

**Teresinha Luiza Martins**

**Estudo comparativo do emprego de tramadol, codeína e  
cetoprofeno no controle da dor pós-operatória e nos níveis de  
glicose, cortisol e interleucina-6 em cães submetidos à  
maxilectomia ou mandibulectomia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

SÃO PAULO

2009

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Teresinha Luiza Martins**

**Estudo comparativo do emprego de tramadol, codeína e  
cetoprofeno no controle da dor pós-operatória e nos níveis de  
glicose, cortisol e interleucina-6 em cães submetidos à  
maxilectomia ou mandibulectomia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Anestesiologia

Orientadora: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

SÃO PAULO

2009

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

**Martins, Teresinha Luiza**

Estudo comparativo do emprego de tramadol, codeína e cetoprofeno no controle da dor pós-operatória e nos níveis de glicose, cortisol e interleucina-6 em cães submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia / Teresinha Luiza Martins. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Anestesiologia.  
Orientadora: Denise Tabacchi Fantoni.

Descritores: 1.Dor 2.Neoplasias bucais 3.Analgésicos opióides 4.Cães 5.Estudo comparativo 6.Maxila/cirurgia 7.Mandíbula/cirurgia

USP/FM/SBD-200/09

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Catulina e Osvaldo, responsáveis pela minha formação e por todas as minhas conquistas.

Ao meu companheiro de todos os momentos, Elias, pelo incentivo, amor e paciência.

Aos meus queridos amigos: Rolinho, Cyborg, Lulu, Tico, Pituta, Keoma, Nina e Lilica, por despertarem em mim o amor pelos animais.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

À Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni  
pela oportunidade, confiança e ensinamentos.  
Você me abriu uma janela de oportunidades  
quando muitas portas de fecharam para mim.

*“O ensino do sábio é fonte de vida”*

*Provérbios 13:14*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por tudo de bom que sempre me proporcionou.

Ao Dr. Marco Antonio Leon, pela paciência e dedicação para a realização das cirurgias nos animais do estudo.

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Gioso, pela cooperação para que este experimento fosse realizado junto ao Laboratório de Odontologia Comparada – LOC da FMVZ-USP.

Aos colegas João Krumenerl Jr e Rodrigo de Benedetto pela ajuda inestimável na execução do estudo.

Às amigas Patrícia B. Flor, Karina B.V. Yazbek pela valiosa amizade e incentivo sempre.

À amiga Márcia A.P. Kahvegian pelo inestimável apoio durante todo o estudo, além da dosagem da interleucina-6.

À Denise Aya pela realização da estatística e à Jessica Noel-Morgam pela tradução em inglês, além dos conselhos valiosos para incrementar este estudo.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia de pequenos animais Jesus dos Anjos Vieira, José Miron Oliveira da Silva e Otávio Rodrigues dos Santos por sempre estarem presentes.

Ao Dr. Israel Cabrera pela amizade e apoio.

Ao Prof. José Otávio da Costa Auler Junior pela oportunidade e aos funcionários Clailton e Claudia do Departamento de Anestesiologia do Incor de São Paulo pela atenção dispensada durante todo o doutorado.

A todos os médicos veterinários e estagiários do LOC que colaboraram para a execução deste estudo.

À Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa e aos técnicos do Laboratório de Toxicologia do Departamento do VPT da FMVZ-USP: Magali Caetano de Souza, Priscila Sales Correia e Ricardo Batista de Souza, pela utilização do laboratório para o preparo e acondicionamento das amostras analisadas.

Ao Prof. Cláudio Alvarenga de Oliveira e à Dra. Priscila Viau Furtado do Departamento de Reprodução Animal, pela colaboração na realização da dosagem do cortisol sérico.

À Marli E.F de Castro, do Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica do Hovet da FMVZ da USP, pelo processamento das amostras no início do estudo.

À colaboração da M.V. Carolina de Oliveira Ghirelli e Profa. Ana Carolina Brandão de C.F. Pinto do Departamento de Radiologia do Hovet da FMVZ da USP pela realização de tomografia computadorizada dos animais.

Aos funcionários Emerson Alessandro C. de Oliveira, Márcio De La Penha Chiacchio e Terezinha de Fátima Melo do Setor da Recepção do Hovet da FMVZ da USP pelo prestativo serviço na liberação dos prontuários médicos.

À Cristina Teodoro da Silva da empresa de prestação de serviços “Faísca” por facilitar o acesso ao centro cirúrgico fora do expediente normal.

Aos funcionários da biblioteca da FMVZ-USP e em especial a Anderson de Santana e Elza Faquim pelas dicas na formatação da tese.

À equipe do Odontovet, principalmente à M.V. Michele A.F.A. Veturino pela disposição em contribuir com este estudo.

A todos os animais que participaram deste experimento e de seus prestativos proprietários.

Às pessoas que direta ou indiretamente participaram deste estudo.

## **EPÍGRAFE**

*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”*

*Fernando Pessoa*

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de quadros	
Resumo	
Summary	
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>4</b>
2.1. Dor – conceito e fisiopatologia	5
2.2 Reconhecimento e quantificação da dor	10
2.3 Tratamento farmacológico da dor	16
2.3.1 Opióides	17
2.3.2 AINEs	23
2.3.3 Dipirona	25
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
3.1. Objetivos gerais	28
3.2. Objetivos específicos	28
<b>4 MÉTODOS</b>	<b>29</b>
4.1 Animais	30
4.2 Critérios de inclusão	30
4.3 Critérios de exclusão	31
4.4 Procedimento anestésico	31
4.5 Procedimento cirúrgico	32
4.6 Planejamento, tratamento analgésico e resgate	33
4.7 Momentos e parâmetros de avaliação	36
4.7.1 Momentos e parâmetros de avaliação no pós-operatório imediato	36
4.7.2 Momentos e parâmetros de avaliação no pós-operatório tardio	37
4.7.3 Metodologia para mensuração dos parâmetros cardiovasculares,	

respiratórios e tempo de extubação	38
4.7.4 Metodologia para dosagem de glicemia	38
4.7.5 Metodologia para dosagem de cortisol	39
4.7.6 Metodologia para dosagem de interleucina-6	39
4.7.7 Avaliação da dor	40
4.7.8 Avaliação da sedação	41
4.7.9 Avaliação do apetite	41
4.8 Delineamento do estudo	42
4.9 Avaliação estatística	42
<b>5 RESULTADOS</b>	44
5.1 Características demográficas dos grupos estudados	45
5.1.1 Idade, peso, sexo e raça	45
5.1.2. Tipo de cirurgia	48
5.2 Tempo cirúrgico e de extubação	50
5.3 Parâmetros cardiovasculares e respiratórios	51
5.3.1 Frequência cardíaca	51
5.3.2 Frequência respiratória	51
5.3.3 Pressão arterial sistólica	51
5.3.4 Pressão arterial diastólica	51
5.3.5 Pressão arterial média	52
5.4 Mensuração de Glicose, Cortisol e Interleucina-6	53
5.4.1 Glicose	53
5.4.2 Cortisol	54
5.4.3 Interleucina-6	55
5.5 Avaliação da analgesia e sedação	56
5.5.1 Escala numérica visual (ENV)	56
5.5.2 Escala de análise descritiva (EAD)	58
5.5.3 Questionário descritivo	60
5.5.4 Sedação	62
5.6 Administração de resgate analgésico	63

5.7 Ingestão de alimento	64
5.8 Efeitos adversos	65
6 <b>DISCUSSÃO</b>	67
7 <b>CONCLUSÕES</b>	82
8 <b>ANEXOS</b>	84
9 <b>REFERÊNCIAS</b>	93
10 <b>APÊNDICES</b>	

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA	4-acetil-amino-antipirina (AAA)
AA	4-amino-antipirina (AA)
ADH	Antidiuretic Hormone
AINEs	Antiinflamatórios Não-Esteroidais
ALT	Alanina Aminotransferase
AMPc	Cyclic adenosine monophosphate
ASA	Anesthesist Society American
Bl	Basal
CAPpesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Cox	Coxigenase
Cox-1	Cicloxygenase 1
Cox-2	Cicloxygenase 2
Cox-3	Cicloxygenase 3
EAV	Escala Analógica Visual
ED	Escala Descritiva
ECG	Eletrocardiograma
ENV	Escala Numérica Visual
FAA	4-formil-amino-antipirina
FA	Fosfatase Alcalina
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência Cardíaca
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnica da Universidade de São Paulo
FM	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FR	Frequência Respiratória
Hb	Hemoglobina
He	Hemácia
Ht	Hematócrito

Hovet	Hospital Veterinário
IASP	Associação Internacional para Estudo da Dor
IL-6	Interleucina-6
IL-2	Interleucina-2
IL-1 $\beta$	Interleucina-1 Beta
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
LOC	Laboratório de Odontologia Comparada
LOX-5	Lipoxigenase-5
MAA	4-metil-amino-antipirina
MPA	Medicação pré-anestésica
NK	Natural Killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCA	Patient Controlled Analgesia
PG	Prostaglandina
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E-2
Pt	Proteína Total
SC	Subcutâneo
SNC	Sistema Nervosa Central
SRD	Sem Raça Definida
SRPA	Sala de Recuperação Anestésica
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor – alfa
TPC	Tempo de Preenchimento Capilar
USP	Universidade de São Paulo

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Escala numérica visual (ENV)	15
Figura 2 – Classificação dos opióides	19
Figura 3 – Neoplasia em maxilar esquerdo – porção caudal	49
Figura 4 – Aspecto do pós-operatório imediato de maxilectomia caudal	49
Figura 5 – Neoplasia em maxila esquerda – porção central	49
Figura 6 – Aspecto do pós-operatório imediato de maxilectomia central	49
Figura 7 – Neoplasia em mandíbula – porção cranial	50
Figura 8 – Aspecto do pós-operatório imediato de mandibulectomia cranial	50
Figura 9 – Valores sanguíneos de glicose (g/dl), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes momentos e grupos de tratamento – FMVZ – USP – 2008	54
Figura 10 – Valores séricos de cortisol ( $\mu\text{g/ml}$ ), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes momentos e grupos de tratamento – FMVZ – USP – 2008	55
Figura 11 - Valores séricos de interleucina-6 (pg/dl), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes momentos e grupos de tratamento – FMVZ – USP – 2008	56
Figura 12 – Escore de dor obtido pela ENV no período pós-operatório imediato e tardio em cada tratamento analgésico – FMVZ – USP – 2008	57
Figura 13 – Escore de dor obtido no período pós-operatório imediato em cada tratamento analgésico – FMVZ – USP - 2008	59
Figura 14 – Escores do questionário descritivo obtidos no período pós-operatório tardio nos diferentes grupos de tratamento analgésico – FMVZ – USP - 2008	61
Figura 15 – Panorama geral da correlação do escore de dor obtido pela ENV e total de pontos do questionário utilizado no pós-operatório tardio nos diferentes grupos de tratamento analgésico	62
Figura 16 – Escore de sedação obtido durante o período de avaliação nos diferentes momentos e grupos de tratamento analgésico	63

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Médias, desvios-padrão e erros-padrão das médias das idades dos animais nos diferentes grupos de protocolos analgésicos - FMVZ-USP – 2008	45
Tabela 2 - Médias, desvios-padrão e erros-padrão das médias dos pesos dos animais nos diferentes grupos de protocolos analgésicos - FMVZ-USP – 2008	46
Tabela 3 - Distribuição do sexo por número e porcentagem de ocorrência conforme os diferentes grupos de tratamento analgésico - FMVZ/USP – 2008	46
Tabela 4 – Distribuição das raças por número de frequência e porcentagem, conforme os diferentes grupos de tratamento analgésico Distribuição do sexo por número e porcentagem de ocorrência conforme os diferentes grupos de tratamento analgésico – FMVZ/USP – 2008	47
Tabela 5 – Tipo de cirurgia nos animais distribuídos nos diferentes grupos de tratamento Analgésico conforme a localização da neoplasia bucal - FMVZ/USP – 2008	48
Tabela 6 – Tempo cirúrgico e de extubação dos nos diferentes grupos de tratamento analgésico (média $\pm$ desvio padrão) - FMVZ/USP – 2008	50
Tabela 7- Frequência cardíaca - batimentos por minuto (FC-bpm), frequência respiratória - movimentos por minuto (FR-mpm), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) dos animais nos diferentes grupos e momentos de avaliação do tratamento analgésico (média $\pm$ desvio padrão) - FMVZ-USP - 2008	52
Tabela 8 – Número de resgate analgésico administrado nos diferentes momentos e grupos de tratamento analgésico - FMVZ-USP - 2008	64
Tabela 9 – Número de cães (absoluto e porcentagem) que ingeriram alimento durante o período de 5 a 12 horas após o procedimento cirúrgico - FMVZ-USP - 2008	65
Tabela 10 – Ocorrência de vômito durante o período pós-operatório tardio nos diferentes grupos de tratamento analgésico - FMVZ-USP - 2008	66

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Intensidade de dor decorrente dos diferentes procedimentos cirúrgicos	11
Quadro 2 – Escala de análise descritiva da dor – EAD	15
Quadro 3 – Escore de Sedação	41

## RESUMO

MARTINS, T.L. **Estudo comparativo do emprego de tramadol, codeína e cetoprofeno no controle da dor pós-operatória e nos níveis de glicose, cortisol e interleucina-6 em cães submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia** [Tese]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 118p.

Embora existam muitos estudos clínicos avaliando analgésicos e o controle da dor em cães, poucos são realizados em animais com dor do câncer e submetidos a procedimento cirúrgico para ressecção da neoplasia como a maxilectomia e mandibulectomia. Este estudo clínico foi realizado de forma prospectiva, comparativa, aleatória e de maneira simples cego com o propósito de avaliar a eficácia analgésica de diferentes tratamentos no período pós-operatório em cães submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia. Foram utilizados no estudo 42 cães com neoplasia oral. Todos os animais foram pré-medicados com acepromazina (0,05mg/kg) associado à meperidina (2mg/kg) por via intramuscular e a anestesia foi induzida com propofol por via iv na dose suficiente realizar a intubação (2.3-6.5mg/kg). O isoflurano foi utilizado para a manutenção da anestesia. Trinta minutos antes do fim do procedimento cirúrgico, os cães foram distribuídos aleatoriamente em um dos 5 diferentes grupos para analgesia pós-operatória: tramadol 2mg/kg (Tra), codeína 2mg/kg (Co), cetoprofeno 2mg/kg (Ce), tramadol 2mg/kg associado ao cetoprofeno 2mg/kg (TraCe) ou codeína 2mg/kg associado ao cetoprofeno 2mg/kg (CoCe), por via subcutânea. A frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM), glicose sanguínea, cortisol e interleucina-6 (IL-6) e grau de sedação foram verificados até 24 horas, e grau de analgesia foi verificado por até 120 horas do início da administração do analgésico, ou seja, os respectivos tratamentos foram mantidos por 5 dias da seguinte forma: tramadol ou codeína a cada 8 horas e cetoprofeno a cada 24 horas por via oral (MBL, M1, M2, M3, M4, M5, M24, M48, M72, M96 e M120). O resgate analgésico foi realizado nos animais que apresentaram escore de dor  $\geq 4$  em qualquer momento do estudo (dipirona 25mg/kg e morfina 0,1mg/kg). A análise estatística foi realizada por meio do Kruskal-Wallis, Friedman para mensurações repetidas, ANOVA e teste  $\lambda^2$ . Os gráficos em “boxplot” ou diagrama em caixas representam a distribuição dos dados. Os valores com  $p < 0,05$  foram considerados significantes. Não houve diferença entre os grupos de tratamento com relação ao peso, tempo de cirurgia, tempo para extubação, FC, FR, PAS, PAD e PAM, cortisol e IL-6 séricos, e escore de dor pela escala de análise descritiva. A concentração da glicose sanguínea aumentou de forma significativa com relação aos valores basais no grupo Tra (M5= 96±14), Co (M1= 120±66 e M3=96±21), Ce (M5= 105±22) e CoCe (M3=104±16). Aumento do escore de dor foi observado no M2 do grupo Tra em relação a MBL e M1 a M5 do grupo Co em relação a M120 ( $p < 0,05$ ), contudo a média do escore não foi maior que 2,7. Baixo grau de sedação ainda foi observado no grupo CoCe no M24 (0,1±0,4 –  $p < 0,001$ ) com relação ao M1. O número de resgate foi baixo, totalizando 19 administrações. No grupo Ce houve maior necessidade de resgate analgésico. Com base nos resultados obtidos, pôde-se concluir que os grupos de tratamento analgésico promoveram controle da dor pós-operatória de boa qualidade na

maioria dos cães do estudo e com baixa incidência de efeitos adversos, podendo ser indicados no controle da dor em procedimentos de maxilectomia e mandibulectomia.

Descritores: dor, neoplasias bucais, analgésicos opióides, cães, estudo comparativo, maxila/cirurgia, mandíbula/cirurgia.

