relação ao CPRE. Na *f*, no CPRE em T4 foi maior em relação ao CTPOS. Na concentração sérica de cortisol, no MPRE, MPOS, CPRE e CPOS houve aumento em T6 em relação ao T0, e em T0 e T6 o CPOS foi maior que o CPRE, MPRE e MPOS e no T2 o CPOS foi maior que o CPRE e o MPRE. No escore de dor, pela EDM Unesp-Botucatu apenas no M2, MPRE apresentou valores maiores que o MPOS. Não houve diferença significativa

entre o número de resgates aplicados. O coeficiente de correlação entre as escalas foi de moderada. Conclui-se que, no trans-operatório a analgesia fornecida pelo meloxicam e pelo ceterolaco não é suficiente para abolir a resposta neuroendócrina da dor. Para a analgesia pós-operatória não há diferença entre a aplicação pré ou pós-operatória de meloxicam ou ceterolaco. Ambos os fármacos se mostraram seguros na avaliação renal e hepática. Na avaliação do sistema digestório houve reduzida incidência de alterações gastrointestinais.

Palavras-chave: segurança clínica, analgesia, meloxicam, ceterolaco.

## **Abstract**

Aimed to evaluate preemptive analgesia of meloxicam and ketorolac tromethamine in cats submetdias to OSH and its renal clinical safety, liver and digestive. 24 cats were used, which were allocated into four groups (n = 6): MPRE and CPRE (meloxicam or received ketorolac at doses of 0.1mg / kg or 0.5mg / kg, respectively, via intravenous, 15 minutes before induction of anesthesia, and 0.5 mL of saline solution after the surgical procedure) and MPOS and CPOS (received 0.5 ml of saline intravenously 15 minutes before induction of anesthesia and meloxicam or ketorolac at doses of 0.1 mg / kg or 0.5 mg / kg, respectively, intravenously, immediately after the surgical procedure). Anesthesia was induced with propofol and maintained with isoflurane. The times evaluated in the trans-surgical were: T0 (immediately before the surgery), T1 (after incision of muscle), T2 (after clamping of ovarian pedicle 1), T3 (after clamping the pedicle 2), T4 (after clamping the cervix), T5 (after muscle suture) and T6 (end of the procedure). At T0, T2 and T6 blood was collected for measurement of cortisol. In the postoperative period, the animals were evaluated by visual analog scale and the scale of multidimensional pain UNESP-Botucatu in moments M0 (basal), 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after the procedure, in addition to evaluation kidney and liver profile at T0 and T72 (baseline and 72 hours after surgery, respectively) and the presence of vomiting and diarrhea for 3 days. The HR at MPOS increased by T1, T2 and T5 in relation to MPRE in CPOS increased by T1, T2 and T6 compared to CPRE. Regarding af in CPRE there was an increase in T4 compared to CPOS. In serum cortisol in MPRE, MPOS, CPRE and CPOS there

was an increase in T6 compared to T0, and T0 and T6 CPOS was higher than the CPRE, MPRE and MPOS and T2 the CPOS was higher than the CPRE and the MPRE. In pain score, by EDM UNESP-Botucatu in M2, MPRE presented higher values than the MPOS. There was not significant difference between the number of applied rescue. The correlation coefficient between the scales was moderate. We conclude that, in the trans-operative analgesia provided by meloxicam and the ketorolac is not enough to abolish the neuroendocrine response of pain. For postoperative analgesia there is no difference between the pre- or postoperative application of ketorolac or meloxicam. Both drugs have proven safe in renal and liver evaluation. In the evaluation of the digestive system was reduced incidence gastrointestinal disorders.

Keywords: clinical safety, analgesia, meloxicam, ketorolac tromethamine.

### **3.1 Introdução**

A definição oficial de dor pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) é “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano real ou potencial dos tecidos” (ADAMANTOS, 2008). Vários estudos já mostraram que os médicos veterinários utilizam menos analgésicos em gatos quando comparados aos cães (LASCELLES et al., 1999; RAEKALLIO et al., 2003; WILLIAMS et al., 2005), sugerindo que a dor pós-operatória na espécie felina têm sido ainda mais negligenciada.

A avaliação de dor em animais é um desafio, já que o reconhecimento do fenômeno se baseia principalmente na observação do comportamento, uma vez que os animais não possuem a capacidade de relatar a sua dor (ANIL et al., 2002). Nos felinos esta tarefa se torna ainda mais desafiante, dado o seu comportamento natural peculiar, que dificulta o reconhecimento da dor, o metabolismo particular dos

fármacos e a escassez de substâncias analgésicas aprovadas (ROBERTSON, 2009).

A proposta da analgesia preemptiva é prevenir ou diminuir o desenvolvimento de qualquer “memória” que a dor causaria no sistema nervoso central, resultando como consequência em menor necessidade de analgésicos no pós-operatório, sendo imperativo comparar a aplicação pré-operatória com a pós-operatória (MCQUAY, 1992).

Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) tem sido amplamente utilizados para o controle da dor em cães e gatos. A falta de segurança de alguns AINEs e os efeitos colaterais em gatos tem limitado sua utilização nessa espécie (LASCELLES et al., 2007). Recentemente a Sociedade Internacional de Medicina Felina e a Associação Americana de Medicina felina publicaram orientações sobre os tratamentos a longo prazo com AINEs em gatos. Apesar das recomendações, os dados ainda são limitados, principalmente as doses e a evolução clínica com esses fármacos (CHARLTON et al., 2013). Em gatos apenas o meloxicam está aprovado para uso a longo prazo, mas apenas em alguns países e somente para dor oriunda de doença articular degenerativa (LASCELLES et al., 2010).

A ação terapêutica dos AINEs baseia-se na inibição da ciclo-oxigenase (COX) e subsequente interferência na produção de prostanóides. A enzima COX está presente em duas isoformas, a COX-1 (isoforma constitutiva) e a COX-2 (isoforma induzida). Prostanóides que derivam da COX-1 ajudam a manter a integridade da mucosa gástrica e a função plaquetária além de modular o fluxo sanguíneo renal. Por outro lado a COX-2 é auto-regulada pelo tecido inflamatório ou

danificado e estimula a síntese de prostaglandinas que geram uma resposta inflamatória (FRESNO et al., 2005).

O cetorolaco de trometamina é um fármaco anti-inflamatório não esteroide potente com eficácia analgésica semelhante a dos opioides como a morfina, e por isso vem sendo amplamente utilizado em procedimentos cirúrgicos no homem (REUBEN et al., 1998). Como é inibidor não seletivo da enzima ciclooxigenase (COX), o cetorolaco de trometamina inibe ambas as formas, reduzindo os níveis que são naturalmente necessários para os processos biológicos e aquelas prostaglandinas induzidas – via COX-2 pela lesão tecidual ou inflamação. É a inibição não específica das enzimas COX que produz efeitos adversos (ANTHONY, 2002).

Os efeitos adversos do cetorolaco em doses repetidas em humanos incluem a irritação/ulceração gástrica devido a inibição das  $PGE_2$  e  $PGI_2$ , responsáveis pela citoproteção gástrica; diminui a síntese de tromboxanos e conseqüentemente aumentando o risco de hemorragias, e por diminuir os níveis de prostaglandinas vasodilatadoras renais, cria potencial para isquemia renal e diminuição da filtração glomerular (FREEDLAND et al., 2002).

Cetorolaco não é aprovado para uso em pacientes veterinários e poucos estudos sobre farmacocinética e eficácia tem sido publicado (PASLOSKE et al., 1999; NAGILLA et al., 2007; CAGNARDI et al., 2013; FERRARESI et al., 2014; VILLA et al., 2015), no entanto vem crescendo o interesse por esse fármaco na veterinária nos últimos anos, visto a potência analgésica observada em humanos.

O meloxicam é um AINEs derivado enólico pertencente ao grupo dos oxicans (ROBERTSON, 2008). É uma molécula metabolizada por oxidação ao invés de utilizar as vias de glicuronidação, o que torna seu perfil de metabolização consistente e previsível em gatos (GRUDE et al., 2010). É um potente inibidor da síntese de prostaglandinas e considerado inibidor preferencial da COX-2 em gatos (GIRAUDEL et al., 2005). Estudos realizados em cães e gatos demonstraram que o meloxicam é bem tolerado por estas espécies e pode ser administrado no período pré-operatório. Os efeitos adversos mais prováveis são os gastrintestinais (LASCELLES, 2002).

De acordo com Charlton et al (2013) o meloxicam em dose baixa (0,05 a 0,1mg/kg), pode ser utilizado em gatos durante um período prolongado, porém há relatos de efeitos adversos como vômito, sialorréia e diarreia, os quais ocorreram mais no grupo que recebeu meloxicam quando comparado ao grupo que recebeu tepoxalina.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a propriedade analgésica preemptiva do cetorolaco de trometamina e do meloxicam, bem como a sua segurança clínica para o trans e pós-operatório de gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva, avaliadas por meio das escalas analógica visual e escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu.

### **3.2 Materiais e Métodos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem Estar Animal da instituição de origem (protocolo nº 1.19.12). Foram avaliadas 24 gatas, adultas, mestiças, com peso médio de  $2,9 \pm 0,6$  kg, encaminhadas para

ovariossalpingohisterectomia (OSH) eletiva. Os proprietários dos animais assinaram um termo de consentimento para participação dos mesmos na pesquisa. Os animais foram submetidos à avaliação por meio de exame clínico e laboratorial (hemograma, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e albumina). Também foi avaliada a presença de cio ou prenhez, e caso positivo, os animais eram excluídos do estudo.

Previamente ao início do estudo os animais foram alojados por no mínimo dois dias para adaptação ao local de avaliação em uma sala silenciosa com área de  $8\text{m}^3$ , contendo uma gaiola de metal ( $0,8\text{m}^3$ ) e com espaço para interação do observador com o animal (Figura 01), sendo avaliados por meio da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e EAV. A alimentação foi a base de ração comercial e água *ad libitum*.

No dia anterior ao estudo os animais foram submetidos a tricotomia da região da veia cefálica e da região abdominal, bem como realizada avaliação basal por meio da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e da escala analógica visual. Foi realizado jejum sólido de 12 horas e hídrico de seis horas.

No dia do estudo, os animais foram alocados aleatoriamente em quatro grupos ( $n=6$ ): grupo CPRE e MPRE receberam, respectivamente,  $0,5\text{mg/kg}$  de cetorolaco de trometamina (Toragesic® EMS S/A, São Bernardo do Campo, SP, Brasil) ou  $0,1\text{mg/kg}$  de meloxicam (Maxicam® 0,2% Ourofino Saúde Animal, Cravinhos, SP, Brasil) pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica, e imediatamente após o término do procedimento cirúrgico receberam  $0,5\text{mL}$  de solução fisiológica pela via intravenosa; grupo CPOS e o



MPOS receberam 0,5mL de solução fisiológica pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica, e imediatamente após o término do procedimento cirúrgico receberam, respectivamente, 0,5mg/kg de cetorolaco de trometamina e 0,1mg/kg de meloxicam pela via intravenosa.

**Figura 01** – Local de realização das avaliações pré e pós operatórias dos animais. (A) Observa-se gaiola de metal de aço inox (0,8m<sup>3</sup>), com cama, caixa de areia e alimentação. (B) Sala de observação com gaiola, brinquedos para interatividade do animal e espaço para os observadores.



Fonte: arquivo pessoal

(B)



Fonte: arquivo pessoal

Para aplicação do tratamento, foi inserido um cateter 24G na veia cefálica, e após os 15 minutos foi realizada a indução anestésica com propofol (Propovan, Cristália, Itapira/SP, Brasil) dose efeito ( $8,2 \pm 0,7 \text{ mg/kg}$ ) e iniciou-se a administração de solução de cloreto de sódio a  $10 \text{ ml/kg/h}$ . Em seguida os animais foram intubados com sonda tipo Murphy adequada ao seu porte, e conectados ao sistema sem reinalação de gases (circuito de baraka) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano (Isoforine, Cristália, Itapira/SP, Brasil), por

meio de vaporizador calibrado, diluído em 100% de oxigênio com fluxo de 200mL/kg/min. A concentração de isoflurano foi avaliada por meio de um analisador de gases (Monitor de gases anestésicos Poet IQ2<sup>®</sup> Criticare Systems, Inc, Waukesha, EUA), sendo sua concentração mantida de acordo com o plano anestésico do paciente (globo ocular rotacionado, sem presença de reflexos palpebrais ou com presença de reflexo palpebral medial e sem tônus mandibular). A monitoração anestésica foi realizada com auxílio de monitor multiparamétrico (Monitor Multiparamétrico Dixtal DX210<sup>®</sup> - Dixtal Brasil Indústria e Comércio Ltda, Manaus, AM, Brasil) avaliando-se frequência cardíaca (FC) e saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) por oxímetro de pulso com sensor posicionado na língua, frequência respiratória (f) por visualização do balão, além da avaliação da pressão arterial sistólica por meio de Doppler vascular portátil (Doppler Vascular Portatil Modelo 841-A, Parks Medical Electronics<sup>®</sup>, Inc. Aloha, Oregon, U.S.A), com a utilização de um manguito, com largura de 40 a 50% da circunferência do membro, posicionado na região logo acima da articulação radiocárpica. Os momentos avaliados no trans-cirúrgico foram: T0 (imediatamente antes do início da cirurgia), T1 (após incisão de musculatura), T2 (após pinçamento do 1<sup>o</sup> pedículo ovariano), T3 (após pinçamento do 2<sup>o</sup> pedículo), T4 (após pinçamento da cérvix), T5 (após sutura de musculatura) e T6 (final do procedimento). O procedimento cirúrgico foi realizado sempre pelo mesmo cirurgião, o qual utilizou a técnica das três pinças (HEDLUND, 2002).

Nos momentos T0, T2 e T6 foi coletado 1,5mL de sangue da veia jugular, por meio de punção, e colocado

em tubo seco com ativador de coágulo, o qual foi centrifugado e o soro armazenado congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  em tubos eppendorfs na forma de triplicata. A análise do cortisol sérico foi realizada em laboratório comercial (PROVET/SP), sendo utilizado o método de radioimunoensaio, com detecção mínima de  $0,06\mu\text{g/dL}$ .

A avaliação pós-operatória constou da mensuração do escore de dor por meio da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (BRONDANI et al., 2011) e pela escala analógica visual (EAV). Primeiro era realizada a avaliação pela EAV, sem interação com o paciente. A EAV baseia-se em uma linha reta de 100 mm de comprimento que contém em suas extremidades os números 0 e 100. O zero significa “nenhuma dor” e o número 100, “a pior dor possível” (ALMEIDA, 2003).

Já a EDM Unesp-Botucatu avalia 4 itens, cada um constituído por quatro níveis descritivos pontuados em 0, 1, 2 e 3, no qual “0” representa normalidade ou não alteração e “3” a mais pronunciada alteração. Os comportamentos a serem observados em cada nível descritivo estão detalhadamente explicados, assim como as diretrizes para a avaliação (BRONDANI et al., 2011). Inicialmente o comportamento do gato deve ser observado sem abrir a gaiola, verificando se ele estava descansando (em decúbito ou sentado), ou em movimento; interessado ou desinteressado no ambiente; em silêncio ou vocalizando. A presença de comportamentos específicos (item miscelânea) já deve ser avaliado. Após abria-se a gaiola para observar se o animal hesitava ou não em sair, e já se aproximava dele para avaliar a atitude (interação com observador e com ambiente; amigável, assustado, ansioso ou agressivo) e alterar sua posição corporal. Após era oferecido alimento

palatável e observado sua resposta, e depois era realizada a avaliação da proteção da área dolorosa, o animal era colocado em decúbito lateral e inicialmente o abdômen/flanco era tocado e na sequência pressionado. Após o mesmo procedimento era realizado na ferida cirúrgica. Somente no final a PAS era aferida por meio de Doppler Vascular Portátil, utilizando manguitos neonatais na numeração adequada para cada animal. Eram realizadas três aferições, e a média era considerada na escala, a qual pontuava por meio de aumentos percentuais comparados ao basal. Por exemplo, a pontuação era 0 caso o aumento fosse entre “0” e 15% do basal, 1 quando o aumento era entre 16 - 29%, 2 para aumento de 30 – 45% e 3 para valores acima de 45%. Para cada variável há opções de resposta que valem pontos, somando um total de 30. As pontuações obtidas podem ser classificadas em dor leve (0-8 pontos), dor moderada (9-21 pontos) e dor intensa (22-30 pontos) (BRONDANI et al., 2013).

O resgate analgésico foi realizado com morfina (Dimorf, Cristália, Itapira/SP, Brasil) na dose de 0,2mg/kg pela via intramuscular, quando o resultado de um dos avaliadores fosse igual ou maior a 8 pela escala multidimensional de dor aguda, ou maior/igual a 50 pela escala analógica visual.

O animal foi avaliado de acordo com as escalas no dia anterior ao procedimento (M0), e 1 (M1), 2 (M2), 4 (M4), 6 (M6), 8 (M8), 12 (M12) e 24 (M24) horas após o término do procedimento. Todas as avaliações foram realizadas pelos mesmos dois avaliadores (A e B), os quais desconheciam o tratamento, sendo que o resgate analgésico pós-operatório foi realizado mesmo quando

apenas um dos avaliadores tinha atingido os pontos necessários para efetuar-lo, já que as avaliações eram realizadas sem interação entre os avaliadores. Os animais foram avaliados nos momentos seguintes, mesmo tendo recebido resgate analgésico.

A presença ou ausência de vômito e/ou diarreia também foi avaliada durante 3 dias consecutivos e após a administração de morfina, caso ocorresse.

Os animais permaneciam sem colar elisabetano e roupa cirúrgica, e eram observados durante os três dias de internamento quanto a presença de dor. No 3º dia os animais eram entregues ao proprietário e retornavam no 7º dia de pós-operatório para retirada dos pontos.

No 3º dia (T72) de pós-operatório foi coletado 5 mL de sangue por meio da punção da veia jugular e colocado em tubo seco. Após, o soro foi utilizado para mensuração da ureia, creatinina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e albumina.

Os dados foram analisados pelo software SigmaPlot 12.0, sendo submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk para verificar a distribuição normal. A comparação entre grupos foi realizada nos que receberam o mesmo fármaco, ou seja, entre MPRE e MPOS, e entre CPRE e CPOS. Os dados paramétricos foram submetidos à Análise de Variância de uma Via (One Way ANOVA) seguida pelo teste Student-Newman-Keuls para comparação entre grupos, e para comparação entre tempos dentro do mesmo grupo, utilizou-se a Análise de Variância de uma Via com Repetições Múltiplas (One Way ANOVA) seguido pelo teste Student-Newman-Keuls. Para análise laboratorial (basal e 3º dia) foi utilizado o teste t pareado. Para os dados não paramétricos foi utilizado Análise de Variância

de uma Via com Repetições Múltiplas (ANOVA RM) seguido pelo teste de Friedman para análise entre momentos dentro do mesmo grupo; e para análise entre grupos foi utilizado Análise de Variância de uma Via (One Way ANOVA) seguido pelo teste de Kruskal-Wallis. Para comparar o número total de animais que receberam resgates em cada momento foi utilizado o teste qui-quadrado, e para comparar o número total de resgates administrados foi utilizado o Kruskal-Wallis. Análise de sobrevivência foi realizada pela curva de Kaplan-Meier. A diferença foi considerada significativa quando  $p < 0,05$ . Ainda, foi realizado o teste de correlação de Pearson entre a concentração sérica de cortisol e a concentração de isofluorano ao final da expiração e correlação de Spearman entre a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e escala analógica visual. O coeficiente de correlação foi avaliado segundo Callegari-Jacques (2003) em que:  $r$  entre 0 e 0,3 fraca correlação; 0,31 e 0,6 moderada; 0,61 e 0,9 forte e 0,91 a 1,0 muito forte.

### **3.3 Resultados e Discussão**

O peso médio dos animais em MPRE, MPOS, CPRE e CPOS foi de  $2,6 \pm 0,5$  Kg;  $2,75 \pm 0,6$  Kg;  $3,07 \pm 0,8$  Kg e  $3,22 \pm 0,5$  Kg, respectivamente, não diferindo estatisticamente.

Para os valores basais de hemograma, houve diferença apenas nos eosinófilos, em que MPOS apresentou valores maiores que MPRE. Essa diferença ocorreu devido a um dos animais do MPOS apresentar valores de eosinófilos acima dos valores de referência (KANEKO, 1997). De acordo com Klion; Nutman (2004), a eosinofilia pode ocorrer como uma resposta

patofisiológica a infecções por parasitas. Na bioquímica sérica basal a albumina apresentou valores maiores em MPOS em comparação ao MPRE, devido a um animal do MPRE apresentar valores de albumina abaixo dos valores de referência (1,94g/dL) (KANEKO, 1997). Segundo Remillard et al (2000), a hipoalbuminemia é um dos indicativos de má nutrição. Em ambos os casos o animal apresentava-se hígido ao exame físico e sem outras alterações, então optou-se por não excluí-los já que todos os animais deste estudo foram provenientes de proprietários, o que justifica a diferença entre grupos nos exames laboratoriais, pois os animais recebiam dietas diferentes, bem como alguns não eram vermifugados nem vacinados.

Em relação aos valores de frequência cardíaca (Tabela 01), no grupo MPRE houve aumento significativo de T2 a T5 em relação a T0; no grupo MPOS houve aumento no T2 e T3 em relação a T0; no CPRE houve aumento de T1 a T5 em relação a T0 e no CPOS houve aumento em T2, T3 e T4 em relação a T0. Entre grupos, no MPOS T1, T2 e T5 foram maiores que no MPRE e no CPOS, T1, T2 e T6 foram maiores que o CPRE. Na pressão arterial sistólica, no MPRE houve aumento significativo em T1 a T6 em relação ao T0; no MPOS em T1 a T5 em relação ao T0 e no CPRE e CPOS em T2, T3 e T4 em relação ao T0, conforme tabela 01.

