

UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC

CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

CURSO DE DOUTORADO EM CIÊNCIA ANIMAL

LUARA DA ROSA

**EFEITOS DO ROBENACOXIBE NA ANALGESIA E NA CONCENTRAÇÃO
ALVEOLAR MÍNIMA DO ISOFLUORANO EM FELINOS DOMÉSTICOS.**

LAGES, 2022

LUARA DA ROSA

**EFEITOS DO ROBENACOXIBE NA ANALGESIA E NA CONCENTRAÇÃO
ALVEOLAR MÍNIMA DO ISOFLUORANO EM FELINOS DOMÉSTICOS.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciência Animal, área de concentração em Saúde Animal.

Orientador: Nilson Oleskovicz.

LAGES

2022

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DA OBRA

ROSA, LUARA DA
EFEITOS DO ROBENACOXIBE NA ANALGESIA E
NA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA DO
ISOFLUORANO EM FELINOS DOMÉSTICOS. /
LUARA DA ROSA. -- 2022.
73 p.

Orientador: Nilson Oleskovicz
Tese (doutorado) -- Universidade do Estado de
Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias,
Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal,
Lages, 2022.

1. gatas. 2. robenacoxibe. 3. analgesia. 4. AINEs. 5. CAM.
I. Oleskovicz, Nilson . II. Universidade do Estado de
Santa Catarina, Centro de Ciências Agroveterinárias,
Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal. III.

LUARA DA ROSA

EFEITOS DO ROBENACOXIBE NA ANALGESIA E NA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA DO ISOFLUORANO EM FELINOS DOMÉSTICOS.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciência Animal, área de concentração em Saúde Animal.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Nilson Oleskovicz
CAV/UDESC

Prof. Dr. André Vasconcelos Soares
UFSM/Santa Maria

Profa. Dra. Carlize Lopes
IFC/Araquari

Prof. Dr. Doughlas Regalin
UFJ/Campus Jataí

Profa. Dra. Vanessa Sasso Padilha
UFSC/Curitibanos

Lages, agosto de 2022.

Dedico esta tese ao motivo de eu querer
ser veterinária, de amar animais, de
buscar dar sempre meu melhor e, acima
de tudo, colocar muito amor em cada
passo: minha pequena, nuny, peleguinho,
zóio branco, moninha, mezinha,
branquela, nuny, Mel... sinto sua falta
todos os dias! Obrigada por me tornar um
ser humano tão melhor, te amarei para
todo o sempre!

AGRADECIMENTOS

A DEUS por me permitir estar VIVA e com SAÚDE. Muito mais do que isso, por ter me dado uma NOVA oportunidade de ver a vida e ter mudado a perspectiva de absolutamente tudo. Agora eu realmente entendo o que é felicidade na Sua presença. Para sempre enaltecerrei o nome do Senhor, obrigada por tanto!

A meus pais por me oportunizarem uma vida linda e me permitirem seguir no caminho dos estudos. Quando imaginava não precisar mais de ajuda vital para seguir na vida adulta Deus me lembrou a importância da minha base: vocês me ergueram quando eu estava caída, respiraram por mim quando eu estava fraca, me alimentaram quando eu não mais tinha forças... vocês me mantiveram viva! Dentre tantos ensinamentos que a doença me trouxe, o maior foi esse: não importa o momento, enquanto vocês viverem eu terei para onde voltar! Não existem palavras para dimensionar o quanto sou feliz por ter vocês como pais. Vocês são minha paz, sabedoria, fé e amor. Essa tese só existe hoje por vocês. Eu lhes amo com toda força que cabe em meu coração. Obrigada por tanto sempre!

A meu irmão, minha cunhada e meu pequeno Arthur por sempre acreditarem no meu potencial, me incentivarem nos momentos difíceis, compartilharem angústias e felicidades e lembrarem que a felicidade mora nos momentos mais simples da vida.

Ao meu orientador professor Nilson Oleskovicz, por ter me dado a oportunidade de ingressar na pós-graduação e seguir no doutorado. Obrigada por acreditar no meu potencial desde o início, por me fazer crescer e amadurecer, por ser exemplo de organização e inteligência e por ter sido tão gentil e compreensivo na fase em que estava doente. Obrigada por fazer parte da minha história.

Ao professor Aury Nunes de Moraes, pelas palavras de apoio e conhecimento partilhado, é muito bom ter a oportunidade de conviver contigo.

Ao professor André Vasconcelos Soares, por ter me iniciado no mundo da anestesiologia, fazendo surgir uma paixão por essa área. É muito especial ter você em mais essa etapa de fechamento de ciclo aqui comigo, obrigada por me ensinar muito mais do que técnica, mas como trabalhar com bondade, sensibilidade e amor.

Aos meus amigos e professores Doughlas e Bruna Regalin, que mesmo longe sempre estiveram presentes aqui comigo. Vocês me fizeram ver a pós-graduação de

uma maneira diferente e conseguir conciliar tudo de uma maneira mais equilibrada e leve. Obrigada por me ensinarem tanto, por tanta paciência e por me inspirarem a melhorar tanto profissional como pessoalmente. Eu sou muito grata a Deus por ter tido a oportunidade de conhecê-los e construir uma amizade, sempre serão meus parâmetros de amor e generosidade.

A amiga e professora Vanessa Sasso Padilha que despertou em mim a vontade de trabalhar com felinos, me ensinou a avaliação de dor nessa espécie e serve de inspiração diária de paciência, bondade e amor. É muito especial ter você na banca, obrigada por transmitir muito mais que conhecimento, transmitir amor, empatia, compaixão e serenidade a todos animais, pessoas e universo.

A professora Carlize Lopes por todos os conhecimentos partilhados, aconselhamentos e sugestões desde a qualificação e por aceitar fazer parte da banca.

A minha amiga Kelly Mota Fernandes por ter sido peça fundamental nesse processo. Obrigada por ser abrigo, colo e apoio em tantos momentos e circunstâncias. Você me lembrava continuamente da minha capacidade, quando eu já não recordava mais dela. Por muitas vezes você me manteve viva, quando eu não mais conseguia me alimentar e fazer atividades básicas. Nunca conseguirei agradecer tamanho amor recebido. Sua amizade é uma bênção na minha vida e na vida de todos que tem o prazer de conhecer seu coração. Te amo muito.

A minha querida Ronise, que ressignificou o sentido da palavra generosidade na minha vida. É difícil colocar em palavras o quanto sua amizade foi importante em todo esse período. Obrigada por ser abrigo (literalmente) em tantas circunstâncias diferentes. Ter uma cirurgiã excepcional no projeto foi só uma pequena parcela do tamanho da sua importância nessa tese. Foi um presente poder conhecer seu coração de perto e aprender contigo tantas coisas sobre a vida e o universo.

Aos meus amigos Carla e Roberto, por terem tornado a vida tão mais leve e alegre, por dividir angústias, alegrias, vibrações, choros, sorrisos, comidas, receitas e tanta vida nesse período. Era maravilhoso chegar em casa e ter vocês ali para absolutamente tudo. Vocês me fizeram ser muito melhor, obrigada por me inspirarem, amo muito vocês.

A Andreia, Luana e Samuel por toda ajuda na execução da primeira fase do projeto.

A minha amiga e bolsista do projeto Taiza, que me conheceu no momento mais difícil de toda a minha vida e me ajudou tanto em todas as fases da segunda etapa do projeto. Sou muito grata por Deus ter te colocado na minha vida, me apaixonei logo pelo seu coração, generosidade e sensibilidade.

A minha amiga Gabriela que ajudou na fase final do projeto. Que prazer poder trabalhar, conviver e desfrutar da sua presença, empatia e organização. É muito fácil te admirar e querer estar perto de ti.

A todos alunos que pude conhecer e conviver nesse período, obrigada por me lembrarem o porquê eu estava ali. Vocês me mostraram o quanto a docência me faz feliz, como é bom fazer algo que somos apaixonados e como acreditar nos nossos sonhos é bom.

Ao quadro de professores, residentes e toda equipe de funcionários do HCV CAV UDESC por toda ajuda e gentilezas no decorrer da execução do projeto, em especial a minha querida Marizete que sempre foi abrigo e sorriso.

A FAPESC pelo auxílio da bolsa de doutorado.

A todos os animais, que lembram a todo momento que trabalhar com amor faz toda diferença, é por vocês que busco melhorar. Em especial a Budy e Amigona.

Finalmente, agradeço àquela que foi o motivo de iniciar essa profissão tão gratificante: minha pequena MEL, que me mostrou um amor que eu não sabia existir. Obrigada por ter mudado a rota da minha vida, ter me feito veterinária e ter me ensinado a amar de um jeito tão divino. Sinto sua falta todos os dias e sei que continua comigo em todos os momentos.

A TODOS MEU MUITO OBRIGADA!

RESUMO

ROSA, L. Efeitos do robenacoxibe na analgesia e na concentração alveolar mínima do isofluorano em felinos domésticos. Tese (Doutorado em Ciência Animal – Área: Anestesiologia Veterinária) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2022.

Robenacoxibe é um anti-inflamatório não-esteroidal seletivo indicado para controle de dor em felinos. Objetivou-se avaliar o efeito do robenacoxibe sobre a concentração alveolar mínima do isofluorano e o efeito analgésico preemptivo em gatas. Capítulo I - foram utilizadas 30 gatas que receberam um dos 3 tratamentos pela via subcutânea: GM – meloxicam (0,2 mg/kg), GR – robenacoxibe (2 mg/kg) ou GC – solução fisiológica 0,9% (0,1 ml/kg). Após 30 minutos os animais foram induzidos a anestesia geral com isofluorano em uma caixa de indução, intubados e mantidos anestesiados com 1,5 V% isofluorano. Todos os animais foram submetidos a estímulo nociceptivo supramáximo (pinçamento da cauda). Resposta positiva foi definida como movimento proposital da cabeça e/ou dos membros. O método para determinação da CAM foi up and down. A média da ISO_{CAM} foi de 2,10%, 1,95%, e 1,7% em GC, GM e GR, respectivamente. O robenacoxibe reduziu 19,1% e 12,8% a ISO_{CAM} quando comparado ao grupo controle e grupo meloxicam, respectivamente. Capítulo II –foram utilizadas 30 gatas que receberam um dos 3 tratamentos pela via SC: RPRE – robenacoxibe (2 mg/kg) 30 minutos antes da indução anestésica, RPOS – robenacoxibe (2 mg/kg) após o término da cirurgia e CON – solução fisiológica pré e pós. Foram induzidas a anestesia com propofol dose/efeito, intubadas, conectadas ao sistema com reinalação de gases e mantidas em ventilação mecânica ciclada a pressão sob anestesia geral inalatória com isofluorano, diluído em 100% de oxigênio com fluxo de 50mL/kg/min. Se houvesse um aumento de FC e PAS maior ou igual a 20% comparado com momento anterior ao início da cirurgia, era efetuado resgate analgésico transoperatório com fentanil (2,5 µg/kg) pela via IV. Os animais foram avaliados por duas escalas de avaliação dolorosa (escala de dor composta multidimensional UNESP-Botucatu e escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow) durante 24 horas no período pós-operatório e os resgates foram realizados com morfina (0,2 mg/kg). Foi realizada análise de sobrevivência (análise de Kaplan Meier) para avaliação dos resgates trans e pós-operatórios e correlação de Spearman entre as escalas avaliadas. Houve aumento de FC, PAS e número de

resgates com fentanil no transoperatório em todos os grupos, sem apresentar diferenças significativas entre os grupos. Houve aumento nos escores de dor pós-operatória em todos os grupos com 2 horas de avaliação, porém apenas os animais do grupo controle necessitaram resgate analgésico, apresentando diferença com o RPPE. O robenacoxibe não apresentou efeito analgésico preemptivo e não diminuiu o requerimento de analgésico transoperatório em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva. A correlação entre as escalas avaliadas foi considerada forte.

Palavras Chave: gatas, robenacoxibe, analgesia, AINEs, CAM, preemptiva.

ABSTRACT

ROSA, L. Effects os robenacoxib on analgesia and minimum alveolar concentration in domestic cats. Thesis (Doctorate in Animal Science – Area: Veterinary Anesthesiology) – University of the State of Santa Catarina. Postgraduate Program in Animal Science, Lages, 2022.

Robenacoxib is a selective non-steroidal anti-inflammatory drug indicated for pain control in felines. The objective was to evaluate the effect of robenacoxib on the minimum alveolar concentration of isoflurane and the preemptive analgesic effect in cats. Chapter I - 30 cats were used that received one of the 3 treatments by the subcutaneous route: GM - meloxicam (0.2 mg/kg), GR - robenacoxib (2 mg/kg) or GC - 0.9% saline solution (0, 1 ml/kg). After 30 minutes the animals were induced to general anesthesia with isoflurane in an induction box, intubated and kept anesthetized with 1.5 V% isoflurane. All animals were submitted to supramaximal nociceptive stimulus (tail pinching). Positive response was defined as purposeful head and/or limb movement. The MAC determination method was up and down. The ISOCAM average was 2.10%, 1.95%, and 1.7% in GC, GM, and GR, respectively. Robenacoxib reduced ISOCAM by 19.1% and 12.8% when compared to the control group and meloxicam group, respectively. Chapter II – 30 cats were used that received one of the 3 treatments by the SC route: RPRE – robenacoxib (2 mg/kg) 30 minutes before anesthetic induction, RPOS – robenacoxib (2 mg/kg) after the end of the surgery and CON – pre and post saline solution. They were induced to anesthesia with dose/effect propofol, intubated, connected to the system with gas rebreathing and maintained on pressure-cycled mechanical ventilation under general inhalation anesthesia with isoflurane, diluted in 100% oxygen with a flow of 50mL/kg/min. If there was an increase in HR and SBP greater than or equal to 20% compared to the time before the start of surgery, intraoperative analgesic rescue was performed with fentanyl (2.5 µg/kg) via the IV route. The animals were evaluated by two pain assessment scales (UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale and composite scale for pain measurement in Glasgow cats) during 24 hours in the postoperative period and rescues were performed with morphine (0.2 mg/kg). Survival analysis (Kaplan Meier analysis) was performed to assess trans and postoperative rescues and Spearman correlation between the evaluated scales. There was an increase in HR, SBP and the number of rescues with fentanyl in the transoperative period in all groups, with no

significant differences between the groups. There was an increase in postoperative pain scores in all groups with 2 hours of evaluation, but only the animals in the control group required analgesic rescue, showing a difference with the RP. Robenacoxib had no preemptive analgesic effect and did not decrease intraoperative analgesic requirement in cats undergoing elective ovariosalpingohysterectomy. The correlation between the evaluated scales was considered strong.

Keywords: cats, robenacoxib, analgesia, NSAIDs, CAM, preemptive.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Animal em fase de indução anestésica com isofluorano.