## SUMMARY

MARTINS, T.L. **Comparative study of the effects of tramadol, codeine, ketoprofen and combinations on postoperative pain and on levels of blood glucose, serum cortisol and interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy and mandibulectomy** [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 118p.

Although there are many clinical studies evaluating analgesics and pain control in dogs, very few were carried out in animals with cancer pain, and submitted to oncologic surgery with tumor resections such as maxillectomy and mandibulectomy. This clinical, prospective, randomized, simple blinded study was performed with the purpose of evaluating analgesic efficacy of different treatments in the postoperative period in dogs submitted to maxillectomy or mandibulectomy. Forty-two client-owned dogs with oral tumor were used in the study. Dogs were premedicated with acepromazine ( $0.05\text{mg kg}^{-1}$ ) and meperidine ( $2\text{mg kg}^{-1}$ ) by the intramuscular route and anesthesia was induced with intravenous propofol in a dose sufficient to allow intubation ( $2.3\text{-}6.5\text{mg}^{-1}$ ). Isoflurane was used for maintenance of anesthesia. Thirty minutes prior to the end of surgery, dogs were randomly allocated in one of 5 different groups for postoperative analgesia: tramadol  $2\text{mg kg}^{-1}$  (Tra), codeine  $2\text{mg kg}^{-1}$  (Co), ketoprofen  $2\text{mg kg}^{-1}$  (Ke), tramadol  $2\text{mg kg}^{-1}$  + ketoprofen  $2\text{mg kg}^{-1}$  (TraKe) or codeine  $2\text{mg kg}^{-1}$  + ketoprofen  $2\text{mg kg}^{-1}$  (CoKe), subcutaneously. Heart (HR) and respiratory (RR) rates, systolic (SBP), median (MBP) and diastolic (DBP) blood pressures, blood glucose, serum cortisol and interleukin-6 (IL-6) and degree of sedation were recorded for 24 hours, and degree of analgesia were evaluated until 120 hours of the start of analgesic administration (MBL, M1, M2, M3, M4, M5, M24, M48, M72, M96 and M120), being that treatments were maintained for 5 days as follows: codeine or tramadol every 8 hours and the ketoprofen every 24 hours orally. Analgesic rescue was delivered to animals with pain scores equal or superior to 4 at any time of the study (dypirone  $25\text{mg}^{-1}$  and morphine  $0,1\text{mg}^{-1}$ ). Statistical analyses were performed by means of the Kruskal-Wallis, Friedman for repeated measures, ANOVA and  $\lambda^2$  tests. Graphics “boxplot” or box diagrams represents dates of distribution. Values of  $p < 0.05$  were considered significant. There were no differences between groups related to weight, surgical time, extubation time, HR, RR, SBP, MBP, DBP, serum cortisol and IL-6, and pain score by Descriptive Scale (DS). Blood glucose concentrations were significantly increased in relation to baseline, in groups Tra (M5=  $96 \pm 14$ ), Co (M1=  $120 \pm 66$  e M3=  $96 \pm 21$ ), Ke (M5=  $105 \pm 22$ ) and CoKe (M3=  $104 \pm 16$ ). Increase of pain score was observed in M2 of group Tra in relation to baseline, and M1 to M5 of group Co in relation to M120 ( $p < 0,05$ ), however the average score was not higher than 2.7. Low level of sedation was also observed in group CoKe in M24 ( $0.1 \pm 0.4$  -  $p < 0.001$ ) compared to M1.. The number of rescue was low, totaling 19 administrations. Ke group required more analgesic rescue. So, it can be conclude that treatment analgesic groups promoted a good quality pain control of postoperative in most of the dogs in the study and with low incidence of side effects, could be indicated in the control of the pain in procedures of maxillectomy and mandibulectomy.

Descriptors: pain, oral neoplasms, opioids analgesics, dogs, comparative study, maxilla/surgery, mandible/surgery.

# **INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente a dor é considerada como o 5º sinal vital devendo ser adequadamente tratada, pois além do compromisso ético com o paciente, promoverá um grande benefício ao mesmo. O tratamento inadequado da dor, principalmente no período pós-operatório, poderá promover o desencadeamento de dor crônica (Shavit et al., 2006; Breivik e Stubhaug, 2008).

Nos últimos anos têm aumentado o número de estudos sobre o reconhecimento, alívio e prevenção da dor nos animais (Hellebrekers, 2002). Contudo, a dor ainda é tratada de forma inadequada em todo o mundo, tanto na medicina (Daudt et al., 1998) como na veterinária (Taylor et al., 1995), fato que ocorre embora a classe médica tenha conhecimento do impacto negativo que a dor pós-operatória acarreta na sociedade, não havendo desculpa para a medicina moderna não tratá-la adequadamente (Cousins, 1989). Para tanto, faz-se necessário que os profissionais da saúde tenham conhecimentos básicos sobre a fisiologia da dor e a farmacologia dos analgésicos, além da capacitação para reconhecimento do quadro algico (Bassanezi e Oliveira Filho, 2006).

Os analgésicos opióides são fármacos tradicionalmente utilizados para o controle da dor, podendo ser administrados de forma preemptiva, trans-operatória e pós-operatória (Grisneaux et al., 1999; Pascoe, 2000). Ainda poderão ser associados a outras categorias analgésicas, como por exemplo, os antiinflamatórios não-esteroidais - AINEs, já que a observação clínica demonstrou um efeito supra-aditivo, diminuindo a dose e efeitos colaterais dos opióides quando administrados isoladamente (Lascelles, 2002). A

associação à dipirona também pode ser bastante vantajosa (Rockemann et al., 1996; Tempel et al., 1996).

O tramadol e a codeína são opióides considerados fracos, farmacologicamente classificados como fármaco sintético de ação mista e opiáceo agonista respectivamente, utilizados para controle da dor moderada no homem. A literatura veterinária apresenta alguns trabalhos com a utilização de tramadol no controle de dor aguda em cães (Mastrocinque e Fantoni, 2003; Guedes et al., 2005; Vettorato et al., 2009, Kongara et al., 2009). Contudo, em relação à codeína, fármaco já consagrado na medicina humana, não há estudos que descrevam seu emprego para controle de dor aguda em cães.

Os AINEs são outra opção para o controle da dor em cães (Mathews, 2000; Lemke et al., 2002 ), sendo utilizados para o tratamento da dor leve à moderada isoladamente ou em associação a outros fármacos analgésicos.

O presente estudo avaliou os efeitos analgésicos da utilização de opióides (tramadol e codeína) e AINE (cetoprofeno) utilizados isoladamente ou em associação em cães submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia e a liberação sanguínea de glicose e sérica de cortisol e interleucina-6 nas primeiras 24 horas do pós-operatório, contribuindo para a ampliação da disponibilidade farmacológica, apresentando alternativa eficaz e segura relacionada ao controle da dor pós-operatória em pequenos animais.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Dor – conceito e fisiopatologia**

A dor foi conceituada em 1979 pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um trauma tecidual real ou potencial”. Contudo, diante do fato de que neonatos, pessoas com inabilidade para a comunicação verbal e os animais têm dificuldade da descrição da emoção pela linguagem, considerou-se também que “a inabilidade para comunicar-se não descarta a possibilidade de que o indivíduo está experimentando dor e precisa de tratamento adequado para alívio da mesma” (Hellyer et al., 2007). No caso dos animais, outro conceito interessante revela que: “a dor é uma experiência sensorial de aversão causada por uma lesão real ou potencial que provoca reações motoras e vegetativas de proteção, ocasionando uma aprendizagem de um comportamento de esquiva, podendo modificar o comportamento específico da espécie, incluindo comportamento social” (Kitchell, 1987).

Em 2001, a Joint Commission On Accreditation Of Health Organizations elevou a dor à categoria de quinto sinal vital devido ao seu impacto na sociedade quando não diagnosticada, tratada e prevenida de forma adequada.

A dor aguda pode ser decorrente de evento traumático, cirúrgico ou infeccioso, com período de duração curto, podendo progredir para dor crônica se não tratada adequadamente (Mitchell e Smith, 1989). O procedimento cirúrgico ocasiona lesão

tecidual levando a um tipo de dor aguda com origem definida – o ato cirúrgico, que tem pico entre seis e vinte e quatro horas após o seu início, devendo ocorrer redução ou resolução com a cicatrização ou estabilização da área lesada (Gozzani, 1997).

A dor provocada pelo procedimento cirúrgico promove sofrimento e compromete seriamente a qualidade de vida, promovendo hiperventilação, aumento do tônus simpático neural hipotalâmico e aumento da liberação de catecolaminas e outros hormônios resultando em repostas deletérias para o organismo, tais como: taquicardia com aumento do consumo de O<sub>2</sub> pelo miocárdio, hipóxia miocárdica, arritmias, aumento do débito cardíaco e pressão arterial (Hellyer et al., 2007), alterações pulmonares como atelectasia e pneumonia, além de distúrbios de coagulação levando ao tromboembolismo (Sakata, 2001). Também podem ser observados aumento das concentrações de cortisol, hormônios adrenocorticotróficos, do crescimento e antidiuréticos, glucagon e renina entre outros levando a um aumento da glicose, ácidos graxos livres, lactato, cetonas, metabolismo e consumo de oxigênio (Hellyer et al., 2007). A dor também contribui para alterações da função imunológica e hemostática (Breslow et al., 1993) prolongando a recuperação pós-operatória e aumentando a taxa de morbidade (Mastrocinque e Fantoni, 2003), além de ocasionar inapetência, emagrecimento, privação do sono e alterações comportamentais (Haskins, 1992).

A dor tem caráter preservativo para o organismo, pois atua como um alarme que aciona um conjunto de reações de defesa frente a uma lesão. Pode ser classificada como dor fisiológica, quando os mecanismos atendem a uma função de defesa e alarme, e como patológica, quando não cumpre uma função de alarme, incapacitando e levando a alteração de comportamento, comprometendo o bem estar físico e mental (Hellyer et al.,

2007). A dor patológica ainda pode ser classificada em aguda ou crônica. A dor aguda está relacionada a situações de traumas acidentais e procedimentos cirúrgicos, tendo curto período de duração. Já a dor crônica geralmente está relacionada a longos períodos de duração da dor (Thurmon et al., 1999), tratamento inadequado da dor aguda, fatores pré, intra e pós-operatórios (Perkins e Kehlet, 2000).

O estímulo decorrente do procedimento cirúrgico ativa receptores que detectam a lesão tecidual (Gozzani, 2001), sendo que a dor ocorre quando há percepção desse estímulo novo em nível cortical (Hellyer et al., 2007), dessa forma podemos dizer que a dor é essencialmente um processo perceptivo com origem no SNC como resultado de uma ação nociceptiva (Drummond, 2005). Didaticamente, os processos da transmissão da dor podem ser classificados em quatro fases: transdução, transmissão, modulação e percepção (Drummond, 2000).

A transdução é o processo pelo qual o estímulo nociceptivo, seja ele mecânico, térmico ou químico gera uma atividade elétrica nas terminações sensoriais localizadas na pele, músculos, articulações, polpa dentária e vísceras – são os nociceptores (Drummond, 2000). Os nociceptores estão associados ao primeiro neurônio, sendo que às vezes os axônios periféricos são chamados de receptores. Quatro classes de receptores aferentes primários participam desse processo: receptor mecânico A $\delta$ , receptor termomecânico A $\delta$ , receptor polimodal C e receptor específico de temperaturas extremas (Drummond, 2005). Quando um tecido é lesado, há liberação de mediadores químicos (prostaglandinas, bradicininas, substância P, proteína G calcitonina e citocina entre outros) resultante da resposta inflamatória que irão agir para a ocorrência da mediação e modulação de dor (Lester e Gaynor, 2000; Shavit, 2006). Esta resposta é decorrente da

lesão tecidual, mas também da própria estimulação nociceptiva que causará uma resposta inflamatória neurogênica (Gozzani, 1997; Hellebrekers, 2002). Esse processo resultará no contato dos terminais nervosos livres nociceptivos aferentes com um ambiente contendo diferentes tipos de mediadores inflamatórios. A exposição do nociceptor a essas substâncias aumenta a sensibilidade dos nociceptores de alto limiar, que se tornam sensíveis a estímulos de baixa intensidade, transformando estimulação não dolorosa em uma experiência dolorosa (Hellebrekers, 2002).

A transmissão ou condução do estímulo nociceptivo caracteriza-se pela propagação de impulsos nervosos predominantemente pela raiz dorsal do nervo espinhal (sensitiva) (Drummond, 2000).

A modulação é o processo pelo qual a transmissão é facilitada ou inibida envolvendo circuitos nervosos e substâncias bioquímicas endógenas. A modulação pelas vias nervosas é realizada através da medular ou segmentar, espinhal ou hetero-segmentar e a descendente ou supra-segmentar. A modulação medular da dor se faz por intermédio de três mecanismos: bloqueio dos receptores das substâncias neurotransmissoras; inibição da liberação desses neurotransmissores e estrangulamento ou impedimento do processo de transmissão nociceptiva. Na modulação hetero-segmentar, denominado sistema descendente de controle da dor ou supramedular, os neurônios que emergem e terminam no corno dorsal da medula podendo ser ativados por estimulação aferente ou por via descendente (Drummond, 2005). A modulação supra-segmentar é constituída basicamente de cinco regiões do SNC: o sistema diencefálico e o cortical; a substância cinzenta periaquedutal e periventricular, ricas em receptores opióides; o núcleo magno da rafe e o núcleo adjacente; o *locus coeruleus* e o corno posterior bulbar e medular

(Drummond, 2000) e de modo geral, reduz a liberação de neurotransmissores nas terminações das fibras aferentes na região pré-sináptica, promovendo direta ou indiretamente a inibição de interneurônios excitatórios ou excitação de interneurônios inibitórios (Drummond, 2005).

Além dos circuitos nervosos que transitam por estas estruturas, existem três espécies de substâncias neuroquímicas que desempenham papel modulatório: os neurotransmissores clássicos, constituídos pela acetilcolina, catecolaminas e serotonina; os peptídeos opióides endógenos (encefalinas, dinorfinas e beta-endorfinas) e os peptídeos não-opióides, destacando-se a substância P e a colecistoquinina (Drummond, 2000).

Finalmente, a dor é percebida quando ocorre a integração do impulso, envolvendo não só uma análise momentânea dos estímulos nociceptivos, mas também respostas sensorial-discriminativa (em nível cortical), afetivo-motivacional (em nível límbico e hipotalâmico) e cognitivo-avaliativa (Andrade, 2000). Na medula espinhal o impulso caminha por feixes aferentes, dirigindo-se ao tálamo. Uma vez integrado ao sistema medular, o impulso nociceptivo caminha por feixes ascendentes chegando ao córtex, que está intimamente envolvido na percepção da dor (Lloyd-Thomas, 1990; Gozzani, 1997). Há também os feixes descendentes, que se originam no córtex e na formação reticular e, através de sinapses na medula espinhal tem função inibitória (Gozzani, 1997).

O conhecimento do mecanismo da dor e suas implicações clínicas levaram ao desenvolvimento de técnicas de tratamento baseados na fisiologia da dor e farmacologia dos agentes terapêuticos disponíveis (Kadar, 1989).

## **2.2 Reconhecimento e quantificação da dor**

Sabe-se que as estruturas anatômicas e os mecanismos neurofisiológicos na percepção da dor são semelhantes no homem e nos animais, sendo razoável admitir que um estímulo que é doloroso para uma pessoa poderá induzir respostas comportamentais semelhantes nos animais (Thurmon, 1999).

Além da lesão tecidual que estimula a nocicepção e a inflamação, contudo outros fatores também devem ser considerados na dor pós-operatória, como a anestesia e o estresse (Shavit et al., 2006; Breivik e Stubhaug, 2008).

O diagnóstico de dor deverá ser baseado na história (local, natureza, duração e complicações relacionadas à cirurgia), no exame físico (inspeção, palpação, verificação de sinais vitais e alterações nas respostas autonômicas), na avaliação do comportamento animal (postura corporal, irritabilidade), nos achados laboratoriais (cortisol, catecolaminas) e na quantificação da intensidade da dor. A detecção da dor nos animais pode ser extremamente difícil, principalmente se o observador não estiver familiarizado com o comportamento da espécie. Alguns deles não demonstram sinais óbvios de dor (particularmente quando interagindo com pessoas), ou demonstram apenas discretas mudanças comportamentais como isolamento e apetite caprichoso (Mckelvey e Hollingshead, 2003). Assim sendo, pode-se estabelecer sinais de dor e desconforto pós-operatório por meio da observação de alterações de personalidade ou atitude, nível de atividade, qualidade do sono, expressão facial, preocupação com a área traumatizada, vocalização, postura, parâmetros cardiorrespiratórios, apetite e ingestão de água. (Hellyer, 1999).