As variáveis cardiovasculares estão relacionadas com o estímulo nociceptivo durante a cirurgia (WAGNER; MYIAKE; 2008). A dor cirúrgica é considerada aguda por ser relativamente breve e geralmente aliviada pela escolha certa de fármacos analgésicos. Para avaliar a dor recomenda-se a monitoração de parâmetros cardiorrespiratórios



(ROBERTSON, 2005), corroborando com a metodologia utilizada neste estudo. O aumento da FC e da PAS em todos os grupos era esperado, pois segundo Desborough (2000) a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal pelas fibras nervosas aferentes da injúria, desencadeia a resposta de estresse cirúrgico que é caracterizada pelo aumento na secreção dos hormônios da hipófise e ativação do sistema nervoso simpático; o qual promove a liberação de adrenalina da medula adrenal e de noradrenalina dos terminais nervosos pré-sinápticos adrenérgicos, e este aumento de catecolaminas na circulação produz taquicardia, hipertensão e aumento da resistência vascular sistêmica (DESBOROUGH, 2006).

Não houve diferença significativa nos valores da saturação de oxihemoglobina ( $SpO_2$ ) (Tabela 01). Nos valores de frequência respiratória, apenas no momento T4 o CPRE apresentou valores maiores que o CPOS, momento de pinçamento de cêrvix, o qual não corresponde ao maior momento doloroso. Não foram observadas diferenças significativas entre os tempos em relação ao basal, o que pode ter acontecido devido a elevada EtISO mantida durante a cirurgia. No estudo de Case et al (2015) gatas submetidas a diferentes estímulos cirúrgicos (ovariohisterectomia por celiotomia, ovariohisterectomia por laparoscopia assistida ou ovariectomia por laparoscopia) receberam ao final do procedimento cetoprofeno e buprenorfina e não houve diferença significativa entre momentos e entre grupos para a variável frequência respiratória, mostrando que mesmo não recebendo analgesia trans-operatória a frequência respiratória se manteve próxima ao basal, no

entanto, neste estudo os dados de concentração de anestésico inalatório não foram mensurados.

Nos valores basais da concentração sérica de cortisol (Tabela 01) o grupo CPOS apresentou valores significativamente maiores que os demais grupos. Vale ressaltar que no momento basal os animais estavam sob anestesia inalatória com isofluorano, e segundo Schicker et al (2000) a anestesia pode influenciar a resposta ao estresse por interações com o sistema endócrino. No estudo de Mujágic et al (2008) os pacientes humanos anestesiados apresentaram aumento do cortisol, sendo que aqueles submetidos a anestesia inalatória tiveram um maior aumento quando comparado aos que receberam anestesia total intravenosa, o que poderia explicar os valores acima dos de referência nos quatro animais citados. No entanto, no estudo de Fox et al (1998) cadelas submetidas apenas a anestesia inalatória com halotano não apresentaram mudanças nos valores de cortisol. No estudo de Chatdarong et al (2006) gatos tratados com propofol e propofol e buprenorfina não alteraram os valores de cortisol quando comparado ao basal. No momento basal todos os animais estavam sob anestesia inalatória e dos quatro animais que apresentaram valores acima dos de referência (0,33 – 2,57ug/dL, KANEKO, 1997), um pertencia ao MPOS e três ao CPOS, o que pode sugerir uma modulação do cortisol pelo meloxicam e cetorolaco de trometamina administrados antes da coleta de sangue para análise do cortisol, já que os animais pertencentes ao MPRE e CPRE apresentaram valores clinicamente menores e dentro dos de referência para a espécie.

Ao final do procedimento cirúrgico (T6), os valores da concentração sérica de cortisol aumentaram em todos os

grupos em relação ao basal (T0). Em T2 e T6 o CPOS obteve valores maiores que o CPRE. De acordo com Marana et al (2003), ACTH e cortisol são indicadores sensíveis de estresse fisiológico; o aumento do ACTH no plasma e o conseqüente aumento do cortisol plasmático estão correlacionados com a gravidade da lesão cirúrgica. No presente estudo os níveis de cortisol aumentaram, alcançando o pico máximo no final do procedimento cirúrgico em todos os grupos. Este dado mostra que tanto o uso de AINE previamente ao estímulo quanto o isoflurano não são capazes de abolir a resposta endócrina a dor. De acordo com Parsadaniantz et al. (2000), em resposta a liberação de interleucinas periféricas (IL-1 e IL-6) ocasionadas pela lesão cirúrgica, o cérebro produz prostaglandinas, principalmente  $PGE_2$  e  $PGF_{2\alpha}$ , que são capazes de aumentar a atividade secretora do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. Desta forma os AINEs apresentariam a capacidade de diminuir a liberação de cortisol, por ação indireta, inibindo a ação das cininas, porém este efeito não foi observado neste estudo, corroborando com os achados por Brondani (2007), em que o vedaprofeno também não foi capaz de reduzir os níveis de cortisol no trans-operatório. A possível explicação pode estar no tempo entre a administração do AINE e o procedimento cirúrgico ter sido insuficiente para promover o bloqueio das interleucinas ou a concentração plasmática atingida pelo AINEs não ser capaz de impedir a produção das cininas.

Tabela 01: Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min), frequência respiratória (f, mov/min), saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>, %), pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), concentração de isoflurano ao final da expiração (EtISO, %), concentração sérica de cortisol (CS, ug/dl) e correlação (r) entre EtISO e CS no trans-operatório de gatas tratadas com meloxicam ou ceterolaco antes do estímulo cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente) ou meloxicam e ceterolaco ao final do procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
FC	MPRE	129	145	168	176	161	157	150
		±13	±11a	±23Aac	±25A	±22A	±22Aa	±23abcd
	MPOS	163	192	219	205	186	184	175
		±33	±23b	±16Abd	±21A	±24	±19b	±24ab
	CPRE	130	154	181	182	173	150	142
		±20	±25Ac	±34Aac	±21A	±20A	±11Aa	±8c
	CPOS	160	176	214	212	190	174	170
		±19	±26d	±21Ad	±29A	±17A	±19ab	±10ad
f	MPRE	21±11	24±8	25 ± 6,0	20±6,0	21±4ab	20±6	20±9
	MPOS	27±12	29±10	23±10	26±9	30±7a	22±8	26±7
	CPRE	20±5	23±4	31±18	25±7	29±8,0a	28±8	20±9
	CPOS	21±14	25±16	26±8	23±6	18±7b	26±11	23±12

Continuação Tabela 01:

		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
SpO <sub>2</sub>	MPRE	96±2	96±2	96± 1	95±2	95±2	94±3	95±3
	MPOS	97 ±2	96±1	94±3	95±2	95±1	96±2	96±2
	CPRE	94 ±2	95±2	95±2	95±2	94±2	95±2	95±2
	CPOS	96 ±1	94±2	95±2	95±2	96±1	96±1	96±1
PAS	MPRE	87 ±8	109 ±22A	174± 24A	149 ±30A	127±20A	119±20A	112±20A
	MPOS	101±15	135±32A	190±25A	160±33A	139±14A	141±24A	118±7
	CTPRE	94±11	109±18	177±36A	174±16A	153±20A	118±10	114±11
	CTPOS	104±14	126±27	176±21A	182±38A	158±33A	134±23	127±19

Continuação Tabela 01

		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
EtISO	MPRE	1,33±0,1	1,33±0,1	1,56± 0,3	2,08±0,4A	2,15±0,4A	1,68±0,2	1,56±0,3
	MPOS	1,33±0,1	1,36±0,1	1,73±0,3	1,98±0,3A	1,95±0,4A	1,66±0,3	1,7±0,5
	CPRE	1,26±0,2	1,35±0,2	1,56±0,2	1,88±0,3A	1,93±0,3A	1,88±0,4A	1,5±0,3
	CPOS	1,51±0,5	1,51±0,2	1,96±0,4	1,85±0,4	2,1±0,2	1,96±0,3	1,88±0,4
CS	MPRE	0,96±0,69 a		1,48±0,69 ab				4,13± 0,8 Aab
	MPOS	1,46±1,16 a		2,93±2,17 ab				5,14±2,92 Aab
	CPRE	0,72±0,33 a		1,52±1,28 <sup>a</sup>				3,79±1,91 Aa
	CPOS	3,07±1,56 b		4,49±1,55 b				7,78±1,83 Ab

Letra A na linha indica valor diferente de M0, ANOVA RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas indica valor diferente entre grupos, ANOVA Uma Via seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )

Continuação tabela 01:

---

	T0	T2	T6
MPRE			
MPOS			
r CPRE	-0,04	0,19	0,23
CPOS			

---

Nos valores da concentração de isofluorano ao final da expiração (Tabela 01), tanto o MPRE quanto o MPOS aumentaram significativamente em T3 e T4 em relação ao T0; já o CPRE aumentou em T3, T4 e T5 em relação ao T0. A concentração de isofluorano foi mantida de acordo com o plano anestésico do paciente, portanto, nos momentos de maior estímulo cirúrgico houve necessidade de uma maior quantidade de anestésico nos grupos MPRE, MPOS e CPRE. No CPOS não houve diferença significativa em relação ao basal, no entanto, nesse momento os valores de EtISO já eram maiores, clinicamente, que os demais grupos. A correlação entre a concentração de isofluorano ao final da expiração e a concentração sérica de cortisol foi considerada fraca ( $r=0,27$ , conforme tabela 01), ou seja, mesmo havendo um aumento na concentração de isofluorano expirada não houve redução nos níveis de cortisol, o que está de acordo com Lascelles (1999), o qual afirma que o procedimento anestésico não consegue produzir dessensibilização dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal, desencadeado por estímulos nocivos, e evitar um estado de hiperalgesia. Portanto o AINE aplicado antes do estímulo cirúrgico não conseguiu impedir a ativação do sistema simpático, pois o aumento da porcentagem do isofluorano não bloqueou o aumento do cortisol sérico.

Para avaliação da intensidade da dor no pós-operatório foram utilizadas as escalas analógica visual (EAV) e a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (EDM), a qual é validada para uso em gatos (BRONDANI et al., 2013). A avaliação basal do animal é de extrema importância devido aos diferentes comportamentos entre gatos. Neste estudo a avaliação



basal sempre foi realizada com os dois observadores presentes e os valores médios de pressão arterial sistólica aferida demonstram a tranqüilidade dos pacientes com o ambiente e os avaliadores (MPRE  $130\pm 22\text{mmHg}$ ; MPOS  $133\pm 21\text{mmHg}$ ; CPRE  $133\pm 18\text{mmHg}$  e CPOS  $147\pm 16\text{mmHg}$ ).

Uma hora após o final do procedimento cirúrgico (M1) apenas a variável miscelânea de comportamento, segundo tabela 10 e 11, apresentou diferença significativa para o avaliador B em que o CPOS apresentou valores maiores que o CPRE, MPRE e MPOS, e ainda, no somatório de pontos MPOS e CPOS apresentaram valores maiores que o M0 (basal) pela EDM Unesp-Botucatu (Figuras 02 e 03, Tabelas 22 e 23). Nas variáveis postura (Tabelas 02 e 03), conforto (Tabelas 04 e 05), atividade (Tabelas 06 e 07), atitude (Tabelas 08 e 09), reação a palpação da ferida cirúrgica (Tabelas 12 e 13), reação a palpação do flanco (Tabelas 14 e 15), pressão arterial sistólica (Tabelas 16 e 17), apetite (Tabelas 18 e 19) e vocalização (Tabelas 20 e 21) não houve diferença significativa entre momentos e entre grupos. Na EAV, para o avaliador B, no MPOS houve aumento em M1 em relação ao M0 (Tabela 24). Com base no número de resgates efetuados pela EDM Unesp-Botucatu pode-se afirmar que não houve diferença significativa entre a aplicação pré e pós-operatória para os grupos que receberam meloxicam, porém de acordo com o somatório de pontos, no MPOS os três animais resgatados receberam pontuação considerada dor moderada (9-21 pontos) e o no MPRE, três animais receberam pontuação designada dor leve (0-8 pontos) e apenas um dor moderada (9 pontos); já no CPOS os quatro animais resgatados receberam

pontuação considerada dor moderada (9 – 21 pontos) e não houve resgate no CPRE. Na medicina humana quando o cetorolaco foi comparado ao cetoprofeno quanto a analgesia, mostrou-se mais eficaz (PATROCÍNIO et al., 2007), e quando comparado ao butorfanol obteve o mesmo grau de analgesia (OLSEN et al., 2008).

Duas horas após a cirurgia (M2) no somatório de pontos pela EDM Unesp-Botucatu (Tabelas 22 e 23) o MPOS apresentou valores maiores que M0, e MPRE apresentou valores menores que o MPOS. Pela EAV houve aumento significativo no MPOS em relação ao M0 (Tabelas 24 e 25). O coeficiente de correlação entre as escalas foi de 0,70, considerado correlação forte (Tabela 26). Provavelmente esse aumento no coeficiente deve-se ao comportamento dos animais, que neste momento já mostravam-se mais alertas e sem efeito da anestesia facilitando a avaliação. A dificuldade na avaliação da dor na primeira hora pós-cirúrgica já foi relatada por Padilha (2013), em que 54,1% das gatas avaliadas apresentaram excitação neste momento. Com relação aos resgates analgésicos, de acordo com a tabela 28, nesse momento também não houve diferença significativa.

Tabela 02: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável postura obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-1,0]	0,5 [0-2,25]	0 [0-0,25]	1,5 [0-3]
M2	0 [0-1,5]	1 [0,75-2,25]	0 [0-1,5]	0,5 [0-1,5]
M4	0 [0-0,75]	0 [0-0,25]	0 [0-1,5]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-1]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 03: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável postura obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-1]	1 [0,75-2,25]	0 [0-0,25]	2 [0,75-3]
M2	0 [0-1,25]	2 [0,75-3]	0 [0-3]	0,5 [0-1]
M4	0,5 [0-1,5]	0 [0-1,25]	0 [0-1,5]	0 [0-0,25]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-1]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 04: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável conforto obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0 [0-0]	0 [0-1,5]
M2	0,5 [0-1]	1 [0-1]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M4	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 05: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável conforto obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0,25]	0 [0-1,25]	0 [0-0]	0 [0-1,5]
M2	0 [0-1]	1 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-0,25]
M4	0 [0-1]	0 [0-0,25]	0 [0-1]	0 [0-0]
M6	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0,25]	0 [0-0,25]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0,25]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 06: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atividade obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	1 [0-1,25]	0 [0-2,25]	0 [0-1]	1 [0-2,25]
M2	0 [0-2,25]	2 [0-2,25]	0 [0-0]	0 [0-0,5]
M4	0 [0-1,25]	0 [0-0,5]	0 [0-1,25]	0 [0-0]
M6	0 [0-0,5]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0,5]	0 [0-0]	0 [-0,5]	0 [0-0,5]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 07: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atividade obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-1]	0 [0-2,25]	0,5 [0-1]	1 [0-1,25]
M2	0,5 [0-2]	2 [0-2,25]	0 [0-0]	0 [0-1,25]
M4	0 [0-2]	0 [0-0,5]	0 [0-1,25]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,5]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 08: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atitude obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-1]	0,5 [0-2]	0,5 [0-1]	0 [0-1]
M2	0 [0-2]	1 [0,75-1,25]	0 [0-1]	0,5 [0-1]
M4	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-1]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 09: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atitude obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	1 [0-1]	0,5 [0-2,25]	1 [0-1]	0,5 [0-1]
M2	1 [0-1,25]	1 [0,75-1]	0 [0-0]	0 [0-1]
M4	0 [0-1]	0 [0-0,25]	0 [0-0,5]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0,25]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 10: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável miscelânea obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-1,25]	1 [1-2,25]	0 [0-0,25]	2 [1-2,25]
M2	1 [0,75-1,5]	0,5 [0-2]	1 [0,75-1,25]	1 [0-1,25]
M4	0,5 [0-1,25]	0 [0-0,75]	0 [0-1,25]	0 [0-1]
M6	0 [0-1,25]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0,25]
M8	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-1]	0 [0-0,5]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0,5 [0-1]	0,5 [0-1,25]
M24	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0,25]	0 [0-1]

Tabela 11: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável miscelânea obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	1 [0-2]a	1 [0,75-2,25]a	0 [0-1]a	1 [0,75-2]b
M2	0,5 [0-1,5]	1 [1-2,25]	1 [0-1,25]	1 [0,75-1]
M4	0,5 [0-1,5]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-0,25]
M6	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-1]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-1]	0 [0-0,25]
M12	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0,5 [0-1]
M24	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0 [0-1]

Letra minúscula diferente nas linhas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 12: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-2]	1 [0-1,25]	1 [0-1,25]	1 [0-2]
M2	0,5 [0-1,25]	1 [1-1,25]	1 [0,75-1]	0 [0-1,25]
M4	1 [0-1,25]	0,5 [0-1]	1 [0-1]	0 [0-0,25]
M6	0 [0-0,5]	0 [0-1]	0,5 [0-1]	0 [0-1]
M8	0 [0-0,25]	0 [0-0,25]	0,5 [0-1]	0 [0-1,25]
M12	0 [0-1]	0 [0-1,25]	0,5 [0-1,25]	0 [0-1]
M24	0 [0-1]	0 [0-1]	0,5 [0-2]	0,5 [0-1]

Tabela 13: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-2]	1 [0-1,25]	1 [0,75-1,25]	1 [0-2]
M2	1 [0-1,25]	1 [1-1,25]	1 [0,75-1]	0 [0-1,25]
M4	1 [0-1,25]	0,5 [0-1]	1 [0-1]	0 [0-0,25]
M6	0 [0-0,5]	0 [0-1]	0,5 [0-1]	0 [0-0,25]
M8	0 [0-0,25]	0 [0-0,25]	0,5 [0-1]	0 [0-1,25]
M12	0 [0-0,25]	0 [0-1,25]	0,5 [0-1,25]	0,5 [0-1]
M24	0 [0-1]	0 [0-1]	0,5 [0-2]	1 [0-1]



Tabela 14: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação do flanco obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-1,25]	1 [0-1,25]	0,5 [0-1]	1 [0-2]
M2	0,5 [0-2]	1 [0-1]	1 [0-1]	0 [0-2]
M4	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]
M6	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]
M8	0,5 [0-1]	0 [0-1]	0,5 [0-1]	1 [0-1]
M12	0 [0-1]	0 [0-1]	1 [0-1]	1 [0-1,25]
M24	0 [0-0,25]	0,5 [0-1]	1 [0-1]	0,5 [0-1]

Tabela 15: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação do flanco obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-1,25]	0,5 [0-1,25]	1 [0-1]	1 [0-2]
M2	0,5 [0-2]	1 [0-1]	1 [0-1]	0 [0-2]
M4	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]	0,5 [0-1]
M6	0,5 [0-1]	1 [0-1]	0 [0-1]	0,5 [0-1]
M8	0,5 [0-1]	0 [0-1]	0,5 [0-1]	1 [0-1]
M12	0 [0-1]	0 [0-1]	1 [0,75-1]	1 [0-1,25]
M24	0 [0-0,25]	0,5 [0-1]	1 [0-1]	1 [0-1]

Tabela 16: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável pressão arterial sistólica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-3]	0,5 [0-1,25]	1,5 [0-3]	0 [0-1,25]
M2	0 [0-2]	0 [0-0,25]	0,5 [0-2]	0 [0-0]
M4	0 [0-1]	0 [0-0,25]	0 [0-1]	0 [0-0,25]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0 [0-0,25]
M8	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-1]	0 [0-0,5]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0 [0-1,25]	0 [0-0]

Tabela 17: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável pressão arterial sistólica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou ceterolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-3]	1 [0-1,25]	1,5 [0-3]	0 [0-1,25]
M2	0 [0-2]	0 [0-0,25]	0,5 [0-2]	0 [0-0]
M4	0 [0-1]	0 [0-0,25]	0 [0-1]	0 [0-0,25]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0 [0-0,25]
M8	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-1]	0 [0-0,5]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0 [0-0,5]	0 [0-0]

Tabela 18: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável apetite obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-3]	0 [0-0,75]	0,5 [0-2,25]
M2	0 [0-0,75]	0 [0-0,75]	0 [0-0,75]	0 [0-3]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,75]	0 [0-0,75]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-3]	0 [0-0,75]
M8	0 [0-0]	0 [0-0,75]	1,5 [0-3]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	1 [0-3]	0 [0-0,75]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 19: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável apetite obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0,25]	1 [0-3]	0 [0-0,75]	0,5 [0-2,25]
M2	0 [0-0,75]	0 [0-0,75]	0 [0-0,75]	0 [0-3]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-3]	0 [0-0,75]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-3]	0 [0-0,75]
M8	0 [0-0]	0 [0-0,75]	1,5 [0-3]	0 [0-0,75]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	1 [0-3]	0 [0-0,75]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 20: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável vocalização obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0 [0-0]	0 [0-0,75]
M2	0 [0-0,5]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,75]
M4	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,5]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 21: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável vocalização obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-0,5]	0 [0-0]	0 [0-0,75]
M2	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M4	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,5]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 22: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	5,5 [2,25-8]	6 [2,75-17]A	4,5 [2,25-7,25]	10 [4,75-13,5]A
M2	6,5 [2,25-10]a	8,5 [6,75-10]Ab	5,5 [1,75-7,25]ab	4,5 [0,75-9,25]ab
M4	3 [0,75-9,5]	1 [0-3,75]	2,5 [1,5-9,25]	1,5 [1-2,25]
M6	1 [0-2,75]	1 [0-1,25]	2,5 [0,75-4,5]	2 [0,75-3,25]
M8	1 [0-2]	1,5 [0,75-2,25]	4 [1,5-6,5]	0,5 [0-4,25]
M12	0,5 [0-1,5]	0,5 [0-2,25]	4 [0,75-6,25]	2,5 [0,75-4,5]
M24	0 [0-1,25]	1 [0,75-2,25]	2 [0,75-3,5]	1,5 [0,75-2,25]