Figura 2 - Resposta (positiva ou negativa) para cada uma das 30 gatas anestesiadas com as respectivas concentrações expiradas de isofluorano (EtISO %). (a) grupo controle ($n = 11$); (b) grupo meloxicam ($n = 10$); e (c) grupo robenacoxibe ($n = 9$). (+) indica uma resposta positiva (movimento proposital); (-) indica uma resposta negativa (sem movimento proposital); os quadrados sombreados indicam os eventos de crossover. As linhas horizontais pontilhadas indicam a média calculada com valor de ISO_{CAM}.

Figura 3 – Comparação dos valores de média (símbolo com linha horizontal) da ISO_{CAM} no grupo controle (GC), grupo meloxicam (GM) e grupo robenacoxibe (GR) em gatas submetidas a estímulo nociceptivo.

Figura 4 - Sala de avaliação de dor com espaço para interação do observador com o animal.

Gráfico 1 - Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate transoperatório de fentanil em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe pré cirúrgico (RPRE) ou robenacoxibe pós cirúrgico (RPOS).

Gráfico 2 - Análise de sobrevivência (curva de Kaplan Meyer) para o resgate pós-operatório de morfina em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

Gráfico 3 – Correlação de Spearman entre a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e a escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow, em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS), avaliadas durante 24 horas de pós-operatório.

Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido.

Anexo 2 – Escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow (CMPS-feline).

Anexo 3 – Escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (EDM – Unesp-Botucatu).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Média e desvio padrão do peso (kg) e idade (meses), assim como do número necessário de animais (n) por grupo de estudo, em gatas submetidas a estímulo nociceptivo, alocadas nos grupos: controle (GC), meloxicam (GM) ou robenacoxibe (GR).

Tabela 2 – Valores médios e desvio padrão para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO₂), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura corporal (T°C) no período transoperatório de gatas submetidas a estímulo nociceptivo, alocadas nos grupos: controle (GC), meloxicam (GM) ou robenacoxibe (GR).

Tabela 3 – Média e Desvio Padrão da idade (meses), peso (kg), tempo cirúrgico (minutos) e requerimento de propofol (mg/kg) para indução anestésica, em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe pré cirúrgico (RPRE) ou robenacoxibe pós cirúrgico (RPOS).

Tabela 4 – Valores médios e desvio padrão para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO₂), fração expirada de isofluorano (EtIso), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura corporal (T°C) no período transoperatório de gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe pré cirúrgico (RPRE) ou robenacoxibe pós cirúrgico (RPOS).

Tabela 5 – Número de animais que receberam resgate analgésico transoperatório com fentanil na dose de 2,5 μ /kg pela intravenosa em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

Tabela 6 - Mediana, 1^º e 3^º quartil do somatório total de pontos da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (EDM – Unesp-Botucatu) em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

Tabela 7 - Mediana, 1^º e 3^º quartil do somatório total de pontos da escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow (CMPS-feline) em gatas submetidas

a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

Tabela 8 – Número de animais que receberam resgate analgésico pós-operatório com morfina na dose de 0,3 mg/kg pela intramuscular em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

Tabela 9 - Valores médios e desvio padrão de ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), albumina (g/dL), fosfatase alcalina (FA em UI/dL) e alaninaminotransferase (ALT em UI/dL) em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, previamente e 24 horas após o procedimento cirúrgico, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

LISTA DE ABREVIASÕES

AINE – Anti-inflamatório Não Esteroidal

ANOVA-RM - Análise de variância com repetições múltiplas

ALB - Albumina

ALT - Alanino amino transferase

AST – Aspartato amino transferase

bpm - Batimentos por minuto

CAM - Concentração alveolar mínima

CEUA – Comitê de Ética no Uso de Animais

CMPS - Escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow

COX – cicloxigenase

CPK – creatina fosfoquinase

CREAT – Creatinina

EDM – Unesp-Botucatu - Escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu

EtCO₂ - Concentração de dióxido de carbono ao final da expiração

EtISO –Concentração de isofluorano ao final da expiração

f - Frequência respiratória

FA - Fosfatase alcalina

FC - Frequência cardíaca

HCV - Hospital de Clínicas Veterinárias

I:E – Relação Inspiração:Expiração

IM – Intramuscular

ISO_{CAM} - Concentração alveolar mínima do isofluorano

IV – Intravenoso

OSH - Ovariossalpingohisterectomia

PAS - Pressão arterial sistólica

RCP - relação de creatinina/proteína

SEVO_{CAM} - Concentração alveolar mínima do sevofluorano

SpO₂ - Saturação periférica de oxigênio na hemoglobina

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TºC - Temperatura corpórea

UDESC - Universidade do Estado de Santa Catarina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. CAPÍTULO I - EFEITOS DO ROBENACOXIBE NA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA DO ISOFLUORANO EM FELINOS DOMÉSTICOS	19
2.1 RESUMO	19
2.2 ABSTRACT	20
2.3 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.4 OBJETIVO	22
2.5 HIPÓTESES	22
2.6 MATERIAL E MÉTODOS.....	23
2.7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
2.8 CONCLUSÕES.....	32
2.9 REFERÊNCIAS	33
3. CAPÍTULO II - EFEITOS DO ROBENACOXIBE NA ANALGESIA DE FELINOS DOMÉSTICOS.....	36
3.1 RESUMO	36
3.2 ABSTRACT	37
3.3 REVISÃO DE LITERATURA.....	38
3.4 OBJETIVO	42
3.5 HIPÓTESES	42
3.6 MATERIAL E MÉTODOS.....	43
3.7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
3.8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	58
3.9 CONCLUSÕES.....	59
3.10 REFERÊNCIAS.....	60

1. INTRODUÇÃO

Os felinos domésticos ganharam muito espaço como animais de companhia nos últimos anos, necessitando cuidados específicos e, consequentemente, maiores estudos sobre as particularidades da espécie. Os estudos sobre essa espécie ainda são insuficientes quando os comparamos aos caninos, e muitos tratamentos acabam não sendo eficazes pela falta de estudos e pela extração incorreta de fármacos e doses.

A dor é uma experiência desagradável presente em uma variedade muito grande de patologias, sendo uma condição que diminui muito a qualidade de vida dos pacientes, tendo efeitos deletérios afetivos, cognitivos e fisiológicos. A maioria das condições que causam dor tem um componente inflamatório, e isso faz dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) um importante pilar para o alívio tanto da dor crônica como da dor aguda em felinos. Juntamente com sua ampla indicação no alívio da dor, os AINEs também apresentam efeitos colaterais importantes, que com o desenvolvimento de fármacos novos e mais seletivos foram diminuindo (AAHA/AAFP Pain Management Guidelines, 2015).

Sempre que surge um novo fármaco são necessários vários estudos na busca por mais informações específicas e pertinentes. O robenacoxibe é um anti-inflamatório não esteroidal coxibe com indicação para felinos, teve seu uso aprovado no Brasil recentemente no ano de 2017 e consequentemente vem apresentando um aumento considerável na prescrição para essa espécie.

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, até o presente momento, o robenacoxibe não possui quaisquer comprovações se possui ou não ação preemptiva ou redução no requerimento de anestésico inalatório em felinos, justificando o presente estudo. O meloxicam foi escolhido para comparação com robenacoxibe por ser um dos AINEs mais utilizados na espécie felina (AAHA Pain Management Guidelines, 2022).

A relevância clínica do presente estudo consiste na busca por informações relevantes de um novo anti-inflamatório aprovado para uso no Brasil, o robenacoxibe, que podem esclarecer seus efeitos no período perioperatório, avaliando sua eficácia

analgésica, poder preemptivo e possível efeito redutor no requerimento de anestésicos inalatórios.

REFERÊNCIAS

AAHA/AAFP, Pain Management Guidelines, **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, p. 251–272, 2015.

AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats - veterinary practice guidelines. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 58, p. 55–76, 2022.

2. CAPÍTULO I - EFEITOS DO ROBENACOXIBE NA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA DO ISOFLUORANO EM FELINOS DOMÉSTICOS

2.1 RESUMO

Robenacoxibe é um anti-inflamatório não-esteroidal seletivo indicado para controle de dor em felinos. Objetivou-se avaliar o efeito do robenacoxibe sobre a concentração alveolar mínima do isofluorano em gatas. Foram utilizadas 30 gatas que receberam um dos 3 tratamentos pela via subcutânea: GM – meloxicam (0,2 mg/kg), GR – robenacoxibe (2 mg/kg) ou GC – solução fisiológica 0,9% (0,1 ml/kg). Foi aguardado 30 minutos e os animais foram induzidos a anestesia geral com isofluorano em uma caixa de indução, intubados e mantidos anestesiados com 1,5 V% isofluorano. Todos os animais foram submetidos a estímulo nociceptivo supramáximo (pinçamento da cauda). Resposta positiva foi definida como movimento proposital da cabeça e/ou dos membros. O método para determinação da CAM foi up and down. A média da ISO_{CAM} foi de 2,10%, 1,95%, e 1,7% em GC, GM e GR, respectivamente. O robenacoxibe reduziu 19,1% e 12,8% a ISO_{CAM} quando comparado ao grupo controle e grupo meloxicam, respectivamente.

Palavras Chave: gatas, robenacoxibe, CAM, AINEs.

2.2 ABSTRACT

Robenacoxib is a selective non-steroidal anti-inflammatory drug indicated for pain control in felines. The objective was to evaluate the effect of robenacoxib on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. There were 30 cats that used one of the 3 treatments through therapy: GM – meloxicam (0.2 mg/kg), GR – robenacoxib (2 mg/kg) or GC – 0.9% saline solution (0.1 ml/kg) kg). We waited 30 minutes and the animals were induced to general anesthesia with isoflurane in an induction box, intubated and anesthetized with 1.5 V% isoflurane. All animals were secured to a supramaximal nociceptive stimulus (tail pinch). Positive response was defined as proposed movement of the head and/or limbs. The method for determining MAC was up and down. The ISO_{CAM} average was 2.10%, 1.95%, and 1.7% in GC, GM, and GR, respectively. Robenacoxib, respectively, 19.1% and 12.8% ISO_{CAM} when compared to a control group and a group that received meloxicam, respectively.

Keywords: cats, robenacoxib, CAM, NSAIDs.

2.3 REVISÃO DE LITERATURA

O robenacoxibe é um AINE classificado como coxibe, e tem seu uso aprovado para o controle da inflamação, dor e hipertermia em gatos (GIRAUDEL et al., 2009a, b). Apresenta alto índice de segurança em felinos (KING et al., 2011) pois distribui-se seletivamente para tecidos inflamados, permanecendo por mais tempo nesses sítios, inibindo a COX 2 e poupando COX 1 (SCHMID et al., 2010; PELLIGAND et al., 2011). Foi inicialmente aprovado para uso em felinos na Europa em 2008, nos Estados Unidos em 2011 e mais recentemente no Brasil em 2017.

A administração perioperatória de AINEs pode reduzir a necessidade de anestésico inalatório de modo semelhante ao que acontece com opioides em humanos (MOSS, et al. 1992), além de produzir grande eficácia analgésica. Sabendo que, dentre as várias indicações dos AINEs, uma delas é no período perioperatório, seu efeito na redução da necessidade da anestesia inalatória acaba otimizando ainda mais seu uso. Porém, cada AINE acaba tendo um efeito muito específico e variável na redução do anestésico inalatório, sendo necessário estudos com fármacos específicos para determinação de um possível potencial redutor.

Para determinação da CAM é fundamental: a utilização de um estímulo nociceptivo supramáximo; a determinação de critérios claros para definir as respostas motoras positiva e negativa desencadeadas pela estimulação nociceptiva; e equilíbrio entre as concentrações anestésicas no ar alveolar, no sangue arterial e no sistema nervoso central (QUASHA et al., 1980). Existem vários métodos para determinação da CAM, entre eles destaca-se o método *up-and-down* que consegue determinar sequencialmente as doses, e acaba reduzindo a quantidade de animais necessários, mantendo a mesma acurácia de métodos convencionais de determinação de doses médias efetivas. Utilizando esse método, é necessário que ocorram no mínimo 4 eventos de *crossover* (mudança de direção da concentração de isofluorano ao final da expiração – EtIso - alvo sequencialmente, resultado positivo, seguido de resultado negativo, ou vice-versa), para que o resultado seja considerado válido (DIXON, 1965).

Tamura et al. (2014) observaram que o robenacoxibe 2 mg/kg pela via subcutânea 1 hora antes da anestesia reduziu em 17% a CAM para resposta adrenérgica do sevofluorano em cães, comparado ao grupo controle, frente a um estímulo elétrico nocivo. Reed e Doherty (2018), em revisão sobre fármacos que

diminuem a CAM em cães, acreditam que o efeito da redução da CAM com AINEs ainda é pequeno e muitas vezes considerado dentro da margem de erro experimental, pois os estudos existentes expressam baixas porcentagens de redução.

Em felinos a avaliação de redução da CAM com AINEs ainda é pouco explorada, faltam estudos que avaliem seus reais efeitos. Existem estudos avaliando os efeitos da gabapentina (REID et al, 2010), lidocaína (PYPENDOP et al, 2005) e do remifentanil (BROSNAN, et al., 2009) na CAM do isofluorano em felinos, todos utilizando como estímulo supramáximo o pinçamento de cauda. Com isso, busca-se avaliar o efeito do robenacoxibe na anestesia inalatória esperando-se uma diminuição consistente na concentração final expirada do isofluorano comparado ao grupo controle e um efeito poupadão de anestésico inalatório maior do robenacoxibe quando comparado ao meloxicam. Dessa forma, sua indicação na espécie felina poderá ser reforçada com maior utilização no período perioperatório.

2.4 OBJETIVO

Avaliar o efeito do robenacoxibe sobre a concentração alveolar mínima (CAM) do isofluorano, comparando com o meloxicam e com o grupo controle em gatos.

2.5 HIPÓTESES

O robenacoxibe diminuirá a CAM do isofluorano em felinos domésticos quando comparado ao grupo meloxicam e ao grupo controle.