A dor pode ser classificada de acordo com a sua ocorrência em aguda ou crônica, sua origem em somática e visceral e, ainda, com relação à sua intensidade em leve, moderada ou severa. Diferentes procedimentos cirúrgicos provocam diferentes intensidades de dor, conforme pode-se observar no quadro 1.

Quadro 1. Intensidade de dor decorrente de diferentes procedimentos cirúrgicos

<b>Procedimento Cirúrgico</b>	<b>Intensidade de dor</b>
Cabeça, dente	moderada a intensa
Ano retal	moderada a intensa
Oftalmológica	intensa
Ortopédica	moderada a intensa
Amputação	intensa
Toracotomia	intensa (esternal) moderada a intensa (lateral)
Laparotomia	leve a intensa (depende do período de duração e doença relacionada)
Coluna cervical	intensa
Coluna lombar e torácica	moderada

Fonte: Johnson JM. The veterinarian's responsibility: assessing and managing acute pain in dogs and cats. Part I Compend Contin Educ Pract Vet. 1991; 13:804-9.

A avaliação da dor deve ser realizada de modo objetivo por meio da mensuração dos parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR) e pressão

arterial (PA), por exemplo) e determinações bioquímicas (catecolaminas plasmáticas, cortisol e glicose séricos, por exemplo). O modo subjetivo poderá ser realizado por meio de escalas numéricas ou descritivas (Posso, 1995).

A mensuração dos níveis plasmáticos de cortisol (Grisneaux, et al., 1999), catecolaminas e glicose pode ser realizada para reconhecimento de dor em pequenos animais (Mastrocinque e Fantoni, 2001), além de auxiliar na comparação do uso de fármacos analgésicos com relação à atenuação da resposta neuroendócrina à dor (Mastrocinque e Fantoni, 2001). Fox *et al.*, (1998). Alterações nos níveis de cortisol devido à dor poderão ser observadas até horas após o procedimento cirúrgico (Mastrocinque e Fantoni, 2001). Os valores de cortisol sérico podem variar muito conforme a espécie animal como, por exemplo, na espécie felina, onde a dosagem plasmática de cortisol não foi útil como marcador de dor em gatas submetidas ou não a ovariossalpingohisterectomia. Church et al., (1994) relataram que o tipo de cirurgia não influencia na magnitude da resposta adrenal, pois cães submetidos a procedimentos cirúrgicos abdominais, torácicos ou ortopédicos tiveram aumento nos níveis de cortisol de forma similar. Contudo, Schmidt e Booker (1982) obtiveram níveis maiores de cortisol em cães submetidos à nefrectomia quando comparados aos submetidos à ovariossalpingohisterectomia. A avaliação do cortisol auxiliou na verificação de que a analgesia extradural de bupivacaína associada à morfina diminuiu a resposta neuroendócrina ao estresse de cães submetidos à cirurgia da articulação femoro-tibial quando comparada a administração pela mesma via somente de morfina, contudo não houve diminuição da resposta inflamatória verificada através dos níveis de proteína de fase aguda (Sibanda et al., 2006).

Devido ao processamento laboratorial demorado do cortisol, seu uso no reconhecimento da dor aguda no pós-operatório não é utilizado rotineiramente (Grisneaux et al., 1999).

Os níveis de cortisol sérico realizado por meio do método de radioimunoensaio verificaram valores em cães normais de 0,5-6 µg/dl (Feldman e Nelson, 1985).

O aumento dos níveis de cortisol também induz à elevação dos níveis de glicose sanguínea como resposta característica ao estresse (Mastrocinque e Fantoni, 2001; Hellyer et al., 2007).

A inflamação e o estresse decorrentes do procedimento cirúrgico estão associados ao aumento do TNF- $\alpha$  e citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 $\beta$  e IL-6 (Zhou, 1993; Omoigui, 2007), sendo que a interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória e antiinflamatória além de ser um sensível marcador de lesão tecidual, a sua intensidade está diretamente relacionada com a extensão do trauma cirúrgico (Cruickshank et al., 1990; Raeburn et al., 2002). É produzida por linfócitos T e B, monócitos, célula da microglia dentre outros tipos celulares participando da liberação de prostaglandinas (Pisera, 2005).

Estudos recentes têm visado à interação entre citocinas, células da glia e o mecanismo da dor. Verificou-se que as células da glia têm os mesmos sistemas de receptores e transdutores do sinal que os neurônios. A interação dinâmica dessas células ocorre por amplificação da resposta neuronal à agressão periférica ou central, promovendo infiltração de células do sistema imune no local da agressão e a produção de citocinas e quimiciocinas. Em processos inflamatórios agudos ou crônicos, as citocinas induzem o organismo a criar uma série de respostas para acelerar reações

enzimáticas defensivas, reduzir a replicação de patógenos, aumentar a proliferação de células imune, imobilizar a área que foi lesada e conservar energia, contudo ao serem reconhecidas por neurônios poderão desencadear diversas reações intracelulares que irão determinar alterações na atividade elétrica do nervo por tempo indeterminado (Kraychete et al., 2006). O aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias poderá promover a sensibilização da fibra nervosa periférica levando, por exemplo, a síndrome dolorosa crônica (Thompson e Barkhuizen, 2003).

Muitos estudos clínicos e experimentais têm sido realizados tanto no homem como no animal para melhor compreensão do mecanismo e controle da dor, sendo que muitos desses estudos contribuíram para o desenvolvimento de escalas que auxiliam na avaliação clínica da dor (Keele, 1948; Melzack, 1975; Lascelles et al., 1994; Yazbek e Fantoni, 2005).

Além dos sinais de alteração de comportamento e de parâmetros fisiológicos, pode-se valer de diferentes tipos de escalas para quantificar a dor, sendo que a escala analógica visual (EAV) e a escala numérica visual (ENV) são as mais utilizadas, embora alguns autores considerem que não são as mais adequadas para uso em animais quando são atendidos em um hospital com dor aguda. As escalas têm o objetivo de avaliar a intensidade da dor e verificar a eficiência do tratamento analgésico (Holton et al., 2001).

A ENV permite quantificar a intensidade da dor usando-se números. É classificada como um método ordinal e unidimensional. Pode ser constituído de 11 pontos, de 0 a 10, sendo que o ponto 0 (zero) representa ausência de dor e o ponto 10 (dez) a pior dor possível. Os valores intermediários representam quantificação intermediária da dor,

podendo ser aplicada de forma verbal ou gráfica (Pimenta, 1994; Herr et al., 1998) (Figura 1).

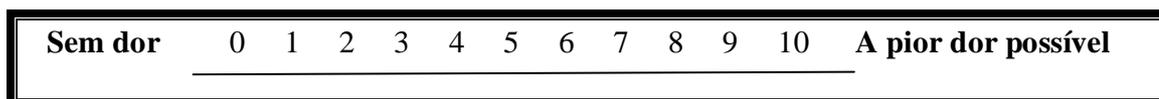


Figura 1 – Escala Numérica Visual – ENV

FONTE: Pimenta, CAM. Escalas de avaliação de dor. In: Teixeira, MD. Dor conceitos gerais. São Paulo: Limay, 1994. p. 46-56.

Lascelles et al. (1994) propuseram o emprego da escala de análise descritiva (EAD) da dor modificada, onde se alia a observação do comportamento à palpação da ferida cirúrgica como método de avaliação da dor (Quadro 2). Baseia-se também na formação de escore de 0 a 3.

Quadro 2 – Escala de análise descritiva da dor - EAD

<b>Escore</b>	<b>Descrição</b>
0	Completa analgesia, sem sinais evidentes de desconforto ou reação à pressão da região lesada.
1	Boa analgesia, sem sinais evidentes de desconforto, mas há presença de reação à pressão da região lesada.
2	Analgesia moderada, com alguma evidência de desconforto, acentuando-se quando é feita a pressão da região lesada.
3	Ausência de analgesia, com sinais óbvios de desconforto persistente, apresentando piora mediante pressão da região lesada.

FONTE: Lascelles BDX et al. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofeno and peptine in dogs. Vet Rec. 1994; 134:187-91.

### **2.3 Tratamento farmacológico da dor**

É importante lembrar que na dor aguda a sensibilização periférica ocorre quando os receptores localizados na área lesionada encontram-se estimulados pelas substâncias algícas liberadas como consequência do processo em curso e que a difusão delas comprometem os receptores adjacentes, sensibilizando-os e aumentando o campo receptivo à dor e à sensibilização central, ou seja, a estimulação tanto da medula espinhal como no encéfalo pelos nervos afetados contribuem para que haja necessidade de que o tratamento da dor seja realizado com base na terapia multimodal. Podem-se associar analgésicos centrais, periféricos, além de anestésicos locais (Otero, 2005a). A terapia multimodal baseia-se no princípio farmacodinâmico de que duas substâncias com mecanismos diferentes, mas com efeitos analgésicos potencializam-se ao interagirem no organismo, promovendo efeito analgésico superior. A potencialização do efeito permite utilizar doses menores dos diferentes fármacos utilizados na interação farmacodinâmica, podendo diminuir os efeitos adversos que ocorrem com a administração de altas doses (Lascelles, 2002).

A dor deverá ser tratada imediatamente após a sua instalação (Teixeira et al. 1999), contudo a dor aguda ocasionada pelos procedimentos cirúrgicos exige protocolos que proporcionem níveis satisfatórios e previsíveis de analgesia (Otero, 2005b), pois pode aumentar a incidência de complicações pós-operatórias, alterações metabólicas e, até mesmo, a instalação de um processo doloroso crônico (Slingsby e Waterman-Pearson, 1998).

Para assegurar o conforto destes pacientes, observação contínua e tratamento apropriado são necessários, particularmente no período de 12 a 24 horas após a cirurgia (Hellyer, 1999).

O tratamento da dor pós-operatória pode ser realizado de forma preemptiva, quando a analgesia é iniciada antes da realização da lesão cirúrgica, inibindo os processos de sensibilização periférica e central, e de forma preventiva, quando é iniciada nos momentos finais do procedimento cirúrgico (Hogan, 2002).

Os fármacos analgésicos podem ser administrados por diversas vias. Quando utilizado pela via intramuscular (IM) apresentam o inconveniente da absorção de forma heterogênea, sofrendo alteração da concentração do fármaco e sua ação analgésica. A via subcutânea (SC) é uma opção bastante simples e interessante, pois pode ser utilizada também de forma contínua. A administração intravenosa (IV) proporciona melhor concentração do fármaco. A via oral (VO) embora seja bastante prática, não se presta ao tratamento da dor no pós-operatório imediato. Ainda podemos nos valer das vias, sublingual, transmucosal e transdérmica (Sakata, 2001).

### **2.3.1 Opióides**

Os analgésicos opióides são fármacos tradicionalmente utilizados para o controle da dor, podendo ser administrados de forma preemptiva, trans-operatória e pós-operatória (Grisneaux et al., 1999). Podem ainda ser associados a outras categorias analgésicas, como por exemplo, os antiinflamatórios não-esteroidais - AINES, cuja observação clínica demonstrou um efeito supra-aditivo, diminuindo a dose e efeitos

adversos dos opióides quando administrados isoladamente. (Sakata, 2001; Lascelles, 2002)

Os opióides agem por meio do bloqueio da transmissão dos estímulos dolorosos atuando sobre receptores pré e pós-sinápticos dos gânglios da raiz dorsal, inibindo a transmissão destes impulsos para a medula espinhal e para centros superiores. No SNC agem principalmente no tálamo e córtex cerebral, onde há grande densidade de receptores específicos opióides. No processo inflamatório agem pela da inibição da adenilciclase, evitando a sensibilização das prostaglandinas nos receptores nociceptores periféricos, aumentando o limiar ao estímulo do nociceptor. Possuem ação sobre os neurotransmissores diminuindo a liberação (Otero, 2005a).

Com relação à sua afinidade por determinado receptor, o opióide pode ser classificado em agonista puro, ligando-se rapidamente aos receptores e induzindo um efeito; antagonista, ligando-se rapidamente aos receptores, mas não induzindo a um efeito e, por fim, agonista-antagonista, que pode ligar-se a vários subtipos de receptores como, por exemplo, os agonistas, contudo a indução do efeito é sempre menor do que quando comparada aos agonistas, ou seja, o efeito é dependente da habilidade do opióide em se ligar a determinado receptor e desencadear uma resposta (Gozzani, 1997; e Fantoni e Mastrocinque, 2002) (Figura 2)

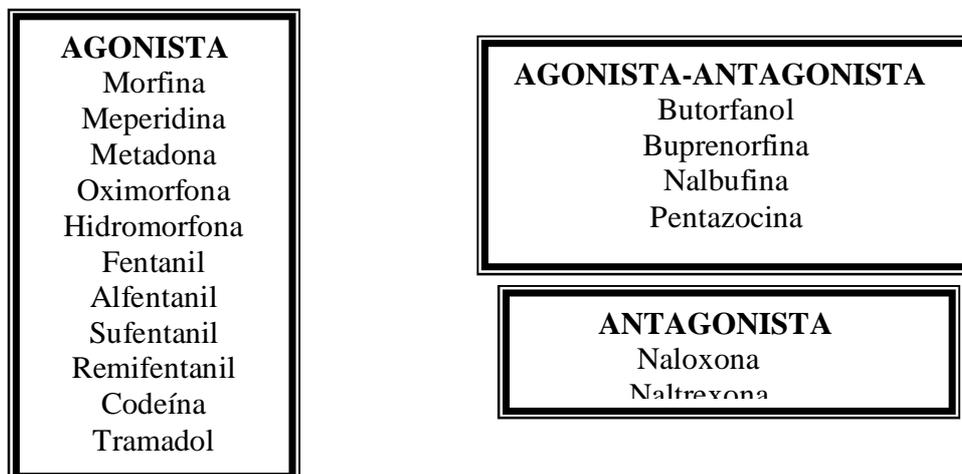


Figura 2. Classificação dos opióides

FONTE: Otero, PE. Drogas Analgésicas. In: Otero, PE. *Dor: Avaliação e tratamento de pequenos animais*. São Paulo: Interbook, 2005. p. 96-111.

Hellyer PW, Robertson SA, Fails AD. Pain and its management. In: Tranquili WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4.ed. Iowa: Backwell Publishing; 31-57.

Há vários fármacos opióides disponíveis para realização de analgesia no pós-operatório em animais, sendo o tramadol e a codeína boas opções para controle de dor de grau moderado segundo a escala analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS).

O tramadol é um opióide que não promove relevante depressão respiratória e cardíaca, além de causar pouco efeito sobre a motilidade gástrica (Scott e Perry, 2000, Kukanich e Papich, 2004). A ação analgésica é resultado da afinidade por receptores opióides  $\mu$  e atividade monoaminérgica, inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina (Sacerdote et al., 2000), caracterizando o tramadol como um analgésico de ação central com mecanismo de ação mista. A desmetilação hepática por meio da

isoenzima P-450 2D6 (CYP2D6) produz o metabolito ativo O-desmetiltramadol (M1). O radical (+)-M1 interage com o opióide ( $\mu, \kappa, \delta$ ), adrenérgico ( $\alpha$ -2) e receptores serotonina, enquanto o radical (-)-M1 interage com os receptores adrenérgicos ( $\alpha$ -2), sendo que o efeito analgésico é realizado em sua grande maioria pelo metabólito (+)- M1 (Valle et al., 2000). Parece atuar em várias unidades modulatórias do sistema nervoso central, incluindo a medula espinhal, bloqueando os impulsos nociceptivos e a formação reticular do tronco encefálico, elevando o limiar de dor em animais de experimentação e no homem (Teixeira et al., 1999; Guedes et al., 2005). Com relação à sua farmacocinética em cães, Kukanich e Papich (2004) verificaram que após a administração de cloridrato de tramadol por via oral e iv e do metabólito M1 por via iv, a concentração plasmática média foi de  $11,2 \pm 2,0$  mg/kg, sendo maior que a concentração reportada como analgésica no homem, contudo há necessidade de mais estudos controlados para determinação da concentração plasmática e a dosagem analgésica eficiente em cães.

Recentes estudos a respeito da ação dos opióides sobre a resposta imune demonstrou que o tramadol pode contribuir favoravelmente para a mesma, melhorando a imunossupressão no pós-operatório por meio do aumento da atividade das células natural killer (NK), da proliferação linfocitária e produção de IL-2, tanto no homem como nos animais (Sacerdote et al., 1997; Sacerdote et al., 2000; Gaspani et al., 2002), contudo ainda há necessidade de comprovação desses resultados com a utilização clínica do tramadol (Wang et al., 2005; Kuo et al., 2006; Wang et al., 2006).

Empregado como medicação pré-anestésica (MPA) promove pouco ou quase nenhum efeito sedativo, contudo pode-se verificar que acarreta efeito analgésico

transoperatório similar à morfina sem efeitos adversos cardiovasculares e respiratórios quando empregado como MPA em cães submetidos a osteossíntese (Guedes et al., 2005). O tramadol mostrou também ser bastante efetivo no controle da dor pós-operatória em cães submetidos à ovariectomia tanto por via epidural como por via sistêmica (Mastrocinque e Fantoni, 2003; Mastrocinque, 2005).