Letra A na coluna indica valor diferente de M0 ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas linhas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 23: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	6,5 [2,25-8,25]	6,5 [2,75-17,5]A	5 [2,25-7,25]	10 [5-12,25]A
M2	6,5 [2,5-27,75]a	9,5 [7,5-10,25]Ab	5,5 [3,5-7,25]ab	4,5 [0,75-8,25]ab
M4	3,5 [1,5-9,75]	2 [0,5-7,25]	2,5 [1,5-8,5]	1,5 [0,75-3]
M6	1 [0-2]	1 [0,25-1,75]	2 [0,75-6,25]	1,5 [0-3,25]
M8	0,5 [0-1,25]	1 [0-3,25]	3,5 [1-6,5]	2 [0-5]
M12	0,5 [0-1,25]	0 [0-2,25]	4 [0,75-7]	2,5 [0,75-5]
M24	0 [0-1,25]	1 [0,75-2,25]	1,5 [0-3,5]	1,5 [0-2]

Letra A na coluna indica valor diferente de M0 ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas linhas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskall-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 24: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação obtida através da escala analógica visual (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	17 [0-47,5]	13,5 [3,75-26]	0 [0-9,25]	0 [0-12,5]
M2	11,5 [0-56,25]	38 [29,5-45,5]	0 [0-8,75]	0 [0-11,5]
M4	2 [0-17,5]	0 [0-3,75]	0 [0-14,25]	0 [0-1]
M6	1,5 [0-5,5]	0 [0-0]	0 [0-5]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0,75]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 25: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação obtida através da escala analógica visual (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0,5 [0-42,5]	48 [27,25-71]A	0 [0-14,75]	15 [5,25-29,25]
M2	1 [0-61,25]	52,5 [43,25-68,75]A	8 [0-15,25]	19 [0-47,75]
M4	0 [0-27,5]	13,5 [8,25-16]	10 [0-49,5]	5 [0-12,75]
M6	0 [0-21]	4 [0-5,75]	13,5 [1,5-23,75]	3,5 [0-10]
M8	0 [0-17,5]	0 [0-1,25]	0 [0-18,5]	4 [0-9,75]
M12	0 [0-3,25]	0 [0-0]	0 [0-4,5]	0 [0-0]
M24	0 [0-3]	0 [0-0]	0±0	0 [0-0]

Letra A na coluna indica valor diferente de M0, ANOVA Teste Freedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

No entanto, nas avaliações seguintes não houve diferença significativa em nenhuma das variáveis e escalas. O número de animais que receberam resgate analgésico não diferiu entre grupos (Tabelas 27 e 28). Na análise de sobrevivência também não houve diferença significativa, ou seja, a probabilidade dos animais não receberem analgesia durante 24 horas foi igual em todos os grupos (Figura 04). Na avaliação levando em consideração todos os momentos o coeficiente entre as escalas foi 0,48 (correlação moderada). Esse dado mostra que a EAV aproxima-se da avaliação pela EDM Unesp-Botucatu nos momentos de maior intensidade dolorosa, ou seja, nos momentos



em que não há expressão facial de dor, o avaliador tende a subestimá-la. Outro dado que confirma a subestimação da dor pela EAV é o número de resgates analgésicos, em que a EDM Unesp-Botucatu apresenta um maior número de resgates que a EAV (tabela 26). Esse dado pode ser justificado pelo fato dessa escala

Figura 02: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).# Difere de M0, ANOVA RM Teste de Friedman seguido por Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere de MPOS, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

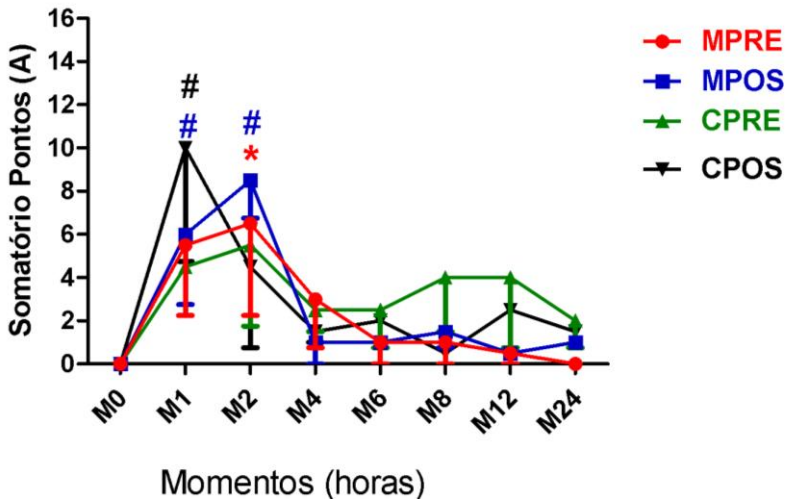
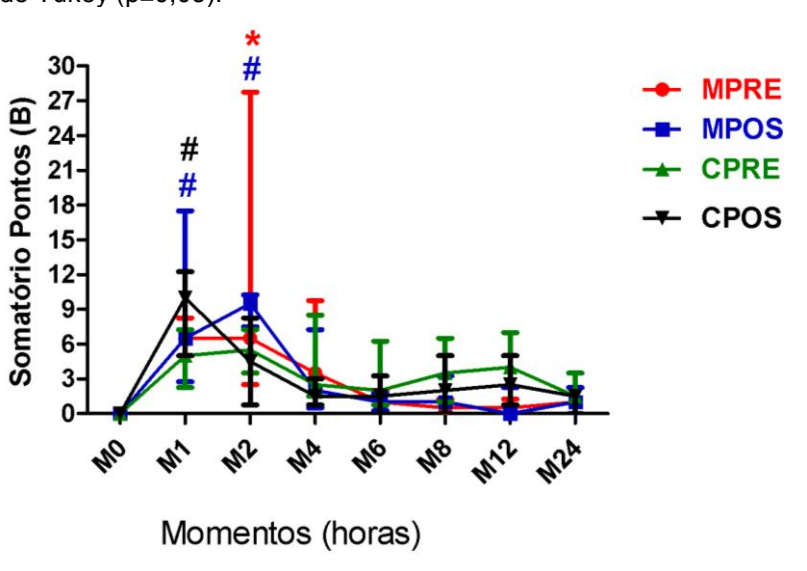


Figura 03: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).# Difere de M0, ANOVA RM Teste de Friedman seguido por Tukey ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere de MPOS, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).



ser a única validada para avaliar dor aguda em gatos (BRONDANI et al., 2011), pois possui descritores comportamentais específicos e parâmetros fisiológicos, o que a caracteriza como multidimensional. É a única escala na medicina veterinária que definiu um ponto de corte para a intervenção analgésica, estatisticamente baseada em sensibilidade e especificidade da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) (BRONDANI et al., 2012; BRONDANI et al., 2013). Além disso, o critério utilizado neste estudo para realizar resgate analgésico pela EAV foi mais conservador, ou seja, a pontuação

deveria alcançar 50% do valor total da escala, já pela EDM Unesp-Botucatu o utilizado foi de aproximadamente 30% do valor total da escala.

Quarterone (2014) afirmou que cães e gatos de ambos os sexos submetidos a procedimentos de contracepção cirúrgica, registraram maiores níveis de dor nas duas primeiras horas após a cirurgia, corroborando com os resultados deste estudo. Porém, segundo Robes (2006), gatas submetidas a OSH e tratadas com cetorolaco de trometamina no período pré-operatório obtiveram analgesia eficaz por 24 horas, discordando dos dados deste estudo, no qual foi necessário analgesia resgate. O que pode justificar essa diferença nos achados, é a escala utilizada pelos autores para avaliar a dor. No atual estudo utilizou-se duas escalas, a EDM Unesp-Botucatu e a EAV; no estudo citado foi utilizado apenas a escala numérica. De acordo com Luna; Brondani (2012) a falta de um critério objetivo que oriente a avaliação, torna as escalas unidimensionais (EAV, escala numérica e escala descritiva simples) extremamente subjetivas e demasiadamente dependentes da experiência do observador.

Tabela 26: Percentual das gatas que receberam resgate pós-operatório pela EDM Unesp-Botucatu (escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu) e pela EAV (escala analógica visual) com morfina tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina antes do procedimento cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente), ou após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente), bem como os valores de correlação entre as escalas (r):

		M1	M2	M4	M6	M8	M12	M24
EDM Unesp- Botucatu	MPRE	50% (3/6)	50% (3/6)	33,3% (2/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
	MPOS	50% (3/6)	83,3% (5/6)	16,6 (1/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
	CPRE	0% (0/6)	33,3% (2/6)	33,3% (2/6)	0% (0/6)	16,6% (1/6)	16,6% (1/6)	0% (0/6)
	CPOS	66% (4/6)	50% (3/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	16,6% (1/6)	16,6% (1/6)	0% (0/6)
EAV	MPRE	16,6% (1/6)	50% (3/6)	33,3% (2/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
	MPOS	50% (3/6)	66,6% (4/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
	CPRE	0% (0/6)	0% (0/6)	33,3% (2/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
	CPOS	16,6% (1/6)	33,3% (2/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)

Continuação Tabela 26

---

r	EAV X EDM Unesp- Botucatu	0,18	0,7	0,6	0,28	0,35	0,32	0,18
---	------------------------------------	------	-----	-----	------	------	------	------

---

Nos grupos tratados com meloxicam também houve necessidade de resgate analgésico, porém alguns estudos na literatura contrariam esse dado, como por exemplo o estudo de Ingwersen et al (2012), no qual o uso do meloxicam na dose de 0,2mg/kg pela via subcutânea em gatos submetidos a oniectomia e esterilização (OSH ou orquiectomia), promoveu analgesia eficaz, não necessitando de resgate analgésico nos momentos avaliados. No entanto, é importante salientar que os animais foram pré-medicados com hidromorfona, o que pode ter contribuído para as primeiras horas de analgesia. Este mesmo estudo ainda avaliou a diferença entre a administração do meloxicam antes ou após a cirurgia, e concluíram que gatos que receberam o fármaco após a cirurgia tiveram escores de claudicação maiores que aqueles que receberam no pré-operatório, porém com relação a analgesia não houve diferença significativa. Ainda, no estudo de Benito-de-la-Vibora et al (2008), em que gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam na dose de 0,3mg/kg via subcutânea no pré-operatório, não necessitaram de resgate analgésico no período avaliado (25 horas), no entanto as escalas utilizadas foram a EAV e escala numérica simples, além da dose ser 3 vezes maior que a utilizada no presente estudo.

Tabela 27: Número de animais que receberam resgate analgésico em cada momento. Os números em parênteses representam o total acumulado de gatas que receberam resgate analgésico até cada momento, após OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

Momento	MPRE	MPOS	CTPRE	CTPOS	<i>P</i> *
M1	3(3)	3(3)	1(1)	4(4)	0,36
M2	2(5)	2(5)	1(2)	1(5)	0,14
M4	0(5)	1(6)	2(4)	0(5)	0,49
M6	1(6)	0(6)	0(4)	0(5)	0,24
M8	1(6)	0(6)	0(4)	0(5)	0,24
M12	1(6)	0(6)	0(4)	0(5)	0,24
M24	1(6)	0(6)	0(4)	0(5)	0,24

\* valores de *P* de acordo com o teste do  $\chi^2$  (qui quadrado).

Tabela 28: Número total de resgates em 24 horas, de gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes da cirurgia (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

Animal	MPRE	MPOS	CTPRE	CTPOS
1	2	2	3	1
2	1	2	0	3
3	1	1	1	2
4	1	2	1	2
5	2	1	1	1
6	1	1	0	0
Total	8	9	6	9

*P* = 0,56 (teste de Kruskal-Wallis)

De acordo com o número de resgates analgésicos, pode-se observar que o grupo meloxicam necessitou de analgesia complementar até 4 horas pós-operatória. Nas avaliações de M6 e M8 ainda havia efeito da morfina aplicada anteriormente, mas nos

momento seguintes (M12 e M24) dificilmente haveria interferência do opioide, pois segundo Taylor et al. (2001), em felinos, a meia-vida plasmática da morfina pela via intramuscular é de 93,6 minutos, com intervalo posológico de aproximadamente quatro a seis horas. Portanto, de 12 a 24 horas o paciente permaneceu apenas com a analgesia fornecida pelo meloxicam, já que este possui meia vida de eliminação de 26 horas em gatos (LEHR et al., 2010). Já o grupo que recebeu cetorolaco de trometamina ainda necessitou de resgate com 8 e 12 horas de pós-operatório. Isso provavelmente se deve farmacocinética deste fármaco, que no estudo de Cagnardi et al (2009), mostrou uma grande variabilidade na meia-vida, de  $4,61 \pm 1,64$  horas. O autor desse estudo atribuiu essa variação a diferenças no sexo, raça, idade e condições metabólicas dos gatos utilizados.

No grupo MPOS dois animais receberam resgate analgésico com morfina com 1 e 2 horas pós-operatória e com 4 e 6 horas pós-operatória ficaram disfóricos, dificultando a avaliação. Estes animais receberam no total 0,4mg/kg de morfina, Segundo Robertson (2008) mesmo com a dosagem adequada, os efeitos comportamentais geralmente incluem euforia, com ronronar e amassar com as patas dianteiras. Deve-se levar em consideração a variação individual de dor entre os animais, o que pode ter levado a alguns animais receberem a mesma dose de morfina e não apresentarem excitação.

Nos exames bioquímicos, conforme tabela 29, no MPOS houve aumento nos valores de creatinina em T72 em relação ao T0 e no MPRE houve aumento na ALT e albumina em T72 em relação ao T0. Contudo, os valores



das enzimas ficaram dentro dos de referência para a espécie (KANEKO, 1997). O estudo de Ingwersen et al (2012) também avaliou a segurança clínica do meloxicam e concluiu que mesmo administrando o fármaco por 3 ou 5 dias, não houve alterações nas enzimas avaliadas (creatinina, BUN, ALT e FA). O estudo de Benito-de-la-Vibora et al (2008) fez avaliação bioquímica com 24 horas de pós-operatório e não houve diferença significativa quando comparado aos valores basais, contudo, os exames bioquímicos realizados não foram citados. De acordo com Slingsby; Waterman-Pearson (2002), houve redução significativa nos valores de creatinina sérica e aumento significativo nos valores de AST 20 horas após a cirurgia de OSH em gatas tratadas com 0,3mg/kg de meloxicam via subcutânea. Contudo, os autores explicam que estes dados não sugerem dano hepático, visto que a AST não é específica de lesão hepática e nem dano renal, já que não foi relatado pelos proprietários nenhum efeito adverso renal no pós-operatório.

Figura 04: Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) de 24 gatas (n=6) submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes do procedimento cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

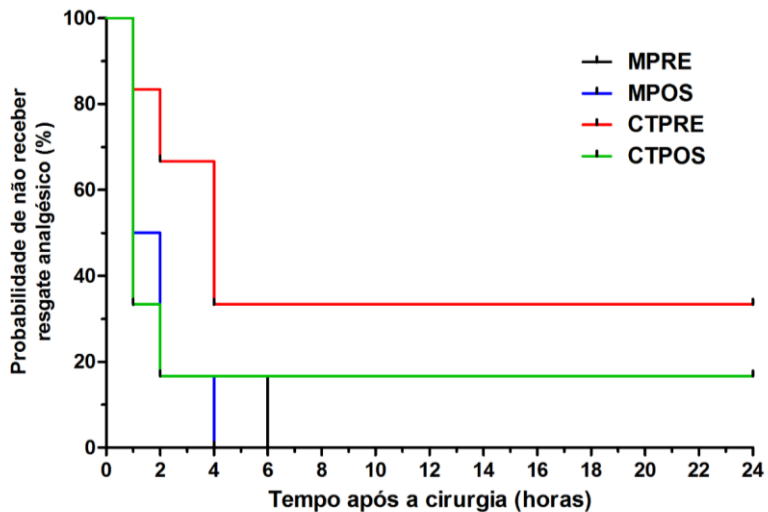


Tabela 29: Valores médios e desvio padrão da uréia (Ure, mg/dL), creatinina (Cre, mg/dL), ALT (UI/L), FA (UI/dL) e albumina (Alb, g/dL) nos momentos basal (T0) e 72 horas pós-operatória (T72) de gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam ou cetorolaco de trometamina 15 minutos antes do procedimento cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente), ou imediatamente após o procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

		MPRE	MPOS	CPRE	CPOS
Ure	T0	46,1±4,8	46,8±8,2	54,9±14,1	52,6±8,6
	T72	50,7±5,7	57,1±5,3	48,3±7,9	49,3±9,8
Cre	T0	1,2±0,2	1,2±0,1	1,4±0,2	1,2±0,1
	T72	1,3±0,2	1,4±0,1A	1,4±0,1	1,3±0,1
ALT	T0	55,6±13, 7	106,5±70, 8	67,1±27	84,5±76, 7
	T72	65±12,7 <sup>a</sup>	89,7±55,3	59,6±17,5	69,3±35, 5
FA	T0	73,6±24, 5	77,9±46,9	75,8±43,6	97,2±73, 5
	T72	59,4±21, 6	49,4±5,1	47±16,2	64,2±30, 3
Alb	T0	2±0,12 <sup>a</sup>	2,4±0,6b	2,3±0,05a b	2,2±0,3a b
	T72	2,1±0,1 <sup>a</sup>	2,4±0,5	2,2±0,2	2,1±0,3

Letra A na coluna indica valor diferente de M0 ANOVA Teste-t pareado ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas linhas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ )

Na avaliação do sistema digestório, um animal do MPRE e um do CPOS apresentaram vômito uma hora após a cirurgia; e ainda no CPOS um animal vomitou após a aplicação da morfina no M2. Os problemas mais comuns associados com a administração dos AINEs em pequenos animais envolvem o trato gastrintestinal, entre eles, vômito com hematêmese e diarreia com melena, além de úlceras silenciosas que resultam em perfuração gástrica (BUDSBERG, 2002). Os AINEs causam danos na mucosa gastroduodenal, por ação direta, como compostos ácidos ou pela inibição da síntese de prostaglandinas (URBAN, 2000). Porém os animais não apresentaram hematêmese nem diarreia, apenas êmese, a qual não foi relacionada a um fármaco ou momento de administração. No estudo de Benito-de-la-Vibora (2008) foi realizada pesquisa de sangue oculto nas fezes de gatas tratadas com meloxicam 0,3mg/kg via subcutânea, e os resultados foram negativos, mostrando que não houve alterações significantes no sistema gastrointestinal. Mathews et al (1996), ao tratar cães com cetorolaco de trometamina na dose de 0,5mg/kg via intramuscular, concluiu que dos 11 animais avaliados, três apresentaram sangue nas fezes imediatamente após a recuperação, um apresentou melena e dois ulceração da região pilórica observada por histopatologia. É importante salientar que nesse estudo, os animais receberam 3 doses do fármaco, a cada 6 horas, o que pode ter agravado o dano gastrointestinal. Neste estudo, tanto o meloxicam quanto o cetorolaco foram aplicados apenas uma vez, portanto podemos afirmar que uma dose de 0,1mg/kg meloxicam e de 0,5mg/kg de cetorolaco de trometamina é segura para

ser utilizada em gatas, tanto pré quanto pós-operatoriamente.

Estudo futuro é proposto com um número maior de animais para que a variabilidade interindividual seja desconsiderada, assim como o uso de AINEs por um período maior de tempo para que a segurança clínica a longo prazo possa ser avaliada.

### **3.4 Conclusão**

Conclui-se que, no trans-operatório a analgesia fornecida pelo meloxicam e pelo cetorolaco de trometamina não é suficiente para abolir a resposta neuroendócrina da dor. A correlação entre os valores de cortisol sérico e a concentração de isoflurano ao final da expiração foi fraca. Não houve diferença significativa entre o número de resgates aplicados, portanto, não houve analgesia preemptiva. A correlação entre as escalas analógica visual e escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu foi moderada. Ambos os fármacos se mostraram seguros na avaliação das enzimas renais e hepáticas. Na avaliação do sistema digestório houve reduzida incidência de alterações gastrointestinais.

### **3.5 Referências:**

ADAMANTOS, S. Analgesia in Critical Care. **Abstracts of European Veterinary Conference Voorjaarsdagen**. p. 65-66. 2008.

ALMEIDA, T.F. **Uso da bupivacaína isolada ou associada ao fentanil e sufentanil em anestesia epidural em cadelas**. São Paulo: Universidade de São

Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2003, 139p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia).

ANIL, S.S.; ANIL, L.; DEEN, J. Challenges of pain assessment in domestic animals. **Journal American Veterinary Medical Association**. v.220, n.3, p.313-9, 2002.

ANTHONY, D. Postoperative Pain Management: morphine versus ketorolac. **Journal of Perianesthesia nursing**, v.17, n.1, p.30-42, 2002.

BENITO-DE-LA-VIBORA, J. et al. Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. **Veterinary Anesthesia Analgesia**, v.35, p. 501-510, 2008.

BRONDANI, J.T. **Efeitos analgésico, hemostático, renal e digestório na administração perioperatória de vedaprofeno, tramadol ou de sua associação em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia**. Botucatu. 2007. 255f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

BRONDANI, J.T., LUNA, S.P., PADOVANI, C.R. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. **American Journal Veterinary Research**. v.72, n.2, p.174-83, 2011.

BRONDANI, J.T. et al. Validity and responsiveness of a multidimensional composite scale to assess

postoperative pain in cats. Validade e responsividade de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.64, n.6, p.1529-38, 2012.