2.6 MATERIAL E MÉTODOS

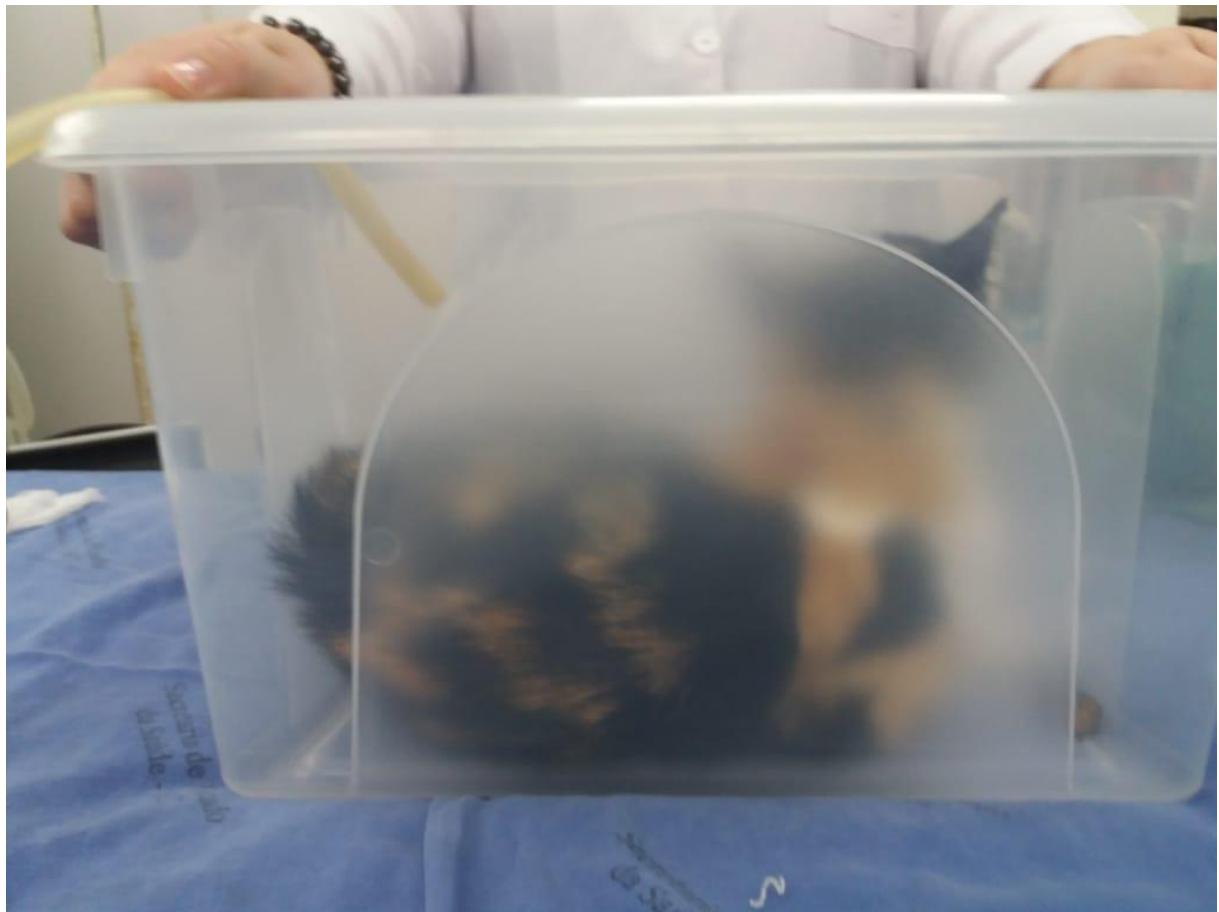
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UDESC) sob número de protocolo: 5782070619.

Foram utilizados felinos, fêmeas, sem raça definida, clinicamente saudáveis, avaliados por meio de exame físico completo (temperatura retal, frequência cardíaca, frequência respiratória, coloração de mucosas e estado corporal), hemograma e avaliação bioquímica (ureia, creatinina, albumina, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina), considerados de temperamento calmo. Qualquer animal que apresentou anormalidade no exame físico, laboratorial ou foi considerado com temperamento agressivo não foi incluído no estudo. Os animais foram provenientes da rotina clínico cirúrgica do Hospital de Clínica Veterinária (HCV) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), município de Lages-SC e somente foram incluídos no estudo mediante autorização dos tutores através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1), sendo assim encaminhados para ovariosalpingohisterectomia eletiva.

Os animais foram internados no dia anterior ao estudo sendo mantidos em ambiente hospitalar durante todo o período do ensaio em gaiolas individuais, mantidos a luz natural e temperatura ambiente, com fornecimento de água “ad libidum”, sendo realizado jejum sólido de 12 horas. No dia do estudo os animais foram alocados em três grupos: GM – receberam meloxicam na dose de 0,2 mg/kg pela via subcutânea (SC), GR – receberam robenacoxibe 2 mg/kg pela via SC e GC – receberam solução fisiológica 0,9% 0,1 ml/kg pela via SC. Após a aplicação dos tratamentos foi aguardado 30 minutos e na sequência, os animais foram contidos fisicamente, colocados em uma caixa de indução plástica com capacidade para 16,6 L e induzidos a anestesia geral com isofluorano 3 V% e oxigênio em um fluxo de 4 L/min (Figura 1). Assim que os animais mantiveram-se em decúbito lateral foram retirados da caixa e, ato contínuo, foram intubados com sonda endotraqueal tipo Murphy de tamanho apropriado e conectados ao sistema com reinalação total de gases, onde foram mantidos em ventilação mecânica ciclada a pressão (ventilador microprocessado GE 9100c), iniciando com pressão de 12 cm H₂O, relação inspiração:expiração (I:E) de 1:2 e frequência respiratória (*f*) de 15 movimentos por minuto, para manter normocapnia (30 – 45 mmHg) sob anestesia geral inalatória com isofluorano à 2 V%, utilizando como gás diluente o oxigênio a 100% com fluxo de 50mL/kg/min. A leitura da concentração

de isofluorano expirada foi realizada por meio do analisador de gases anestésicos (D'Lite ® E-CAIOVX - GE B650). O vaporizador e o analisador de gases do monitor multiparamétrico foram calibrados utilizando o equipamento DH-004 (FI-21 Riken Keiki®) juntamente com o DH-025 (Mistura de Gás Padrão, White Martins®).

Figura 1 – Animal em fase de indução anestésica com isofluorano 3 V% e oxigênio 100% em um fluxo de 4 L/min, em caixa plástica adaptada.



Fonte: próprio autor.

Após, foi realizado acesso da veia cefálica com cateter 22G, sendo administrado Ringer lactato na taxa de 3 ml/kg/hora como fluidoterapia de manutenção. A monitoração anestésica foi realizada com auxílio de monitor multiparamétrico (GE B650) avaliando-se frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxihemoglobina (SpO₂) por oxímetro de pulso com sensor posicionado na língua, frequência respiratória (f) avaliada através da visualização direta do monitor multiparamétrico, contando com um sensor mainstream de capnografia acoplado entre o tubo endotraqueal e o sistema fechado circular, pressão arterial sistólica (PAS)

por meio de Doppler vascular portátil, com a utilização de um manguito, com largura de 40 a 50% da circunferência do membro do paciente, posicionado na região logo acima da articulação radiocárpica, concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂) através da leitura direta no monitor multiparamétrico com módulo de espirometria (D'Lite ® E-CAIOVX) acoplado entre a sonda endotraqueal e o sistema do ventilador pulmonar (GE B650), e temperatura central (T°C) pelo termômetro esofágico posicionado no esôfago do animal, cuja leitura foi fornecida pelo monitor multiparamétrico.

Após instrumentação a vaporização do isofluorano foi diminuída para 1,5 V%, sendo aguardado 15 minutos para obtenção do equilíbrio entre a concentração pulmonar e cerebral do anestésico, sendo coletados os parâmetros no momento M0. A vaporização inicial de isofluorano, do primeiro animal de cada grupo foi de 1,5V% (YACKEY, 2004), já determinada em felinos, para posterior aumento ou diminuição conforme resposta do animal.

O estímulo nociceptivo supramáximo consistiu no pinçamento da cauda com pinça hemostática halstead (pontas da lâmina cobertas com tubos de plástico, fechada até primeira catraca) por 60 segundos ou até uma resposta positiva, com o animal posicionado em decúbito dorsal, o que ocorresse antes. O estímulo foi aplicado sempre no terço médio da cauda dos animais, por um avaliador cego aos grupos de tratamento, que fez a avaliação da resposta de cada animal. Resposta positiva foi definida como movimento proposital da cabeça e/ou dos membros ocorrendo dentro do período de estimulação de 60 segundos; aumento na frequência respiratória, tosse ou deglutição não foram consideradas respostas positivas. Resposta negativa foi definida como ausência de movimento proposital (FERREIRA et al, 2011).

A resposta motora ao estímulo nociceptivo supramáximo foi avaliada por um único observador. O método para determinação da CAM foi up and down. Após o estímulo nociceptivo, se o animal apresentasse resposta positiva, a EtIso era aumentada em 10% para o próximo animal. Inversamente, se o animal apresentasse resposta negativa a estimulação, a EtIso era reduzida em 10% para o próximo animal. Este procedimento foi repetido sequencialmente em todos os animais. Eventos de crossover foram registrados quando houve uma resposta negativa seguida de positiva ou vice-versa sendo necessários no mínimo 4 eventos para determinação da CAM. Após o estímulo os parâmetros foram coletados novamente caracterizando o

momento M1. Neste momento, os animais eram encaminhados para cirurgia de ovariosalpingohistectomia, sendo posicionados em decúbito esternal, realizava-se a anestesia epidural no espaço lombo sacro (L7-S1) com lidocaína 0,26 ml/kg e morfina 0,1 mg/kg, com tricotomia e antisepsia prévias. Após 10 minutos os animais foram posicionados em decúbito dorsal e foram castrados seguindo-se as técnicas e protocolos adotados na rotina hospitalar, recebendo dipirona na dose de 25 mg/kg pela via intravenosa, imediatamente após o término do procedimento cirúrgico. Os animais do grupo GC receberam também meloxicam 0,2 mg/kg pela via intravenosa após o término do procedimento cirúrgico. Os animais foram monitorados durante todo o procedimento cirúrgico até sua total recuperação da anestesia e receberam alta hospitalar no mesmo dia, com medicação pós-operatória e recomendações usuais.

Os dados foram analisados pelo software GraphPad Prism 8.4.3, sendo submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk para verificar a distribuição normal. Os dados paramétricos foram submetidos a teste t de Student para análise entre momentos dentro do mesmo grupo e para análise entre grupos foi utilizado análise de variância de uma via (ANOVA) seguido pelo teste de Tukey. Diferença foi considerada significativa quando $p \leq 0,05$. A concentração alveolar mínima foi calculada utilizando a técnica de up-and-down de Dixon, e cálculo de média dos valores de crossovers conforme Monteiro (2016).

2.7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os grupos foram homogêneos, não havendo diferenças entre peso e idade, assim como o número de animais necessários para os crossovers por grupo foi muito similar (Tabela 1).

Tabela 1 – Média e desvio padrão do peso (kg) e idade (meses), assim como do número necessário de animais (n) por grupo de estudo, em gatas submetidas a estímulo nociceptivo, alocadas nos grupos: controle (GC), meloxicam (GM) ou robenacoxibe (GR).

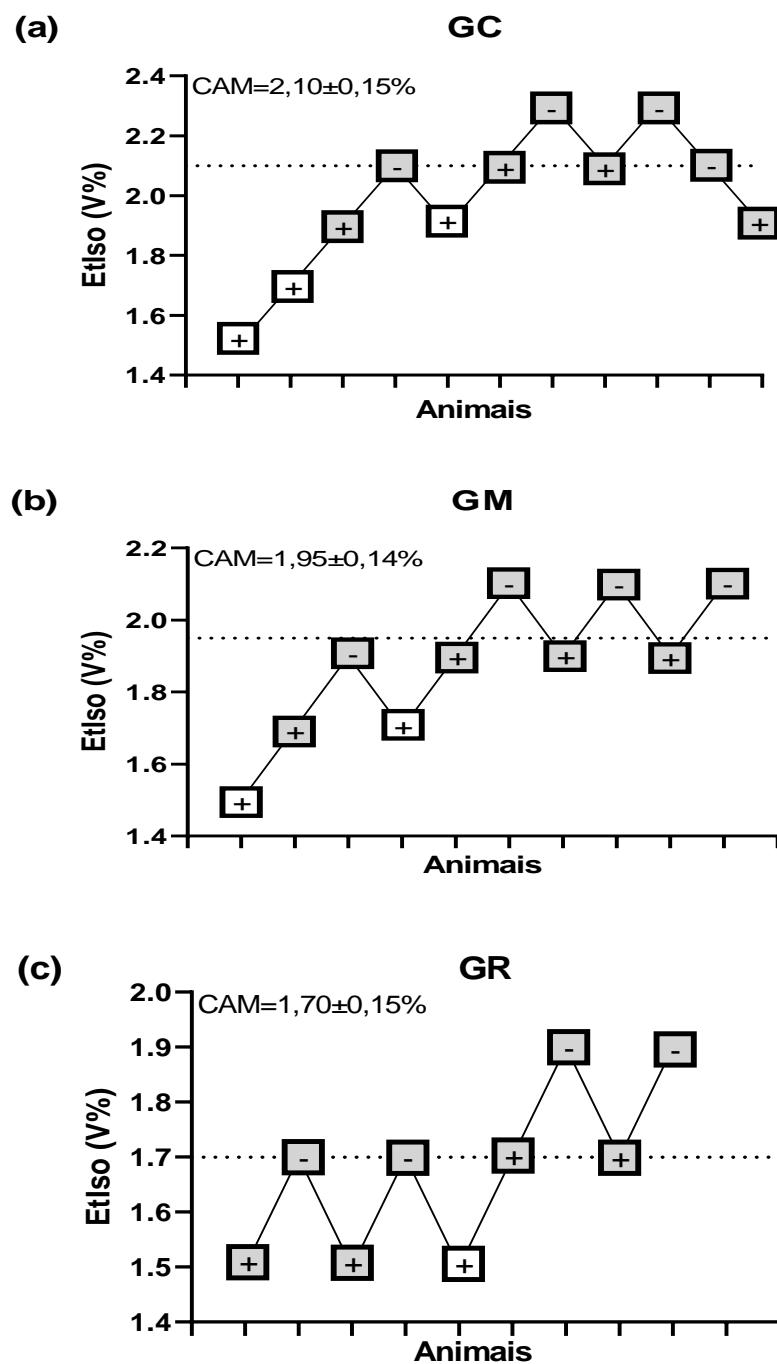
GRUPOS	N	IDADE (meses)	PESO (Kg)
GC	11	22 ± 16	3,32 ± 0,78
GM	10	09 ± 05	2,74 ± 0,43
GR	9	17 ± 15	2,96 ± 0,53
MÉDIA	10 ± 1	16 ± 07	3 ± 0,29

ANOVA seguido de Tukey, $p \leq 0,05$. Fonte: Próprio autor.

A resposta individual ao estímulo nocivo para felinos domésticos é mostrada na Figura 2. A média e desvio padrão da ISO_{CAM} foi de $2,10 \pm 0,15\%$, $1,95 \pm 0,14\%$, e $1,7 \pm 0,15\%$ em GC, GM e GR, respectivamente (Figura 2 e 3). No presente estudo quatro cruzamentos foram considerados para estimativa da CAM, pois segundo estudo de Paul & Fischer (2001), os resultados destes são suficientes e apresentam fidedignidade para determinação de CAM de anestésicos inalatórios. Diferentemente da técnica original de estimativa de CAM descrita por Dixon (1965), onde as respostas positivas e negativas geram uma dose efetiva mediana, o método utilizado no presente estudo foi por média matemática, já descrito em estudos mais recentes (AGUADO et al., 2011; MONTEIRO et al., 2016), com comprovação de produzir valores idênticos ao método original (VALVERDE et al. 2003).