O tempo de ação é de 6-8 horas, podendo ocorrer efeito residual durante as primeiras horas do período de recuperação pós-operatória (Otero, 2005). A administração epidural para controle de dor após cirurgia abdominal mostrou ser mais eficiente que a administração de bupivacaína, contudo o tramadol mostrou ser menos efetivo que a morfina (Lewis e Han, 1997).

O tramadol, segundo vários ensaios, mostrou ser eficaz e seguro em condições algicas agudas e crônicas. É rapidamente absorvido após a ingestão oral, ocorrendo efeitos máximos em 30 a 60 minutos, sendo que por esta via apresenta potência similar à da via SC, pois é quase totalmente absorvido pelo trato gastrointestinal (Teixeira et al., 1999). Para cães e gatos, a dose é de 1-2mg/kg a cada 6-8 horas (Fantoni e Mastrocinque, 2002; Otero, 2005).

A codeína assim como a morfina é uma substância opiácea natural derivada do ópio, que por sua vez é extraído da papoula (*Papaver somniferum*). Seu efeito analgésico ocorre pela união ao receptor opióide  $\mu$  e são atribuídos à ativação da morfina apresentando ação e efeitos adversos de forma menos intensa (Mignat et al., 1995). É empregado para o controle de dor aguda (Williams et al., 2002) e dor crônica decorrente do câncer de intensidade moderada (Lester e Gaynor, 2000).

A ação da codeína dependerá da sua conversão em morfina por meio de metabolização hepática pela desmetilação do citocromo P450, CYP2D6, em uma das 3 vias: glucoronidação na posição 6-OH, a principal rota; N-demetilação para norcodeína (10-20%) e *O*-desmetilação para morfina (5-15%). A normorfina e hidrocodeína também são metabólitos encontrados em menor quantidade (Reynolds, 1996). Assim, o efeito analgésico da codeína é dependente da atividade de metabólitos formados e as enzimas envolvidas na biotransformação do fármaco podem levar a substancial diferença na produção e concentração plasmática de metabólitos (Williams et al., 2002). Aproximadamente 7-10% da população humana tem reduzida atividade da enzima CYP2D6 por razões genéticas, comprometendo o metabolismo da morfina e, assim, a analgesia promovida pela codeína (Williams et al., 2002; Helland et al., 2004). Em cães ainda não se tem estudos a respeito da metabolização do fosfato de codeína, contudo Konishi et al. (1994) verificaram que a metabolização e farmacocinética da dihidrocodeína em cães são similares aos resultados encontrados no homem. A excreção é renal. A absorção por via oral ocorre em 30-45 minutos com pico de efeito entre 60-120 minutos\* e tem ação de 4-8 horas no cão (Lester e Gaynor, 2000; Carpenter e Marretta, 2007). A administração por IV deverá ser evitada, pois poderá ocasionar depressão respiratória e hipotensão severas (Lloyd-Thomas, 1990).

---

\*Codein® [on-line]. São Paulo. Disponível em [www.2cristalia.com.br/busca\\_geral.php](http://www.2cristalia.com.br/busca_geral.php).

É amplamente utilizada para controle de dor em neonatos e crianças no pós-operatório e em situações onde a manutenção das vias aéreas e do estado neurológico são graves como na craniotomia. (Lloyd-Thomas, 1990; Royal College Of Paediatrics And Child Health, 1997; Sudheer et al., 2007). Uma recente revisão da literatura demonstra que apesar da popularidade do uso da codeína na pediatria são necessários mais estudos nessa população que justifiquem o seu emprego (Williams et al., 2002).

Estudos realizados por Jeffrey et al. (1999) comparando tramadol e codeína demonstraram que a codeína teve melhor efeito analgésico quando comparada com o tramadol em procedimentos de craniotomia, inclusive com menor incidência de efeitos adversos (náusea, vômito e sedação) quando comparado com doses maiores de tramadol, sendo que quando Sudheer et al. (2007) compararam tramadol, codeína e morfina administrado sob o regime analgesia controlada pelo paciente obtiveram melhores resultados com relação ao controle da dor e efeitos adversos com o uso de codeína do que com tramadol.

É comercializada também em associação ao acetaminofen (paracetamol), ácido acetil salicílico – AAS, ibuprofeno entre outros, que potencializam os efeitos analgésicos da codeína (Jung et al., 2004).

### **2.3.2 AINEs**

Os AINEs também são muito utilizados para o controle da dor de forma isolada ou em associação a outras categorias de fármacos ou técnicas. Apresentam dose máxima de efeito (efeito teto), acima do qual não há aumento da sua ação analgésica, mas sim dos

seus efeitos adversos (Sakata, 2001). Existem vários AINEs disponíveis para o uso veterinário, sendo amplamente utilizados no controle da dor aguda ou crônica (Mathews, 2000)

A produção de prostaglandina (PG) se dá por meio da oxidação do ácido araquidônico, que pode sofrer ação da lipoxigenase-5 (LOX-5) e da cicloxigenase (COX). O produto decorrente da ação da LOX-5 são os leucotrienos que têm grande importância nas oxigenases, já o produto da ação da COX são as prostaglandinas que estão envolvidas na produção das PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e troboxano (TXB<sub>2</sub>) (Lamont e Mathews, 2007).

O AINE age por meio da inibição da COX, a enzima conversora do ácido araquidônico em tromboxanos, prostaciclina e PG. A COX1 e COX2 e mais recentemente a COX3 que são formas de cicloxigenases, sendo que a COX1 é basicamente constitutiva, presentes em níveis constantes no organismo e os produtos da fragmentação do ácido araquidônico pela COX1 levam à formação das PGs relacionadas a reações fisiológicas renais, gastrintestinais e vasculares. Já a isoforma COX-2 apesar de também ocorrer fisiologicamente é intensamente induzida por condições inflamatórias e de dor, sendo que os produtos originados pela fragmentação do ácido araquidônico pela COX2 levam à formação de PGs que participam dos eventos inflamatórios (Livingston, 2000). O efeito antiinflamatório e analgésico dos AINEs é resultado da sua habilidade em diminuir a produção de PGs associadas ao processo inflamatório pela inibição da cicloxigenase (Hawke, 1999). Contudo, a inibição indiscriminada da cicloxigenase poderá promover efeitos deletérios ao organismo. Os

efeitos gástricos e renais estão relacionados à inibição da COX-1. Os efeitos gástricos estão relacionados a úlcera, erosão e sangramento. Já as alterações renais estão relacionadas a necrose tubular aguda, nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Poderão, ainda, causar distúrbios plaquetários, hepatotoxicidade dose-dependente e a alterações neurológicas (Sakata, 2001).

O cetoprofeno, um potente inibidor não seletivo da COX1 e COX2, tem sido muito utilizado no pós-operatório por apresentar-se um fármaco seguro em cães (Pibarot et al., 1997), embora em outro estudo na maior parte dos animais tenha sido observado sangue oculto nas fezes após administração de 1mg/kg a cada 24 horas por um período de 7 dias em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos, contudo não houve relato de sinais clínicos gastrintestinais, ou seja vômito e diarreia (Cruz et al., 2000). Vários estudos demonstraram que o cetoprofeno está envolvido em um mecanismo central de analgesia, potencializando o tratamento da dor (Otero, 2005). Por Quando associado ao opióide promove efeito sinérgico, melhorando o efeito analgésico e diminuindo os seus efeitos adversos (Nikanne et al., 1997).

### **2.3.3 Dipirona**

A dipirona (metamizol) é um analgésico não-opióide muito utilizado no tratamento da dor aguda e crônica na Medicina (Levy et al., 1995), embora seja classificada como antiinflamatório (Sakata, 2001). No homem a dipirona apresenta quatro diferentes metabólitos: 4-metil-amino-antipirina (MAA), 4-amino-antipirina (AA), 4-acetil-amino-

antipirina (AAA) e 4-formil-amino-antipirina (FAA) (Levy et al., 1995), sendo que o efeito analgésico é promovido pelas concentrações de MAA e AA (Rohdwald et al., 1983). O metabolito da dipirona inibe a síntese da prostaglandina, classificando-a como fármaco de ação periférica (Carlsson et al. 1986), mas também produz efeitos principalmente sobre o SNC (Sakata, 2001). Tem ação analgésica, antipirética e propriedades espasmolíticas (Levy et al., 1995) e não provoca efeitos adversos no trato digestivo, podendo ser utilizada por longos períodos (Sakata, 2001). Embora tenha ação analgésica menos intensa do que a morfina (Carlsson, et al., 1988) é de conhecimento que os níveis plasmáticos de  $\beta$ -endorfinas estão diminuídos quando da administração de dipirona (Moreno-Carretero, 1995). Imagawa (2006) observou que cães submetidos à ovariossalpingohisterectomia e tratados com 25 e 35mg/kg de dipirona a cada horas 8 horas, por via oral, obtiveram analgesia satisfatória quando comparado ao grupo placebo sem ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais e hematológicos. Mulheres submetidas à histerectomia obtiveram melhor qualidade analgésica com menor frequência de efeitos colaterais quando tratadas com dipirona em comparação ao tramadol sob regime de PCA (Torres et al., 2001) ou igual eficácia analgésica, sendo que a avaliação do sinergismo entre os dois fármacos ainda necessita de mais estudos (Montes et al., 2000).

## **OBJETIVOS**

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos gerais**

Comparou-se a administração de tramadol, codeína ou cetoprofeno e as associações tramadol-cetoprofeno e codeína-cetoprofeno no controle da dor pós-operatória em cães submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia e avaliaram-se quantitativamente suas eficácias analgésicas.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. avaliou-se comparativamente a ação analgésica dos fármacos por meio de verificação de parâmetros objetivos e subjetivos.
2. verificou-se a incidência de efeitos adversos decorrentes do emprego do tramadol, codeína, cetoprofeno e as associações tramadol-cetoprofeno e codeína-cetoprofeno.

## **MÉTODOS**

## **1 MÉTODOS**

### **4.1 Animais**

Participaram deste estudo 42 cães, de diferentes raças, pesos e idades, machos e fêmeas, considerados ASA (*American Society of Anesthesiologists*) III, provenientes do Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais do Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ – USP) e encaminhados ao Laboratório de Odontologia Comparada (LOC) da citada faculdade, para realização de maxilectomia ou mandibulectomia devido à presença de neoplasia.

### **4.2 Critérios de Inclusão**

Além do exame clínico prévio, avaliações laboratoriais foram realizadas para verificação do estado de saúde do animal, a saber: hemograma, contagem de plaquetas, proteína total, albumina, fosfatase alcalina (FA), Alanina-transaminase (ALT), uréia, creatinina e eletrocardiograma (ECG), sendo admitidos os cães com valores laboratoriais dentro da normalidade para a faixa etária baseado nos parâmetros utilizados no Hovet da FMVZ da USP, conforme disposto no Anexo A.

Participaram do estudo apenas os cães de proprietários (ou cuidadores) dos animais que estavam cientes e de acordo com a realização do protocolo de estudo, os quais autorizaram por escrito a sua participação por meio da assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B) e do Termo de ciência e autorização

(Anexo C), imediatamente após esclarecimentos a respeito dos procedimentos e suas implicações. Salientamos que proprietários (ou cuidadores) com idade inferior a 18 anos e com problemas relacionados à audição, fala, visão, dificuldade para leitura e analfabetos ou qualquer outra situação que pudesse comprometer o entendimento dos procedimentos realizados foram excluídos.

### **4.3 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos do estudo no período de perioperatório os animais portadores de:

- Insuficiência hepática: baixos valores de albumina;
- Insuficiência renal: associação de azotemia renal;
- Desordem gastrointestinal: ocorrência de vômitos e/ou diarreia recentemente;
- Desordem de coagulação: sangramento evidente pelas mucosas, presença de petéquias em associação a baixo número de plaquetas;
- Desordem metabólica: suspeita de ocorrência de qualquer tipo de diabetes e/ou hipo/hiperadrenocorticismos;
- Epilepsia: ocorrência freqüente de convulsões e administração diária de anticonvulsivantes;
- Histórico anterior de sensibilidade aos constituintes da fórmula dos fármacos utilizados no tratamento analgésico.

### **4.4 Procedimento Anestésico**

Na admissão no Serviço de Anestesia, os animais foram submetidos a exame físico, avaliando-se a FC e FR, pressão arterial, tempo de preenchimento capilar (TPC), coloração das mucosas, grau de hidratação, qualidade do pulso femoral e temperatura retal. Os animais foram anestesiados segundo o protocolo: acepromazina<sup>a</sup> 0,05mg/kg associada à meperidina<sup>b</sup> 2mg/kg por via intramuscular (IM) como medicação pré-anestésica (MPA). Após 15 minutos, a indução anestésica foi realizada com propofol<sup>c</sup> por via intravenosa (IV) na dose suficiente para intubação orotraqueal e manutenção com isoflurano<sup>d</sup> em 100% de oxigênio, em circuito de anestesia com reinalação. Durante o procedimento cirúrgico, administrou-se solução de ringer com lactato<sup>e</sup> por meio da canulação da veia cefálica na taxa de manutenção de 10 ml/kg/h. A monitorização durante a anestesia foi realizada da seguinte forma: frequência e ritmo cardíaco registrada em monitor cardíaco; FR observada pelos movimentos do tórax; pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) de forma não-invasiva por método oscilométrico; saturação de hemoglobina com oxímetro de pulso<sup>f</sup> e CO<sub>2</sub> pela capnometria<sup>g</sup>. O anestesiológico foi o mesmo em todos os procedimentos cirúrgicos.

#### 4.5 Procedimento Cirúrgico

Os animais selecionados foram submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia, sendo realizados pelo mesmo cirurgião. Os animais foram submetidos aos seguintes procedimentos cirúrgicos conforme a localização da neoplasia:

---

a Acepran 0,2% - Univet, SP  
b Dolosal - Cristália, SP  
c Propovan 1% - Cristália, SP  
d Isoflurane – Cristália, SP

e Ringer Lactato – Baxter Hospitalar Ltda.,SP  
f M<sub>3</sub> Agilent, Germany  
g Poet IQ Criticare Systems Inc., EUA

1. maxilectomia rostral uni ou bilateral (Mxrou ou Mxroub): envolve a retirada do osso da região dos dentes incisivos, canino e 1º e 2º pré-molares;
2. maxilectomia central (Mxce): envolve a retirada da porção média da maxila.
3. maxilectomia caudal (Mxca): envolve a retirada da porção caudal da maxila.
4. mandibulectomia cranial (Mdcr): envolve a retirada unilateral da mandíbula da região dos dentes incisivos, canino, 1º e 2º pré-molares. Já a retirada bilateral envolve os fragmentos ósseos da região da Mdcr até o 2º e 3º pré-molares.
5. mandibulectomia segmental (Mdse): envolve a retirada de parte do corpo da mandíbula caudal em direção ao 2º pré-molar.
6. mandibulectomia total unilateral (Mdtou): remoção do segmento de mandíbula (Verstraete, 2005)

#### **4.6 Planejamento, tratamento e resgate analgésico**

O tratamento clínico foi aprovado pela Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, protocolo nº 63/FMVZ/091104, e pela Comissão de Ética para Análise de projetos de Pesquisa (CAPPesq), protocolo nº 468/05, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, ambas da Universidade de São Paulo (Anexo C e D). Também contou com Auxílio Pesquisa fornecida pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), protocolo 2005/59109-5. O estudo foi realizado de maneira prospectiva, comparativa, aleatória e simples cego. As doses de tramadol e cetoprofeno que foram utilizadas no estudo foram baseadas em estudos anteriores de controle de dor aguda em cães (Mastrocinque e Fantoni, 2003; Monteiro et al., 2009; Vettorato et al., 2009), contudo com relação à dosagem da

codeína ainda é escasso estudos clínicos de controle da dor aguda em cães, tendo sido baseadas nas doses indicadas clinicamente em correspondência às utilizadas na medicina (Lester e Gaynor, 2000; Branson e Gross, 2001; Carpenter e Marreta, 2007).

Os animais incluídos no estudo foram distribuídos aleatoriamente por sorteio prévio em 5 diferentes grupos de analgesia 30 minutos antes do término do procedimento cirúrgico, sendo 3 grupos constituídos de 8 cães e 2 por 9 cães e tratados por 4 dias consecutivos totalizando 5 dias de tratamento, conforme descritos a seguir.

- **Grupo Tra:** tramadol<sup>h</sup> na dose de 2mg/kg administrado por via subcutânea 30 minutos antes do término do procedimento cirúrgico e posteriormente por via oral<sup>i</sup> a cada 8 horas.
- **Grupo Co:** codeína<sup>j</sup> na dose de 2mg/kg administrado por via subcutânea 30 minutos antes do término do procedimento cirúrgico e posteriormente por via oral<sup>k</sup> a cada 8 horas.
- **Grupo Ce:** cetoprofeno<sup>l</sup> 2mg/kg administrado por via subcutânea 30 minutos antes do término do procedimento cirúrgico e posteriormente 1mg/kg por via oral<sup>m</sup> a cada 24 horas.