BRONDANI, J. et al. Reliability and cut-off point related to the analgesic intervention of a multidimensional composite scale to assess postoperative pain in cats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**; v.65, n.1, p.153-162, 2013.

BUDSBERG, S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management**. Missouri: Mosby, p.184–198, 2002.

CAGNARDI, P. et al. Pharmacokinetics and perioperative efficacy of ketorolac in cats and dogs undergoing gonadectomy. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**. v.32 (Suppl. 1), p. 59–127, 2009.

CAGNARDI, P. et al. Pharmacokinetics and perioperative efficacy of intravenous ketorolac in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.36, p.603-608, 2013.

CALLEGARI-JACQUES, S. M. **Bioestatística: princípios e aplicações**. Porto Alegre: Artemed, 2003. 255p.

CASE, J.B. et al. Comparison of Surgical Variables and Pain in Cats Undergoing Ovariohysterectomy, Laparoscopic-Assisted Ovariohysterectomy, and Laparoscopic Ovariectomy. **Journal American Animal**

**Hospital Association**, v.51, n.1, 2015. DOI 10.5326/JAAHA-MS-5886)

CHARLTON, A.N. et al. Evaluation of the clinical use of tepoxalin and meloxicam in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, DOI: 10.1177/1098612X12473994, 2013.

CHATDARONG, K. et al. The use of propofol for electroejaculation in domestic cats. **Theriogenology**, v.66, p.1615-1617, 2006.

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

DESBOROUGH, J.P. Physiologic responses to surgery and trauma. In: HEMMINGS JR., H.C.; HOPKINS, P.M. **Foundations of anesthesia: basic sciences for clinical practice**. 2.ed. Philadelphia: Mosby. p.867-873, 2006.

FERRARESI, C. et al. Pharmacokinetics of intravenous ketorolac in horse undergoing orchiectomy. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.34, p. 870-875, 2014.

FREEDLAND, S. J. et al: Effect of ketorolac on renal function after donor nephrectomy. **Urology**, v. 59, p. 826, 2002.

FRESNO, L. et al. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. Short



communication **The Veterinary Journal**, v.170, p.138–140, 2005.

FOX, S.M. et al. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. **Research in Veterinary Science**, v.65, p.125-133, 1998.

GIRAUDEL, J.M.; TOUTAIN, P.L.; LEES, P. Development of in vitro assays for the evaluation of cyclooxygenase inhibitors and predicting selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n.4, p.700- 709, 2005.

GRUDE, P. et al. Excretion mass balance evaluation, metabolic profile analysis and metabolite identification in plasma and excreta after oral administration of [14C]-meloxicam to the male cat: preliminary study. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**, v.33, p. 396–407, 2010.

HEDLUND, S.C. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. IN: Fossum, W.T. (Ed). 3 **Cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, p.571-637. 2002.

INGWERSEN, W. et al. Efficacy and safety of 3 versus 5 days of meloxicam as an analgesic for feline onychectomy and sterilization. **Canadian Veterinary Journal**, v. 53, p. 257-264, 2012.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M. L. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. San Diego: **Academic Press**. p.896. 1997

KATZ, J.; MCCARTNEY, C.J.L. Current status of pre-emptive analgesia. **Current Opinion Anaesthesiology**, v.15, p.435–441, 2002.

KISSIN, I. - Preemptive analgesia - why its effect is not always obvious. **Anesthesiology**, v. 84, p. 1015-1019, 1996.

KLION, A.D.; NUTMAN, T.B. - The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. **Journal Allergy Clinical Immunology**., v.113, p. 30-37, 2004.

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

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

LASCELLES, B.D. et al. Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. **Veterinary Surgery**, v. 39, p. 535–544, 2010.

LEHR, T. et al. Population pharmacokinetic modelling and simulation of single and multiple dose administration of meloxicam in cats. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**. v.33, n.3, p.277-86, 2010.

LUNA, S., BRONDANI, J., (2012). Escalas Unidimensionais. Acesso em 22.11.2014 e disponível em <http://www.animalpain.com.br/pt-br/escalas-unidimensionais.php>.

MARANA, E. et al. Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. **Canadian Journal of Anaesthesiology.**, v.50, p.348-354, 2003.

MCQUAY, H.J. Preemptive analgesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 69, n.1-3, 1992.

MATHEWS, K.A. et al. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. **Canadian Veterinary Journal** , v.37,p. 557-567, 1996.

MORTON, C.M. et al. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. **American Journal Veterinary Research** ;v. 66, p. 2154–2166. 2005.

MUJAGIC, Z.; CICKO, E.; VEGAR-BROSOVIC, V.; PRASO, M. Serum levels of cortisol and prolactin in patients treated under total intravenous anesthesia with propofol-fentanyl and under balanced anesthesia with isoflurane-fentanyl. **Central European Journal of Medicine**, v. 3, n.4, pg 459-463, 2008. DOI: 10.2478/s11536-008-0051-9

NAGILLA, R.; DESHMUKH, D.D.; DURAN, S.H.; RAVIS, W.R. Stereoselective pharmacokinetics of ketorolac in

calves after single intravenous and oral dose. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.30, p.437-442, 2007.

OLSEN, J.C. et al. A Double-blind Randomized Clinical Trial Evaluating the Analgesic Efficacy of Ketorolac versus Butorphanol for Patients with Suspected Biliary Colic in the Emergency Department. **Academic Emergency Medicine**, v.15, p.718–722, 2008.

PADILHA, V.S. **Eficácia analgésica da metadona, da cetamina ou da associação em gatas**. 2013. 73f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2013.

PARSADANIANTZ, S.M.; DUVAL, A.L.; GRIMALDI, B.; TERLAIN, B.; KERDELHUÉ, B. Effects of the inhibition of cyclooxygenase 1 or 2 or 5- lipoxygenase on the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis induced by interleukin-1 $\beta$  in the male rat. **Journal Neuroendocrinology.**, v.12, p.766- 773, 2000.

PASLOSKE, K.; RENAUD, R.; BURGER, J.; CONLON, P. Pharmacokinetics of ketorolac after intravenous and oral single dose administration in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.22, p.314-319, 1999.

PATROCÍNIO, L.G. et al. A comparative study between ketorolac and ketoprofen in postoperative pain after

uvulopalatopharyngoplasty. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology** v.73, n.3, p.339–42, 2007.

QUARTERONE, C. **Comparação da dor pós-operatória em cães versus gatos após orquiectomia versus ovariectomia.** Botucatu, 2014. 54f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2014.

RAEKALLIO, M.; HEINONEN, K.M.; KUUSSAARI, J.; VAINIO, O. Pain alleviation in animals: attitudes and practices of finnish veterinarians. **Veterinary Journal**, v.165, p.131-135, 2003.

REMILLARD, R. L.; ARMSTRONG, P. J.; DAVENPORT, D. J. Assisted feeding in hospitalized patients: enteral and parenteral. In: FELDMAN, E. C. **Small animal clinical nutrition**, 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. p. 352 – 399, 2000.

REUBEN, S.S. et al. Dose-response of ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia morphine in patients after spinal fusion surgery. **Anesthesia Analgesia**, v.87, p. 98-102, 1998.

ROBERTSON, S. A. Managing pain in feline patients. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**. v.35, p.129-46, 2005.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinics Small Animal**. v. 38, p.1267–1290. 2008.

ROBES, R. R. **Avaliação do ceterolaco de trometamina e parecoxib para analgesia preemptiva.** 2006. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Agrárias, Curitiba. 94f. 2006.

SCHRICKER, T. et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery, **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, p. 450- 455, 2000.

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

TAYLOR, P. M. et al. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in cat. **Journal Veterinary Pharmacological and Therapeutics**, v. 24, n. 6, p. 391 – 398, 2001.

TOBIAS, K.M.; HARVEY, R.C.; BYARLAY, J.M. A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.33, p.390-398, 2006.

URBAN, M.K. COX-2 specific inhibitors offer improved advantages over traditional NSAIDs. **Orthopedics**, v.23, n.7, p.761-764, 2000.

VILLA, R. et al. Pharmacokinetics of intravenous ketorolac in cats undergoing gonadectomy. **New Zealand**

**Veterinary Journal**, DOI:  
10.1080/00480169.2014.987329

WAGNER, A.E.; MIYAKE, Y. Cardiac output and other hemodynamic variables in anesthetized dogs undergoing laparotomy because of abdominal neoplasia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.232, n. 4, p.547–552, 2008.

WILLIAMS, V.M.; LASCELLES, B.D.X.; ROBSON, M.C. Current attitudes to, and use of, peri-operative analgesia in dogs and cats by veterinarians in New Zealand. **New Zealand Veterinary Journal**, v.53, n.3, p.193-202, 2005.







## 4 Capítulo II

Capítulo 2: Meloxicam associado a dipirona administrados antes ou após ovariossalpingohisterectomia em gatas

### Resumo

Objetivou-se avaliar a analgesia preemptiva da associação de meloxicam e dipirona em gatas submetidas a OSH, bem como sua segurança clínica renal, hepática e digestória. Foram utilizadas 14 gatas, as quais foram alocadas em dois grupos (n=7): MEDIPRE (receberam meloxicam e dipirona (0,1mg/kg e 25mg/kg, respectivamente), pela via intravenosa, 15 minutos antes da indução anestésica; e 0,5mL de solução fisiológica após o término do procedimento cirúrgico) e MEDIPOS (receberam 0,5 mL de solução fisiológica pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica e meloxicam e dipirona (0,1mg/kg e 25mg/kg, respectivamente, pela via intravenosa, imediatamente após o término do procedimento cirúrgico). A indução anestésica foi realizada com propofol e manutenção com isoflurano. Os momentos avaliados no trans-cirúrgico foram: T0 (imediatamente antes do início da cirurgia), T1 (após incisão de musculatura), T2 (após pinçamento do 1º pedículo ovariano), T3 (após pinçamento do 2º pedículo), T4 (após pinçamento da cérvix), T5 (após sutura de musculatura) e T6 (final do procedimento). Nos momentos T0, T2 e T6 foi coletado sangue para mensuração do cortisol. No período pós-operatório os animais foram avaliados pela escala analógica visual (EAV) e pela escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (EDM Unesp-Botucatu) nos momentos M0 (basal), 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas pós-operatória, além da avaliação de enzimas renais e hepáticas em T0, T24, T48 e T72 (basal, 24, 48 e 72 horas de pós-operatório) e da presença de vômito e diarreia durante 3 dias. A albumina em M0 apresentou valores maiores no MEDIPOS em comparação ao MEDIPRE. No EtISO, entre grupos, em T5 o GPOS apresentou valores maiores que o GPRE. Nos valores da concentração sérica de cortisol, entre momentos, houve aumento significativo em T6 em relação ao T0, e no T6 em relação ao T2 no MEDIPRE e no MEDIPOS. Nos resgates pós-operatórios pela

escala EDM Unesp-Botucatu não houve diferença significativa. Entre grupos, no T72 a ureia apresentou valores maiores no MEDIPRE em relação ao MEDIPOS. Em T24 a GGT apresentou valores maiores no MEDIPOS em relação ao MEDIPRE. Conclui-se que a administração pré de meloxicam e dipirona não aumenta a analgesia trans-operatória. A concentração sérica de cortisol no trans-operatório aumentou igualmente em ambos os grupos. A correlação entre a concentração de isoflurano ao final da expiração e a concentração sérica de cortisol foi fraca. Na analgesia pós-operatória, ambos os grupos apresentaram a mesma eficácia. A correlação entre as escalas EAV e EDM Unesp-Botucatu foi moderada e entre avaliadores a correlação pela EAV foi moderada e pela EDM Unesp-Botucatu, muito forte. A associação dos fármacos aplicados antes ou após OSH mostrou-se seguro nas avaliações do sistema renal e gastrointestinal, porém houve aumento nos níveis da enzima gama glutamiltransferase.

**Palavras-chave:** segurança clínica, analgesia multimodal, meloxicam, dipirona, gatas.

## ABSTRACT

Aimed to evaluate preemptive analgesia meloxicam association and dipyrone in cats undergoing to OSH and its renal clinical safety, liver and Digestive. 14 cats were used, which were divided into two groups (n = 7): MEDIPRE (received meloxicam and dipyrone (0.1 mg / kg and 25 mg / kg, respectively) intravenously 15 minutes before induction of anesthesia; and 0.5 mL of saline solution after the surgical procedure) and MEDIPOS (received 0.5 ml of saline intravenously 15 minutes before induction of anesthesia and meloxicam and dipyrone (0.1 mg / kg and 25 mg / kg, respectively, intravenously, immediately after the surgical procedure). Anesthesia was induced with propofol and maintained with isoflurane. Moments evaluated in the trans-surgical were. T0 (immediately before the surgery), T1 (after muscle incision), T2 (after clamping the 1st ovarian pedicle), T3 (after clamping of the pedicle 2), T4 (after clamping of the cervix), T5 (after muscle suture) and T6 (end of the procedure). In times T0, T2 and T6 blood was collected for

measurement of cortisol. In the postoperative period, the animals were evaluated by visual analog scale (VAS) and the scale of multidimensional pain UNESP-Botucatu (EDM UNESP-Botucatu) in M0 moments (baseline), 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours post-surgery, besides the evaluation of renal and liver profile at T0, T24, T48 and T72 (baseline, 24, 48 and 72 hours after surgery) and the presence of vomiting and diarrhea for 3 days. Albumin in M0 was highest in MEDIPOS compared to MEDIPRE. In EtISO between groups at T5 the GPOs presented higher values than the GPRE. The values of serum cortisol, between times, a significant increase in T6 compared to T0 and T6 compared to T2 in MEDIPRE and MEDIPOS. In the postoperative rescues by EDM Unesp-Botucatu scale no significant difference. Among groups in T72 urea values were higher in MEDIPRE compared to MEDIPOS. In T24 GGT was highest in MEDIPOS compared to MEDIPRE. It is concluded that administration of meloxicam pre dipyrone and does not increase the cross-operative analgesia. The serum concentration of cortisol during surgery also increased in both groups. The correlation between the concentration of isoflurane end-expiratory and serum cortisol concentration was weak. In the postoperative analgesia both groups showed the same efficacy. The correlation between the VAS scales and EDM UNESP-Botucatu was moderate and the correlation between evaluators by VAS was moderate and the EDM UNESP-Botucatu, very strong. The association of drugs applied before or after OSH was safe in the evaluations of renal and gastrointestinal system, but there was an increase in the levels of the enzyme glutamyltransferase range.

**Keywords:** clinical safety, multimodal analgesia, meloxicam, dipyrone, cats.

#### 4.1 Introdução

A ovariectomia (OHE) e a orquiectomia são provavelmente as cirurgias mais comuns em cães e gatos e servem de modelo experimental para vários estudos que avaliam a dor clínica nestas espécies (WAGNER et al., 2008; TEIXEIRA et al., 2013). De forma

geral os estudos que investigam as atitudes dos médicos veterinários na avaliação da dor e o uso de analgésicos em cães e gatos demonstram que os profissionais atribuem escores mais altos de dor e maior emprego de analgésicos nas cirurgias contraceptivas na espécie canina em relação à felina (LORENA et al., 2014), sugerindo que a dor na espécie felina é ainda mais difícil de ser reconhecida.

A categoria clássica de fármacos analgésicos inclui os opioides, anti-inflamatórios não-esteroidais e anestésicos locais. Os agonistas alfa<sub>2</sub> adrenérgicos promovem analgesia além de sedação e relaxamento muscular. Outros fármacos com potencial de analgesia incluem a cetamina e outros inibidores NMDA (ROBERTSON, 2008).

A analgesia multimodal ou balanceada refere-se à administração simultânea de fármacos de duas ou mais classes farmacológicas ou à aplicação de duas ou mais modalidades de tratamento para alcançar um ótimo controle da dor. O fundamento deste tratamento analgésico baseia-se na obtenção da analgesia mais eficaz que pode ser alcançada pelo efeito sinérgico ou aditivo dos analgésicos com diferentes mecanismos de ação. Além disso, doses menores de cada agente podem ser administradas o que resulta em menos efeitos adversos e retarda o desenvolvimento de tolerância ao fármaco (GREENE, 2004).

Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) tem sido amplamente utilizados para o controle da dor em cães e gatos. A falta de segurança de alguns AINEs e os efeitos colaterais em gatos tem limitado sua utilização nessa espécie (LASCELLES et al., 2007).

O meloxicam é um AINE COX-2 preferencial, cuja formulação injetável se encontra autorizada para utilização pré-cirúrgica (0,3mg/Kg; SC). Este fármaco é clinicamente eficaz numa série de procedimentos cirúrgicos, como ovariohisterectomia, orquiectomia e cirurgias ortopédicas. Trata-se de uma ferramenta analgésica muito utilizada no gato devido ao fato de o fármaco ser metabolizado através de vias oxidativas, o que explica o seu sucesso na terapêutica crônica nesta espécie, por exemplo, nos casos de osteoartrite (ROBERTSON, 2009), além de também ser utilizado para proporcionar analgesia pós-operatória em gatas após ovariossalpingohisterectomia (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2000; BENITO-de-la-VIBORA et al., 2008).

Metamizol é um derivado pirazolônico também conhecido como dipirona, sendo classificada com um AINE atípico, que está no mercado há mais de 90 anos. É um analgésico, antipirético, com propriedades anti-espasmódicas e não possui efeito antiinflamatório (CAMU; VANLERSBERGUE; 2002). Nos últimos anos a dipirona começou a ser utilizada para o manejo da dor na medicina humana, devido a sua alta eficácia e boa tolerabilidade gástrica (SANCHEZ et al., 2002; NIKOLOVA et al., 2013). Chandrasekharan et al., (2002) descreveram a dipirona como capaz de inibir a ciclooxigenase do tipo 3 (COX-3), mecanismo central pelo qual o fármaco exerceria sua ação analgésica e antipirética. Seu uso em cadelas após ovariohisterectomia já foi relatado e promoveu uma adequada analgesia pós-operatória (IMAGAWA et al., 2011).

O objetivo do estudo foi avaliar a propriedade analgésica preemptiva da associação do meloxicam com a dipirona, bem como a sua segurança clínica para o trans e pós-operatório de gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva, avaliadas por meio das escalas analógica visual e escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu.

#### **4.2 Materiais e Métodos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem Estar Animal da instituição de origem (protocolo nº 1.19.12). Foram avaliadas 14 gatas, adultas, mestiças, com peso médio de  $3,0 \pm 0,8$  kg, encaminhadas para ovariosalpingohisterectomia (OSH) eletiva. Os proprietários dos animais assinaram um termo de consentimento para participação dos mesmos na pesquisa. Foi realizado exame clínico e laboratorial (hemograma, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, gamaglutamil transferase e albumina). Também foi avaliada a presença de cio ou prenhez, e caso positivo, o animal era excluído do estudo.

Previamente ao início do estudo os animais foram alojados em uma sala silenciosa com área de  $8\text{m}^3$ , contendo uma gaiola de metal ( $0,8\text{m}^3$ ) e com espaço para interação do observador com o animal por um período mínimo de dois dias para adaptação ao local e conhecimento dos seus hábitos (Figura 01), os quais foram avaliados de acordo com a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu. A alimentação foi a base de ração comercial e água *ad libitum*.

No dia anterior ao estudo os animais foram submetidos a tricotomia da região da veia cefálica e da região abdominal, bem como realizada avaliação basal

por meio da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e da escala analógica visual. Foi realizado jejum sólido de 12 horas e hídrico de seis horas.

Figura 01 – Local de realização das avaliações pré e pós operatórias dos animais. (A) Observa-se gaiola de metal de aço inox (0,8m<sup>3</sup>), com cama, caixa de areia e alimentação. (B) Observa-se animal interagindo com o observador.

(A)



Fonte: arquivo pessoal



(B)



Fonte: arquivo pessoal

No dia do estudo, os animais foram alocados aleatoriamente em dois grupos ( $n=7$ ): grupo MEDIPRE receberam 0,1 mg/kg de meloxicam (Maxicam® 0,2% Ourofino Saúde Animal, Cravinhos/SP, Brasil) associado a 25 mg/kg de dipirona sódica (Dipirona Ibase 50%, Laboratório Ibase Ltda, Porto Alegre/RS, Brasil) pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica, e imediatamente após o término do procedimento cirúrgico receberam 0,5 ml de solução fisiológica pela via intravenosa. Os animais do MEDIPOS receberam 0,5 ml de solução fisiológica pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica, e imediatamente após o término do procedimento cirúrgico receberam meloxicam

0,1 mg/kg associado a dipirona sódica 25 mg/kg pela via intravenosa. Durante o estudo o tratamento foi aplicado em dose única.

Para aplicação do tratamento, foi inserido um cateter 24G na veia cefálica, e após os 15 minutos foi realizada a indução anestésica com propofol (Propovan, Cristália, Itapira/SP, Brasil) dose efeito ( $8 \pm 0,4$ mg/kg) e iniciado a administração de solução de cloreto de sódio na taxa de 10ml/kg/h. Em seguida os animais foram intubados com sonda tipo Murphy adequada ao seu porte, e conectados ao sistema sem reinalação de gases (circuito de baraka) e mantidos em anestesia inalatória com isoflurano (Isoforine, Cristália, Itapira/SP, Brasil), por meio de vaporizador calibrado, diluído em 100% de oxigênio com fluxo de 200mL/kg/min. A concentração de isoflurano foi avaliada por meio de um analisador de gases (Monitor de gases anestésicos Poet IQ2<sup>®</sup> Criticare Systems, Inc, Waukesha, EUA), sendo sua concentração mantida de acordo com o plano anestésico do paciente (globo ocular rotacionado, sem presença de reflexos palpebrais ou com presença de reflexo palpebral medial e sem tônus mandibular). A monitoração anestésica foi realizada com auxílio de monitor multiparamétrico (Monitor Multiparamétrico Diixtal DX210<sup>®</sup> - Dixtal Brasil Indústria e Comércio Ltda, Manaus, AM, Brasil) avaliando-se frequência cardíaca (FC) e saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) por oxímetro de pulso com sensor posicionado na língua, frequência respiratória (f) por visualização do balão, além da avaliação da pressão arterial sistólica por meio de Doppler vascular portátil (Doppler Vascular Portatil Modelo 841-A, Parks Medical Electronics<sup>®</sup>, Inc. Aloha, Oregon, U.S.A), com a utilização de um manguito, com largura de 40 a 50% da

circunferência do membro, posicionado na região logo acima da articulação radiocárpica. Os momentos avaliados no trans-cirúrgico foram: T0 (imediatamente antes do início da cirurgia), T1 (após incisão de musculatura), T2 (após pinçamento do 1º pedículo ovariano), T3 (após pinçamento do 2º pedículo), T4 (após pinçamento da cérvix), T5 (após sutura de musculatura) e T6 (final do procedimento). O procedimento cirúrgico foi realizado sempre pelo mesmo cirurgião, o qual utilizou a técnica das três pinças (HEDLUND, 2002).