Os valores de ISO_{CAM} , sem ação de outro fármaco (grupo controle, GC) encontrados no presente estudo mostraram-se maiores ao descrito por Yackey e colaboradores (2004) que encontraram valores de ISO_{CAM} $1,51 \pm 0,2\%$. Porém comparando os valores encontrados com os estudos de Pypendop et al. (2005) e Brosnan et al. (2009), (ISO_{CAM} $2,21 \pm 0,17\%$ e $1,94 \pm 0,08\%$ respectivamente), chegamos em valores muito próximos. Em todos os estudos supracitados e estímulo nociceptivo aplicado nos felinos foi igual do presente estudo: pinçamento de cauda.

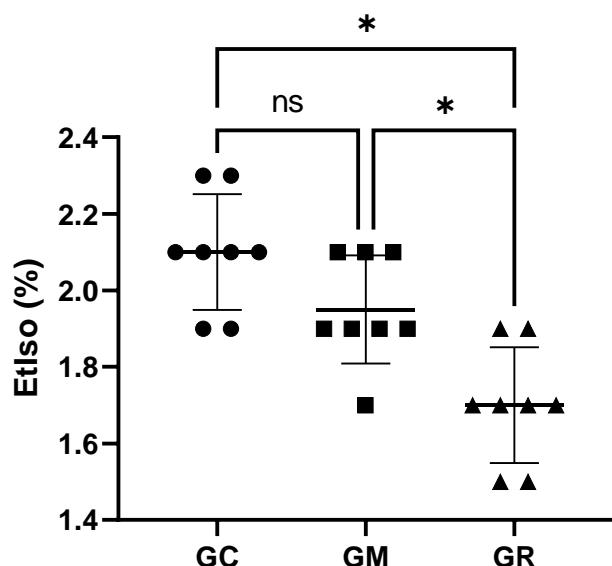
Figura 2 - Resposta (positiva ou negativa) para cada uma das 30 gatas anestesiadas com as respectivas concentrações expiradas de isofluorano (EtISO %). (a) grupo controle ($n = 11$); (b) grupo meloxicam ($n = 10$); e (c) grupo robenacoxibe ($n = 9$). (+) indica uma resposta positiva (movimento proposital); (-) indica uma resposta negativa (sem movimento proposital); os quadrados sombreados indicam os eventos de crossover. As linhas horizontais pontilhadas indicam a média calculada com valor de ISO_{CAM} .



Na grande maioria dos estudos com o robenacoxibe, o foco foi em avaliação analgésica, por isso, mesmos os estudos que avaliam seu uso antes do estímulo cirúrgico não trazem dados relativos à concentração de anestesia inalatória necessária utilizada. No estudo de Kamata e colaboradores (2012) testando o robenacoxibe em gatas submetidas a cirurgias de tecido mole, o isofluorano foi o agente de manutenção utilizado, porém não constam dados de seu requerimento trans anestésico. Similarmente, no estudo de Staffieri et al. (2013) foi administrado robenacoxibe 30 minutos antes do procedimento de ovariohisterectomia em gatas, e o agente de escolha da manutenção foi o isofluorano, porém suas concentrações não foram apresentadas no estudo.

Quando comparado com GC, os valores para o ISO_{CAM} em GM e GR foram reduzidos em 7,15% e 19,1%, respectivamente. Quando comparado com GM, valores para o ISO_{CAM} em GR foram reduzidos em 12,8%. Valores de ISO_{CAM} em GR foram significativamente menores quando comparados a GC e GM (Figura 3).

Figura 3 – Comparação dos valores de média (linha horizontal) da ISO_{CAM} no grupo controle (GC), grupo meloxicam (GM) e grupo robenacoxibe (GR) em gatas submetidas a estímulo nociceptivo.



ANOVA de uma via seguido de Tukey $p \leq 0,05$. ns – não significativo * diferença com GR.
Fonte: Próprio autor.

Comparativamente com estudo de Tamura et al. (2014) em cães, em que o robenacoxibe 1 hora antes da anestesia reduziu em 17% a SEVO_{CAM}, o presente estudo mostrou porcentagens muito parecidas, com diminuição de 19,1%. Porém nesse estudo em cães o estímulo nocivo foi elétrico, utilizando um estimulador elétrico (50 volts, 50 herzt durante 10 segundos) e não mecânico como do presente estudo. A partir disso pode-se dizer que o robenacoxibe tem um potencial muito bom para redução de requerimento de anestésico inalatório no período trans anestésico, devendo haver mais estudos para validar e confirmar de forma mais robusta ainda sua aplicação de forma preventiva.

Com relação aos parâmetros mensurados no período trans anestésico, durante a determinação da CAM, houve diferença significativa para FC e PAS antes e após o estímulo cirúrgico em todos os grupos. Não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos de tratamento para os parâmetros mensurados. Apesar de não ter diferença estatística pode-se observar um aumento nos valores de *f* após estímulo nociceptivo, também justificado pela ativação simpática da nocicepção (Tabela 2).

Os valores de PAS antes do estímulo nocivo demonstram hipotensão, com valores abaixo dos valores de referência. Esse efeito está estreitamente relacionado ao isofluorano que causa hipotensão dose dependente, principalmente pela diminuição da resistência vascular sistêmica resultante da vasodilatação, diminuição do débito cardíaco e diminuição do tônus do sistema nervoso autônomo simpático (MUTOH et al. 1997; OLIVA, 2002). Quadros de hipotensão já foram relatados com concentrações similares de isofluorano em felinos (ILKIW, 1999).

O aumento de FC e PAS após estímulo justifica-se como uma resposta a nocicepção. Acontece uma ativação do sistema autonômico com liberação adrenérgica na corrente circulatória que, consequentemente, levam a um aumento dos parâmetros hemodinâmicos (VAISANEN et al. 2002; ILKIW, 1999). As diferenças de FC e PAS após o estímulo nociceptivo, eram esperadas em todos os grupos, pois sendo o pinçamento de cauda considerado um estímulo álgico forte, os anti-inflamatórios não esteroidais não teriam a capacidade de abolir a ativação simpática consequente a nocicepção.

Tabela 2 – Valores médios e desvio padrão para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO₂), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura corporal (TºC) no período transoperatório de gatas submetidas a estímulo nociceptivo, alocadas nos grupos: controle (GC), meloxicam (GM) ou robenacoxibe (GR).

	GRUPOS	MOMENTOS	
		M0 (antes do estímulo)	M1 (depois do estímulo)
FC (bat/min)	GC	130±19	169±34 A
	GM	135±25	173±25 A
	GR	141±31	179±29 A
<i>f</i> (mov/min)	GC	12±4	13±8
	GM	14±8	18±11
	GR	14±8	15±7
SpO ₂ (%)	GC	96±2	98±2
	GM	98±2	98±1
	GR	96±3	97±3
EtCO ₂ (mmHg)	GC	32±2	32±4
	GM	34±6	34±5
	GR	36±3	36±3
PAS (mmHg)	GC	76±9	108±12 A
	GM	65±12	104±19 A
	GR	66±11	99±18 A
T (ºC)	GC	36,9±0,8	36,9±0,8
	GM	37±0,7	36,9±0,7
	GR	37±0,5	36,9±0,6

Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o M0 (Teste *t* de Student). (p≤0,05). Fonte: Próprio autor.

2.8 CONCLUSÕES

O robenacoxibe diminuiu em 19,1% e 12,8% a concentração alveolar mínima do isofluorano em gatas submetidas a estímulo mecânico supramáximo (pinçamento de cauda), quando comparado ao grupo controle (solução fisiológica) e meloxicam, respectivamente.

2.9 REFERÊNCIAS

- AGUADO, D., et al. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine/ketamine in combination with either morphine or fentanyl. **Veterinary Journal**, v. 189, p. 63–66, 2011.
- BROSNAN, R. J. et al. Effects of remifentanil on measures of anesthetic immobility and analgesia in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 9, 2009.
- DIXON, W. J. The Up-and-Down Method for Small Samples. **Journal of the American Statistical Association**, v. 60, n. 312, p. 967, 1965.
- FERREIRA, T. H., et al. Determination of the sevoflurane sparing effect of methadone in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 310–319, 2011.
- GIRAUDEL, J. M., TOUTAIN, P. L., KING, J. N., LEES, P. Differential inhibition of cyclooxygenase isoenzymes in the cat by the NSAID robenacoxib. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 1, p. 31-40, 2009.
- GIRAUDEL, J.M., KING, J.N., JEUNESSE, E. C., LEES, P., TOUTAIN, P.L. Use of a pharmacokinetic/pharmacodynamic approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, p. 18-30, 2009.
- ILKIW J.E., Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 14, p. 27-37, 1999.
- KAMATA, M., KING, J.N., SEEWALD, W., SAKAKIBARA, N., YAMASHITA, K., NISHIMURA, R. Comparison of injectable robenacoxib versus meloxicam for perioperative use in cats: results of a randomised clinical trial. **Veterinary Journal**, v. 193, n. 1, p. 114-118, 2012.
- KING, J.N., HOTZ, R., REAGAN, E.L., ROTH, D.R., SEEWALD, W., LEES, P. Safety of oral robenacoxib in the cat. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 35, p. 290–300, 2011.
- MONTEIRO, E. R. et al. Effects of acepromazine-morphine and acepromazine-methadone premedication on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 1, p. 27–34, 2016.

MOSS, J. T., BAYSINGER, C. L., BOSWELL, G. W. AND SAYSON, S. Possible intraoperative anesthetic-sparing effect of parenteral ketorolac. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 26, p.: 922–924, 1992.

MUTOH T, NISHIMURA R, KIM HY, MATSUNAGA S, SASAKI N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, p. 885-890. 1997

OLIVA, V. N. L. S. Anestesia Inalatória. In: **Anestesia em cães e gatos**. 1 ed.: Fantoni, D.T.; Cortopassi, S.R.G. Roca. São Paulo, 2002. 389.

PELLIGAND, L., KING, J.N., TOUTAIN, P.L., ELLIOTT, J., LEES, P. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of robenacoxib in a feline tissue cage model of inflammation. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.35, n.1, p. 19-32, 2011.

PYPENDOP, B. H., et al. The Effects of Intravenous Lidocaine Administration on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 100, p. 97–101, 2005.

QUASHA, A. L.; EGER, E. I.; TINKER, J. H. Determination and applications of MAC. **Anesthesiology**, v. 53, p. 315-334, 1980.

REED, R. e DOHERTY, T. Minimum alveolar concentration: Key concepts and a review of its pharmacological reduction in dogs. Part 2, **Research in Veterinary Science**, v. 118, p. 27-33, 2018.

REID, P. et al. The Effects of Intravenous Gabapentin Administration on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Cats. **International Anesthesia Research Society**, v. 111, n.3, 2010.

SCHMID, V.B., SEEWALD, W., LEES, P., KING, J.N. *In vitro* and *ex vivo* inhibition of COX isoforms by robenacoxib in the cat: a comparative study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 33, n. 5, p. 444-452, 2010.

STAFFIERI, F., CENTONZE, P., GIGANTE, G., DE PIETRO, L., CROVACE, A. Comparison of the analgesic effects of robenacoxib, buprenorphine and their combination in cats after ovariohysterectomy. **Veterinary Journal**, v. 197, n. 2, p. 363-367, 2013.

- TAMURA, J., ITAMI, T., ISHIZUKA, T., et al. Sparing effect of robenacoxib on the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.76, p.113–117, 2014.
- VAISANEN, M., RAEKALLIO, M., KUUSELA, E. et al. Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, p. 969–975, 2002.
- VALVERDE A., MOREY, T. E., HERN, A. J. et al. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64p. 957–962, 2003.
- YACKY, M., ILKIW, J. E., PASCOE, P.J. et al. Effect of transdermally administered fentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, p.183–189, 2004.

3. CAPÍTULO II - EFEITOS DO ROBENACOXIBE NA ANALGESIA DE FELINOS DOMÉSTICOS.

3.1 RESUMO

O Robenacoxibe é um anti-inflamatório não-esteroidal seletivo indicado para controle da dor em felinos. Objetivou-se avaliar o efeito analgésico preemptivo do robenacoxibe em gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva, além de correlacionar a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu com a escala de dor aguda para felinos de Glasgow para a necessidade de resgate analgésico. Foram utilizadas 30 gatas que receberam um dos 3 tratamentos pela via SC: RPRE – robenacoxibe (2 mg/kg) 30 minutos antes da indução anestésica, RPOS – robenacoxibe (2 mg/kg) após o término da cirurgia e CON – solução fisiológica pré e pós. Foram induzidas a anestesia com propofol dose/efeito, intubadas, conectadas ao sistema com reinalação de gases e mantidas em ventilação mecânica ciclada a pressão sob anestesia geral inalatória com isofluorano, diluído em 100% de oxigênio com fluxo de 50mL/kg/min. Se houvesse um aumento de FC e PAS maior ou igual a 20% comparado com momento anterior ao início da cirurgia, era efetuado resgate analgésico transoperatório com fentanil (2,5 µg/kg) pela via IV. Os animais foram avaliados por duas escalas de avaliação dolorosa (escala de dor composta multidimensional UNESP-Botucatu e escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow) durante 24 horas no período pós-operatório e os resgates foram realizados com morfina (0,2 mg/kg). Foi realizada análise de sobrevivência (análise de Kaplan Meier) para avaliação dos resgates trans e pós-operatórios e correlação de Spearman entre as escalas avaliadas. Houve aumento de FC, PAS e número de resgates com fentanil no transoperatório em todos os grupos, sem apresentar diferenças significativas entre os grupos. Houve aumento nos escores de dor pós-operatória em todos os grupos com 2 horas de avaliação, porém apenas os animais do grupo controle necessitaram resgate analgésico, apresentando diferença com o RPRE. O robenacoxibe não apresentou efeito analgésico preemptivo e não diminuiu o requerimento de analgésico transoperatório em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva. A correlação entre as escalas avaliadas foi considerada forte.

Palavras Chave: gatas, robenacoxibe, analgesia, AINEs, preemptiva.