---

h Tramadon<sup>®</sup> - Cristália, SP

i Sensitram – 50/100, Libbs, SP e Cloridrato de Tramadol gotas, EMS, SP

jCodein<sup>®</sup> - Cristália, SP

k Codein 30/60 e solução oral, Cristália, SP

l Ketofen 10%, Merial do Brasil, SP

m Ketofen 5/20, Merial do Brasil, SP

- **Grupo TraCe:** tramadol associado ao cetoprofeno na dose de 2mg/kg e 2mg/kg respectivamente, administrado por via subcutânea 30 minutos antes do término do procedimento cirúrgico. Posteriormente, o tramadol foi administrado na dose de 2mg/kg a cada 8 horas e o cetoprofeno na dose de 1mg/kg a cada 24 horas por via oral.
- **Grupo CoCe:** codeína associado ao cetoprofeno na dose de 2mg/kg e 2mg/kg, respectivamente, administrado por via subcutânea 30 minutos antes do término do procedimento cirúrgico. Posteriormente, a codeína foi administrada na dose de 2mg/kg a cada 8 horas e o cetoprofeno na dose de 1mg/kg a cada 24 horas por via oral.

O volume dos fármacos administrados 30 minutos antes do término do procedimento foram equivalentes, para tanto se utilizou solução fisiológica 0,9% para completar o volume final de 3ml. Foram sempre utilizadas 2 seringas para individualização dos fármacos e, mesmo no caso do grupo onde somente se fez uso de um fármaco, outra seringa com solução fisiológica 0,9% foi providenciada, de volume idêntico, para que o estudo do tipo simples-cego, ou seja, sem o conhecimento do avaliador, não fosse comprometido. Médicos veterinários contratados pelo Serviço de Anestesia do Hovet foram os responsáveis pela preparação dos fármacos injetáveis utilizados antes do término do procedimento cirúrgico e dos fármacos orais no pós-operatório, além da orientação da administração dos mesmos pelo proprietário.

Após o término da cirurgia os animais foram alojados na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) anexa ao centro cirúrgico, onde foram avaliados durante as primeiras cinco horas.

O resgate analgésico foi realizado quando o animal apresentou intensidade de dor igual ou superior a 4 pela ENV. Foi utilizado a dipirona<sup>n</sup> como fármaco de resgate analgésico, na dose de 25mg/kg, por via IV durante as cinco primeiras horas de observação ou por via oral a cada 8 horas durante o período de tratamento pós-operatório realizado pelo proprietário/cuidador. Caso não ocorresse diminuição do escore até os limites esperados ( $ENV \leq 3$ ), os animais receberiam morfina<sup>o</sup> 0,1mg/kg IV. Incrementos na dose de morfina (0,1mg/kg) foram administrados se necessário.

#### **4.7 Momentos e parâmetros de avaliação**

##### **4.7.1 Momentos e parâmetros de avaliação período pós-operatório imediato**

A FC e FR, PA e escore de dor pela ENV foram avaliados nos seguintes momentos do pós-operatório imediato:

---

<sup>n</sup>Dipirona - Ibaso 50%, RS  
<sup>o</sup>Dimorf, Cristália, SP

M0: antes da administração da medicação pré-anestésica – Basal (BL)

M1: 1 hora após a administração do analgésico

M2: 2 horas após a administração do analgésico

M3: 3 horas após a administração do analgésico

M4: 4 horas após a administração do analgésico

M5: 5 horas após a administração do analgésico

M24: 24 horas após o início da administração do analgésico

A dosagem de cortisol e IL-6 séricos e glicose sanguínea foram obtidos nos momentos MBL, M1, M3, M5 e M24.

O escore de dor obtido pela EAD e de sedação pela escala de sedação foram aplicadas nos momentos M1, M2, M3, M4, M5 e M24.

#### **4.7.2 Momentos e parâmetros de avaliação no pós-operatório tardio**

O comportamento clínico da dor foi avaliado pela ENV e questionário descritivo elaborado com base no comportamento do animal. Também foram incluídos questões sobre os possíveis efeitos adversos promovidos pela administração do tratamento analgésico. Tanto a ENV como o questionário descritivo (Anexo E e F) foram assinalados pelos proprietários (ou cuidadores) dos animais nos seguintes momentos:

M48: 48 horas após o início da administração do analgésico

M72: 72 horas após o início da administração do analgésico

M96: 96 horas após o início da administração do analgésico

M120: 120 horas após o início da administração do analgésico

#### **4.7.3 Metodologia para mensuração dos parâmetros cardiovasculares, respiratórios e tempo de extubação**

A mensuração da FC nos animais não anestesiados foi realizada por meio da auscultação transtorácica por estetoscópio na área cardíaca entre o terceiro e quinto espaços intercostais esquerdos. Foram realizadas três mensurações em cada momento, descartando-se o maior e menor valor obtido em um minuto.

A FR foi avaliada pela observação visual dos movimentos torácicos ocorrido em um minuto. Foram realizadas três mensurações em cada momento, descartando-se o maior e menor valor obtido em um minuto.

Para mensuração da PA foi utilizado monitor de pressão arterial não-invasivo. Manguitos de tamanhos adequados foram posicionados no membro anterior dos animais. Foram realizadas três mensurações em cada momento, descartando-se o maior e menor valor obtido.

O tempo de extubação refere-se ao período de tempo compreendido entre o encerramento da administração do anestésico inalatório e a retirada do tubo endotraqueal.

#### **4.7.4 Metodologia para dosagem de glicemia**

Foram colhidas amostras de sangue por meio da punção da veia jugular ou da veia cefálica em quantidades suficientes para determinação imediata da glicemia, utilizando monitor de glicemia da marca Roche®, modelo Accu-chek – Advantage II. A quantidade de sangue necessária a ser avaliada foi de 2µl, ou seja, uma pequena gota de

sangue, conforme orientação do fabricante. A glicemia neste tipo de monitor é determinada por fotometria de refletância, realizada em aproximadamente 5 segundos, tendo classe de segurança III em relação aos valores obtidos. O limite de detecção de glicose pelo monitor é de 10 a 600 mg/dL. Foram realizadas 3 dosagens de glicose, descartando-se o maior e menor resultados.

#### **4.7.5 Metodologia para dosagem de cortisol**

Para determinação dos níveis de cortisol, as amostras de sangue foram colhidas por meio de punção da veia jugular ou cefálica. Imediatamente após, as amostras foram acondicionadas sob refrigeração de, aproximadamente, 4°C e, posteriormente, centrifugadas a 2500G por 10 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C e os soros congelados a -80°C para posterior processamento. A concentração sérica de cortisol foi determinada, em duplicata, pela técnica de radioimunoensaio, com kit comercial para a espécie canina da marca DPC®, USA.

#### **4.7.6 Metodologia para dosagem de interleucina-6**

Para determinação dos níveis de interleucina 6, as amostras de sangue foram colhidas por meio de punção da veia jugular. Imediatamente após, as amostras foram acondicionadas sob refrigeração de aproximadamente 4°C e, posteriormente, centrifugadas a 2500G por 10 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C e os soros congelados a -80°C para posterior processamento. A concentração sérica de interleucina -6 foi determinada, em duplicata, pela técnica Elisa (*enzyme-linked immunosorbent*

*assay*), utilizando-se placas sensibilizadas com microtítulos e tampão contendo anticorpo monoclonal para esta citocina específica para a espécie canina, com o kit comercial DuoSet®.

#### **4.7.7 Avaliação da dor**

A avaliação subjetiva da dor foi realizada pelo emprego da ENV, EAD e questionário descritivo. Durante o período pós-operatório imediato (MBL à M24) a dor foi avaliada pela ENV e EAD aplicada pelo observador pesquisador e os valores obtidos foram emitidos somente após a palpação digital da ferida cirúrgica e estruturas anatômicas adjacentes. Durante o período denominado pós-operatório tardio (M48 à M120), a ENV e o questionário descritivo foram utilizados pelo proprietário após observação e manipulação bucal do animal.

O questionário elaborado para acompanhamento do comportamento do animal no pós-operatório tardio, também integra aspectos a respeito de possíveis efeitos adversos promovidos pelos fármacos como diarreia e vômito. Os itens abordados a respeito do comportamento são: temperamento, vocalização, manipulação da área afetada (ferida cirúrgica), nível de analgesia, presença de apetite e nível de atividade. Cada item correspondia a quatro possibilidades de resposta, que poderiam totalizar 0 a 21 pontos ao dia, sendo que quanto maior o total de pontos maior a alteração de comportamento causada possivelmente pela dor do procedimento cirúrgico e efeitos adversos decorrentes dos fármacos. Os proprietários também foram orientados pelo pesquisador como proceder a avaliação da dor pela ENV.

#### 4.7.8 Avaliação da sedação

Nos momentos M1 a M24 os animais foram submetidos à avaliação do grau de sedação, utilizando-se uma escala de intensidade que empregou observação visual a respeito do posicionamento corporal e atitude de equilíbrio do animal, conforme listados a seguir no quadro 3.

Quadro 3 – Escore de Sedação

<b>Escore</b>	<b>Descrição</b>
0	Totalmente alerta; ausência de déficits sensorial ou motor
1	Pouca sedação; leve déficit sensorial ou motor, como ataxia ou desorientação.
2	Moderada sedação; recumbência esternal; prolapso de terceira pálpebra.
3	Forte sedação; acentuado prolapso de terceira pálpebra.

FONTE: Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. Vet Rec. 1998; 143:185-9.

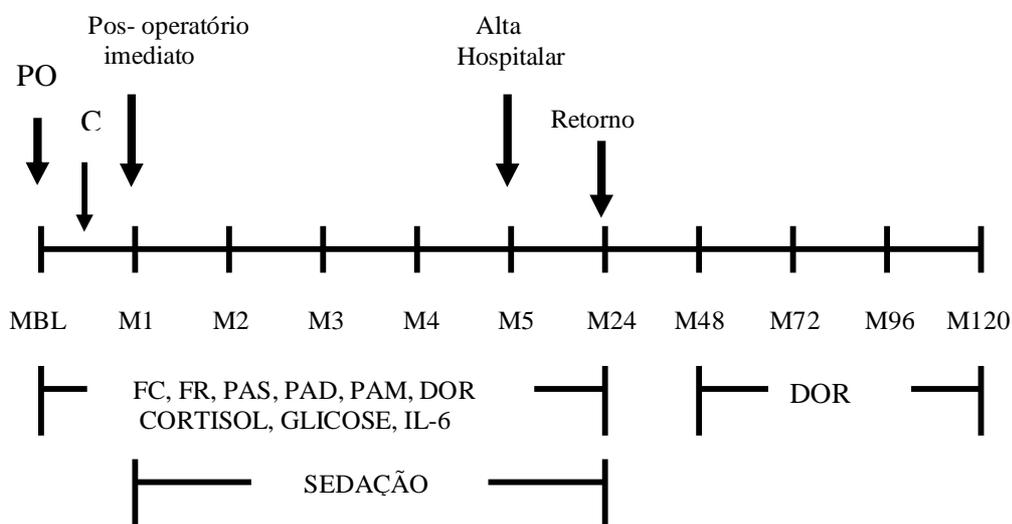
#### 4.7.9 Avaliação do apetite

Os cães receberam alta hospitalar após 5 horas do fim da cirurgia com orientação adequada para cuidados necessários referentes ao procedimento cirúrgico, administração de fármacos e de alimento. Os proprietários foram orientados a oferecer o alimento ao qual o animal estava acostumado, contudo na forma pastosa ou líquida para facilitar a apreensão e ingestão do mesmo. O proprietário também poderia oferecer a alimentação

via seringa de plástico de 10 a 60 ml de capacidade, caso o animal não conseguisse se alimentar sozinho.

#### 4.8 Delineamento do estudo

Os momentos de avaliação dos parâmetros mencionados no estudo nos diferentes grupos de tratamento da analgesia estão esquematizados a seguir:



PO: pré-operatório; C: cirurgia.

#### 4.9 Avaliação estatística

As análises estatísticas foram realizadas por meio de softwares estatísticos SigmaStat for Windows v3.11 (Systat Software Inc, USA) e InStat v3.01 (GraphPad, San Diego, USA), submetendo os dados ao teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Para análise dos parâmetros vitais e laboratoriais, utilizou-se a Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA) de dois fatores (Grupo e Momento). Os escores de dor,

sedação e avaliação do questionário foram comparados entre diferentes momentos de um grupo por meio do teste de Friedman, seguido de teste *post hoc* de Dunn. Entre os grupos em um mesmo momento, foram comparados por meio do teste não-paramétrico Kruskal-Wallis, seguido de teste *post hoc* de Dunn.

Os tempos cirúrgicos e de extubação foram comparados por meio de ANOVA de um fator. Para a comparação entre os animais que necessitaram de fármaco resgate e os que não necessitaram e de como se comportaram com relação ao apetite e ingestão de alimento em cada tratamento foi utilizado o teste de  $\chi^2$  (Qui-quadrado), seguida pela comparação dos grupos dois a dois pelo teste exato de Fisher.

Os gráficos em “boxplot” ou diagrama em caixas representam a distribuição dos dados. A linha horizontal dentro da caixa é o valor da mediana e os limites inferiores e superiores da caixa mostram respectivamente o percentil 25 e o percentil 75. Os limites inferiores e superiores, simbolizados pelas linhas verticais, representam o valor mínimo ou máximo não “outliers”. Valores “outliers” (°) são os pontos localizados fora do intervalo formado pelo percentil 75 mais 1,5 vezes o intervalo interquartílico e pelo percentil 25 menos 1,5 vezes o intervalo interquartílico. Valores “outliers” acima de 3 vezes o intervalo interquartílico foram chamados de valores extremos (\*).

O nível de significância considerado foi de  $p < 0,05$  para os testes realizados.

## **RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

Foram submetidos aos diferentes tratamentos analgésicos 42 cães, sendo que os parâmetros propostos foram avaliados nos seus respectivos momentos (MBL à M120).

Os valores individuais de cada parâmetro avaliado estão dispostos em tabelas no item APÊNDICES.

### 5.1 Características demográficas dos grupos estudados

#### 5.1.1 Idade, peso, sexo e raça

Houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) com relação à idade quando da comparação entre o Grupo TraCe e CoCe, Grupo TraCe e Co e Grupo Ce e Co (Tabela 1). Com relação ao peso não houve diferença significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ) (Tabela 2).

Tabela 1 – Médias, desvios-padrão e erros-padrão das médias das idades dos animais nos diferentes grupos de tratamento analgésico - FMVZ-USP - 2008

<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Erro Padrão</b>
<b>Tra</b>	8	6,18	3,20	1,13
<b>Co<sup>a</sup></b>	9	9,00	3,42	1,14
<b>Ce<sup>a</sup></b>	9	8,66	4,24	1,41
<b>TraCe<sup>a</sup></b>	8	10,50	4,31	1,52
<b>CoCe<sup>a</sup></b>	8	10,62	2,92	1,03

<sup>a</sup> Difere de forma significativa ( $p < 0,05$ ).

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: Cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

Tabela 2 – Médias, desvios-padrão e erros-padrão das médias dos pesos (kg) dos animais nos diferentes grupos de tratamento analgésico - FMVZ-USP – 2008

<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Média(kg)</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Erro Padrão</b>
<b>Tra</b>	8	21,53	10,92	3,86
<b>Co</b>	9	13,72	8,39	2,79
<b>Ce</b>	9	24,65	15,50	5,16
<b>TraCe</b>	8	18,22	11,93	4,21
<b>CoCe</b>	8	24,95	14,62	5,16

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

Com relação ao sexo, observou maior incidência de animais machos, totalizando 24 animais correspondendo a 57,14%. O número de fêmeas participantes do estudo foi de 18, correspondendo a 42,86% (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição do sexo por número e porcentagem de ocorrência conforme os diferentes grupos de tratamento analgésico - FMVZ/USP – 2008

<b>Grupo</b>	<b>Macho</b>		<b>Fêmea</b>	
	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>Tra</b>	5	20,83	3	16,67
<b>Co</b>	6	25	3	16,67
<b>Ce</b>	6	25	3	16,67
<b>TraCe</b>	4	16,67	4	22,22
<b>CoCe</b>	3	12,50	5	27,78
<b>TOTAL</b>	24		18	

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

A maioria dos animais participantes do estudo foi sem raça definida (SRD) – 35,71%. As raças predominantes foram Cocker Spaniel – 16.66%, Poodle – 9.52% e Old English Sheepdog – 7,14% (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das raças por número de frequência e porcentagem conforme os diferentes grupos de tratamento analgésico. FMVZ/USP – 2008

<b>Raça</b>	<b>Tra</b>	<b>Co</b>	<b>Ce</b>	<b>TraCe</b>	<b>CoCe</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
SRD	4	6	1	2	2	15	35,71
Cocker Spaniel	2			2	3	7	16,66
Boxer	1		1			2	4,76
Rottweiler	1				1	2	4,76
Bichon Frise		1				1	2,38
Schnauzer		1				1	2,38
Pastor Alemão		1	1			2	4,76
Old English Sheepdog			2	1		3	7,14
Labrador			1			1	2,38
Pit Bull				1		1	2,38
Poodle			2	2		4	9,52
Bassethound					1	1	2,38
Weimaraner					1	1	2,38
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

SRD: sem raça definida

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

### 5.1.2 Tipo de Cirurgia

Os tipos de cirurgia realizados nos 42 animais conforme a região de ocorrência das neoplasias foram distribuídos nos 5 diferentes grupos de tratamento analgésico conforme tabela 5. As figuras 3 a 8 mostram a região comprometida pela neoplasia e após a ressecção cirúrgica. O tipo cirúrgico mais comum foi a mandibulectomia rostral unilateral envolvendo 21,43% das cirurgias, seguida da maxilectomia caudal unilateral (14,28%), mandibulectomia cranial bilateral (11,90% cada), mandibulectomia rostral bilateral e segmentar unilateral (9,52% cada), maxilectomia rostral unilateral, rostral bilateral e central unilateral (7,14% cada), maxilectomia cranial unilateral e segmentar unilateral (4,76% cada) e, finalmente, mandibulectomia total unilateral (2,38% cada).