Nos momentos T0, T2 e T6 foi coletado 1,5mL de sangue da veia jugular e colocado em tubo seco com ativador de coágulo, o qual foi centrifugado e o soro armazenado congelado a -80°C em tubos eppendorfs na forma de triplicata. A análise do cortisol sérico foi realizada em laboratório comercial (PROVET/SP), sendo utilizado o método de radioimunoensaio, com detecção mínima de 0,06ug/dL.

A avaliação pós-operatória constou da mensuração do escore de dor por meio da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (BRONDANI et al., 2011) e pela escala analógica visual (EAV). Primeiro era realizada a avaliação pela EAV, sem interação com o paciente. A EAV baseia-se em uma linha reta de 100 mm de comprimento que contém em suas extremidades os números 0 e 100. O zero significa “nenhuma dor” e o número 100, “a pior dor possível” (ALMEIDA, 2003).

Já a EDM Unesp-Botucatu avalia 4 itens, cada um constituído por quatro níveis descritivos pontuados em 0, 1, 2 e 3, no qual “0” representa normalidade ou não alteração e “3” a mais pronunciada alteração. Os comportamentos a serem observados em cada nível

descritivo estão detalhadamente explicados, assim como as diretrizes para a avaliação (BRONDANI et al., 2011). Inicialmente o comportamento do gato deve ser observado sem abrir a gaiola, verificando se ele estava descansando (em decúbito ou sentado), ou em movimento; interessado ou desinteressado no ambiente; em silêncio ou vocalizando. A presença de comportamentos específicos (item miscelânea) já deve ser avaliado. Após abria-se a gaiola para observar se o animal hesitava ou não em sair, e já se aproximava dele para avaliar a atitude (interação com observador e com ambiente; amigável, assustado, ansioso ou agressivo) e alterar sua posição corporal. Após era oferecido alimento palatável e observado sua resposta, e depois era realizada a avaliação da proteção da área dolorosa, o animal era colocado em decúbito lateral e inicialmente o abdômen/flanco era tocado e na sequência pressionado. Após o mesmo procedimento era realizado na ferida cirúrgica. Somente no final a PAS era aferida por meio de Doppler Vascular Portátil, utilizando manguitos neonatais na numeração adequada para cada animal. Eram realizadas três aferições, e a média era considerada na escala, a qual pontuava por meio de aumentos percentuais comparados ao basal. Por exemplo, a pontuação era 0 caso o aumento fosse entre “0” e 15% do basal, 1 quando o aumento era entre 16 - 29%, 2 para aumento de 30 – 45% e 3 para valores acima de 45%. Para cada variável há opções de resposta que valem pontos, somando um total de 30. As pontuações obtidas podem ser classificadas em dor leve (0-8 pontos), dor moderada (9-21 pontos) e dor intensa (22-30 pontos) (BRONDANI et al., 2013).

O resgate analgésico foi realizado com morfina (Dimorf, Cristália, Itapira/SP, Brasil) na dose de 0,2mg/kg pela via intramuscular, quando o resultado de um dos avaliadores fosse igual ou maior a 8 pela escala multidimensional de dor aguda, ou maior/igual a 50 pela escala analógica visual.

O animal foi avaliado de acordo com as escalas no dia anterior ao procedimento (M0), e 1 (M1), 2 (M2), 4 (M4), 6 (M6), 8 (M8), 12 (M12) e 24 (M24) horas após o término do procedimento. Todas as avaliações foram realizadas pelos mesmos dois avaliadores (A e B), os quais desconheciam o tratamento, sendo que o resgate analgésico pós-operatório foi realizado mesmo quando apenas um dos avaliadores tinha atingido os pontos necessários para efetuar-lo. Os animais foram avaliados nos momentos seguintes, mesmo tendo recebido resgate analgésico.

A presença ou ausência de vômito e/ou diarreia também foi avaliada durante 3 dias consecutivos e após a administração de morfina, caso ocorresse.

Os animais permaneciam sem colar elisabetano e roupa cirúrgica, e eram observados durante os três dias de internamento quanto a presença de dor (dados não armazenados). No 3º dia os animais eram entregues ao proprietário e retornavam no 7º dia de pós-operatório para retirada dos pontos.

No 1º (T24), 2º (T48) e 3º dia (T72) de pós-operatório foi coletado 5 mL de sangue por meio da punção da veia jugular e colocado em tubo seco. Após, o soro foi utilizado para mensuração das enzimas ureia, creatinina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, gamaglutamil transferase e albumina.

Os dados foram analisados pelo software SigmaPlot 12.0, sendo submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk para verificar a distribuição normal. Os dados paramétricos foram submetidos a ANOVA uma via seguido pelo teste de SNK (Student-Newman-Keuls) para análise momentos dentro do mesmo grupo; e para análise entre grupos foi utilizado o teste-t. Para os dados classificados como não-paramétricos foi utilizado o teste de Mann-Whitney para análise entre grupos, e o teste de Friedman seguido pelo de Tukey para análise entre momentos dentro do mesmo grupo. Para as análises bioquímicas e valores de cortisol, entre grupos foi utilizado o teste-t, e entre momentos ANOVA uma via RM seguido pelo SNK. Para comparar o número total de animais que receberam resgates em cada momento foi utilizado o teste exato de Fisher, e para comparar o número total de resgates administrados foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Análise de sobrevivência foi realizada pela curva de Kaplan-Meier A diferença foi considerada significativa quando  $p < 0,05$ . Ainda, foi realizado o teste de correlação de Pearson entre a concentração sérica de cortisol e a concentração de isoflurano ao final da expiração e correlação de Spearman entre a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e escala analógica visual, O coeficiente de correlação foi avaliado segundo Callegari-Jacques (2003) em que:  $r$  entre 0 e 0,3 fraca correlação; 0,31 e 0,6 moderada; 0,61 e 0,9 forte e 0,91 a 1,0 muito forte.

#### **4.3 Resultados e Discussão**

O peso médio dos animais em MEDIPRE e MEDIPOS foram  $2,9 \pm 0,7$  Kg;  $3,09 \pm 0,9$  Kg,

respectivamente, não diferindo estatisticamente. Nos exames basais, não houve diferença significativa no hemograma, e no bioquímico, apenas a albumina apresentou valores menores no MEDIPOS em comparação ao MEDIPRE, no entanto os valores estavam dentro dos de referência para a espécie (KANEKO, 1997).

No trans-cirúrgico, os valores de FC e PAS, no MEDIPRE aumentaram significativamente de T2 a T5 em relação ao T0, e no MEDIPOS em T2 e T3 em relação ao T0. Já na *f* no MEDIPRE houve aumento significativo em T2 em relação ao T0, nos demais momentos e entre grupos não houve diferença significativa. Em relação aos valores de SpO<sub>2</sub> não houve diferença significativa entre momentos e entre grupos. O aumento nas variáveis ocorreu nos momentos de maior estímulo doloroso, ou seja, no pinçamento de pedículos ovarianos e cérvix (DEVITT et al, 2005), corroborando com os achados por Höglund et al (2011), que observaram aumento rápido da PAS durante OSH em gatas, sugerindo que esta variável pode ser usada para avaliar trauma cirúrgico. As medidas de PAS devem ser repetidas para melhorar a precisão (MISHINA et al., 1997), porém durante a cirurgia as mudanças na pressão arterial são rápidas e a repetibilidade em cada momento se torna difícil, mas caso seja aferida frequentemente, fornece uma imagem razoável do evento (HÖGLUND et al., 2011), corroborando com a metodologia utilizada neste estudo, em que as aferições foram realizadas de acordo com o estímulo cirúrgico. Isso justifica o porquê de alguns estudos não observarem diferenças nas variáveis cardiorrespiratórias durante a OSH, como no estudo de Padilha (2013) e Quarterone (2014), em que as

avaliações foram realizadas de acordo com o tempo cirúrgico. Ainda, outro dado relevante, é que nesse estudo não foi utilizada medicação pré-anestésica, pois de acordo com Ledowski et al (2005), a FC pode sofrer influência de fármacos anestésicos.

Segundo Pogatzki-Zahn; Zahn (2006) a analgesia preventiva deve utilizar técnica multimodal, ou seja, a associação de fármacos analgésicos, e se prolongar por um período suficientemente capaz de atenuar a hipersensibilidade central e periférica. Embora o momento de início da intervenção não seja soberano, a abordagem pré-incisional pode bloquear a resposta de estresse durante a cirurgia; neste estudo o MEDIPRE e o MEDIPOS apresentaram as mesmas alterações nas variáveis cardiovasculares, porém o MEDIPOS apresentou valores de EtISO clinicamente maior ao MEDIPRE em todos os momentos, mas apenas em T5 esse aumento foi significativo estatisticamente (Tabela 01). Os valores de EtISO foram mantidos de acordo com o plano anestésico do paciente, os quais em T0 já eram maiores no MEDIPOS que no MEDIPRE; portanto não há como afirmar apenas pelas variáveis cardiovasculares e concentração de isofluorano ao final da expiração qual grupo promoveu analgesia superior (Tabela 01), no entanto nenhum dos grupos foi eficaz em abolir a resposta cardiovascular ao estímulo cirúrgico.

Os valores de cortisol sérico aumentaram em T6 em relação ao T0 e ao T2 nos dois grupos, e a correlação entre a concentração de isofluorano ao final da expiração e a concentração sérica de cortisol nesses nos três momentos foi de 0,25 (fraca correlação),



Tabela 01: Valores médios e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca (FC, bat/min), frequência respiratória (f, mov/min), saturação de oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>, %), pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), concentração de isofluorano ao final da expiração (EtISO, %), concentração sérica de cortisol (CS, mcg/dl) e correlação entre concentração de isofluorano ao final da expiração (EtISO) e concentração sérica de cortisol no trans-operatório de gatas tratadas com meloxicam associado a dipirona antes (MEDIPRE) ou após o estímulo cirúrgico (MEDIPOS)

		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
FC	MEDIPRE	146 ±21	158 ±22	192 ±29A	192±26A	165±22A	161 ±28A	155 ±32
	MEDIPOS	155 ±32	163 ±34	191 ±36A	185 ±33A	166 ±22	156 ±19	149 ±15
f	MEDIPRE	21±5	25±5	28±5A	27±5	23±5	24±6	23±5
	MEDIPOS	17±5	20±3	27±9	25±9	22±7	25±7	21±9
PAS	MEDIPRE	87 ±10	94±11	158 ±29A	152±23A	116 ±24A	112 ±8A	100 ±12
	MEDIPOS	86±5	98±16	148 ±35A	141 ±22A	108±15	102±9	104±9
SaO <sub>2</sub>	MEDIPRE	97±2	97±3	97±2	99±1	99±1	99±1	99±1
	MEDIPOS	98±1	98±1	98±1	98±1	98±1	99±1	98±1

Continuação Tabela 01:

		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
EtISO	MEDIPRE	1,3±0,2	1,4±0,3	1,4±0,2	1,5±0,3	1,5±0,2	1,4±0,1a	1,4±0,3
	MEDIPOS	1,5±0,2	1,5±0,2	1,6±0,3	1,7±0,2	1,8±0,2	1,7±0,3b	1,6±0,3
CS	MEDIPRE	2,03±1,3		3,12±1,48				5,34±1,88 AB
	MEDIPOS	2,25±1,15	-	2,76±1,37	-	-	-	6,37±1,94 AB
R	EtISO X CS	0,24	-	0,19		-		0,17

Letra A na linha indica valor diferente de T0 e letra B diferente de T2, ANOVA uma via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste-t ( $p \leq 0,05$ ).

sugerindo que o anestésico inalatório e a associação do meloxicam com a dipirona pré-operatória não foram suficientes para abolir a resposta neuroendócrina a dor; já que tanto o MEDIPRE quanto o MEDIPOS responderam ao estímulo doloroso com aumento do cortisol igualmente. Segundo Caldeira et al (2006) a mensuração do cortisol sérico e da glicemia demonstra ser um parâmetro adequado e útil na identificação dos momentos de maior estresse cirúrgico em cadelas submetidas a OSH. Glerum et al (2001) e Brondani (2007) observaram que gatas submetidas à OSH apresentaram concentrações significativamente maiores de cortisol no grupo placebo quando comparadas a grupos tratados com analgésicos. Por outro lado, no estudo de Smith et al (1999) gatas tratadas com analgésicos apresentaram maiores concentrações de cortisol que animais placebo, o que foi justificado pelo tempo cirúrgico, o qual foi maior no grupo placebo. Neste estudo foram utilizadas duas escalas: a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (EDM UNESP-BOTUCATU) e a escala analógica visual (EAV). E para minimizar a subjetividade, as avaliações foram realizadas por dois observadores experientes e cegos aos tratamentos, já que segundo Robertson (2009), a avaliação da dor em felinos é mais desafiante que nas outras espécies, devido ao seu comportamento peculiar que dificulta o reconhecimento da dor.

Coutinho (2012) realizou um estudo sobre dor em cadelas ovariohisterectomizadas e concluiu que as escalas semi-objetivas (EAV e Escala de Dor adaptada da Universidade de Colorado) apresentam uma maior variabilidade entre avaliadores, mas são de aplicação mais simples e rápida na prática clínica quando

comparadas com as escalas descritivas (escala Composta de Dor de Glasgow forma abreviada e Escala de Dor da Universidade de Melbourne), e que o fator experiência diminui a diferença entre escalas semi-objetivas e escalas descritivas, o que pode justificar a correlação moderada encontrada neste estudo entre a EAV e a EDM Unesp-Botucatu levando em consideração todos os momentos de avaliação ( $r=0,46$ ) (Tabela 26), já que os dois avaliadores deste estudo eram experientes. Entre avaliadores a correlação na EAV foi moderada ( $r=0,56$ ) e na EDM Unesp-Botucatu, muito forte ( $r=0,95$ ), considerando todos os momentos de avaliação. Esse dado mostra que mesmo entre avaliadores experientes a EAV é mais subjetiva, já a EDM Unesp-Botucatu por possuir descritores comportamentais específicos e variáveis fisiológicas orienta o avaliador sobre quais critérios adotar para pontuar (BRONDANI et al., 2013) e por isso a correlação entre avaliadores foi superior.

Pela EDM Unesp-Botucatu não houve diferença estatística para todas as variáveis (postura (Tabelas 02 e 03), conforto (Tabelas 04 e 05), atividade (Tabelas 06 e 07), atitude (Tabelas 08 e 09), miscelânea (Tabelas 10 e 11), reação a palpação da ferida cirúrgica (Tabelas 12 e 13), reação a palpação do flanco (Tabelas 14 e 15), pressão arterial sistólica (Tabelas 16 e 17), apetite (Tabelas 18 e 19) e vocalização (Tabelas 20 e 21) nem entre momentos nem entre grupos. No somatório de pontos apenas no MEDIPOS houve aumento significativo em M1, M2 e M4 em relação ao M0 (Figura 02, Tabelas 22 e 23). Os escores no MEDIPRE foram numericamente maiores do que no MEDIPOS em M1 e M2 mas não diferiram significativamente do basal provavelmente devido à maior variabilidade e maior

desvio padrão. Pela EAV não houve diferença significativa (Tabelas 24 e 25). Não houve diferença significativa entre o número de resgates aplicados (Tabelas 27 e 28) e nem na curva de sobrevivência (Figura 04), ou seja, a probabilidade de não receber resgate analgésico durante as 24 horas foi igual em ambos os grupos.

Tabela 02: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável postura obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	1 [0-3]
M2	0 [0-3]	0 [0-1]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 03: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável postura obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-1]	1 [0-2]
M2	1 [0-3]	0 [0-1]
M4	0 [0-0]	0 [0-1]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 04: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável conforto obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-1]
M2	0 [0-1]	0 [0-0]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 05: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável conforto obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-1]
M2	0 [0-1]	0 [0-1]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 06: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atividade obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0±0
M1	0 [0-0]	0 [0-0]
M2	0 [0-1]	0 [0-0]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 07: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atividade obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-1]	0 [0-0]
M2	0 [0-1]	0 [0-0]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 08: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atitude obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-1]
M2	0 [0-0]	0 [0-0]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 09: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável atitude obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-1]	0 [0-0]
M2	0 [0-0]	0 [0-0]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]



Tabela 10: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável miscelânea obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-1]	1 [0-1]
M2	1 [0-2]	1 [0-1]
M4	0 [0-1]	0 [0-1]
M6	0 [0-0]	0 [0-1]
M8	0 [0-0]	0 [0-1]
M12	0 [0-0]	0 [0-1]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 11: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável miscelânea obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-1]	0 [0-1]
M2	1 [0-2]	0 [0-1]
M4	0 [0-1]	0 [0-1]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-1]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 12: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	1 [0-2]	1 [0-2]
M2	1 [0-2]	1 [1-1]
M4	1 [0-1]	1 [1-1]
M6	1 [0-1]	1 [0-1]
M8	1 [0-1]	0 [0-1]
M12	1 [1-2]	1 [0-2]
M24	0 [0-1]	0 [0-1]

Tabela 13: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável reação a palpação da ferida cirúrgica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	1 [0-2]	1 [0-2]
M2	1 [0-2]	1 [1-1]
M4	1 [0-1]	1 [1-1]
M6	1 [0-1]	1 [0-1]
M8	1 [0-2]	0 [0-1]
M12	1 [1-1]	1 [0-2]
M24	0 [0-1]	1 [0-1]

Tabela 14: Mediana e 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> quartil da pontuação para a variável reação a palpação do flanco obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-2]	1 [1-1]
M2	0 [0-1]	1 [0-1]
M4	0 [0-1]	1 [0-1]
M6	1 [0-1]	0 [0-0]
M8	1 [0-1]	0 [0-1]
M12	1 [1-1]	1 [0-1]
M24	0 [0-1]	0 [0-1]

Tabela 15: Mediana e 1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> quartil da pontuação para a variável reação a palpação do flanco obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-2]	1 [0-1]
M2	0 [0-1]	0 [0-1]
M4	1 [0-1]	1 [0-1]
M6	1 [0-1]	0 [0-0]
M8	1 [0-1]	0 [0-1]
M12	1 [1-1]	1 [0-1]
M24	0 [0-1]	0 [0-1]

Tabela 16: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável pressão arterial sistólica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-1]	0 [0-0]
M2	0 [0-1]	0 [0-0]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 17: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável pressão arterial sistólica obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-1]	0 [0-0]
M2	0 [0-1]	0 [0-0]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 18: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável apetite obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-0]
M2	0 [0-0]	0 [0-0]
M4	0 [0-2]	0 [0-0]
M6	0 [0-2]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 19: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável apetite obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-0]
M2	0 [0-0]	0 [0-0]
M4	0 [0-2]	0 [0-0]
M6	0 [0-2]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 20: Mediana e 1º e 3ºquartil da pontuação para a variável vocalização obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-0]
M2	0 [0-0]	0 [0-0]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 21: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação para a variável vocalização obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-0]
M2	0 [0-0]	0 [0-0]
M4	0 [0-0]	0 [0-0]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 22: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	5 [0-8]	5 [2-7]A
M2	5 [0-11]	3 [1-6]A
M4	2 [0-3]	2 [1-3]A
M6	1 [1-5]	0 [0-1]
M8	1 [0-2]	1 [0-2]
M12	2 [1-2]	3 [0-3]
M24	0 [0-2]	1 [0-2]

Letra A na coluna indica valor diferente de M0 ANOVA Teste Friedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 23: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	6 [0-8]	3 [2-7]A
M2	5 [0-10]	3 [1-7]A
M4	2 [0-4]	2 [1-4]A
M6	1 [1-5]	1 [0-2]
M8	1 [0-2]	1 [0-1]
M12	2 [1-2]	2 [0-3]
M24	0 [0-2]	1 [0-2]

Letra A na coluna indica valor diferente de M0 ANOVA Teste Friedman seguido pelo teste de Tukey ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela 24: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação obtida através da escala analógica visual para o avaliador A, em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	10 [0-40]
M2	18 [0-59]	10 [0-37]
M4	5 [0-20]	0 [0-27]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-5]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

Tabela 25: Mediana e 1º e 3º quartil da pontuação obtida através da escala analógica visual para o avaliador B, em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	MEDIPRE	MEDIPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]
M1	0 [0-0]	0 [0-7]
M2	0 [0-9]	0 [0-11]
M4	0 [0-8]	0 [0-22]
M6	0 [0-0]	0 [0-0]
M8	0 [0-0]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]

No M1, dois animais do MEDIPRE e um do MEDIPOS receberam resgate analgésico, e somaram 8 pontos pela EDM Unesp-Botucatu, considerado dor leve. Para o avaliador B, pela EAV nenhum animal recebeu pontuação para resgate e para o avaliador A apenas um



animal do MEDIPOS (Tabela 25). Neste momento a correlação entre as escalas foi fraca ( $r=0,27$ ), provavelmente devido ao paciente ainda estar sob efeito da anestesia e confundir o avaliador pela EAV, já que essa escala é subjetiva. Este dado contraria aos achados por Slingsby; Waterman-Pearson (2000) em que gatas tratadas com 0,2mg/kg de meloxicam via subcutânea e submetidas a OSH, só necessitaram de resgate com 8 horas de pós-operatório. No estudo de Benito-de-la-Vibora et al (2008), em que gatas tratadas com 0,3mg/kg de meloxicam via subcutânea e submetidas a OSH não necessitaram de resgate analgésico por um período de 25 horas de avaliação pós-operatória.