3.2 ABSTRACT

Robenacoxib is a selective non-steroidal anti-inflammatory drug indicated for pain control in felines. The objective was to evaluate the preemptive analgesic effect of robenacoxib in cats undergoing elective ovariohysterectomy, in addition to correlating the Unesp-Botucatu multidimensional pain scale with the Glasgow acute pain scale for felines for the need for analgesic rescue. We used 30 cats that received one of the 3 treatments by the SC route: RPRE – robenacoxib (2 mg/kg) 30 minutes before anesthetic induction, RPOS – robenacoxib (2 mg/kg) after the end of the surgery and CON – saline solution pre and post. They were induced to anesthesia with dose/effect propofol, intubated, connected to the system with gas rebreathing and maintained on pressure-cycled mechanical ventilation under general inhalation anesthesia with isoflurane, diluted in 100% oxygen with a flow of 50mL/kg/min. If there was an increase in HR and SBP greater than or equal to 20% compared to the time before the start of surgery, intraoperative analgesic rescue was performed with fentanyl (2.5 µg/kg) via the IV route. The animals were evaluated by two pain assessment scales (UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale and composite scale for pain measurement in Glasgow cats) during 24 hours in the postoperative period and rescues were performed with morphine (0.2 mg/kg). Survival analysis (Kaplan Meier analysis) was performed to assess trans and postoperative rescues and Spearman correlation between the evaluated scales. There was an increase in HR, SBP and the number of rescues with fentanyl in the transoperative period in all groups, with no significant differences between the groups. There was an increase in postoperative pain scores in all groups with 2 hours of evaluation, but only the animals in the control group required analgesic rescue, showing a difference with the RPRE. Robenacoxib had no preemptive analgesic effect and did not decrease intraoperative analgesic requirement in cats undergoing elective ovariosalpingohysterectomy. The correlation between the evaluated scales was considered strong.

Keywords: cats, robenacoxib, analgesia, NSAIDs, preemptive.

3.3 REVISÃO DE LITERATURA

Sendo a dor uma experiência complexa e multidimensional com envolvimento de componentes emocionais e individuais, torna-se um desafio sua avaliação. Com os animais, que não conseguem se comunicar verbalmente, modificações comportamentais tornam-se imprescindíveis na gestão da dor, e sabe-se que quanto mais cedo o tratamento, melhor sua eficácia (MATHEWS et al., 2014).

Sabendo que pacientes felinos são cada vez mais comuns na rotina veterinária, o desafio para detecção e quantificação da dor torna-se ainda mais difícil, pois eles têm características comportamentais e fisiológicas bem peculiares (STEAGALL; MONTEIRO, 2018). A avaliação dolorosa é fundamental para prover saúde e bem-estar, e seu desconhecimento é uma das principais razões pelas quais os analgésicos são negligenciados em felinos (SIMON, et al, 2017). A incapacidade na detecção da dor acaba tendo consequências sensoriais, afetivas, cognitivas e fisiológicas (MELZACK; KATZ, 2013).

Escalas para avaliação dolorosa são instrumentos importantíssimos para avaliação comportamental felina, monitoramento e identificação de falha no tratamento analgésico. A validação das mesmas para utilização melhora muito o panorama e gera dados mais confiáveis sobre analgesia felina (STEAGALL; MONTEIRO, 2018). Quando o presente estudo foi elaborado apenas duas escalas tinham sido validadas para felinos: escala de dor composta multidimensional UNESP-Botucatu para avaliação da dor aguda pós-operatória em gatos (EDM – Unesp-Botucatu) (BRONDANI, et al. 2011) e a escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow (CMPS) (REID et al., 2017), validadas na língua inglesa e amplamente aceitas. Outras escalas como a analógica visual, a numérica de classificação, da Universidade de Melbourne e do Colorado foram desenvolvidas para avaliar dor em felinos, porém não foram validadas, não sendo indicadas para uso (STEAGALL; MONTEIRO, 2018). Atualmente existe outra escala validada para utilização na espécie felina – Grimace (EVANGELISTA et al., 2019). A validação comprova a confiabilidade e a sensibilidade das escalas desenvolvidas (STEAGALL; MONTEIRO, 2018).

Nas escalas utilizadas no presente estudo, EDM – Unesp-Botucatu e CMPS-feline) (REID et al., 2017), a avaliação inicia com observação do animal na gaiola, a

gaiola então é aberta e avaliada a reação do paciente, sendo só posteriormente o gato incentivado a se movimentar com palpação leve da ferida cirúrgica e do flanco. As duas ferramentas de avaliação incluem quesitos de vocalização, atividade, postura, comportamento, interação e resposta a palpação. Além disso, a CMPS inclui expressões faciais em sua avaliação. Já a EDM – Unesp-Botucatu é mais longa e mais detalhada que a CMPS. Como essas são duas, das três validadas para avaliação de dor em felinos, e não existe estudo correlacionando-as, decidiu-se correlacioná-las quanto a necessidade de resgate analgésico no presente estudo para buscar um parâmetro de sensibilidade das escalas.

O conceito de analgesia preemptiva ainda é muitas vezes confundido com analgesia preventiva, pois inicialmente esse conceito não incluía a comparação do momento pré com o pós-operatório (WALL, 1988). McQuay (1992) adotou essa premissa e influenciou outros estudos em humanos (KATZ; MCCARTNEY, 2002 e DAHL; KEHLET, 2011) que reforçaram o conceito correto de analgesia preemptiva: evidência de que o tratamento pré-operatório é mais eficaz do que o tratamento idêntico após a incisão ou cirurgia. Os estudos que realmente avaliam o poder preemptivo de um fármaco são escassos, pois a maioria aplica o fármaco apenas anteriormente ao estímulo cirúrgico, avaliando assim o poder preventivo do mesmo.

Dentre os fármacos utilizados para controle da dor pós-operatória, os AINEs vem sendo cada vez mais utilizados para felinos, principalmente os mais seletivos, com menos efeitos colaterais (AAHA Pain Management Guidelines, 2022). Sua ação terapêutica baseia-se na inibição da ciclo-oxigenase (COX) com posterior interferência na produção de prostaglandinas. A enzima COX existe sob três isoformas: 1, 2 e 3. A COX 1 está envolvida em processos fisiológicos como manter a integridade da mucosa gástrica, a função plaquetária e a homeostase renal, enquanto a COX 2 é responsável pela produção de prostaglandinas no processo inflamatório. Já a COX 3 é encontrada principalmente ao nível de sistema nervoso central (KUKANICH, 2013).

O robenacoxibe é um AINE classificado como coxibe, e tem seu uso aprovado para o controle da inflamação, dor e hipertermia em gatos (GIRAUDEL et al., 2009a, b). Apresenta alto índice de segurança em felinos (KING et al., 2011) pois distribui-se seletivamente para tecidos inflamados, permanecendo por mais tempo nesses sítios, inibindo a COX 2 e poupando COX 1 (SCHMID et al., 2010; PELLIGAND et al., 2011).

Foi inicialmente aprovado para uso em felinos na Europa em 2008, nos Estados Unidos em 2011 e mais recentemente no Brasil em 2017.

King et al. (2012) observaram uma boa eficácia analgésica do robenacoxibe administrado 30 minutos antes da cirurgia e 2 dias após pela via oral com uma dosagem média de 1,84 mg/kg, comparado ao grupo placebo, em gatos submetidos a onicectomia com ovariohisterectomia ou orquiectomia e avaliados através de uma escala que incluía comportamento, dor a palpação, postura e escalas numéricas. Importante ressaltar que todos os animais incluídos receberam butorfanol na medicação pré-anestésica e bloqueio local com bupivacaína nos nervos palmares e digitais como analgesia perioperatória. Kamata et al. (2012) compararam o robenacoxibe (2 mg/kg) ao meloxicam (0,3 mg/kg) em felinos, avaliando sinais de inflamação e dor pós-operatória (cirurgias ortopédicas e de tecido mole) com uma aplicação dos tratamentos 30 minutos antes da cirurgia pela via subcutânea, através de escalas de classificação numérica que incluíam postura, comportamento e dor à palpação. Os animais incluídos no estudo poderiam receber até uma dose de opioide na medicação pré-anestésica. Observaram escores menores das escalas para o grupo que recebeu robenacoxibe, assim como um melhor controle geral da dor em um período de 24 horas.

Já Speranza et al. (2015) não observaram diferença na eficácia analgésica pós-operatória do robenacoxibe (2 mg/kg) comparado ao meloxicam (0,3 mg/kg), ambos pela via subcutânea, administrados antes da indução anestésica, em felinos submetidos a cirurgia ortopédica, e avaliados através de uma escala multidimensional que incluía avaliação para dor, postura e comportamento, além de mensuração de cortisol. Ainda nesse estudo, a administração de robenacoxibe foi continuada por via oral durante 9 dias, uma vez ao dia (1-2,4 mg/kg) no grupo que tinha recebido robenacoxibe e comparado com o grupo que tinha recebido meloxicam sem nenhuma medicação continuada no pós, avaliados pela escala anteriormente descrita, juntamente com nível de cortisol e avaliação do tutor em casa, não sendo observada nenhuma diferença na eficácia analgésica.

Staffieri et al (2013) constataram que o robenacoxibe (2 mg/kg) obteve eficácia analgésica satisfatória, com menores escores dolorosos no período pós-operatório em gatas por até 24 horas após a ovariohisterectomia, em comparação com a aplicação de buprenorfina (0,02 mg/kg), ambos por via subcutânea. A aplicação dos fármacos

ocorreu 30 minutos antes do procedimento cirúrgico e a associação de ambos por mesma via e dosagem, não proporcionou analgesia adicional, avaliando através de uma escala descritiva simples de dor.

Sano et al. (2012) compararam o robenacoxibe (1-2,4 mg/kg) ao cetoprofeno (1 mg/kg) em gatos com distúrbios músculo esqueléticos, administrando cada um dos tratamentos pela via oral durante 5 a 6 dias, e observaram que, apesar de não obter diferença pelos avaliadores clínicos através de uma escala numérica para avaliação de dor à palpação, inflamação e mobilidade, o robenacoxibe foi superior na atividade e interação avaliada pelo tutor no domicílio. Já Giraudel et al. (2010), utilizando essa mesma escala numérica associada a avaliação dos tutores quanto a apetite, atividade, interação e comportamento, observaram igual eficácia analgésica do robenacoxibe (1-2,4 mg/kg) administrado a cada 12 ou 24 horas, comparado ao cetoprofeno (1 mg/kg) administrado a cada 24 horas, ambos pela via oral durante 5 ou 6 dias, em gatos com dor associada a distúrbios musculoesqueléticos.

King et al. (2015) comprovaram uma boa tolerância do robenacoxibe (1-2,4 mg/kg) administrado durante 28 dias pela via oral, diariamente em gatos com osteoartrite, através da observação de efeitos adversos, perfis hematológicos (hemograma completo), bioquímicos (FA, ALT, AST, GGT, ALB, amilase, bilirrubina, cálcio, cloreto, colesterol, CPK, creatinina, globulina, glicose, lipase, magnésio, fosfato, potássio, sódio, triiodotironina, tiroxina, proteína total, triglicerídeos e nitrogênio ureico) e urinálise.

Segundo estudo de Adrian et al. (2018) o robenacoxibe já está sendo prescrito para gatos por veterinários mais jovens nos Estados Unidos para doenças musculo esqueléticas crônicas, porém não com tanta frequência como outras terapias mais tradicionais como meloxicam e opioides. Apesar de existirem estudos avaliando a analgesia preventiva do robenacoxibe, a presente autora não encontrou, até a presente data, nenhum estudo avaliando o poder preemptivo deste fármaco.

3.4 OBJETIVO

Avaliar o efeito analgésico preemptivo do robenacoxibe em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva, por meio da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e da escala de dor aguda para felinos de Glasgow. Correlacionar a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu com a escala de dor aguda para felinos de Glasgow para a necessidade de resgate analgésico.

3.5 HIPÓTESES

O robenacoxibe administrado 30 minutos antes da indução anestésica pela via subcutânea, apresentará menores escores dolorosos no período pós-operatório comparado ao administrado imediatamente após o fim do procedimento cirúrgico, comprovando seu efeito preemptivo.

A correlação entre a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu para avaliação da dor aguda pós-operatória em gatos (EDM – Unesp-Botucatu) e a escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow (CMPS) será considerada forte.

3.6 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UDESC) sob número de protocolo: 5782070619.

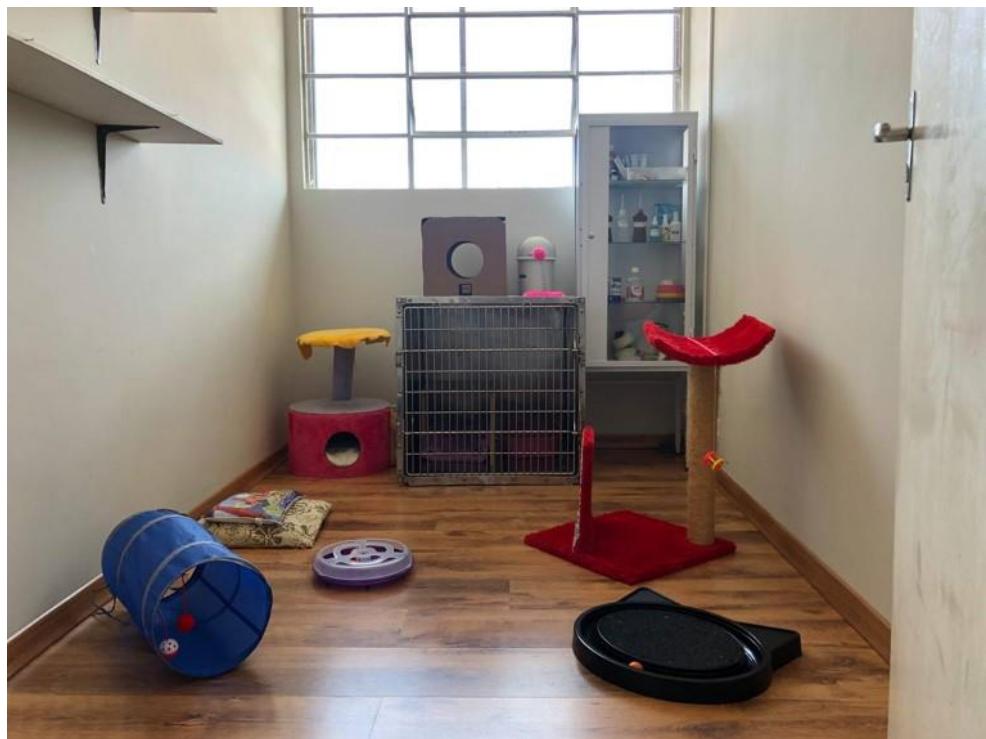
Foram utilizadas 30 gatas, sem raça definida, clinicamente saudáveis, avaliadas por meio de exame físico completo (temperatura retal, frequência cardíaca, frequência respiratória, coloração de mucosas, estado corporal), hemograma e avaliação bioquímica (ureia, creatinina, albumina, ALT e FA). Os animais foram provenientes da rotina clínico cirúrgica do Hospital de Clínica Veterinária (HCV) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), município de Lages-SC e somente foram incluídos no estudo mediante autorização dos tutores através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1), sendo assim encaminhados para ovariosalpingohisterectomia eletiva.