Tabela 5 – Tipo de cirurgia realizada nos animais distribuídos nos diferentes grupos de tratamento analgésico conforme a localização da neoplasia bucal – FMVZ – USP - 2008

Grupo	Animal e tipo de cirurgia								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tra	Mxcau	Mxcau	Mdcru	Mdcru	Mxrou	Mdcru	Mxceu	Mxrou	
Co	Mxcru	Mdcru	Mdrob	Mdcrb	Mdrob	Mdcru	Mdrob	Mxceu	Mxrou
Ce	Mdcru	Mdcru	Mdseu	Mxcru	Mdseu	Mdcru	Mxseu	Mxrob	Mxcau
TraCe	Mdcrb	Mdcrb	Mdcrb	Mdseu	Mdcrb	Mxcau	Mxcau	Mdseu	
CoCe	Mdtou	Mxrob	Mxseu	Mdcru	Mdcrb	Mxcau	Mxrob	Mxceu	

Mxcau: maxilectomia caudal unilateral; Mxcru: maxilectomia cranial unilateral; Mdcru: mandibulectomia cranial unilateral; Mdrou: mandibulectomia rostral unilateral; Mxrou: maxilectomia rostral unilateral; Mdrob: mandibulectomia rostral bilateral; Mdcrb: mandibulectomia cranial bilateral; Mxceu: maxilectomia central unilateral; Mdseu: mandibulectomia segmentar unilateral; Mdseu: mandibulectomia segmentar unilateral; Mdtou: mandibulectomia total unilateral.

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno



Figura 3 – Neoplasia em maxilar esquerda – porção caudal



Figura 4 – Aspecto do pós-cirurgico imediato de maxilectomia caudal



Figura 5 – Neoplasia em maxila esquerda – porção central



Figura 6 – Aspecto do pós-cirurgico imediato de maxilectomia central



Figura 7 – Neoplasia em mandíbula – porção cranial

Figura 8 – Aspecto do pós-operatório imediato de mandibulectomia cranial

## 5.2 Tempo cirúrgico e de extubação

Não houve diferença significativa entre o tempo cirúrgico e o tempo para extubação após o término do procedimento anestésico. (Tabela 6).

Tabela 6 - Tempo cirúrgico e de extubação dos animais nos diferentes grupos de tratamento analgésico (média  $\pm$  desvio padrão) - FMVZ-USP – 2008

<b>Tempo</b> (minutos)	<b>Grupo</b> <b>Tra</b>	<b>Grupo</b> <b>Co</b>	<b>Grupo</b> <b>Ce</b>	<b>Grupo</b> <b>TraCe</b>	<b>Grupo</b> <b>CoCe</b>
Cirúrgico	71,9 $\pm$ 36,96	68,3 $\pm$ 28,6	80,6 $\pm$ 28,3	83,8 $\pm$ 36,1	110,6 $\pm$ 52,5
Extubação	7,5 $\pm$ 2,4	7,3 $\pm$ 1,6	7,1 $\pm$ 2,0	7,5 $\pm$ 3,3	7,6 $\pm$ 2,2

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

### **5.3 Parâmetros cardiovasculares e respiratórios**

#### **5.3.1 Frequência cardíaca**

Observou-se diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) entre os momentos M1, M2, M3, M4 e M5 com relação ao momento basal dentro do grupo Tra.

Não se observou diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os valores das frequências cardíacas nos diferentes grupos de tratamento (Tabela 7).

#### **5.3.2 Frequência respiratória**

Com relação aos valores de frequência respiratória, houve efeito de tempo nos grupos avaliados, observando-se redução significativa ( $p < 0,05$ ) no momento M1 do grupo I, nos momentos M1, M2, M3, M4 e M5 do grupo Tra e grupo Ce nos momentos M1, M2 e M3 do grupo Co, quando comparados ao momento basal. Contudo, não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os tratamentos empregados (Tabela 7).

#### **5.3.3 Pressão arterial sistólica**

No que diz respeito aos valores da pressão arterial sistólica, não foi verificada diferença significativa entre os grupos e momentos estudados ( $p > 0,05$ ), portanto não houve efeito de tempo ou tratamento (Tabela 7).

#### **5.3.4 Pressão arterial diastólica**

Os valores da pressão arterial diastólica nos diferentes grupos estudados e nos diferentes momentos avaliados não diferiram entre si ( $p > 0,05$ ), portanto não houve efeito de tempo ou tratamento (Tabela 7).

### 5.3.5 Pressão arterial média

Os valores da pressão arterial média nos diferentes grupos estudados e nos diferentes momentos avaliados não diferiram entre si ( $p>0,05$ ), não sendo observado, por conseguinte, efeito de tempo ou tratamento (Tabela 7)

Tabela 7- Frequência cardíaca - batimentos por minuto (FC-bpm), frequência respiratória - movimentos por minuto (FR-mpm), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) dos animais nos diferentes grupos e momentos de avaliação do tratamento analgésico (média  $\pm$ desvio padrão) - FMVZ-USP - 2008

<b>Grupo</b>	<b>MBL</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M24</b>
<b>FC (bpm)</b>							
Tra	142 $\pm$ 18	108 $\pm$ 21 <sup>a</sup>	106 $\pm$ 11 <sup>a</sup>	108 $\pm$ 22 <sup>a</sup>	98 $\pm$ 15 <sup>a</sup>	105 $\pm$ 24 <sup>a</sup>	138 $\pm$ 15
Co	129 $\pm$ 23	121 $\pm$ 23	112 $\pm$ 20	119 $\pm$ 23	113 $\pm$ 25	111 $\pm$ 20	125 $\pm$ 15
Ce	40 $\pm$ 15	125 $\pm$ 26	112 $\pm$ 17	120 $\pm$ 17	116 $\pm$ 22	117 $\pm$ 19	132 $\pm$ 16
TraCe	136 $\pm$ 20	119 $\pm$ 24	1131 $\pm$ 16	118 $\pm$ 17	123 $\pm$ 19	120 $\pm$ 23	125 $\pm$ 22
CoCe	134 $\pm$ 28	136 $\pm$ 29	128 $\pm$ 23	118 $\pm$ 20	114 $\pm$ 15	107 $\pm$ 21	132 $\pm$ 27
<b>FR (mpm)</b>							
Tra	94 $\pm$ 44	23 $\pm$ 8 <sup>a</sup>	25 $\pm$ 10 <sup>a</sup>	26 $\pm$ 9 <sup>a</sup>	21 $\pm$ 7 <sup>a</sup>	25 $\pm$ 9 <sup>a</sup>	86 $\pm$ 38
Co	63 $\pm$ 40	23 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	21 $\pm$ 11 <sup>a</sup>	22 $\pm$ 11 <sup>a</sup>	26 $\pm$ 8	28 $\pm$ 9	53 $\pm$ 43
Ce	84 $\pm$ 43	36 $\pm$ 41 <sup>a</sup>	30 $\pm$ 22 <sup>a</sup>	27 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	23 $\pm$ 10 <sup>a</sup>	33 $\pm$ 26 <sup>a</sup>	92 $\pm$ 54
TraCe	73 $\pm$ 47	22 $\pm$ 13 <sup>a</sup>	28 $\pm$ 12	46 $\pm$ 42	40 $\pm$ 33	41 $\pm$ 35	68 $\pm$ 40
CoCe	54 $\pm$ 41	26 $\pm$ 12	27 $\pm$ 12	42 $\pm$ 37	32 $\pm$ 12	27 $\pm$ 6	88 $\pm$ 53
<b>PAS (mmHg)</b>							
Tra	142 $\pm$ 7	134 $\pm$ 16	121 $\pm$ 24	141 $\pm$ 24	133 $\pm$ 19	142 $\pm$ 16	139 $\pm$ 11
Co	141 $\pm$ 13	136 $\pm$ 20	134 $\pm$ 24	128 $\pm$ 27	136 $\pm$ 14	135 $\pm$ 24	132 $\pm$ 13
Ce	143 $\pm$ 15	122 $\pm$ 20	133 $\pm$ 23	130 $\pm$ 14	136 $\pm$ 13	135 $\pm$ 16	137 $\pm$ 20
TraCe	148 $\pm$ 14	135 $\pm$ 31	151 $\pm$ 17	140 $\pm$ 17	144 $\pm$ 28	129 $\pm$ 22	143 $\pm$ 26

continua

conclusão

Tabela 7- Frequência cardíaca - batimentos por minuto (FC-bpm), frequência respiratória - movimentos por minuto (FR-mpm), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) dos animais nos diferentes grupos e momentos de avaliação do tratamento analgésico (média  $\pm$ desvio padrão) - FMVZ-USP - 2008

CoCe	150 $\pm$ 10	136 $\pm$ 11	130 $\pm$ 16	140 $\pm$ 16	137 $\pm$ 12	141 $\pm$ 14	157 $\pm$ 8
<b>PAD (mmHg)</b>							
Tra	86 $\pm$ 11	77 $\pm$ 14	77 $\pm$ 17	79 $\pm$ 21	87 $\pm$ 13	89 $\pm$ 13	85 $\pm$ 23
Co	88 $\pm$ 11	91 $\pm$ 8	89 $\pm$ 20	84 $\pm$ 16	81 $\pm$ 15	92 $\pm$ 14	85 $\pm$ 22
Ce	88 $\pm$ 12	88 $\pm$ 14	82 $\pm$ 20	87 $\pm$ 19	93 $\pm$ 16	84 $\pm$ 11	83 $\pm$ 16
TraCe	91 $\pm$ 14	89 $\pm$ 15	97 $\pm$ 22	96 $\pm$ 21	91 $\pm$ 19	88 $\pm$ 27	95 $\pm$ 14
CoCe	86 $\pm$ 10	90 $\pm$ 17	85 $\pm$ 18	87 $\pm$ 21	82 $\pm$ 15	85 $\pm$ 19	86 $\pm$ 36
<b>PAM(mmHg)</b>							
Tra	83 $\pm$ 11	99 $\pm$ 14	93 $\pm$ 21	105 $\pm$ 18	108 $\pm$ 13	111 $\pm$ 15	106 $\pm$ 16
Co	107 $\pm$ 11	108 $\pm$ 14	105 $\pm$ 18	106 $\pm$ 17	103 $\pm$ 16	101 $\pm$ 14	97 $\pm$ 14
Ce	108 $\pm$ 10	101 $\pm$ 15	101 $\pm$ 20	102 $\pm$ 13	110 $\pm$ 13	99 $\pm$ 11	98 $\pm$ 16
TraCe	105 $\pm$ 17	106 $\pm$ 20	109 $\pm$ 24	112 $\pm$ 21	100 $\pm$ 14	103 $\pm$ 25	109 $\pm$ 26
CoCe	107 $\pm$ 10	105 $\pm$ 13	97 $\pm$ 10	110 $\pm$ 20	108 $\pm$ 8	109 $\pm$ 16	103 $\pm$ 22

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno  
 M0: momento basal; M1: 1h após o início da analgesia; M2: 2h após o início da analgesia; M3: 3h após o início da analgesia; M4: 4h após o início da analgesia; M5: 5h após o início da analgesia; M24: 24h após o início da analgesia. <sup>a</sup>p<0,05 diferente de MBL

## 5.4 Glicose, cortisol e interleucina-6

### 5.4.1 Glicose

Os valores de glicose sanguínea não diferiram, estatisticamente, entre os diferentes tratamentos ( $p>0,05$ ). Contudo, pôde-se observar diferença significativa ( $p<0,05$ ) entre

os valores de glicose nos diferentes momentos avaliados em relação ao momento basal dentro dos grupos Tra (M5), Co (M1 e M3), Ce (M5) e TraCe (M1), conforme Figura 9.

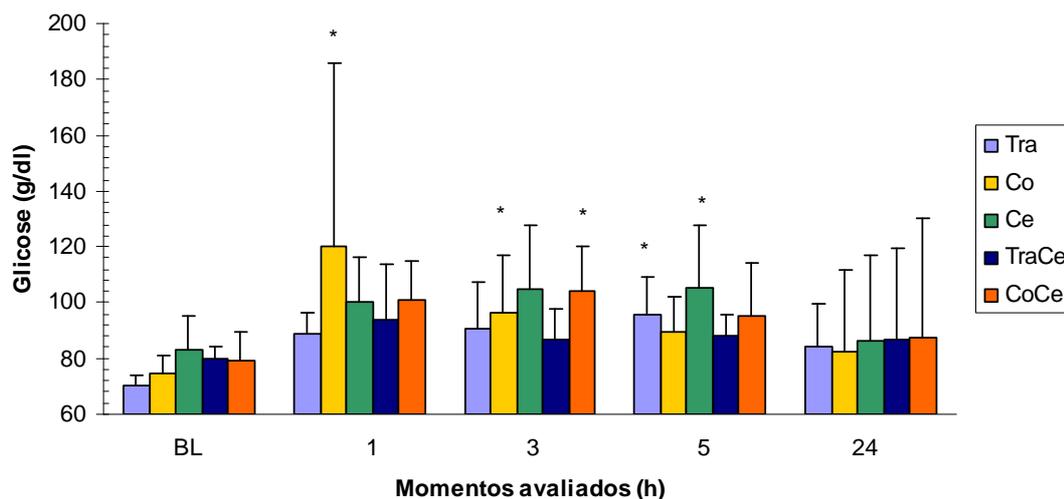


Figura 9 – Valores sanguíneos de glicose (g/dl), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes momentos e grupos de tratamento analgésico – FMVZ- USP - 2008

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

\* Difere de forma significativa do momento BL (basal) ( $p < 0.05$ ).

#### 5.4.2 Cortisol

Em relação aos valores plasmáticos de cortisol não houve diferença significativa nos diferentes momentos e grupos avaliados ( $p > 0,05$ ) (Figura 10).