Figura 02: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador A), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).# Difere de M0, Teste de Friedman seguido por Tukey ( $p\leq 0,05$ ).

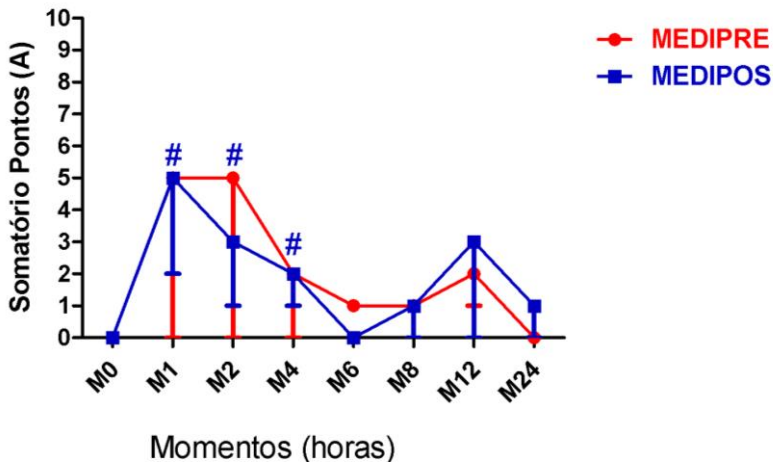
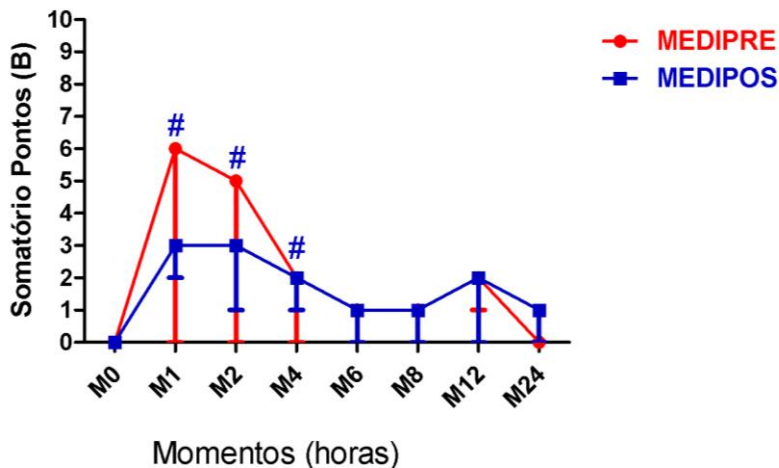


Figura 03: Mediana e 1º e 3º quartil do somatório de pontos obtida através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (Avaliador B), em gatas submetidas à OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS).# Difere de M0, Teste de Friedman seguido por Tukey ( $p \leq 0,05$ ).



No M2, dois animais do MEDIPRE receberam resgate e pontuaram como dor moderada (9-21), e no MEDIPOS apenas um animal, o qual recebeu pontuação 8 (dor leve). Pela EAV, para o avaliador A, no MEDIPRE um animal recebeu pontuação para resgate, e para o avaliador B, 3 animais (Tabela 26). Esse foi o único momento em que um dos animais mostrou necessidade de resgate apenas pela EAV. A correlação entre as escalas neste momento foi moderada ( $r=0,45$ , Tabela 26). O que provavelmente aumentou a correlação neste momento foi o fato dos pacientes receberem pontuações

Tabela 26: Percentual das gatas que receberam resgate pós-operatório pela EDM UNESP-BOTUCATU (escala multidimensional de dor aguda em felinos) e pela EAV (escala analógica visual) com morfina tratadas com meloxicam associado a dipirona 15 minutos antes (MEDIPRE) ou imediatamente após o estímulo cirúrgico (MEDIPOS), bem como a correlação entre as escalas (r):

		M1	M2	M4	M6	M8	M12	M24
EDM UNESP- BOTUC ATU	MEDIPRE	28,5% (2/7)	28,5% (2/7)	14,2% (1/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)
	MEDIPOS	14,2% (1/7)	14,2% (1/7)	14,2% (1/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)
EAV (A)	MEDIPRE	0%(0/7)	14,2% (1/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)
	MEDIPOS	14,2% (1/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)
EAV (B)	MEDIPRE	0%(0/7)	42,8% (3/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)
	MEDIPOS	0% (0/7)	0%(0/7)	14,2% (1/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)	0%(0/7)
r	EAV x EDM Unesp- Botucatu	0,27	0,45	0,6	0,07	0,47	0,47	0,48

maiores pela EDM Unesp-Botucatu e haver maior expressão facial e postura de dor, o que elevou a pontuação pela EAV. No M4, pela EDM Unesp-Botucatu um animal do MEDIPRE e um do MEDIPOS receberam resgate, os quais receberam pontuação considerada dor moderada (9-21 pontos), já pela EAV apenas um animal do MEDIPOS recebeu pontuação para resgate pelo avaliador B (Tabela 26). A correlação neste momento também foi moderada ( $r=0,6$ , Tabela 26). Nos demais momentos não houve necessidade de resgate analgésico. Todos os animais resgatados necessitaram de apenas uma aplicação de morfina, sendo que nos momentos seguintes a pontuação caiu drasticamente, chegando a zero em alguns animais. Cabe ressaltar que neste estudo os animais receberam analgesia multimodal, ou seja, associação de dois fármacos com mecanismo de ação diferente (GREENE, 2004). Quando utilizada corretamente a analgesia multimodal ajuda a evitar ou inibir sensibilização (inflamação) de nociceptores periféricos e alterações neuroplásticas dentro da medula espinhal induzidas pela cirurgia. Também pode suprimir a resposta de estresse neuroendócrino à dor e à lesão e reduzir o processo catabólico como também reduzir infecção (TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT, 2005).

Na literatura, até o momento, não foi relatado a associação de meloxicam e dipirona para tratamento da dor em gatas submetidas a OSH; porém o uso do meloxicam isolado já foi estudado por vários autores (SLIGSBY; WATERMAN PEARSON, 2000; SLIGSBY; WATERMAN PEARSON, 2002; BENITO-DE-LA-VIBORA et al., 2008; INGWERSEN et al., 2012).

Com relação a dipirona, Maddison (2008) contra-indica o uso desse fármaco na espécie felina, e até o momento

Tabela 27: Número de animais que receberam resgate analgésico em cada momento. Os números em parênteses representam o total acumulado de gatas que receberam resgate analgésico até cada momento, após OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS):

Momento	MEDIPRE	MEDIPOS	<i>P</i> *
1	1(1)	1(1)	1,00
2	3(4)	1(2)	0,59
4	1(5)	1(3)	0,59
6	0(5)	0(3)	0,59
8	0(5)	0(3)	0,59
12	0(5)	0(3)	0,59
24	0(5)	0(3)	0,59

\* valores de *P* de acordo com o teste exato de Fisher.

Tabela 28: Número total de resgates em 24 horas de gatas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS):

Animal	MEDIPRE	MEDIPOS
1	0	1
2	1	1
3	1	1
4	0	0
5	1	0
6	1	0
7	1	0
Total	5	3

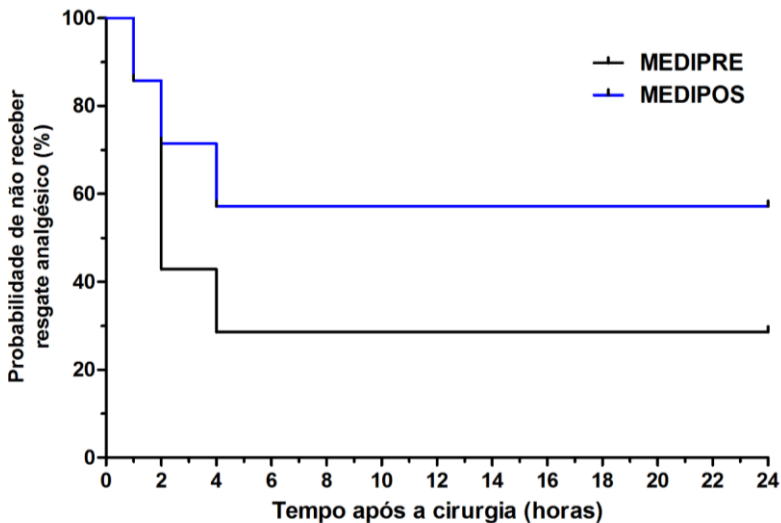
*P* = 0,33 (teste de Mann-Whitney)

não há comprovação científica sobre segurança e analgesia da dipirona em gatas. O estudo de Imagawa et al (2011), no qual foram utilizadas três doses diferentes

de dipirona em cadelas submetidas a OSH, mostrou que as doses de 25 e 35mg/kg pela via intravenosa, aplicados no final do procedimento cirúrgico, obtiveram baixos escores de dor, e apenas dois animais de cada grupo, o qual era composto por 10 animais, necessitaram de resgate analgésico com 2 e 4 horas de pós-operatório. Este dado é muito semelhante ao achado no presente estudo, no qual os animais necessitaram de resgate até 4 horas de pós-operatório e o grupo que recebeu o tratamento ao final do procedimento cirúrgico necessitou de um menor número de resgates. No estudo de Zanuzzo (2014), cadelas submetidas a OSH e tratadas com meloxicam, dipirona ou associação de meloxicam e dipirona, não houve diferença significativa para a dor pós-operatória entre grupos; mas houve aumento da pontuação de dor com 1 hora pós-operatória apenas nos grupos meloxicam e dipirona isolados, e para o grupo que recebeu a associação dipirona e meloxicam não houve aumento em relação ao basal em nenhum momento. A atividade analgésica da dipirona, apesar de não ser completamente elucidada, é atribuída a depressão direta da atividade nociceptora; conseguindo diminuir o estado de hiperalgesia persistente por meio do bloqueio da entrada de cálcio e da diminuição dos níveis de AMPc nas terminações nervosas (ANDRADE, 2000). Telleria-Diaz et al (2009) afirmam que após a inflamação estar estabelecida, analgésicos não opioides teriam um efeito questionável a nível espinhal; no entanto Vazquez et al (2007) mostraram que a aplicação da dipirona na substância cinzenta periaquedutal em ratos reduziu drasticamente a hiperexcitabilidade neuronal na medula durante inflamação, sugerindo que este fármaco, mesmo na

ausência de uma ação direta espinhal, produz efeito antinociceptivo sobre a medula espinhal através do sistema de controle de dor descendente e assim sustenta analgesia durante a inflamação. Outro mecanismo envolvido, de acordo com Escobar et al (2012) é de que a dipirona atua em receptores endocanabinóides, o que também poderia explicar a analgesia promovida mesmo após a inflamação estar instalada.

Figura 04: Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) de 14 gatas (n=7) submetidas a OSH e tratadas com meloxicam e dipirona 15 minutos antes da cirurgia (MEDIPRE) imediatamente após o procedimento cirúrgico (MEDIPOS),  $p = 0,32$ .



Como citado anteriormente, houve necessidade de analgesia complementar até 4 horas de pós-operatório, sugerindo que não haveria necessidade de aplicação de dipirona a cada oito horas como o estudo

de Imagawa et al (2011) sugeriu em cadelas, porém não há estudos sobre a farmacocinética da dipirona na espécie felina para determinar o seu regime terapêutico. Já a analgesia do meloxicam ficou dentro do esperado, visto que este possui meia vida de eliminação de 26 horas em gatos (LEHR et al., 2010) e os animais foram avaliados até 24 horas. O tempo de avaliação realizado neste estudo, de 24 horas de pós-operatório, está de acordo com Saffieri et al (2013), o qual afirma ser este o período em que as vias inflamatórias periféricas da dor predominam.

Ainda, há vários estudos na literatura que utilizaram como modelo a OSH na espécie felina e observaram necessidade de analgesia complementar nas primeiras horas de avaliação, sugerindo ser o período ao redor de 4 horas de pós-operatório o de maior cuidado com a analgesia, como por exemplo, o estudo de Regalin et al (2014), no qual gatas tratadas com ropivacaína ou ropivacaína associada a morfina pela via epidural, necessitaram de analgesia resgate até 4 horas de pós-operatório. Já no estudo de Gassel et al (2005), houve necessidade de resgate analgésico até 5 horas de pós-operatório em gatas submetidas a OSH e tratadas com buprenorfina pela via subcutânea e 6 horas naquelas tratadas com buprenorfina, porém pela via oral. Slinsby; Waterman-Pearson (2002) afirmaram ter administrado resgate analgésico até 3 horas após extubação em gatas tratadas com 0,3mg/kg de meloxicam via subcutânea. No estudo de Padilha (2013), os níveis de cortisol e o somatório de pontos pela EDM Unesp-Botucatu de gatas tratadas com metadona ou associação de metadona e cetamina, se mantiveram elevados até 3 horas de pós-operatório.



Ingwersen et al (2012) comenta em seu estudo que ainda há questões remanescentes sobre a eficácia e segurança de vários analgésicos, especialmente quando utilizados durante a situação de maior risco, a anestesia. A utilização de AINEs no período perioperatório permanece controverso devido ao potencial de causar danos renais e na agregação plaquetária (GRISNEAUX et al., 1999). Este estudo além de verificar a analgesia pós-operatória, propôs mostrar dados para comprovar a segurança destes fármacos tanto na administração pré quanto pós procedimento.

Na variável uréica entre grupos, o MEDIPRE apresentou valores maiores em T72 em relação ao MEDIPOS. No entanto, não houve diferença significativa entre momentos, evidenciando não ter alterado os valores basais após a aplicação do tratamento. Esse aumento em T72 no MEDIPRE ocorreu devido a alguns animais apresentarem valores maiores de uréica que os do MEDIPOS, conforme tabela 29, sendo que nos dois grupos houve animais com valores acima dos de referência para a espécie. Porém, a uréica não é um indicador inteiramente específico de lesão renal, além de estar elevada no sangue devido a efeitos pré-renais.

Tabela 29: Valores médios e desvio padrão dos valores de uréia (ureia, mg/dL), creatinina (Creat, mg/dL), alanina aminotransferase (ALT, UI/L), fosfatase alcalina (FA, UI/dL), gama glutamiltransferase (GGT, UI/dL) e albumina (Alb, g/dL) no basal (T0), 24 (T24), 48 (T48) e 72 (T72) horas de pós-operatória de gatas tratadas com meloxicam associado a dipirona antes (MEDIPRE) ou após o estímulo cirúrgico (MEDIPOS):

		Ureia	Creat	ALT	FA	GGT	Alb
T0	MEDIPRE	57,3±6,6	1,15 ±0,13	34,2±9,4	65,3±22,5	4,2±1,4	2,8±0,4
	MEDIPOS	48,7±16,1	1,11±0,1 6	58,8±30,2	62,6±25,7	3,9±1,3	2,4±0,2
T24	MEDIPRE	57,6±2,3	1,21±0,08	53,1±7,5A	58,1 ±15,4	2,0±0,5a	2,8±0,3
	MEDIPOS	50,2±11,6	1,25±0,09	59,4 ±31,4	58,2±25,4	3,6±1,7b	2,6±0,6
T48	MEDIPRE	61,3±9,8	1,29±0,22	41,5±12,3A *	49,9±8,3	3,8±3,5	2,6±0,2
	MEDIPOS	52,3±15,9	1,27±0,15	69,0±45,8	60,9±21,1	3,8±1,7	2,4±0,4
T72	MEDIPRE	66,3±6a	1,39±0,19A	46,2 ±14,1A	60,4±9,2	3,7±0,0	2,9±0,1
	MEDIPOS	47,9±10,5b	1,17±0,2	63,1±49,3	61,1±49,3	5,8±2,8	2,6±0,5

Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Teste-t ( $p \leq 0,05$ ). Letra A na coluna indica valor diferente de T0, A\* indica valor diferente de T24 ANOVA uma via RM seguido pelo SNK ( $p \leq 0,05$ ).

Para permitir que o aumento da concentração de uréia pré-renal seja diferenciado dos quadros renais e efeitos metabólicos e circulatórios, usualmente as mensurações de uréia e creatinina são analisadas em conjunto (KERR, 2003). A concentração plasmática da uréia pode estar elevada em condições que aumentem o catabolismo protéico, como alta ingestão de proteínas ou aumento do consumo de alimento, o que provavelmente levou ao aumento da ureia neste estudo, já que a maioria dos animais eram provenientes de proprietários carentes, os quais não forneciam alimentação adequada e durante o período de internação os mesmos recebiam alimentação a base de ração comercial (DAVENPORT et al, 1994).

Na variável creatinina, entre momentos houve aumento significativo em T72 em relação ao T0 no MEDIPRE, no entanto os valores ficaram dentro dos de referência para a espécie (Tabela 29). No trabalho de Imagawa et al (2011), cadelas receberam dipirona a cada 8 horas por dois dias e não apresentaram alterações nas concentrações séricas de uréia e creatinina. Benito-de-la-Vibora (2008) ao fazer dosagens bioquímicas séricas de gatas tratadas com 0,3mg/kg de meloxicam via subcutânea concluiu não haver evidências de anormalidades nas funções orgânicas.

Na variável ALT, no MEDIPRE houve aumento em T24 e T72 em relação ao T0, e T48 em relação ao T24; porém, entre grupos não houve diferença significativa. Apesar da diferença observada estatisticamente, apenas um animal apresentou valores acima dos de referência para a espécie (Tabela 29) desde o momento basal e não ocorreu aumento nos dias seguintes de coleta. Na variável FA não houve diferença significativa entre momentos e entre grupos e apenas um animal

apresentou valores acima dos de referência para a espécie nos momentos basal, T24 e T48, voltando aos valores normais em T72. A ALT é o melhor teste para detecção de lesão hepática e o aumento de sua atividade sérica indica dano dos hepatócitos, com conseqüente liberação da enzima para a circulação, bem como a elevação sérica de FA é um indicativo mais sensível de processos colestáticos, e também pode ser observado em casos de necrose e inflamação hepática geralmente induzidas por fármacos como barbitúricos e anticonvulsivantes (BUSH, 2004). Portanto pode-se afirmar que não houve lesão hepática, baseado nos valores de ALT e FA.

Na variável GGT em T24 o MEDIPOS apresentou valores maiores que o MEDIPRE, porém nesse momento apenas um animal apresentou valores acima dos de referência para a espécie. No T72, 5 dos 7 animais apresentaram valores acima dos de referência no MEDIPOS, no entanto não houve diferença significativa entre grupos e entre momentos (Tabela 29). O aumento da GGT sérica pode ser um indicativo de lesão hepática aguda (THRALL, 2007). O estudo de Lopes (2011) houve aumento da GGT sérica de cães do grupo controle ao final de 60 minutos de hipotensão, o que pode ter contribuído para o aumento dessa enzima, porém no grupo tratado com tepoxalina não houve aumento. Gatos possuem deficiência na capacidade de glicuronidação hepática, sendo esse o principal mecanismo de biotransformação e excreção dos AINEs (COURT; GREENBLATT, 2000), no entanto o meloxicam é metabolizado por via oxidativa em vez de glicuronidação no gato (GRUDE et al., 2010), isso resulta num perfil metabólico consistente e previsível, tornando

esse fármaco ideal para o uso repetitivo (GOODMAN et al., 2010). Com relação a dipirona, não há estudos sobre segurança e eficácia analgésica deste fármaco na espécie felina, porém de acordo com os resultados deste estudo não houve alterações hepáticas decorrentes do seu uso.

Nenhum animal apresentou êmese nem diarréia durante os 3 dias de avaliação pós-operatória. No estudo de IMAGAWA (2006), 40% das cadelas que receberam dipirona apresentaram êmese, no entanto não houve relação entre tratamento e efeito adverso. Zanuzzo (2014) relata que 2 das 10 cadelas que receberam meloxicam associado a dipirona apresentaram êmese no pós-operatório. No estudo de Charlton et al (2013), gatos que receberam meloxicam em diferentes situações clínicas, 18,2% apresentaram efeitos adversos, sendo o vômito o efeito mais observado, seguido por diarréia, salivação intensa e perda de apetite, que após a retirada do fármaco cessaram. Vômito também não ocorreu após aplicação de morfina em nenhum dos animais, o que de acordo com Robertson; Taylor (2004) comumente é observado salivação, vômito e náusea após administração de morfina na premedicação de gatos sem dor, entretanto estes efeitos são raramente observados no período pós-operatório (LAMONT, 2002), sugerindo que, quando há dor estes efeitos não ocorrem. Portanto, pode-se pressupor que os resgates analgésicos foram realizados somente quando houve necessidade de acordo com as escalas de dor. Dois animais do grupo MEDIPRE apresentaram salivação intensa após a aplicação do tratamento pela via intravenosa. Porém de acordo com a literatura consultada não há relatos de salivação com a aplicação de meloxicam e dipirona de

forma isolada em outras espécies, no entanto não há estudos do uso de dipirona em felinos, somado a isso, a maioria dos estudos com meloxicam em felinos utilizam a via subcutânea ou oral para aplicação (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2002; GASSEL et al., 2005; BENITO-DE-LA-VIBORA et al., 2008; MURISON et al., 2010; KAMATA et al., 2012; INGWERSEN et al., 2012).

Sugere-se estudos futuros com aplicações repetidas de dipirona e meloxicam em gatos para determinação de segurança clínica renal, hepática e digestória.