Os animais foram internados 48 horas antes do procedimento cirúrgico em uma sala silenciosa para adaptação ao local de avaliação, com espaço para interação do observador com o animal (Figura 4). Durante esse período os animais receberam ração comercial sólida e pastosa, água “ad libidum” e visitas frequentes do avaliador. No dia anterior ao estudo foi realizado jejum sólido de 12 horas e avaliação do comportamento basal do animal com avaliador experiente baseado na escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow (CMPS – feline) (Anexo 2) e pela escala de dor multidimensional da Unesp-Botucatu (EDM – Unesp-Botucatu) (Anexo 3). Essa avaliação é de suma importância, pois é detectado como o paciente interage com o observador, como se movimenta e como expressa o seu comportamento sem estímulo doloroso.

No dia do estudo, os animais foram alocados aleatoriamente em três grupos (n=10): RPRE – receberam 2 mg/kg de robenacoxibe pela via SC 30 minutos antes da indução anestésica e o mesmo volume de solução fisiológica imediatamente após o término do procedimento cirúrgico, RPOS – receberam solução fisiológica 30 minutos antes da indução anestésica e robenacoxibe 2 mg/kg pela via SC imediatamente após o término do procedimento cirúrgico e CON – receberam solução fisiológica 30 minutos antes da indução anestésica e após o término do procedimento cirúrgico pela via SC. Foi então realizada tricotomia e antisepsia da região cefálica, inserido e fixado um cateter 22G na veia cefálica e os animais foram induzidos a

anestesia com propofol dose/efeito pela via IV e, ato contínuo, foram intubados com sonda tipo Murphy adequada ao diâmetro traqueal, conectados ao sistema com reinalação de gases e mantidos em ventilação mecânica ciclada a pressão (ventilador microprocessado GE 9100c), com pressão inicial de 12 cm H₂O, relação inspiração:expiração (I:E) de 1:2 e frequência respiratória (f) de 15 movimentos por minuto, para manter normocapnia (30 – 45 mmHg) sob anestesia geral inalatória com isofluorano por meio de vaporizador calibrado, diluído em 100% de oxigênio com fluxo de 50mL/kg/min.

Figura 4 - Sala exclusiva para internamento e avaliação de dor pré e pós-operatória de felinos com espaço para interação do observador com o animal. Apenas um animal por vez era mantido no ambiente.



Fonte: próprio autor.

A vaporização inicial de isofluorano foi de 1,5V% (YACKY, 2004), estipulada no vaporizador calibrado, para todos os grupos. A concentração de isofluorano foi mantida de acordo com o plano anestésico do paciente, avaliando tônus mandibular, reflexo palpebral e posição do globo ocular (WARNE et al., 2013), aumentando ou diminuindo a vaporização do isofluorano no vaporizador calibrado. O plano foi considerado ideal com tônus mandibular relaxado, ausência de reflexo palpebral lateral e medial e globo ocular rotacionado. O aumento na vaporização do isofluorano

foi de 0,2%, aguardado 5 minutos e avaliado novamente, assim como a diminuição na vaporização foi de 0,1%, até alcançar o plano ideal. A monitoração anestésica foi realizada com auxílio de monitor multiparamétrico (GE B650) avaliando-se frequência cardíaca (FC) e saturação de oxihemoglobina (SpO₂) por oxímetro de pulso com sensor posicionado na língua, frequência respiratória (f) avaliada através da visualização direta do monitor multiparamétrico, contando com um sensor mainstream de capnografia, pressão arterial sistólica (PAS) por meio de Doppler vascular portátil, com a utilização de um manguito, com largura de 40 a 50% da circunferência do membro, posicionado na região logo acima da articulação radiocárpica, concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂) através da leitura direta no monitor multiparamétrico com módulo de espirometria (D'Lite ® E-CAIOVX) acoplado entre a sonda endotraqueal e o sistema do ventilador pulmonar (GE B650) e temperatura central (T°C) pelo termômetro esofágico posicionado no esôfago do animal, cuja leitura foi fornecida pelo monitor multiparamétrico.

A cirurgia realizada foi ovariosalpingohistectomia eletiva em todos os animais, realizada sempre pelo mesmo cirurgião experiente, sem auxiliar cirúrgico, empregando-se sempre a mesma técnica cirúrgica em decúbito dorsal. Os momentos avaliados no trans-cirúrgico foram: T0 (imediatamente antes do início da cirurgia), T1 (após celiotomia), T2 (após pinçamento do 1º pedículo ovariano), T3 (após pinçamento do 2º pedículo ovariano), T4 (após pinçamento da cérvix) e T5 (final do procedimento). O resgate analgésico transoperatório foi realizado com *bolus* de fentanil na dose de 2,5 µg/kg pela via IV, quando houve um aumento de FC e PAS maior ou igual a 20% comparado com T0. A avaliação pós-operatória foi realizada por meio da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (EDM – Unesp-Botucatu) (BRONDANI et al., 2011) e pela escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow (CMPS-feline) (REID et al., 2017) por um avaliador experiente em 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas de pós-operatório. O resgate analgésico pós-operatório foi realizado com morfina na dose de 0,2 mg/kg pela via intramuscular (IM), quando o resultado do avaliador foi igual ou maior a 8 pela EDM – Unesp-Botucatu e igual ou maior a 5 pela CMPS. Após 24 horas do procedimento cirúrgico foi coletado sangue novamente para avaliação bioquímica (ureia, creatinina, albumina, ALT e FA) e os animais receberam alta hospitalar com prescrição de meloxicam 0,1 mg/kg durante 3 dias.

Os dados foram analisados pelo software GraphPad Prism 8.4.3, 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 Tukey para comparação entre grupos, e para comparação entre momentos dentro do mesmo grupo ANOVA repetições múltiplas seguido pelo teste de Dunnet. Para os dados não-paramétricos foi utilizado o teste de Friedman seguido de Dunnet para comparação entre os momentos dentro do mesmo grupo, e teste de Kruskall-Wallis seguido de Dunnet para comparação entre grupos. Foi realizada a correlação de Spearman entre a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e escala de dor aguda de Glasgow. Com relação aos resgates, realizou-se análise de sobrevivência (análise de Kaplan Meier). Para as variáveis bioquímicas foi utilizado ANOVA de uma via seguido Tukey para diferenças entre grupos e Teste t de Student para diferença entre momento basal e pós-operatório. Diferença foi considerada significativa quando $p \leq 0,05$.

3.7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os grupos foram homogêneos, não havendo diferenças entre idade, peso, tempo cirúrgico e requerimento de propofol para indução anestésica (Tabela 3).

Tabela 3 – Média e Desvio Padrão da idade (meses), peso (kg), tempo cirúrgico (minutos) e requerimento de propofol (mg/kg) para indução anestésica, em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia eletiva, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe pré cirúrgico (RPRE) ou robenacoxibe pós cirúrgico (RPOS).

GRUPOS	IDADE (meses)	PESO (kg)	TEMPO CIRÚRGICO (minutos)	REQUERIMENTO PROPOFOL (mg/kg)
CON	19±18	3,3±0,6	15±2	14±3
RPRE	13±8	2,7±0,8	15±2	11±3
RPOS	14±8	3,4±0,5	16±3	12±3
MÉDIA	15±3	3,1±0,4	15,3±0,6	12±1,5

ANOVA seguido de Tukey, $p \leq 0,05$. Fonte: Próprio autor.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento para os parâmetros mensurados (Tabela 4). Com relação aos parâmetros mensurados no período trans anestésico houve aumento para FC em todos os grupos de T1 a T4, em relação a T0. Juntamente com esse aumento da FC houve também aumento para PAS, em T2, T3 e T4 em todos os grupos em relação ao T0 (Tabela 4). Esse aumento dos parâmetros cardiovasculares era esperado frente ao protocolo utilizado. Os animais dos grupos CON e RPOS não receberam quaisquer medicações analgésicas até o estímulo cirúrgico, e os animais de RPRE receberam apenas uma dose de robenacoxibe pela via subcutânea antes do estímulo, insuficiente para abolição de resposta simpática.

Após qualquer trauma tecidual, ocorre ativação de nociceptores periféricos e canais iônicos com geração de potenciais de ação que propagam o estímulo ao longo das fibras nervosas para a medula espinal, desencadeando uma ativação do sistema adrenérgico simpático com liberação de noradrenalina e prostaglandinas na corrente circulatória, culminando com um aumento dos parâmetros cardiovasculares (MCKUNE et al., 2017). Os momentos de aumento mais pronunciado de FC e PAS coincidiram com os maiores estímulos álgicos cirúrgicos: pinçamento dos pedículos ovarianos e cérvix, assim como visto por Steagall e colaboradores (2015).

Tabela 4 – Valores médios e desvio padrão para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), fração expirada de dióxido de carbono (EtCO₂), fração expirada de isofluorano (EtIso), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura corporal (T°C) no período transoperatório de gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe pré cirúrgico (RPRE) ou robenacoxibe pós cirúrgico (RPOS).

GRUPOS		MOMENTOS					
		G	T0	T1	T2	T3	T4
FC (bpm)	CON	130±21	146±30A	166±28A	164±24A	147±22A	128±36
	RPRE	125±21	136±18A	162±19A	158±26A	151±28A	120±28
	RPOS	131±20	145±14A	176±19A	155±34A	157±32A	139±37
FR (mrpm)	CON	10±6	11±4	12±6	11±3	10±2	11±4
	RPRE	9±2	9±2	9±3	9±1	9±2	10±4
	RPOS	9±2	9±2	9±2	9±2	9±2	10±3
SpO ₂ (%)	CON	98±2	97±2	98±2	97±2	98±2	98±2
	RPRE	98±2	97±3	98±1	98±1	98±1	98±2
	RPOS	97±3	98±2	99±1	98±2	98±2	99±1
EtCO ₂ (mmHg)	CON	37±6	38±8	38±8	39±8	38±8	37±8
	RPRE	37±7	38±6	39±6	39±7	38±7	39±7
	RPOS	34±5	35±5	37±5	37±4	37±4	36±4
EtIso (%)	CON	1,12±0,29	1,19±0,34	1,18±0,34	1,14±0,33	1,13±0,35	01,02±0,23
	RPRE	1,02±0,35	0,99±0,29	0,99±0,18	1,01±0,16	1,06±0,14	0,96±0,04
	RPOS	1,11±0,16	1,05±0,15	1,11±0,1	1,06±0,15	1,08±0,14	1,1±0,2
PAS (mmHg)	CON	81±14	95±21	128±33A	135±30A	108±29A	90±16
	RPRE	71±6	83±9	128±12A	125±23A	107±13A	74±12
	RPOS	71±8	86±22	125±42A	118±28A	111±26A	90±25
T (°C)	CON	37,5±0,7	37,3±0,8A	37±0,9A	36,8±0,9A	36,7±0,9A	36,3±1A
	RPRE	37,3±0,8	37,1±0,7A	36,9±0,8A	36,8±0,9A	36,6±0,8A	36,4±0,9A
	RPOS	37,6±0,4	37,4±0,4A	37,4±0,4A	37±0,5A	36,8±0,6A	36,4±0,7A

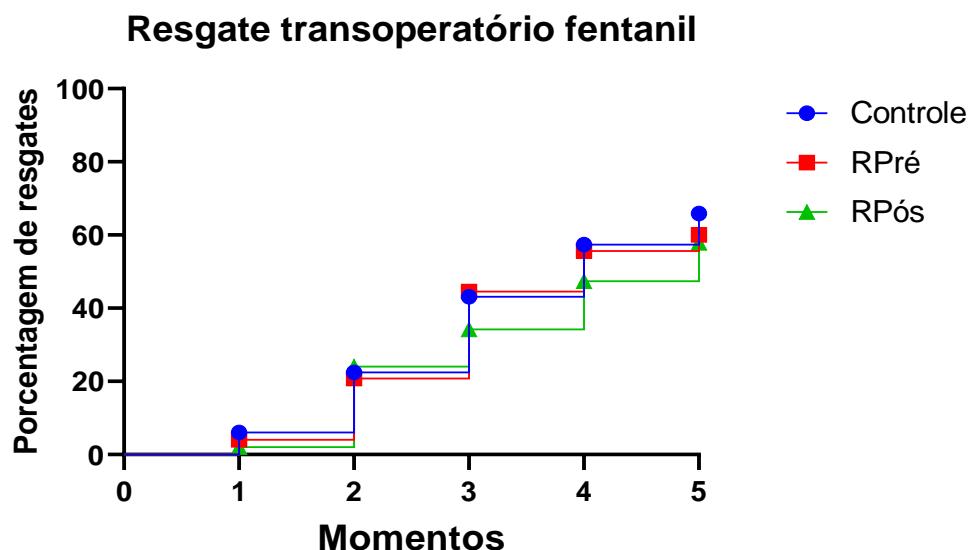
Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o M0 (Teste ANOVA RM seguido de Dunnett). (p≤0,05). Fonte: Próprio autor.

A T(°C) diminuiu em todos os grupos a partir de T0, apresentando diferença significativa de T1 a T5 (Tabela 4). Correlacionando o tempo cirúrgico com o decréscimo de temperatura corporal, foi uma perda rápida de temperatura. Essa perda durante anestesia está associada ao uso de anestésico inalatório pela vasodilatação e redução da função termorreguladora do hipotálamo, cavidade corporal aberta e exposição a ambiente frio (GRIMM, 2017; ROBERTSON et al., 2018; GOMIDE et al., 2021). Mesmo os animais sendo mantidos sobre colchão térmico, essa única medida de controle de temperatura não foi efetiva. Lages, a cidade em que foi realizada o estudo, tem médias de temperatura bem baixas durante boa parte do ano e isso também contribuiu para um decréscimo maior de temperatura nos pacientes. A magnitude da hipotermia foi fraca, e logo após os animais serem encaminhados para recuperação a temperatura normalizou.

Com relação aos resgates trans anestésicos com fentanil, na análise da curva de sobrevivência de Kaplan Meyer (Gráfico 1), não foram evidenciadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos ($p=0,710$). O único grupo que tinha algum potencial de receber um menor número de resgates analgésicos com fentanil era o RPRe, porém isso não foi observado no presente estudo. Considerando o estímulo cirúrgico de OSH com potência álgica de moderada a grave, não esperava-se que o robenacoxibe conseguisse inibir uma resposta de ativação adrenérgica tão aguda.

Pode-se observar um maior número de resgates entre M2 e M4 em todos os grupos. Na Tabela 5 podemos observar a presença dos resgates em função do tempo cirúrgico, onde cada animal recebeu apenas um resgate de fentanil por tempo avaliado. De encontro com os resultados de aumento de FC e PAS, esses momentos com um maior número de resgates são aqueles de maior estimulação álgica, com pinçamento de pedículo ovariano direito e esquerdo e cérvix e, consequentemente maior liberação simpática.

Gráfico 1 - Análise de sobrevida (curva de Kaplan Meyer) para o resgate transoperatório de fentanil em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe pré cirúrgico (RPRE) ou robenacoxibe pós cirúrgico (RPOS).



Fonte: Próprio autor.