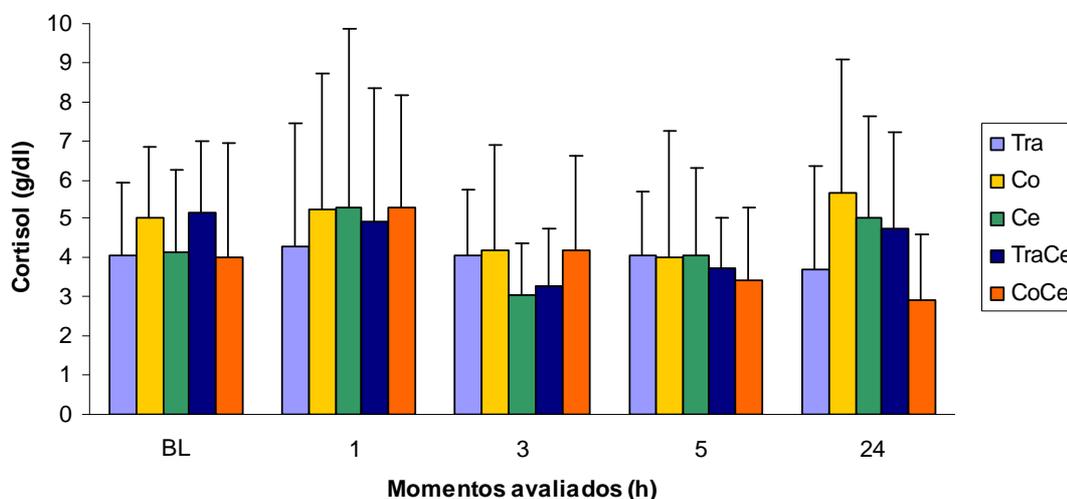


Figura 10 – Valores séricos de cortisol ( $\mu\text{g/ml}$ ), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes momentos e grupo de tratamento analgésico – FMVZ/USP – 2008

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

### 5.4.3 Interleucina-6

Ao se analisar os valores das dosagens séricas de interleucina 6 nos diferentes grupos e nos diferentes momentos (pré e pós-operatórios), não se observou diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ), não sendo observados, portanto, efeitos de tratamento ou de tempo (Figura 11)

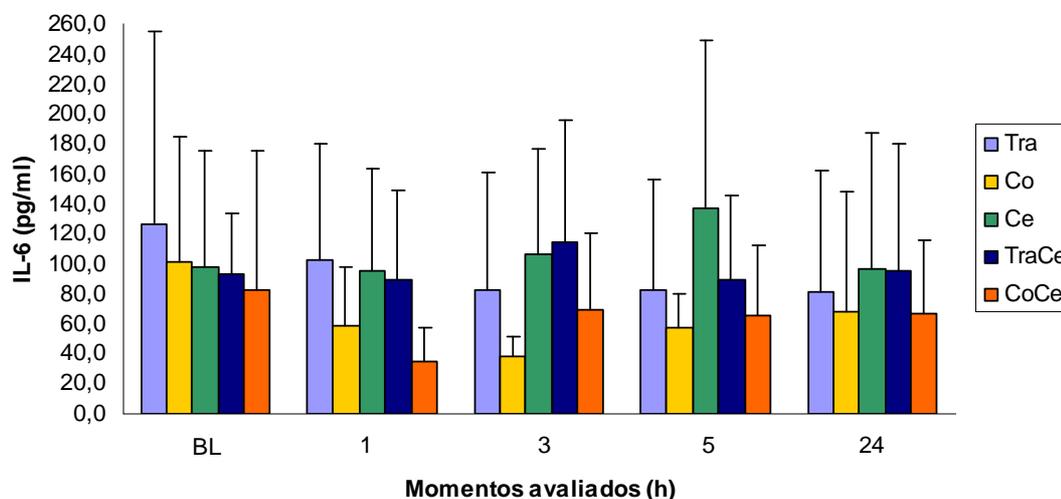


Figura 11 – Valores séricos de Interleucina 6 (pg/dL), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes momentos e grupos de tratamento analgésico – FMVZ/USP - 2008

Tra: tramadol ; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

## 5.5 Avaliação da analgesia

### 5.5.1 Escala numérica visual (ENV)

Com relação às avaliações de dor com o emprego da ENV, foram observados efeito de tempo, mas não de tratamento entre os diferentes grupos estudados nas primeiras 24 horas ( $p > 0,05$ ). Analisou-se os momentos em todos os grupos de tratamento e foi observado aumento nos escores de dor em M1. Observou-se aumento no escore de dor significativo no momento M2 do grupo Tra com relação ao momento M0, e aos momentos M1, M2, M3, M4 e M5 com relação do momento M120 do grupo Co ( $p < 0,05$ ). A média do escore não foi maior que 2,7 (Figura 12).

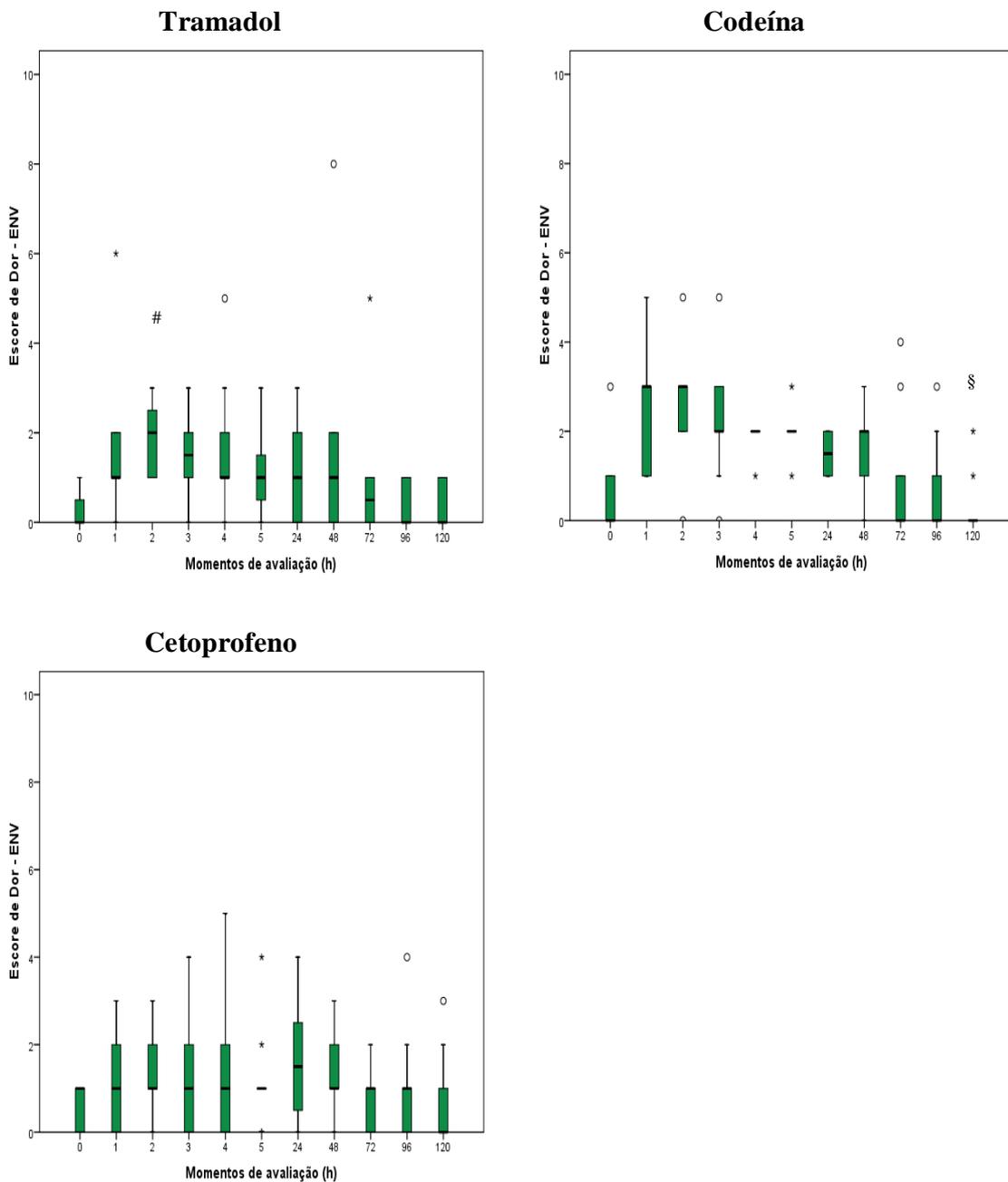


Figura 12 – Escore de dor obtido pela ENV durante o período pós-operatório imediato e tardio em cada tratamento analgésico – FMVZ – USP- 2008  
 #Difere do momento basal (p<0,05); § Difere de M1 a M5 (p<0,05) continua

conclusão

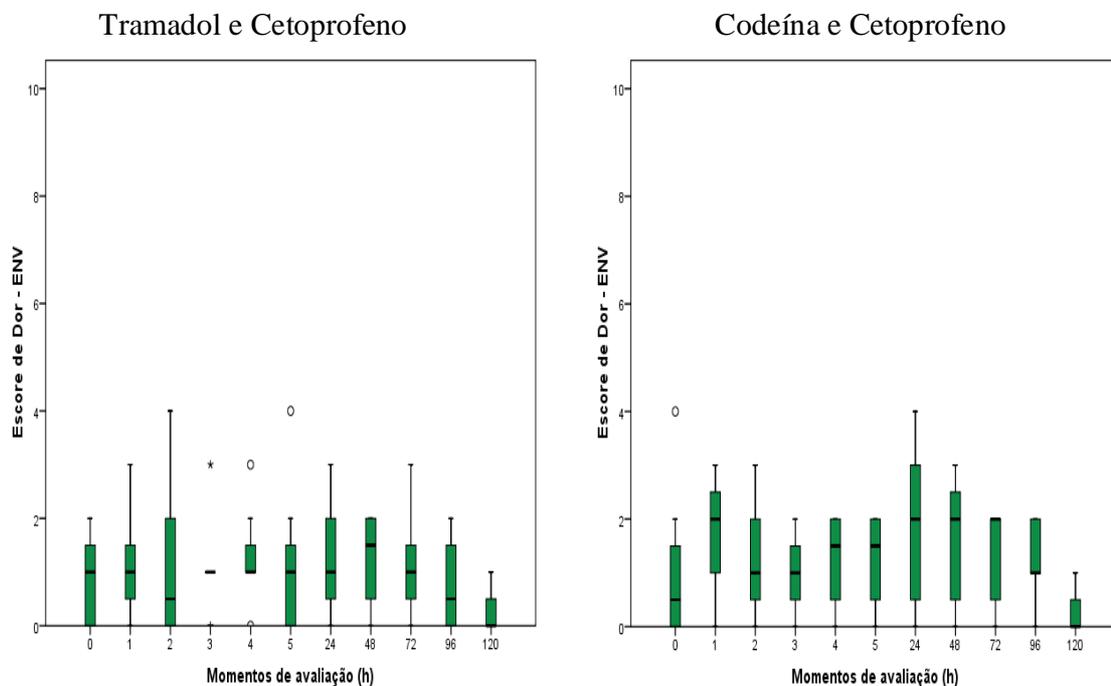


Figura 12 – Escore de dor obtido pela ENV durante o período pós-operatório imediato e tardio em cada tratamento analgésico – FMVZ – USP- 2008  
#Difere do momento basal ( $p < 0,05$ ); § Difere M1 a M5 de M120

### 5.5.2 Escala de análise descritiva

Utilizando-se a EAD modificação de Lascelles et al. (1994) não se observou diferença estatística significativa entre os momentos avaliados, bem como entre os diferentes tratamentos empregados ( $p > 0,05$ ). A média de intensidade de dor avaliada pela EAD não foi maior que 1,1 (Figura 13).

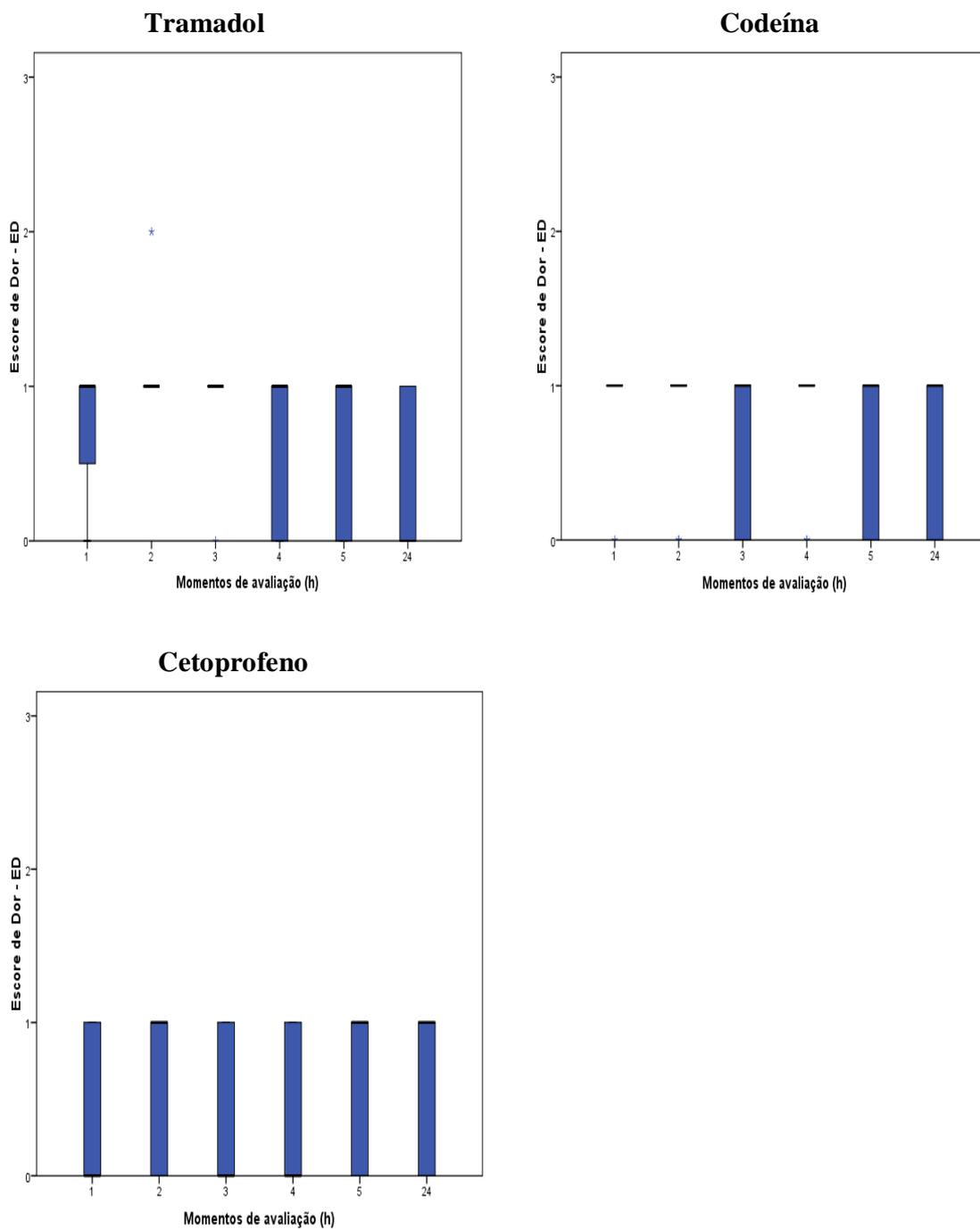


Figura 13 – Escore de dor pela EAD obtida no período pós-operatório imediato (M1 a M24) em cada tratamento analgésico – FMVZ – USP – 2008

continua

conclusão

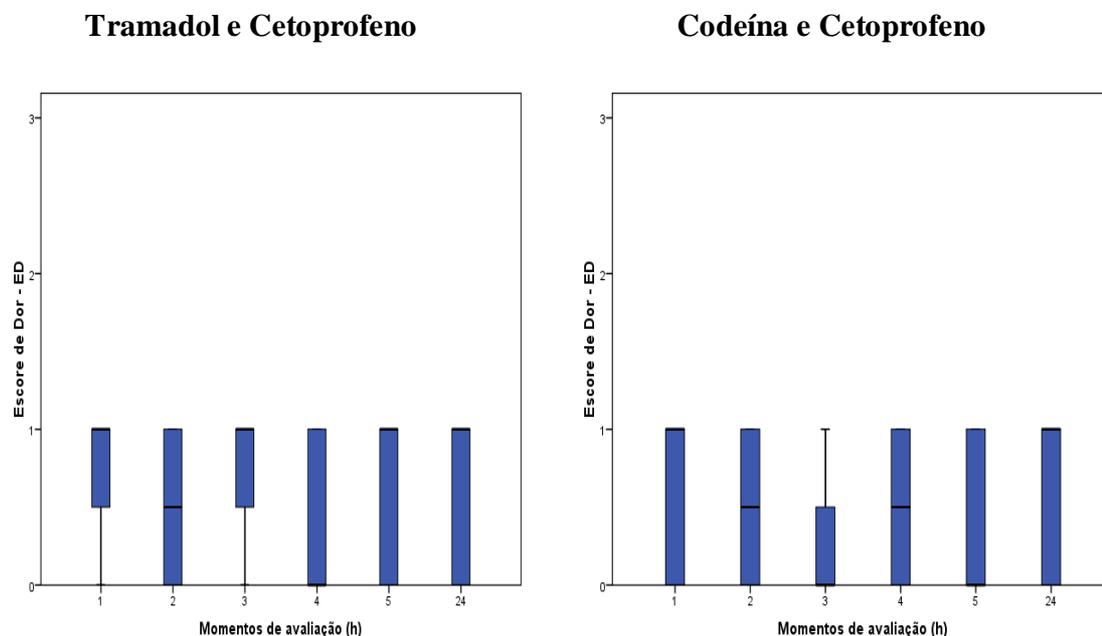


Figura 13 – Escore de dor pela EAD obtida no período pós-operatório imediato (M1 a M24) em cada tratamento analgésico – FMVZ – USP – 2008

### 5.5.3 Questionário descritivo

O valor diário obtido com o emprego do questionário descritivo para avaliação da dor por meio do comportamento do animal demonstrou diferença estatística entre os grupos tratados isoladamente com tramadol e cetoprofeno no momento M96 ( $p < 0,05$ ), sendo que o grupo Tra apresentou menor média do questionário ( $09 \pm 1,8$ ) e o grupo Ce ( $5,3 \pm 3,7$ ), contudo não se observou diferenças entre os momentos avaliados de um mesmo grupo, conforme figura 14. Observamos que com relação aos itens avaliados no questionário os animais apresentavam adequado controle da dor, manifestando algum

desconforto doloroso somente quando da manipulação da ferida cirúrgica, quando então alguns vocalizavam. Realizamos também a correlação do questionário envolvendo todos os grupos com os escores da ENV, contudo houve baixa correlação entre eles, ou seja,  $R^2 = 0,5241$  evidenciada na figura 15. A correlação do questionário e ENV de cada grupo de tratamento também foi realizada, demonstrando que o grupo tramadol foi o grupo que obteve correlação mais próxima a 1, sendo igual a  $R^2 = 0,7875$ . O grupo tratado com Co obteve valor de  $R^2 = 0,3811$ ,  $Ce = 0,4504$ ,  $TraCe = 0,6384$  e  $CoCe = 0,4891$ . Os dados da avaliação da correlação entre o escore da ENV e o total de pontos do questionário de correlação obtidos diariamente não foram significativos ( $p > 0,05$ ).