#### **4.4 Conclusões**

Conclui-se que a administração pré de meloxicam e dipirona não aumenta a analgesia trans-operatória, ou seja, não houve analgesia preemptiva. A concentração sérica de cortisol no trans-operatório aumentou igualmente em ambos os grupos. A correlação entre a concentração de isoflurano ao final da expiração e a concentração sérica de cortisol foi fraca. Na analgesia pós-operatória, não houve diferença significativa entre o número de resgates analgésicos. A correlação entre as escalas analógica visual e escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu foi moderada e entre avaliadores a correlação pela EAV foi moderada e pela escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu, muito forte. A associação dos fármacos aplicados antes ou após OSH mostrou-se seguro na avaliação renal e gastrointestinal, no entanto, houve alteração hepática, com aumento dos níveis de GGT.

## 4.5 Referências

ANDRADE, E.D. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. 2a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2000.

BENITO-DE-LA-VIBORA, J. et al. Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. **Veterinary Anesthesia Analgesia**, v.35, p. 501-510, 2008.

BRONDANI, J.T. **Efeitos analgésico, hemostático, renal e digestório na administração perioperatória de vedaprofeno, tramadol ou de sua associação em felinos submetidos à ovariosalpingohisterectomia**. Botucatu. 2007. 255f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

BUSH, B.M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São Paulo, Roca, 2004.

CALDEIRA, F. M. C. et al. Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovariectomia. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 1, p. 155-160, 2006.

CALLEGARI-JACQUES, S. M. **Bioestatística: princípios e aplicações**. Porto Alegre: Artemed, p. 90, 255p, 2003.

CAMU, F.; VANLERSBERGHE, C. Pharmacology of systemic analgesics. **Best Practice Research Clinical Anaesthesiology** v.16, p.475–488, 2002.

CHANDRASEKHARAN, N.V. et al. Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic, antipyretic drugs: cloning, structure and expression. **Proceedings of the National Academic of Sciences USA**, v.99, p.13926-31, 2002.

CHARLTON, A.N. et al. Evaluation of the clinical use of tepoxalin and meloxicam in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, DOI: 10.1177/1098612X12473994, 2013.

COUTINHO, A. F. **Subjetividade na avaliação da dor animal**. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa. 2012.

COURT, M.H.; GREENBLATT, D.J. Molecular genetics basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A6 isoforms. **Pharmacogenetics**, v.10, n.4, p.355-369, 2000.

DAVENPORT, D.J. et al. Protein-deficient diet alters serum alkaline phosphatase, bile acids, proteins and urea nitrogen in dogs. **The Journal of Nutrition**, v.124, n.12, p.2677-2679, 1994.



DEVITT, C.M.; COX, R.E.; HAILEY, J.J. Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association** v.227, n. 6, p.921–927, 2005.

ESCOBAR, W. et al. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. **European Journal Pain**, v. 16, p.676–689, 2012. doi:10.1002/j.1532-2149.2011.00057.x

GASSEL, A.; TOBIAS, K.M.; EGGER, C.M.; ROHRBACH, B.W. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 12, 2005.

GLERUM, L.E.; EGGER, C.M.; ALLEN, S.W.; HAAG, M. Analgesic effect of the transdermal fentanyl patch during and after feline ovariohysterectomy. **Veterinary Surgery**, v.30, p.351–358, 2001.

GOODMAN, L.A., TORRES, B.T., REYNOLDS, L.R., BUDSBERG, S.C. Effects of firocoxib, meloxicam, and tepoxalin administration on eicosanoid production in target tissues of healthy cats. **American Journal Veterinary Research**, v.71:p.1067–1073, 2010.

GREENE, S. A. E. D. **Veterinary anesthesia and pain management secrets**. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc., 2004.

GRUDE, P. et al. Excretion mass balance evaluation, metabolic profile analysis and metabolite identification in plasma and excreta after oral administration of [14C]-meloxicam to the male cat: preliminary study. **Journal Veterinary Pharmacology Therapy**; v.33, p.396–407, 2010.

GRISNEAUX, E.; PIBAROT, P.; DUPUIS, J. et al: Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.215, p.1105–1110, 1999.

HALFELD, G. Un analisis critico sobre los beneficios y riesgos de la dipirona. **Academia Nacional de Medicina**, Boletim, v.150, p.1-5, 1991.

HÖGLUND, V.O.; OLSSON, K.; HAGMAN, R.; ÖHLUND, M.; OLSSON, U.; LAGERSTEDT, A.S. Comparison of haemodynamic changes during two surgical methods for neutering female dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 91, p.159–163, 2011.

INGWERSEN, W.; FOX, R.; CUNNINGHAM, G.; WINHALL, M. Efficacy and safety of 3 versus 5 days of meloxicam as an analgesic for feline onychectomy and sterilization. **Canadian Veterinary Journal**, v. 53, p. 257-264, 2012.

KAMATA, M. et al. Comparison of injectable robenacoxib versus meloxicam for peri-operative use in cats: Results

of a randomised clinical trial. **The Veterinary Journal**, v.193, p. 114–118, 2012.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M. L. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. San Diego: **Academic Press**. p.896. 1997

KERR, M.G. **Exames laboratoriais em medicina veterinária: bioquímica clínica e hematologia**. São Paulo, Roca, 436p. 2003.

LAMONT, L.A. Feline perioperative pain management. **Veterinary Clinical Small Animal**, v.32, p.747-763, 2002.

LASCELLES, B.D., COURT, M.H., HARDIE, E.M., ROBERTSON, S.A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats: A review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p.228–250, 2007.

LEDOWSKI, T. et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 101, n. 6, p.1700–1705, 2005.

LOPES, C. **Toxicidade renal e hepática da tepoxalina em cães submetidos a hipotensão com isofluorano**. Santa Maria, 2011, 44f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria, 2011.

LORENA, S.E.R.S.; LUNA, S.P.L.; LASCELLES, B.D.X.; CORRENTE, J.E. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian

veterinarians. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**;v.41, n.1, p.82-9, 2014.

MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** v. 30, p.729–755, 2000.

MADDISON. J.E.; PAGE, S.W.; CHURCH, D. **Small animal clinical pharmacology**. 2nd ed., Elsevier Health Sciences, 298p., 2008.

MISHINA, M. et al. A clinical evaluation of blood pressure through non-invasive measurement using the oscillometric procedure in conscious dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 59, n. 11, p.989–993, 1997.

MUJAGIC, Z.; CICKO, E.; VEGAR-BROSOVIC, V.; PRASO, M. Serum levels of cortisol and prolactin in patients treated under total intravenous anesthesia with propofol-fentanyl and under balanced anesthesia with isoflurane-fentanyl. **Central European Journal of Medicine**, v. 3, n.4, pg 459-463, 2008. DOI: 10.2478/s11536-008-0051-9

MURISON, P.J. et al. Postoperative analgesic efficacy of meloxicam compared to tolfenamic acid in cats undergoing orthopaedic surgery. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, p. 526–532, 2010. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2010.00975.x

NIKOLOVA, I. et al. Metamizole: a review profile of a well-known 'forgotten' drug. Part II: Clinical Profile.

**Biotechnology and Biotechnological Equipment**, v. 27, p. 3605-3169, 2013.

PADILHA, V.S. **Eficácia analgésica da metadona, da cetamina ou da associação em gatas**. 2013. 73f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2013.

POGATZKI-ZAHN, E.M.; ZAHN, P.K. From preemptive to preventive analgesia. **Current Opinion Anaesthesiology**, v.19, p. 551-555, 2006.

QUARTERONE, C. **Comparação da dor pós-operatória em cães versus gatos após orquiectomia versus ovariectomia**. Botucatu, 2014. 54f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2014.

REGALIN, D.; MORESCO, M.; PADILHA, V.S.; TOCHETO, R.; OLESKOVICZ, N. Efeitos cardiovasculares e analgésicos da administração epidural de ropivacaína isolada ou associada à morfina, em felinos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.44, n.12, p.2228-2235, 2014.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinical Small Animal** v. 38, p.1267–1290. 2008

ROBERTSON, S. Pain management in the cat. In W. Muir, & J. Gaynor, **Handbook of veterinary pain**

**management** (2nd ed.)(p. 415-36). Missouri: Mosby, 2009.

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

SANCHEZ, S. et al. Gastrointestinal tolerability of metamizol, acetaminophen, and diclofenac in subchronic treatment in rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v.47, p.2791-2798, 2002.

SCHRICKER, T. et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery, **Anesthesia and Analgesia**,v. 90, p. 450- 455, 2000.

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

SMITH, J.D.; ALLEN, S.W.; QUANDT, J.E. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. **American Journal Veterinary Research**, v.60, n.4, p.432-436, 1999.

STAFFIERI, F. et al. Comparison of the analgesic effects of robenacoxib, buprenorphine and their combination in

cats after ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 197, Issue 2, p. 363–367, 2013.

TEIXEIRA, L.R. et al. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Journal**, v.197, n.3, p.794-9, 2013.

TELLERIA-DIAZ, A. et al. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. **Pain**; v.148, p.26–35, 2009.

THRALL, M. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**, Roca: São Paulo, p.335-354, 2007.

TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A.; LAMONT, L. **A.Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2005.

VAZQUEZ, E.; ESCOBAR, W.; RAMIREZ, K.; VANEGAS, H. A nonopioid analgesic acts upon the PAG-RVM axis to reverse inflammatory hyperalgesia. **European Journal Neuroscience**; v.25, p.471–9, 2007.

ZANUZZO, F.S. **Efeitos da dipirona, do meloxicam e da associação dipirona e meloxicam sobre a hemostasia em cães conscientes e sobre o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia**. 2014. 72f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

WAGNER, A.E. et al. Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association.**;v.233, n.1, p.109-15, 2008.





## 5 Capítulo III

### Capítulo 3: Intercorrências

#### Resumo

Descreveu-se quatro casos de aplicação de cetorolaco de trometamina pela via intravenosa a cada 12 horas durante três dias em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia. Em um caso observou-se hematêmese e úlcera gástrica, a qual foi tratada clinicamente. Não havendo melhora clínica optou-se pela laparotomia exploratória, a qual revelou tecido estomacal friável e áreas necrosadas. Devido ao prognóstico desfavorável foi realizado eutanásia. No segundo caso a gata apresentou hematêmese, porém respondeu bem a terapêutica aplicada. Nos dois outros casos não houve episódios de vômito e diarreia.

#### Abstract

Described four cases ketorolac tromethamine applying intravenously every 12 hours for three days in cats undergoing ovariohysterectomy. In one case we observed hematemesis, and gastric ulcer, which was treated clinically. There was no clinical improvement, it was decided to exploratory laparotomy, which revealed friable stomach tissue and necrotic areas. Due to the unfavorable prognosis was performed euthanasia. In the second case the cat presented hematemesis, but responded well to therapy applied. In the other two cases there were no episodes of vomiting and diarrhea.

### 5.1 Introdução

Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) tem sido amplamente utilizados para o controle da dor em cães e gatos. A falta de segurança de alguns AINEs e os efeitos colaterais em gatos tem limitado sua utilização nessa espécie (LASCELLES et al., 2007). A

ação terapêutica dos AINEs baseia-se na inibição da ciclo-oxigenase (COX) e da interferência subsequente de prostanóides. A enzima COX está presente em duas isoformas, a COX-1 (isoforma constitutiva) e a COX-2 (isoforma induzida). Prostanóides que derivam da COX-1 ajudam a manter a integridade da mucosa gástrica e a função plaquetária além de modular o fluxo sanguíneo renal. Por outro lado a COX-2 é auto-regulada pelo tecido inflamatório ou danificado e estimula a síntese de prostaglandinas que geram uma resposta inflamatória (FRESNO et al., 2005).

O cetorolaco de trometamina é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide potente, o qual possui eficácia analgésica semelhante a dos opioides, e por isso vem sendo amplamente utilizado em procedimentos cirúrgicos em humanos (PATROCÍNIO et al., 2007). Os efeitos adversos do cetorolaco incluem a irritação/ulceração gástrica devido a inibição das  $PGE_2$  e  $PGI_2$ , responsáveis pela citoproteção gástrica; diminui a síntese de tromboxanos e conseqüentemente aumentando o risco de hemorragias, e por diminuir os níveis de prostaglandinas vasodilatadoras renais, cria potencial para isquemia renal e diminuição da filtração glomerular (FREEDLAND et al., 2002).

Cetorolaco não é aprovado para uso em pacientes veterinários, porém estudos recentes sobre a farmacocinética e eficácia têm sido publicados (PASLOSKE et al., 1999; NAGILLA et al., 2007; CAGNARDI et al., 2013; FERRARESI et al., 2014; VILLA et al., 2015) em diversas espécies, incluindo felinos. Devido ao crescente interesse por esse fármaco na veterinária, este estudo objetivou avaliar analgesia

preemptiva do cetorolaco em gatas, submetidas a OSH, durante três dias consecutivos de tratamento.

## 5.2 Casuística

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem Estar Animal da instituição de origem (protocolo nº 1.19.12). Foram utilizadas 4 gatas, adultas, mestiças, com peso médio de  $3,4 \pm 0,8$  distribuídas aleatoriamente em 2 grupos ( $n=2$ ): GPRE receberam 0,5 mg/kg de cetorolaco de trometamina pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica, e imediatamente após o término do procedimento cirúrgico receberam 0,5 ml de solução fisiológica pela via intravenosa. Os animais do GPOS receberam 0,5 ml de solução fisiológica pela via intravenosa 15 minutos antes da indução anestésica, e imediatamente após o término do procedimento cirúrgico receberam 0,5 mg/kg de cetorolaco de trometamina pela via intravenosa. Os animais receberam no pós-operatório cetorolaco de trometamina na dose de 0,5mg/kg pela via intravenosa a cada 12 horas durante três dias. As gatas foram submetidas ao procedimento de ovariossalpingohisterectomia, após indução com propofol e mantidas em anestesia inalatória com isofluorano.

A avaliação pós-operatória constou da mensuração do escore de dor pela escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu. Os animais foram avaliados de acordo com a escala 1 hora antes do procedimento; e no pós-operatório com 1 (M1), 2 (M2), 4 (M4), 6 (M6), 8 (M8) , 12 (M12), 24 (M24) e 36 (M36) horas após o término do procedimento. Nesta escala, para cada variável há opções de resposta que valem

pontos, somando um total de 30; ao final de cada avaliação os pontos foram somados e quando o resultado era igual ou maior a 8, foi realizado resgate analgésico com morfina na dose de 0,2mg/Kg pela via intramuscular.

A presença ou ausência de vômito e/ou diarreia também foi avaliada durante 3 dias, bem como avaliação laboratorial bioquímica, e para isso, foram coletados 5ml de sangue da veia jugular 24 horas antes da cirurgia (T0) e 72 (T72) horas de pós-operatório. Foram realizados os testes de alanina amino-transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina, creatinina e ureia.

No somatório de pontos, no GPRE, o primeiro animal recebeu pontuação igual a 8 no M2 e M8, e pontuação 10 no M12, portanto recebeu 3 resgates analgésicos em 36 horas de avaliação. Não houve episódios de vômito nem diarreia.

O segundo animal do GPRE recebeu apenas um resgate analgésico em M36 devido ao somatório de pontos ter sido igual a 9. Porém esse animal apresentou episódios de êmese no 2º e 3º dia pós-cirurgia. No 5º dia pós-cirurgia o animal começou a apresentar hematêmese, então iniciou-se o tratamento com ranitidina na dose de 2mg/kg e metoclopramida na dose de 0,5mg/kg, ambas a cada 8 horas pela via subcutânea. Após 24 horas, não havendo melhora da paciente, foi instituído uma nova terapia com omeprazol na dose de 1mg/kg pela via subcutânea a cada 24 horas; sucralfato a cada 6 horas pela via oral e fluidoterapia na taxa de 10ml/kg/h durante 24 horas. Após 48 horas do novo tratamento, ainda não havendo melhora da paciente, foi realizado ultrassonografia abdominal, onde foi visualizado líquido livre com provável alta celularidade na

cavidade, sugestivo de úlcera gástrica devido ao histórico. Optou-se por realizar uma laparotomia exploratória a fim de identificar o local da úlcera e suturá-la; porém o tecido estomacal estava totalmente friável e com várias partes necrosadas. Devido ao prognóstico desfavorável, foi realizado eutanásia durante a anestesia.

No GPOS, o primeiro animal recebeu apenas um resgate analgésico, somando um total de 11 pontos no M1. Não foi observado episódios de êmese e diarreia.

No segundo animal do GPOS foram realizados três resgates analgésicos, somando um total de 13 pontos no M1, e 8 pontos no M2 e M12. Este animal apresentou hematêmese 60 horas após a cirurgia, e por isso não recebeu a última dose do cetorolaco de trometamina. Foi iniciado tratamento com ranitidina na dose de 2mg/kg e metoclopramida na dose de 0,5mg/kg, ambas pela via subcutânea a cada 8 horas. Um dia após o início do tratamento o animal voltou a se alimentar espontaneamente e não apresentou mais êmese, então a metoclopramida foi retirada e manteve-se apenas a ranitidina por mais dois dias. O animal permaneceu internado até a retirada dos pontos, que ocorreu sete dias após a cirurgia e como não houve mais sinais de desordens gastrointestinais, recebeu alta.

Os quatro animais avaliados obtiveram valores laboratoriais bioquímicos (uréia, creatinina, ALT, FA e albumina) dentro dos de referência para a espécie nos dois momentos avaliados, de acordo com tabela 01.

### **5.3 Discussão**

Os problemas mais comuns associados com a administração dos AINEs em pequenos animais

envolvem o trato gastrointestinal, entre eles, vômito com hematêmese e diarreia com melena, além de úlceras silenciosas que resultam em perfuração (BUDSBERG, 2002). Os AINEs causam danos na mucosa gastroduodenal, por ação direta, como compostos ácidos ou pela inibição da síntese de prostaglandinas (URBAN, 2000).

O cetorolaco de trometamina é um potente AINE, amplamente utilizado na medicina humana no tratamento da dor aguda, especialmente a pós-operatória, com potencia analgésica comparável a alguns opioides, fármacos comumente utilizadas no controle da dor pós-operatória das cirurgias de médio e grande porte (GILLIS; BROGDEN, 1997). No estudo de Olsen et al (2008), em que humanos com suspeita de cólica biliar foram tratados com cetorolaco de trometamina ou butorfanol, ambos os fármacos mostraram-se eficazes no tratamento da dor, porém 26% dos que receberam o cetorolaco tiveram náuseas. No estudo de Strom et al (1996), o cetorolaco usado em indivíduos abaixo de 65 anos, na dose média de 100 mg/dia, ou mais baixa, por 5 dias ou menos, não foi associado com aumento de risco detectável de sangramento gastrointestinal ou no próprio sítio cirúrgico. No estudo de Patrocínio et al (2007), o qual comparou eficácia analgésica entre cetoprofeno e cetorolaco no controle da dor pós-operatória de uvulopalatofaringoplastia em humanos, concluíram que o cetorolaco é mais eficaz como analgésico.

Tabela 01: Valores individuais da ureia (Ure, mg/dL), creatinina (Cre, mg/dL), ALT (UI/L), FA (UI/dL) e albumina (g/dL) nos momentos basal (T0) e 72 horas pós-operatória (T72) de gatas tratadas com cetorolaco de trometamina antes do procedimento cirúrgico (GPRE) ou após o procedimento cirúrgico (GPOS).

		GPRE	GPRE	GPOS	GPOS
Ure	T0	45,48	33,07	45,11	56,24
	T72	39,67	45,33	33,56	58,16
Cre	T0	1,49	0,99	1,07	1,52
	T72	1,25	1,33	1,16	1,37
ALT	T0	54,41	82,87	73,5	61,59
	T72	46,8	62,73	52,96	70,68
FA	T0	28,84	140,03	65,55	57,14
	T72	30,8	64,08	43,49	44,59
Alb	T0	2,32	2,32	2,28	2,28
	T72	2,2	2,4	2,23	2,18

A administração parenteral de cetorolaco em humanos é indicado por no máximo 5 dias para limitar o aparecimento de efeitos adversos (GILLIS;BROGDEN, 1997). O estudo de Villa et al (2015) concluíram que dose de 0,5mg/kg de cetorolaco pela via intravenosa em gatos, mantém concentração sérica efetiva para analgesia em humanos por 5-6 horas, demonstrando que essa espécie não possui dificuldade em metabolizar o



fármaco. Nesse mesmo estudo também foi avaliada analgesia pós-operatória, sendo que todos os animais apresentaram baixos escores de dor após ovariectomia e orquiectomia, não necessitando de resgate analgésico, no entanto, não há dados sobre os momentos de avaliação. Isso dificulta a interpretação de qual seria a frequência de administração do fármaco, pois neste estudo a aplicação a cada 12 horas pode ter sido ineficiente para analgesia, mas por outro lado, ao longo de três dias promoveu alterações GI.

A farmacocinética do cetorolaco em gatos assemelhou-se a de cães, em que a dose de 0,5mg/kg pela via intravenosa manteve as concentrações séricas efetivas para analgesia (orquiectomia e ovariectomia) por 5-6 horas (CAGNARDI et al., 2013). Já em equinos, o cetorolaco aplicado na mesma dose e via foi eliminado rapidamente e, portanto não seria efetivo para controle da dor pós-operatória (FERRARESI et al., 2014).