Tabela 5 – Número de animais que receberam resgate analgésico transoperatório com fentanil na dose de 2,5 μ kg pela intravenosa em gatas submetidas a ovariossalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

MOMENTOS	CON	RPRE	RPOS
	Nº	Nº	Nº
M0	0/10	0/10	0/10
M1	3/10	2/10	1/10
M2	7/10	7/10	9/10
M3	8/10	9/10	4/10
M4	5/10	4/10	4/10
M5	2/10	1/10	2/10

Legenda: Nº - Número de Animais resgatados/momento; Fonte: Próprio autor.

Nas avaliações de dor pós-operatória foram observadas diferenças estatísticas em todos os grupos com 2 horas de avaliação, comparando com a avaliação basal. No grupo CON, essa diferença permaneceu em 4 horas de avaliação. Quando se trata de mensuração de dor aguda pós-operatória as primeiras 6 horas são geralmente as que tem um potencial doloroso maior, onde o paciente tende a demonstrar mais sinais

de dor. No presente estudo isso provou-se principalmente no somatório das pontuações das escalas em 2 horas de avaliação (Tabelas 6 e 7).

O grupo CON apresentou maiores escores dolorosos em ambas as escalas utilizadas, quando comparado com o grupo RPRE (Tabelas 6 e 7). Esse resultado tende a demonstrar um poder analgésico preventivo do anti-inflamatório em questão, apresentando diferença estatística significativa, porém não valida nossa teoria de analgesia preemptiva, pois não houve diferença significativa entre os grupos que receberam robenacoxibe, ou seja, RPRE e RPOS (Tabelas 6 e 7). Relembrando o conceito de analgesia preemptiva, necessariamente precisava ter havido diferença entre a aplicação antes (RPRE) e após (RPOS) o estímulo cirúrgico. Como houve diferença da administração prévia com o grupo controle, não mantendo essa diferença com o grupo após, o robenacoxibe não conseguiu comprovar seu efeito preemptivo, mas confirmou seu efeito preventivo.

Tabela 6 - Mediana, 1º e 3º quartil do somatório total de pontos da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (EDM – Unesp-Botucatu) em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

MOMENTOS	CON	RPRE	RPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M2	4,5 [1,75-11,25] Aa	1 [0-1,25] Ab	1,5 [0,75-4,25] Aab
M4	3,5 [0-7] A	0 [0-1,25]	1 [0-4]
M6	0,5 [0-1,25]	1 [0-3]	0,5 [0-3,25]
M8	0 [0-1,25]	0 [0-1,25]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Letras maiúsculas significam diferença com o M0 (Teste Friedman seguido de Dunnet). Letras minúsculas diferentes significam diferença entre grupos (Teste Kruskal-Wallis seguido de Dunnet) ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Tabela 7 - Mediana, 1º e 3º quartil do somatório total de pontos da escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow (CMPS-feline) em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

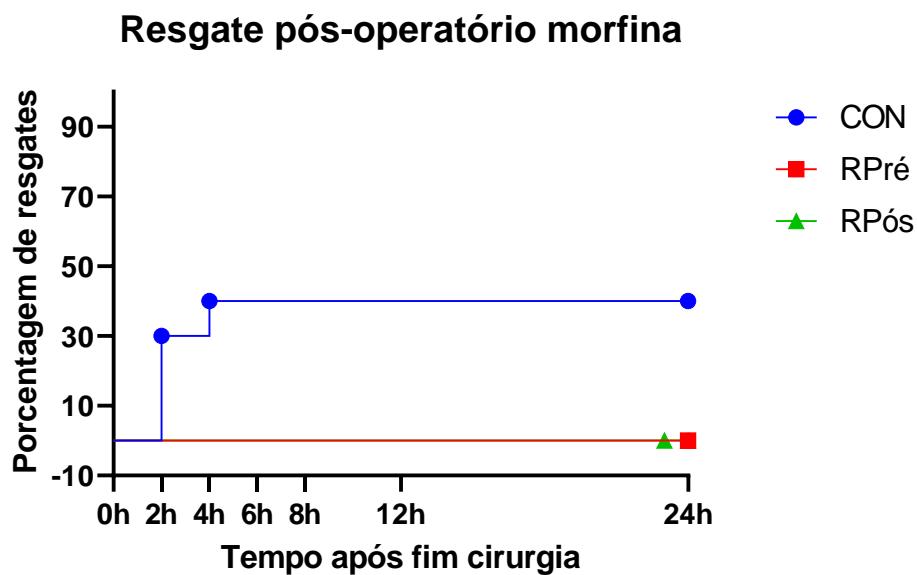
MOMENTOS	CONTROLE	RPRE	RPOS
M0	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M2	2 [1-9] Aa	0 [0-1,25] b	0,5 [0-1] ab
M4	2 [0-3,25] A	0 [0-1]	0 [0-1]
M6	0 [0-1]	1 [0-1]	0 [0-1]
M8	0 [0-0,25]	0 [0-0,25]	0 [0-0]
M12	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]
M24	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Letras maiúsculas significam diferença com o M0 (Teste Friedman seguido de Dunnet). Letras minúsculas diferentes significam diferença entre grupos (Teste Kruskal-Wallis seguido de Dunnet) ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Esses resultados no pós-operatório vão ao encontro com estudos prévios que também demonstraram a eficácia analgésica do robenacoxibe em felinos para tratamento de dor aguda de forma preventiva (KING et al., 2012; KAMATA et al., 2012; STAFFIERI et al., 2013; WILSON & PASCOE, 2016; KONGARA & CHAMBERS, 2018).

Com relação aos resgates pós-operatórios com morfina, na análise da curva de sobrevivência de Kaplan Meyer (Gráfico 2), houve diferença significativa ($p < 0,009$) entre o grupo CON e os grupos que receberam robenacoxibe, RPRE e RPOS. Pode-se observar que apenas os animais do grupo CON receberam resgate pós-operatório, nenhum animal dos grupos RPRE ou RPOS pontuaram suficientemente nas escalas para receber resgate analgésico (Tabela 8). Esses dados reforçam a potência analgésica do robenacoxibe que, pode-se dizer foi utilizado quase de maneira isolada, com exceção dos *bolus* de fentanil transoperatórios que, teoricamente nas primeiras avaliações de 2 horas de pós operatório não teriam mais efeito analgésico no controle da dor de um estímulo considerado moderado a grave.

Gráfico 2 - Análise de sobrevida (curva de Kaplan Meyer) para o resgate pós-operatório de morfina em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPré) ou robenacoxibe depois (RPos).



Fonte: Próprio autor.

Entretanto, analisando a Tabela 8, apesar de maiores pontuações no grupo CON, apenas 40% dos animais receberam resgate analgésico no período pós-operatório (um mesmo animal recebeu 2 resgates, os outros animais resgatados receberam apenas um resgate com morfina). Esse resultado foi totalmente inesperado pois a única analgesia dos animais desse grupo, até o momento do resgate, foi *bolus* de fentanil no trans anestésico, então esperava-se resgate em 100% dos animais desse grupo justamente porque a analgesia fornecida pelo fentanil é fugaz, não sendo suficiente para manter um efeito analgésico residual no animal em pós-operatório imediato de OSH. Buscando as possíveis justificativas para esse resultado, acreditamos que tem relação direta com a mínima manipulação cirúrgica dos animais. A cirugiã responsável pelas castrações é extremamente experiente, a cirurgia foi realizada sempre pela mesma pessoa, sem auxiliar, e o tempo cirúrgico foi muito reduzido, em média de 15 minutos, considerando-se ainda que contou com pausas para avaliações e administração de resgates analgésicos com fentanil, quando necessário. Oleskovicz e colaboradores (2015) observaram um maior número de resgates tanto no período trans como no pós-operatório de OSH em gatas,

submetidas a cirurgias realizadas por cirurgiões inexperientes, quando comparado a experientes, em face da manipulação cirúrgica.

Tabela 8 – Número de animais que receberam resgate analgésico pós-operatório com morfina na dose de 0,3 mg/kg pela intramuscular em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

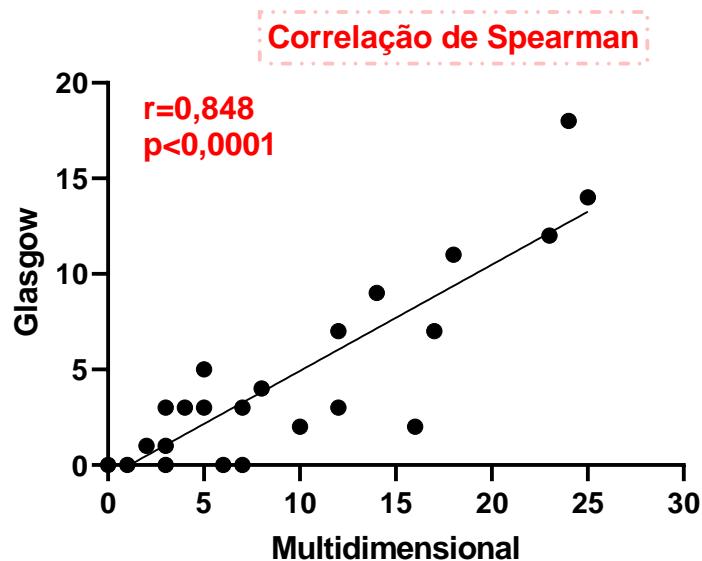
MOMENTOS	CON	RPRE	RPOS
	Nº	Nº	Nº
2	3/10	0/10	0/10
4	2/10	0/10	0/10
6	0/10	0/10	0/10
8	0/10	0/10	0/10
12	0/10	0/10	0/10
24	0/10	0/10	0/10

Legenda: Nº - Número de Animais resgatados/momento; Fonte: Próprio autor.

As duas escalas utilizadas no presente estudo – Multidimensional/Unesp-Botucatu e de Glasgow são amplamente validades para uso na rotina clínico-veterinária, porém não se tinham dados correlacionando as mesmas. Fazendo a correlação de Spearman entre as duas escalas de avaliação de dor pós-operatória, foi observada uma correlação significativa ($p<0,0001$) e forte ($r=0,848$) entre as duas pontuações (Gráfico 3), resultado já esperado por se tratar de escalas bem completas. Além disso, outro fator que levou a esse resultado foi a avaliação ser conduzida por um avaliador com experiência em mensuração dolorosa em felinos.

Ambas as escalas indicam a avaliação com a observação do animal na gaiola, sem interação em um primeiro momento e, após esse período, abertura de gaiola e estímulo a interação animal - avaliador. A escala Multidimensional é bem mais extensa e traz características muito mais detalhadas dos possíveis comportamentos apresentados. Ambas ainda contam com a palpação de região próximo a incisão cirúrgica e diretamente da região cirúrgica. A de Glasgow apresenta algumas caricaturas para avaliação de angulação de orelhas e tensão/formato de focinho, sendo a primeira escala validada para felinos que inclui expressão facial como critério de pontuação. Pensando em mensuração de parâmetros físicos, a Multidimensional indica aferição de PAS nos animais avaliados.

Gráfico 3 – Correlação de Spearman entre a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e a escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow, em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS), avaliadas durante 24 horas de pós-operatório.



Fonte: Próprio autor.

Apesar dessas características intrínsecas a cada escala, ambas, de maneira geral, foram muito parecidas com relação aos resgates. Sempre que a pontuação de uma indicava o resgate, o mesmo acontecia com a outra. Dessa maneira podemos afirmar que uma escala pode ser sim substituída por outra, ficando a critério do avaliador a escolha da escala utilizada.

A presente autora tem uma preferência pela escala Multidimensional, pela maior riqueza de detalhes das características apresentadas e maiores opções para serem assinaladas, apesar de achar que a mensuração de PAS sofre total influência da contenção e manuseio do animal e, muitas vezes é irrigária na decisão ou não do resgate analgésico. Inclusive alguns estudos (BRONDANI et al. 2013; BENITO et al. 2016; STEAGALL et al. 2017) excluíram essa variável fisiológica quando utilizaram a EDM- Unesp-Botucatu, porém o ponto de corte para resgate analgésico foi de ≥ 6 pontos, menor que os ≥ 8 pontos originais. A avaliadora do presente estudo notou uma mudança na expressão facial dos animais avaliados pela escala de Glasgow, apenas quando o mesmo estava com um grau muito grande de dor, com pontuações já muito

elevadas, podendo sugerir uma baixa sensibilidade desse quesito em específico da escala.

Relacionando com isso, a terceira escala validada para felinos – Grimace – apresenta seu método baseado em expressões faciais, porém não através de caricaturas como na de Glasgow, mas com fotos reais de animais. Além disso ela apresenta 5 quesitos de avaliação (posição da orelha, tensão orbital, tensão do focinho, mudança de bigodes e posição da cabeça), comparado aos 2 quesitos da escala de Glasgow (angulação de orelhas e tensão/formato de focinho). Esses fatores provavelmente aumentam a sensibilidade da Grimace, porém no presente estudo ela não foi utilizada para ser criada uma correlação, pelo fato de ter sido validada para a espécie após a aprovação do estudo em questão.

Com relação aos resultados da avaliação bioquímica, não houve quaisquer diferenças entre os grupos do estudo, nem comparando a avaliação basal com a avaliação de 24 horas após o procedimento cirúrgico (Tabela 9), demonstrando homogeneidade e higidez dos animais incluídos no estudo.

Tabela 9 - Valores médios e desvio padrão de ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL), albumina (g/dL), fosfatase alcalina (FA em UI/dL) e alaninaminotransferase (ALT em UI/dL) em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, previamente e 24 horas após o procedimento cirúrgico, alocadas nos grupos: controle (CON), robenacoxibe antes (RPRE) ou robenacoxibe depois (RPOS).

GRUPOS	Momentos	Ureia	Creatinina	Albumina	FA	ALT
CON	Basal	48,2±13,8	1,24±0,3	2,4±0,25	50,1±40	78,6±60
	24 hrs	43,1±9,8	1,07±0,27	2,49±0,23	38,3±20	70,7±64
RPRE	Basal	48,9±14,6	1,06±0,26	2,3±0,21	60±27	60,8±31
	24 hrs	44,8±10,4	0,94±0,15	2,31±0,25	46±36	57,9±30
RPOS	Basal	46,2±12,7	1,2±0,25	2,4±0,28	46±29	71,4±35
	24 hrs	44,3±12	1,06±0,23	2,39±0,28	45,9±36	78,4±37

ANOVA de uma via seguido Tukey, Teste t de Student, $p \leq 0,05$. Fonte: Próprio autor.

Lembrando do mecanismo farmacológico dos anti-inflamatórios não esteroidais, sabe-se que com a inibição da via das COXs, inibe-se também seus produtos como as prostaglandinas E e I, muito importantes na função homeostática renal normal. Além disso, em condições estressantes para o rim, como hipovolemia ou hipotensão,

a COX 2 também permanece diminuída (BRATER, 1999). A anestesia por si só já é um grande fator estressante para os pacientes, aliado a isso a ocorrência de hipotensão no período trans anestésico é relativamente comum. Aliando o uso dos AINES com anestesia é importante uma monitoração da função renal dos pacientes, por isso foi coletada amostra sanguíneas com 24 horas de pós-operatório.