Robes (2006) utilizou cetorolaco de trometamina (0,3mg/kg pela via intravenosa) em gatas submetidas a OSH eletiva e observou analgesia adequada sem efeitos adversos; porém nesse estudo foi utilizada apenas uma dose do fármaco, e como foi observado nos casos relatados, houve efeitos adversos após três dias de aplicações. Mathews et al (1996), ao tratar cães com três doses de cetorolaco de trometamina na dose de 0,5mg/kg via intramuscular, a cada 6 horas, concluiu que dos 11 animais avaliados, três apresentaram sangue nas fezes imediatamente após a recuperação, um apresentou melena e dois ulceração da região pilórica observada em histopatologia, sendo que em um deles havia perda superficial de epitélio e o outro tinha uma

úlceras de 4mm de diâmetro. Esse estudo é o que mais se aproxima dos casos relatados, no entanto três doses não foram suficientes para promover sinais clínicos compatíveis com ulceração gástrica, porém, mostra que já havia indícios do seu desenvolvimento. Mathews et al (1996) concluem que o ceterolaco é um excelente analgésico, podendo ser utilizado no período pré-operatório e repetido somente uma vez no pós-operatório em 8 ou 12 horas.

De acordo com os casos relatados, a dose de 0,5mg/kg pela via intravenosa a cada 12 horas, aplicada 4 vezes foi suficiente para promover efeitos adversos gastrointestinais em duas gatas. Portanto sugere-se uma redução das doses ou um menor de repetições do fármaco no pós-operatório.

#### **5.4 Conclusão**

Conclui-se que a aplicação de ceterolaco de trometamina a cada 12 horas durante 3 dias na dose de 0,5mg/kg, apesar do bom efeito analgésico observado, não é indicado para uso em gatos devido ao risco de causar danos gastrointestinais.

#### **5.5 Referências**

BUDSBERG, S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management**. Missouri: Mosby, p.184–198, 2002.

CAGNARDI, P. et al. Pharmacokinetics and perioperative efficacy of ketorolac in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.36, p.603-608, 2013.

FERRARESI, C. et al. Pharmacokinetics of intravenous ketorolac in horse undergoing orchiectomy. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 34, p.870-875, 2014.

FREEDLAND, S. J. et al: Effect of ketorolac on renal function after donor nephrectomy. **Urology**, v. 59, p. 826, 2002.

FRESNO, L. et al. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. Short communication **The Veterinary Journal**, v.170, p.138–140, 2005.

GILLIS. J.C.; BROGDEN, R.N. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. **Drugs**, v.53, p.139-188, 1997.

LASCELLES, B.D., COURT, M.H., HARDIE, E.M., ROBERTSON, S.A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats: A review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p.228–250, 2007.

MATHEWS, K.A. et al. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v.37,p. 557-567, 1996.

NAGGILA, R.; DESHMUKH, D.D.; DURAN, S.H.; RAVIS, W.R. Stereoselective pharmacokinetics of ketorolac in calves after single intravenous and oral dose. **Journal of**

**Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.30, p.437-442, 2007.

OLSEN, J.C. et al. A Double-blind Randomized Clinical Trial Evaluating the Analgesic Efficacy of Ketorolac versus Butorphanol for Patients with Suspected Biliary Colic in the Emergency Department. **Academic Emergency Medicine**, v.15, p.718-722, 2008.

PASLOSKE, K.; RENAUD, R.; BURGER, J.; CONLON, P. Pharmacokinetics of ketorolac after intravenous and oral single dose administration in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.22, p.314-319, 1999.

PATROCÍNIO, L.G. et al. A comparative study between ketorolac and ketoprofen in postoperative pain after uvulopalatopharyngoplasty. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology** v.73, n.3, p.339-42, 2007.

ROBES, Rogério Ribeiro. **Avaliação do cetorolaco de trometamina e parecoxib para analgesia preemptiva**. 2006. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Agrárias, Curitiba. 94f. 2006.

STROM, B.L. et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. **Journal of the American Medical Association**, v.275, n.5, p.376-82, 1996.

URBAN, M.K. COX-2 specific inhibitors offer improved advantages over traditional NSAIDs. **Orthopedics**, v.23, n.7, p.761-764, 2000.

VILLA, R. et al. Pharmacokinetics of intravenous ketorolac in cats undergoing gonadectomy. **New Zealand Veterinary Journal**, DOI: 10.1080/00480169.2014.987329, 2015.

## Anexo 1

Subescala 1: ALTERAÇÃO PSICOMOTORA (0 – 15)		
Postura	• O gato está em uma postura considerada natural para a espécie e com seus músculos relaxados (ele se movimenta normalmente).	0
	• 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
	• 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
	• O gato altera frequentemente sua posição corporal na tentativa de encontrar uma postura confortável.	3
Conforto	• O gato está confortável, acordado ou adormecido, e receptivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou se interessa pelos arredores).	0
	• O gato está quieto e pouco receptivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelos arredores).	1
	• 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
	• 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	• 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
	• O gato se movimenta mais que o normal (dentro da gaiola ele se move continuamente de um lado a outro).	1
	• 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
	• 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	Observe e assinale a presença dos estados mentais listados abaixo: A - <b>Satisfeito</b> : 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.	A
	B - <b>Desinteressado</b> : 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.	B
	C - <b>Indiferente</b> : 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.	C
	D - <b>Ansioso</b> : 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).	D
	E - <b>Agressivo</b> : O gato está agressivo (tenta morder ou arranhar ao ser acariciado e/ou quando manipulado).	E
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença do estado mental A.</li> <li>• Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E.</li> <li>• Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E.</li> <li>• Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E.</li> </ul>	0 1 2 3

## Continuação anexo 1

Miscelânea de comportamentos	Observe e assinale a presença dos comportamentos listados abaixo: A - O gato está deitado e quieto, porém movimenta a cauda.	A
	B - O gato está contraindo e estendendo os membros pélvicos e/ou o gato está contraindo os músculos abdominais (flanco).	B
	C - O gato está com os olhos parcialmente fechados (olhos semicerrados).	C
	D - O gato está lambendo e/ou mordendo a ferida cirúrgica.	D
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes.</li> <li>• Presença de um dos comportamentos acima descritos.</li> <li>• Presença de dois dos comportamentos acima descritos.</li> <li>• Presença de três ou de todos os comportamentos acima descritos.</li> </ul>	0 1 2 3
<b>Subescala 2: PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA (0 – 6)</b>		
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
<b>Subescala 3: VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS (0 – 6)</b>		
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
<b>Subescala 4: EXPRESSÃO VOCAL DA DOR (0 – 3)</b>		
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
<b>ESCORE TOTAL (0 – 30)</b>		

## Apêndice - A

Tabela 01: Valores individuais no momento basal dos eritrócitos [Eri, ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )], hemoglobina [Hem, (g/dL)], volume globular [VG, (%)], volume globular médio [VGM, (fL)], concentração de hemoglobina globular média [CHCM, (%)], proteína total sérica [PPT, (g/dL)] e plaquetas [Plaq, ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )] de gatas tratadas com meloxicam ou cetorolaco antes do estímulo cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente) ou meloxicam e cetorolaco ao final do procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	<b>ERITR</b>	<b>HEMO</b>	<b>HT</b>	<b>VGM</b>	<b>CHCM</b>	<b>PPT</b>	<b>Plaq</b>
<b>MPRE</b>	7,56	11,9	33	43,7	36,1	7,3	243
	7,3	10,6	33	45,2	32,1	5,6	472
	6,1	10,6	32	52,5	33,1	5,8	450
	5,78	10,3	28	48,4	36,8	6,6	511
	7,17	11	32	44,6	34,4	6	257
	6,5	10,1	30	46,2	33,7	6,4	319
<b>MPOS</b>	5,4	7,9	23	42,6	34,3	6,5	733
	7,14	10,5	31	43,4	33,9	6,9	241
	7,33	11,1	30	40,9	37	6,2	208
	7	10,1	29	41,4	34,8	7	266
	7,25	11,2	37	51	30,3	6,2	421
	7,29	10,4	31	42,5	33,5	6,1	328
<b>CPRE</b>	8,76	14,7	44	50,2	33,4	8,6	471
	8,7	12,8	37	42,5	34,6	6	382
	10,03	15,6	45	44,9	34,7	8,1	479
	5,5	9	25	45,5	36	6,4	549
	8,14	12	35	43	34,3	6	180
	7,11	11,5	33	46,4	34,8	6,5	312
<b>CPOS</b>	8,79	13,1	38	43,2	34,5	7,2	266
	8,7	12,8	37	42,5	34,6	6	382
	8,48	11,9	34	40,1	35	6,1	346
	6,61	10	28	42,4	35,7	5,1	238
	7,85	13,6	38	48,4	35,8	7,2	460
	6,46	9,7	30	46,4	32,3	7	540



## Apêndice – B

Tabela 02: Valores individuais no momento basal dos leucócitos [Leu, (/ $\mu$ L)], neutrófilos segmentados [Neu, (/ $\mu$ L)], linfócitos [Lin, (/ $\mu$ L)], eosinófilos [Eos, (/ $\mu$ L)], monócitos [Mon, (/ $\mu$ L)] e basófilos [Bas, (/ $\mu$ L)] de gatas tratadas com meloxicam ou cetorolaco antes do estímulo cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente) ou meloxicam e cetorolaco ao final do procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente).

	<b>Leu</b>	<b>Neu</b>	<b>Lin</b>	<b>Eos</b>	<b>Mon</b>	<b>Bas</b>
<b>MPRE</b>	10400	6864	3432	0	104	0
	7550	5210	1963	227	151	0
	16100	11592	3542	805	0	161
	11900	3451	7616	714	119	0
	8000	5360	2080	480	80	0
	7200	3960	2088	864	288	0
<b>MPOS</b>	11860	6662,8	3275	1562,8	253,8	48,6
	20800	11440	6448	2496	208	0
	6500	2600	2730	975	130	65
	17800	11926	3204	1780	712	178
	7700	3773	1848	1848	154	0
	6500	3575	2145	715	65	0
<b>CPRE</b>	13800	7590	4140	1518	414	0
	8400	3864	3612	504	252	168
	8300	5893	1909	498	0	0
	5700	3534	1767	342	0	0
	9800	5292	2940	1568	0	0
	15100	9060	3926	302	1812	0
<b>CPOS</b>	10350	4968	4347	932	104	0
	8367	5510	3086	653	73	24
	6535	2810	3463	65	196	0
	6950	3058	2711	1112	0	70
	6500	3120	1040	2145	65	130
	11500	7015	2760	1610	0	0

## Apêndice – C

Tabela 3: Valores individuais no momento basal dos valores de uréia [Ure,(mg/dL)], creatinina [Cre, (mg/dL)], ALT (UI/L), FA (UI/dL) e albumina (g/dL) de gatas tratadas com meloxicam ou cetorolaco antes do estímulo cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente) ou meloxicam e cetorolaco ao final do procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente):

	<b>Ure</b>	<b>Cre</b>	<b>ALT</b>	<b>FA</b>	<b>Alb</b>
MPRE	52,05	1,2	38,89	80,92	2,05
	43,44	1,23	45,04	114,95	2,05
	44,93	0,92	54,88	68,35	2,08
	51,65	1,02	70,53	44,69	2,13
	45,29	1,18	51,32	54,37	1,94
	39,64	1,68	73,4	78,77	2,05
MPOS	33,45	1,18	95,42	37,66	2,44
	45,24	1,28	53,77	169,95	2,44
	58,01	1,25	135,01	64,39	2,95
	43,8	1,07	236,48	66,85	2,49
	48,9	1,45	63,58	53,1	1,9
	51,45	1,11	55,01	76,01	2,44
CPRE	45,48	1,49	54,41	28,84	2,32
	33,07	0,99	82,87	140,03	2,32
	55,53	1,64	49,37	51,56	2,32
	57,58	1,75	50,35	37,67	2,36
	72,42	1,35	50,4	90,76	2,28
	65,61	1,44	115,71	106,12	2,32
CPOS	45,11	1,07	73,5	65,55	2,28
	56,24	1,52	61,59	57,14	2,28
	66,64	1,14	54,02	234,44	2,58
	56,07	1,39	33,51	64,47	2,08
	48,31	1,3	45,85	36,37	2,2
	43,66	1,31	238,83	125,76	2,28

Apêndice –D:

Tabela 4: Valores individuais no 3º dia pós-operatório da uréia [Ure,(mg/dL)], creatinina [Cre, (mg/dL)], ALT (UI/L), FA (UI/dL) e albumina (g/dL) de gatas tratadas com meloxicam ou cetorolaco antes do estímulo cirúrgico (MPRE e CPRE, respectivamente) ou meloxicam e cetorolaco ao final do procedimento cirúrgico (MPOS e CPOS, respectivamente):

	<b>Ure</b>	<b>Cre</b>	<b>ALT</b>	<b>FA</b>	<b>Alb</b>
<b>MPRE</b>	53,91	1,05	55,55	84,98	2,15
	47,11	1,28	53,79	89,44	2,15
	46,76	1,06	58,25	41,85	2,31
	56,13	1,34	82,21	45,98	2,07
	43,31	1,79	60,01	47,46	2,07
	57,18	1,32	80,32	46,99	2,15
<b>MPOS</b>	62,09	1,29	84,14	50,15	2,4
	62,33	1,54	65,15	43,4	2,4
	51,5	1,29	102,47	50,22	2,81
	60,58	1,49	193,21	54,4	2,37
	56,3	1,45	54,74	43,25	2,02
	50,36	1,35	38,85	55,28	2,4
<b>CPRE</b>	39,67	1,25	46,8	30,8	2,2
	45,33	1,33	62,73	64,08	2,4
	47	1,61	46,02	48,76	2,08
	45,42	1,66	41,63	32,21	2,13
	63,06	1,56	81,18	37,75	2,23
	49,66	1,22	79,44	68,44	2,23
<b>CPOS</b>	33,56	1,16	52,96	43,49	2,23
	58,16	1,37	70,68	44,59	2,18
	42,29	1,17	59,4	55,02	2,06
	49,01	1,59	50,4	95,34	2,47
	58,56	1,4	43,28	37,67	2,01
	54,47	1,52	139,4	109,46	2,14

## Apêndice - E

Tabela 05: Valores individuais de eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ), hemoglobina (g/dL), hematócrito (%), volume globular médio [VGM, (fL)], concentração de hemoglobina globular média [CHCM, (%)], proteína total sérica [PPT, (g/dL)] e plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) de gatas tratadas com meloxicam e dipirona antes do estímulo cirúrgico (MEDIPRE) ou meloxicam e dipirona ao final do procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	<b>ERITR</b>	<b>HEMO</b>	<b>HT</b>	<b>VGM</b>	<b>CHCM</b>	<b>PPT</b>	<b>Plaq</b>
<b>MEDIPRE</b>	7,14	10,9	30	42	36,3	6,5	657
	9,74	13,2	38	39	34,7	6,4	402
	5,77	7,9	25	43,3	31,6	4,7	234
	6,69	10,3	28	41,9	36,8	7	234
	7,33	10,575	30	41,55	34,85	6,15	381
	5,82	10,2	30	51,5	34	5,6	290
	7,45	11,2	36	48,3	31,1	6	407
<b>MEDIPOS</b>	5,5	8,9	26	47,3	34,2	5,9	351
	5,93	9,2	30	50,6	30,7	6	410
	9,12	12,8	37	40,6	34,6	6,6	264
	5,76	9,3	28	48,6	33,2	6,9	353
	4,8	6,8	21	43,8	32,4	9,4	297
	7,62	11,8	36	47,2	32,8	6,5	378
	7,5	11,4	34	45,3	33,5	6,7	342

## Apêndice - F

Tabela 06: Valores individuais de leucócitos ( $/\mu\text{L}$ ), neutrófilos segmentados ( $/\mu\text{L}$ ), linfócitos ( $/\mu\text{L}$ ), eosinófilos ( $/\mu\text{L}$ ), monócitos ( $/\mu\text{L}$ ) e basófilos ( $/\mu\text{L}$ ) de gatas, tratadas com meloxicam e dipirona antes do estímulo cirúrgico (MEDIPRE) ou meloxicam e dipirona ao final do procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	<b>Leu</b>	<b>Neu</b>	<b>Lin</b>	<b>Eos</b>	<b>Mon</b>	<b>Bas</b>
<b>MEDIPRE</b>	8800	7392	1320	88	0	0
	22100	19006	1989	1105	0	0
	6700	4891	1675	67	67	0
	16300	9617	2934	3097	652	0
	13475	10.227	1.980	1.089	180	0
	6450	4451	1484	452	65	0
	12550	9789	1757	628	251	126
<b>MEDIPOS</b>	6500	3705	2535	195	65	0
	6800	4760	1632	408	0	0
	8400	6972	924	420	84	0
	8250	5775	1155	743	578	0
	22673	19499	2267	453	453	0
	13100	8384	3537	786	393	0
	7740	6502	542	387	232	77

## Apêndice – G

Tabela 7: Valores individuais do momento basal de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), ALT (UI/L), FA (UI/dL), GGT (UI/dL) e albumina (g/dL) de gatas tratadas com meloxicam e dipirona antes do estímulo cirúrgico (MEDIPRE) ou meloxicam e dipirona ao final do procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	<b>Ure</b>	<b>Cre</b>	<b>ALT</b>	<b>FA</b>	<b>GGT</b>	<b>Alb</b>
<b>MEDI PRE</b>	56,58	1,04	34,92	111,2	4,42	3,62
	70	0,93	34	54,22	5,15	3,02
	49,43	1,23	24	47,79	1,46	2,83
	54,01	1,3	34	58,82	6,37	2,63
	61,79	1,1	37	51,46	3,82	2,51
	55	1,2	24	79,03	4,2	2,42
	54,5	1,3	52	55,14	4,2	2,91
<b>MEDI POS</b>	81,03	1,04	33,78	35,84	2,21	2,58
	38,93	1,1	58	60,65	3,9	2,14
	42,87	1,1	48	106,6	4,42	2,56
	30,62	0,91	52	89,14	3,9	2,29
	48	1,43	124	44,11	2,75	2,09
	44,93	1,01	38	52,38	6,37	2,62
	55	1,2	58	49,63	3,9	2,79

## Apêndice – H

Tabela 8: Valores individuais do momento T24 (24 horas pós-operatório) basais de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), ALT (UI/L), FA (UI/dL), GGT (UI/dL) e albumina (g/dL) de gatas tratadas com meloxicam e dipirona antes do estímulo cirúrgico (MEDIPRE) ou meloxicam e dipirona ao final do procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	<b>Ure</b>	<b>Cre</b>	<b>ALT</b>	<b>FA</b>	<b>GGT</b>	<b>Alb</b>
<b>MEDIPRE</b>	60,41	1,07	48,89	90,33	2,21	3,23
	59,93	1,16	53	53,3	1,47	3,18
	53,37	1,35	45	45,03	2,94	2,33
	57	1,21	53,17	58,13	2,08	2,83
	58,33	1,2	50	44,11	2,55	2,62
	57,8	1,21	53,17	58,13	2,08	2,8
	57	1,29	69	57,9	1,27	2,82
<b>MEDIPOS</b>	73,36	1,19	54,13	30,33	1,47	3,7
	37,18	1,23	13,96	57,9	5,78	3,04
	43,75	1,1	54	105,7	4,4	2,54
	52,5	1,23	67	77,2	3,7	2,88
	53,14	1,37	120	45,95	5,1	1,83
	43,64	1,27	52	48,71	3,82	2,18
	48	1,37	55	42,27	1,27	2,67

## Apêndice – I

Tabela 9: Valores individuais do momento T48 (48 horas pós-operatório) basais de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), ALT (UI/L), FA (UI/dL), GGT (UI/dL) e albumina (g/dL) de gatas tratadas com meloxicam e dipirona antes do estímulo cirúrgico (MEDIPRE) ou meloxicam e dipirona ao final do procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	<b>Ure</b>	<b>Cre</b>	<b>ALT</b>	<b>FA</b>	<b>GGT</b>	<b>Alb</b>
<b>MEDIPRE</b>	61,3	1,29	41,5	49,9	3,83	2,85
	68,08	1,22	41,5	51,46	2,21	2,65
	51,18	0,94	33	40,44	2,94	2,19
	49,25	1,4	41,5	43,19	3,82	2,51
	78,21	1,1	41	43,19	11,48	2,53
	61,3	1,55	26	62,49	1,27	2,98
	60	1,52	66	58,82	1,25	2,59
<b>MEDIPOS</b>	82,95	1,25	23,25	35,84	2,21	3,19
	40,68	1,26	46,4	56,06	4,42	2,43
	45,06	1,01	54	100,2	2,94	2,22
	49,87	1,23	90	75,36	4,42	2,58
	47,53	1,27	163	60,65	6,37	1,97
	36,72	1,37	52	49,63	5,1	2,09
	63,5	1,51	55	48,71	1,27	2,59



## Apêndice – J

Tabela 10: Valores individuais do momento T72 (72 horas pós-operatório) basais de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), ALT (UI/L), FA (UI/dL), GGT (UI/dL) e albumina (g/dL) de gatas tratadas com meloxicam e dipirona antes do estímulo cirúrgico (MEDIPRE) ou meloxicam e dipirona ao final do procedimento cirúrgico (MEDIPOS).

	<b>Ure</b>	<b>Cre</b>	<b>ALT</b>	<b>FA</b>	<b>GGT</b>	<b>Alb</b>
<b>MEDIPRE</b>	66,3	1,39	46,28	60,42	3,75	2,94
	67,13	1,04	22,12	49,63	3,68	3,26
	66,3	1,39	46,28	60,42	3,78	2,94
	75,61	1,72	66	51,46	3,82	2,84
	66,3	1,39	46,28	60,42	3,78	2,9
	67,5	1,41	38	78,12	3,82	2,8
	55	1,41	59	62,49	3,7	2,88
<b>MEDIPOS</b>	47,9	1,17	63,16	61,13	5,8	2,6
	41,56	1,35	6	61,57	2,94	3
	40,68	0,94	48	90,98	7,36	3,51
	60,81	1,2	76	80,87	5,88	2,65
	49,69	0,91	153	51,57	10,2	1,86
	35,43	1,3	48	42,27	6,37	2,36
	59,5	1,37	48	39,52	2,55	2,63