A ausência de diferença era esperada por alguns fatores: 1) os animais eram hígidos, sem quaisquer comorbidades; 2) receberam apenas 1 dosagem do AINE até nova coleta; 3) robenacoxibe já mostrou-se muito seguro frente aos sistemas orgânicos, principalmente sistema renal; 4) as mensurações bioquímicas necessitam um comprometimento maior de néfrons (70-75%) para apresentar quaisquer alterações, por isso para estudos futuros a mensuração da relação de proteína/creatinina (RPC) na urina é um teste mais indicado, pois aumenta a partir de 25% de comprometimento renal, quando ainda não há evidências clínicas ou até mesmo laboratoriais de patologia no sistema urinário.

3.8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A não comprovação do efeito analgésico preemptivo do robenacoxibe pode estar associado a uma amostra relativamente pequena de animais, uma variação individual dos mesmos e um grau muito baixo de manipulação cirúrgica. Com relação a não diminuição do requerimento analgésico transoperatório com o uso do robenacoxibe previamente ao estímulo cirúrgico, pode ser pela via de administração preconizada. A via subcutânea tem baixa vascularização e demora até alcançar uma absorção e consequente biodisponibilidade efetiva.

3.9 CONCLUSÕES

O robenacoxibe apresenta efeito analgésico preventivo em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva, porém não promoveu efeito analgésico preemptivo, avaliado através da escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu e da escala de dor aguda para felinos de Glasgow.

O robenacoxibe não diminuiu o requerimento de analgésico transoperatório em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia eletiva.

A correlação entre a escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu com a escala de dor aguda para felinos de Glasgow para a necessidade de resgate analgésico pós-operatório foi considerada forte, podendo-se escolher uma à outra.

3.10 REFERÊNCIAS

AAHA/AAFP, Pain Management Guidelines, **Journal of Feline Medicine and Surgery** v. 17, p. 251–272, 2015.

AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats - veterinary practice guidelines. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 58, p. 55–76, 2022.

ADRIAN, D. E., et al. Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1-12, 2018.

AGUADO, D., et al. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine/ketamine in combination with either morphine or fentanyl. **Veterinary Journal**, v. 189, p. 63–66, 2011.

ALIBHAI, H.I., CLARKE, K.W. Influence of carprofen on minimum alveolar concentration of halothane in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.19, p.320–321, 1996.

BENITO, J. et al. Analgesic efficacy of intraperitoneal administration of bupivacaine in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 11, p. 906-912, 2016.

BRATER, D. C., Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-20 selective inhibition. **The American Journal of Medicine**, v. 107, n 6, p. 65–70, 1999.

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.

BROSNAN, R. J. et al. Effects of remifentanil on measures of anesthetic immobility and analgesia in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 9, 2009.

CRIST, M.A., MATTHEWS, N.S., OBERLE, N.L., et al., 2007. Effect of 1- and 10-day administration of tepoxalin on minimum alveolar concentration of isoflurane and sevoflurane in dogs. **Veterinary Therapeutics**, v. 8, p.107–112, 2007.

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

- EVANGELISTA, M. C., et al. Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. **Nature Research**, v. 9, 19128, 2019.
- FUKUI, S., OYAMA, N., TAMURA, J., et al. Interaction between maropitant and carprofen on sparing of the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v. 79, p. 502–508, 2017.
- GIRAUDEL, J. M., TOUTAIN, P. L., KING, J. N., LEES, P. Differential inhibition of cyclooxygenase isoenzymes in the cat by the NSAID robenacoxib. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 1, p. 31-40, 2009.
- GIRAUDEL, J.M., KING, J.N., JEUNESSE, E. C., LEES, P., TOUTAIN, P.L. Use of a pharmacokinetic/pharmacodynamic approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, p. 18-30, 2009.
- GIRAUDEL, J.M, GRUET, P., ALEXANDER, D.G., SEEWALD, W., KING, J.N. Evaluation of orally administered robenacoxib versus ketoprofen for treatment of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders in cats. **American Journal Veterinary Research**, v.71, n.7, p. 710-719, 2010.
- GOMIDE, P. R. S. et al. Evaluation of acute cardiorespiratory and hemodynamic changes in perioperative intravenous antimicrobial applications in cats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v. 73, n. 1, p. 91–98, 2021.
- GRIMM, K. A. Perioperative Thermoregulation and Heat Balance. In: Lumb & Jones | **Anestesiologia e analgesia em veterinária** / Kurt A. Grimm. – 5. ed. – Rio de Janeiro:Editora Roca, 2017.
- ILKIW J.E., Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 14, p. 27-37, 1999.
- KAMATA, M., KING, J.N., SEEWALD, W., SAKAKIBARA, N., YAMASHITA, K., NISHIMURA, R. Comparison of injectable robenacoxib versus meloxicam for perioperative use in cats: results of a randomised clinical trial. **Veterinary Journal**, v. 193, n. 1, p. 114-118, 2012.

- KATZ, J., MCCARTNEY, C.J.L. Current status of pre-emptive analgesia. **Current Opinion Anaesthesiology**, v.15, p.435–441, 2002.
- KING, J.N., HOTZ, R., REAGAN, E.L., ROTH, D.R., SEEWALD, W., LEES, P. Safety of oral robenacoxib in the cat. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 35, p. 290–300, 2011.
- KING, S., ROBERTS, E.S., ROYCROFT, L.M., KING, J.N. Evaluation of oral robenacoxib for the treatment of postoperative pain and inflammation in cats: results of a randomized clinical trial. **ISRN Veterinary Science**, v. 2012, ID 794148, 8 p., 2012.
- KING, J.N., KING, S., BUDSBERG, S.C., et al. Clinical safety of robenacoxib in feline osteoarthritis: results of a randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 8, p. 632-642, 2015.
- KONGARA, K. & CHAMBERS, J. P. Robenacoxib in the treatment of pain in cats and dogs: safety, efficacy, and place in therapy. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 9, p 53-61, 2018.
- KUKANICH, B. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based approach. **Veterinary Clinics: Small Animals**, v. 43, p. 1109-1125, 2013.
- MATHEWS, K. et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, 2014.
- MCKUNE, C. M. et al. Nocicepção e dor, In: Lumb & Jones | **Anestesiologia e analgesia em veterinária** / Kurt A. Grimm. – 5. ed. – Rio de Janeiro:Editora Roca, 2017.
- MELZACK, R. e KATZ, J. Pain. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science**, v. 4, p. 1-15, 2013.
- MCQUAYv, H. J. Pre-emptive analgesia. **Brazilian Journal Anaesthesia**, v.69, p.1–3, 1992.

OLESKOVICZ, N. et al. Avaliação trans e pós-operatória de osh em gatas realizada sob dois níveis de manipulação cirúrgica. In: **25º Seminário Iniciação Científica -** Universidade do Estado de Santa Catarina, 2015.

OLIVA, V. N. L. S. Anestesia Inalatória. In: **Anestesia em cães e gatos.** 1 ed.: Fantoni, D.T.; Cortopassi, S.R.G. Roca. São Paulo, 2002. 389.

PAUL, M., FISHER, D. M. Are estimates of MAC reliable? **Anesthesiology**, v. 95, p.1362–1370, 2001.

PELLIGAND, L., KING, J.N., TOUTAIN, P.L., ELLIOTT, J., LEES, P. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of robenacoxib in a feline tissue cage model of inflammation. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.35, n.1, p. 19-32, 2011.

REID, J., SCOTT, E.M., CALVO, G., et al. Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. **Veterinary Record**, p.180: 449, 2017.

ROBERTSON, S. A., GOGOLSKI, S.M., PASCOE, P., SHAFFORD, H. L., SAGER, J., & GRIFFENHAGEN, G. M. AAFP Feline Anesthesia Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n7, p.602-634, 2018.

SANO T, KING JN, SEEWALD W, SAKAKIBARA N, OKUMURA M. Comparison of oral robenacoxib and ketoprofen for the treatment of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders in cats: a randomised clinical trial. **Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 397-403, 2012.

SCHMID, V.B., SEEWALD, W., LEES, P., KING, J.N. *In vitro* and *ex vivo* inhibition of COX isoforms by robenacoxib in the cat: a comparative study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 33, n. 5, p. 444-452, 2010.

SIMON, B.T., SCALLAN, E.M., CARROLL, G., et al. The lack of analgesic use (oligoanalgesia) in small animal practice. **Journal of Small Animal Practice**, v. 58, p. 543-554, 2017.

SPERANZA, C., SCHMID, V., GIRAUDEL, J.M., SEEWALD, W., KING, J.N. Robenacoxib versus meloxicam for the control of peri-operative pain and inflammation

associated with orthopaedic surgery in cats: a randomised clinical trial. **BMC Veterinary Research**, v. 11, n. 1, p. 79, 2015.

STAFFIERI, F., CENTONZE, P., GIGANTE, G., DE PIETRO, L., CROVACE, A. Comparison of the analgesic effects of robenacoxib, buprenorphine and their combination in cats after ovariohysterectomy. **Veterinary Journal**, v. 197, n. 2, p. 363-367, 2013.

STEAGALL, P.V., AUCOIN, M., MONTEIRO, B.P., MOREAU, M., SIMON, B.T., BURNS, P.M. Clinical effects of a constant rate infusion of remifentanil, alone or in combination with ketamine, in cats anesthetized with isoflurane. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 246: p. 976-981, 2015.

STEAGALL P. V. et al. Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: a randomized clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n.8, p. 741-748, 2017.

STEAGALL, P. V. e MONTEIRO, B. P. Acute Pain in cats – Recent advances in clinical assessment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1–10, 2018

TURNER, P.V., KERR, C.L., HEALY, A.J., et al. Effect of meloxicam and butorphanol on minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. **American Journal Veterinary Research**, v. 67, p.770- 774, 2006.

VAISANEN, M., RAEKALLIO, M., KUUSELA, E. et al. Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. **American Journal Veterinary Research**, v. 63, p. 969–975, 2002.

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

WARNE, L. N. et al. Comparison of peri-op analgesic efficacy between methadone & butorphanol in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 6, p. 844–850, 2013.

WILSON, D. V. e PASCOE, P.J. Pain and analgesia following onychectomy in cats: a systematic review, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, p. 5–17, 2016.

YAMASHITA, K., OKANO, Y., YAMASHITA, M., et al. Effects of carprofen and meloxicam with or without butorphanol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 70, p.29–35, 2008.

Anexo 1 – termo de consentimento livre e esclarecido.



UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA/CAV

HOSPITAL DE CLÍNICA VETERINÁRIA PROF. LAURO RIBAS ZIMMER (HCV)

TERMO DE CONSENTIMENTO E AUTORIZAÇÃO

Eu _____ portador do CPF número _____ autorizo o animal de minha propriedade da espécie _____, raça _____, sexo _____, idade _____, nome _____, registrado sob número _____ a participar do Projeto de Pesquisa intitulado : *“Efeitos do robenacoxibe na analgesia e na concentração alveolar mínima do isofluorano em felinos domésticos”* permitindo a administração de agentes anestésicos que sejam considerados necessários pelo anestesista responsável, realização de procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia eletiva, exames complementares, coleta de material biológico (sangue) para realização de exames laboratoriais além de tricotomia ampla bilateral da região a ser operada, que será realizado no HCV-CAV/UDESC.

Declaro estar ciente dos riscos e complicações gerais que, embora raros, possam ocorrer em qualquer procedimento, incluindo (entre outros): depressão respiratória, arritmias cardíacas, parada cardiorrespiratória, choque anafilático, infecção e complicações cirúrgicas. Autorizo a realização de qualquer outro procedimento emergencial, seja exame complementar, tratamento e/ou cirurgia, incluindo transfusão de sangue e hemoderivados. Declaro que recebi informações sobre os cuidados pós-operatórios, assumindo por completo a total continuidade do tratamento requerido ao paciente fora do HCV-CAV/UDESC.

Proprietário ou Responsável

Médico Veterinário Responsável

Lages, _____ de _____ de 20____.

Anexo 2 – Escala composta para mensuração de dor em felinos de Glasgow (CMPS-feline).

Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale: CMPS- Feline

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

LOOK AT THE CAT IN ITS CAGE:

Is it?

Question 1

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

Question 2

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

Question 3

Ignoring any wound or painful area	0
Attention to wound	1

Question 4

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



0



1



2

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



0



1



2

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

Question 5

Does it?

Respond to stroking	0
---------------------	---

Is it?

Unresponsive	1
Aggressive	2

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

Question 6

Does it?

Do nothing	0
Swish tail/flatten ears	1
Cry/hiss	2
Growl	3
Bite/lash out	4

Question 7

General impression

Is the cat?

Happy and content	0
Disinterested/quiet	1
Anxious/fearful	2
Dull	3
Depressed/grumpy	4

Pain Score ... /20

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

Anexo 3 – Escala de dor multidimensional Unesp-Botucatu (EDM – Unesp-Botucatu).

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

	<ul style="list-style-type: none"> Presença de dois dos comportamentos acima descritos. Presença de três ou de todos os comportamentos acima 	2
		3
Subescala 2: PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA (0 – 6)		
Reação à palpação da ferida	<ul style="list-style-type: none"> 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). O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada, porém ele reage quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder. 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. 	0
		1
		2
		3
Reação à palpação do abdome/flanco	<ul style="list-style-type: none"> 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 O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado, porém ele reage quando pressionado. O abdome/flanco está tenso. O gato reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado. O abdome/flanco está tenso. 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. 	0
		1
		2
		3
Subescala 3: VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS (0 – 6)		
Pressão arterial	<ul style="list-style-type: none"> 0% a 15% acima do valor pré-operatório. 16% a 29% acima do valor pré-operatório. 30% a 45% acima do valor pré-operatório. > 45% acima do valor pré-operatório. 	0
		1
		2
		3
Apetite	<ul style="list-style-type: none"> O gato está comendo normalmente. O gato está comendo mais que o normal. O gato está comendo menos que o normal. O gato não está interessado no alimento. 	0
		1
		2
		3
Subescala 4: EXPRESSÃO VOCAL DA DOR (0 – 3)		
Vocalização	<ul style="list-style-type: none"> O gato está em silêncio; ou ronrona quando estimulado; ou mia interagindo com o observador; porém não rosna, gême ou sibila. O gato ronrona espontaneamente (sem ser estimulado ou manipulado pelo observador). O gato rosna ou gême ou sibila quando manipulado pelo observador (quando a sua posição corporal é alterada pelo observador). O gato rosna ou gême ou sibila espontaneamente (sem ser estimulado e/ou manipulado pelo observador). 	0
		1
		2
		3
ESCORE TOTAL (0 – 30)		