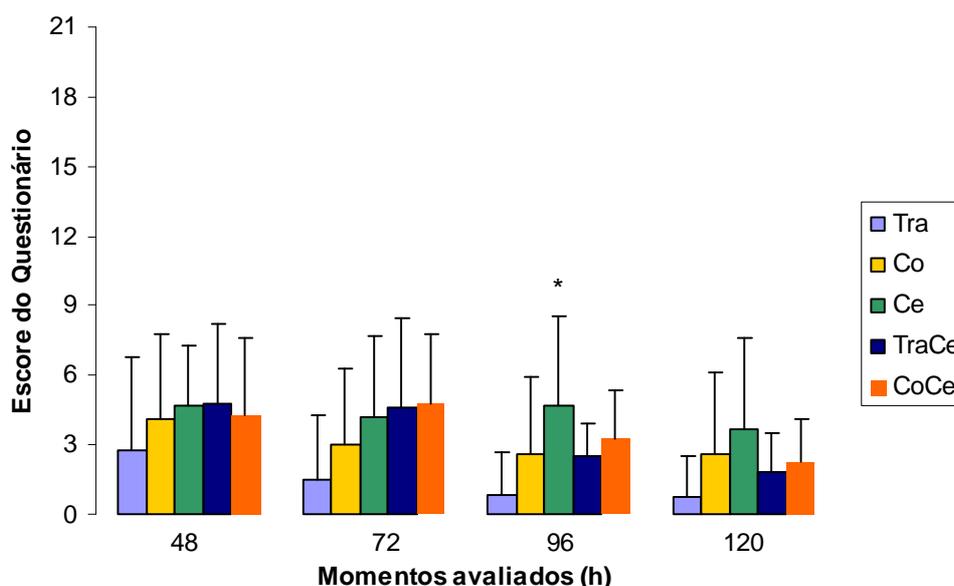


Figura 14 - Valores dos escores do questionário descritivo obtidos no período pós-operatório tardio nos diferentes grupos de tratamento analgésico – FMVZ/USP – 2008

\*Difere do grupo Tra ( $p < 0,05$ )

Tra: tramadol ; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

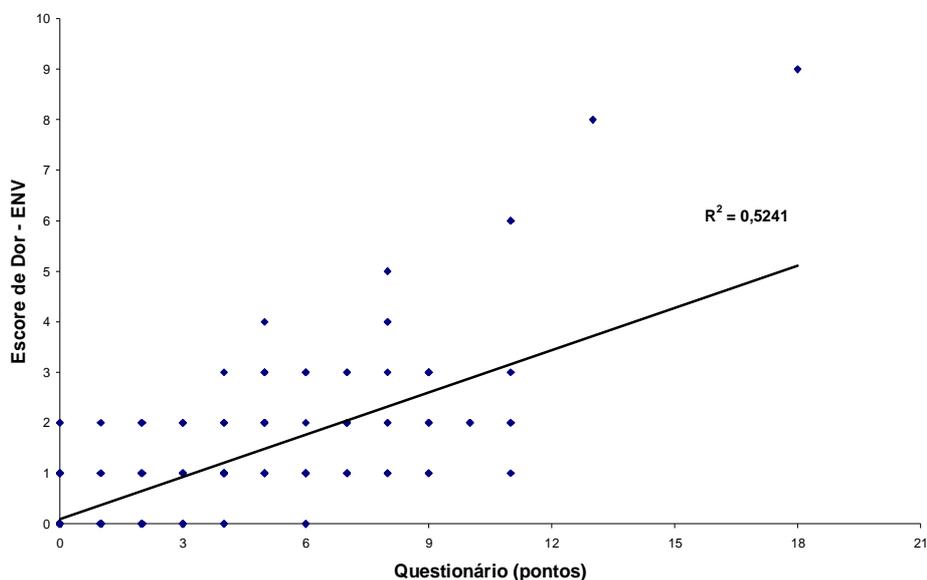


Figura 15 – Panorama geral da correlação do escore de dor obtido pela ENV e total de pontos do questionário utilizado no pós-operatório tardio nos diferentes grupos de tratamento analgésico – FMVZ/USP – 2008  
 Tra: tramadol ; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

#### 5.5.4 Sedação

No que diz respeito aos escores de sedação, observou-se diminuição significativa entre os valores nos diferentes momentos avaliados com relação ao momento M1 nos grupos Ce (M24) com  $p < 0,01$ , grupo TraCe (M5 e M24) com  $p < 0,001$  e, finalmente, grupo CoCe (M4, M5 e M24) com  $p < 0,001$  (Figura 16). Os valores do escore de sedação não diferiram entre os diferentes grupos de tratamento ( $p > 0,05$ ).

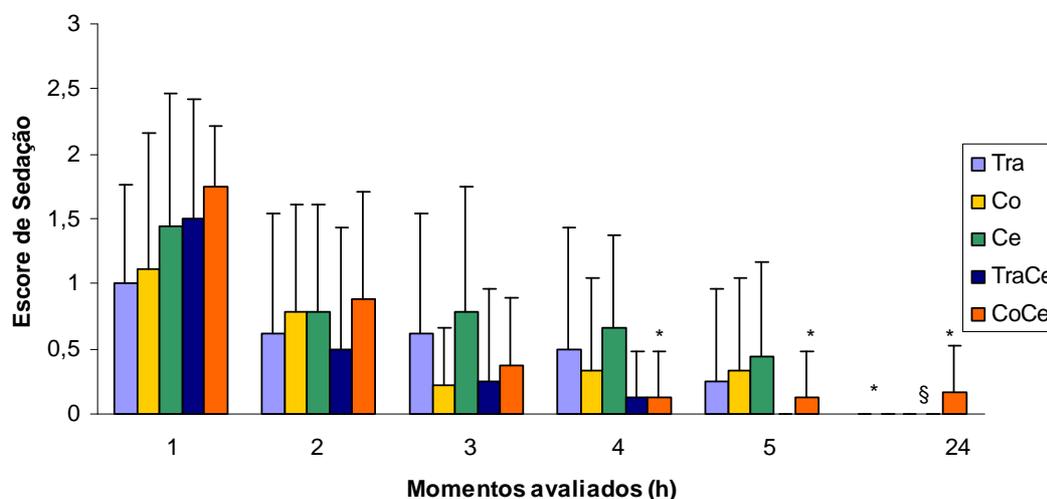


Figura 16 – Escore de sedação obtido durante o período de avaliação nos diferentes momentos e grupos de tratamento analgésico – FMVZ/USP – 2008

\* Difere de forma significativa do momento M1 ( $p < 0,001$ )

§ Difere de forma significativa do momento M1 ( $p < 0,01$ )

Tra: tramadol, Co: codeína, Ce: cetoprofeno, TraCe: tramadol + cetoprofeno, CoCe: codeína + cetoprofeno

## 5.6 Administração de resgate analgésico

Não foram verificadas diferenças estatísticas com relação ao resgate analgésico de dipirona e morfina nos grupos e momentos avaliados quando o escore de dor pela ENV foi  $\geq 4$  ( $p > 0,05$ ). Foram administradas 18 doses de dipirona e 1 dose de morfina. No período denominado pós-operatório imediato foram necessárias 14 suplementações da analgesia nas primeiras 24 horas após o início da analgesia, sendo 2 do grupo Tra, TraCe e CoCe, 3 do grupo Co e 5 no grupo Ce (Tabela 8). No grupo Ce houve necessidade de 2 suplementações analgésicas em um mesmo animal, através do emprego de dipirona no M4 e morfina no M5, pois não houve diminuição satisfatória do escore da ENV uma hora após a administração da dipirona. No período de tratamento da dor no pós-

operatório tardio foi necessário o emprego de 1 dose de dipirona no grupo Tra no momento 48 horas, 2 no grupo Co no momento 48 e 96 horas e 3 no grupo Ce no momento 48 e 96 horas do tratamento, totalizando 16 animais que necessitaram de resgate analgésico (Tabela 8).

Tabela 8 – Número de resgate analgésico administrado nos diferentes momentos e grupos de tratamento analgésico – FMVZ/USP - 2008

Tratamento	Momentos (h)										TOTAL	
	M1	M2	M3	M4	M5	M24	M48	M72	M96	M120	Resgate	%
Tra	1			1			1				3	15,79
Co	1	1	1				1		1		5	26,31
Ce			1	2	1	1	1		1		7	36,84
TraCe		1			1						2	10,53
CoCe						2					2	10,53
TOTAL	2	2	2	3	2	3	3		2		19	

NOTA: Um cão do grupo Ce recebeu resgate analgésico 3 vezes: 1 dose de dipirona realizada no M4 e M96 e 1 dose de morfina realizada no M5. Um cão do grupo Co recebeu resgate analgésico 2 vezes: 1 dose de dipirona no M1 e M72.

Tra:tramadol; Co: codeína, Ce: cetoprofeno, TraCe: tramadol + cetoprofeno, CoCe: codeína + cetoprofeno

### 5.7 Ingestão de alimento

Observamos que 18 animais alimentaram-se com apetite normal e os outros 24 animais alimentaram de forma caprichosa ou nada comeram mesmo com a ajuda do proprietário. Os animais que mais se alimentaram pertenciam ao grupo tratado somente com tramadol (62,5%) ou associado ao cetoprofeno (62,5%). Salientamos que no grupo CoCe ocorreu o menor número de animais que comeram, ou seja, 2 animais (25%). Os animais que comeram pouco ou nenhum alimento pertenciam aos grupos Co, Ce e

CoCe tiveram pouca ou nenhuma ingestão de alimento, correspondendo 66,7, 66,7 e 75%, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas nos momentos e entre grupos estudados ( $p>0,05$ ) (Tabela 9).

Tabela 9 – Número de cães (absoluto e porcentagem) que ingeriram alimento durante o período de 5 a 12 horas após o procedimento cirúrgico – FMVZ/USP - 2008

Tratamento	Ingestão de alimento		TOTAL
	Sim (%)	Não ou diminuído (%)	
Tra	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8
Co	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9
Ce	3 (33,3%)	6 (66,6%)	9
TraCe	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8
CoCe	2 (25%)	6 (75%)	8
<b>TOTAL</b>	18	24	42

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

### 5.8 Efeitos adversos

Não houve episódios de vômito e/ou diarreia em nenhum dos animais avaliados durante as primeiras 24 horas de observação. No período do pós-operatório tardio, observou-se ausência de vômito no grupo Tra. No grupo Co (M48 e M120) e CoCe (M48 e M72) ocorreram dois vômitos em animais diferentes. No grupo Ce somente um animal apresentou vômito em M48. No grupo TraCe um animal apresentou vômito em M72. Não foi observada diferença estatística entre os grupos de tratamento ( $p>0,05$ ) (Tabela 10).

Tabela 10 – Ocorrência de vômito durante o período pós-operatório tardio nos diferentes grupos de tratamento analgésico – FMVZ – USP - 2008

<b>Tratamento</b>	<b>M48</b>	<b>M72</b>	<b>M96</b>	<b>M120</b>	<b>TOTAL</b>
Tra	-	-	-	-	0
Co	1	-	-	1	2
Ce	1	-	-	-	1
TraCe	-	1	-	-	1
CoCe	1	1	-	-	2
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>6</b>

Tra: tramadol; Co: codeína; Ce: cetoprofeno; TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno

## **DISCUSSÃO**

## 6 DISCUSSÃO

O tratamento da dor pós-operatória é importante não somente por razões humanitárias, mas também por prevenir a ocorrência de efeitos deletérios a diversas funções do organismo, tais como ao sistema metabólico, neuroendócrino e imunológico decorrentes da dor (Kehlet e Holte, 2001; Shavit et al., 2006).

O presente estudo demonstrou que o tramadol, codeína e cetoprofeno e as associações tramadol-cetoprofeno e codeína-cetoprofeno promoveram controle da dor no pós-operatório de boa qualidade na maioria dos cães submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia.

As neoplasias de cavidade oral em cães e gatos têm alta incidência, ocupando o 4º local de frequência quando comparado a outras neoplasias, representando 6 e 3%, respectivamente (White, 2003). Melanoma, fibrosarcoma e carcinoma de células escamosas são as mais frequentes neoplasias identificadas (Berg, 1998). A avaliação da dor em procedimentos de ressecção cirúrgica de neoplasias na região de cabeça demonstrou que as localizadas na cavidade oral promoveram variáveis intensidades de dor (Terrel et al. 1999), sendo a maxilectomia e mandibulectomia bons modelos para investigação de analgesia pós-operatória decorrente de procedimentos cirúrgicos ortopédicos bucais.

A literatura veterinária relata o emprego de fármacos analgésicos para o controle da dor pós-operatória em diversos procedimentos bucais em cães (Wallace et al., 1992; Felizzola et al., 2002; Lantz, 2003; Carpenter e Marretta, 2007), contudo, até o presente

momento são escassos os estudos controlados, principalmente relacionados à maxilectomia e mandibulectomia.

A análise do sexo dos cães selecionados não demonstrou diferença significativa entre os grupos estudados, contudo observou-se que houve maior incidência de neoplasia bucal em machos do que nas fêmeas. Encontrou-se diferença significativa relativa à idade entre os grupos, possivelmente devido à extensa faixa etária dos cães acometidos por esse tipo de neoplasia. As características descritas para sexo e idade são similares às encontradas por Felizzola et al. (2002), que verificou maior incidência de neoplasias orais em cães machos e em cães idosos. Quanto à avaliação do tempo cirúrgico e de extubação, não foram observados diferenças importantes.

As raças mais incluídas no estudo foram a SRD, seguidas do Cocker Spaniel e Poodle, possivelmente devido à faixa financeira dos proprietários dos cães atendidos no Hovet da FMVZ da USP e à popularização das raças citadas. Também devido à grande incidência de cães SRD no estudo, não foi possível a formação de um grupo composto por um determinado padrão racial corroborando com autores que empregaram cães de diversas raças em seus estudos sobre a dor (Grisneaux et al., 1999; Slingsby e Waterman-Pearson, 2001; Mastrocinque e Fantoni, 2003; Marucio et al., 2008).

Foram realizadas 19 maxilectomias e 23 mandibulectomias pela ocorrência de neoplasias de várias origens comprometendo estruturas ósseas e tecidos moles adjacentes. Houve variação do tamanho da retirada do fragmento ósseo comprometido, promovendo diferente grau de dor, contudo observou-se que mesmo com as variações citadas, o tratamento propiciado pela administração dos analgésicos obteve resultados satisfatórios.

O momento e a via inicial de administração dos analgésicos, ou seja, 30 minutos antes do fim da cirurgia e administração subcutânea foram adequados, o que pôde ser verificado pela ausência de elevações das médias dos parâmetros de FC, FR e PA (PAS, PAD, PAM) na primeira hora após a administração dos fármacos analgésicos quando comparado com os valores basais.

A administração dos fármacos por via subcutânea promove vantagens quando comparada às vias intravenosa e intramuscular, principalmente quando da administração de opióides, pois a via IV pode promover maior depressão cardiorrespiratória, enquanto que a alteração na distribuição do fármaco por via IM pode comprometer a absorção e assim a eficácia analgésica. A literatura relata que os opióides como o tramadol são indicados também para uso subcutâneo, proporcionando adequado alívio da dor (Grond e Sablostzki, 2004). O tramadol tem sido utilizado inclusive na forma de infusão contínua por via subcutânea para controle da dor em pacientes com câncer (Negro et al., 2007)

A inclusão do grupo placebo não foi realizado neste estudo corroborando com Pibarot et al. (1997) sobre a dificuldade ética em justificar a sua inclusão no estudo de dor. Contudo, há controvérsia na literatura sobre esse assunto, pois pesquisadores afirmam que a validação de um sistema de escores de dor só se dá quando os resultados de cães sem sinal de dor são comparados com aqueles que não receberam tratamento analgésico (Grisneaux et al., 1999).

Com relação aos valores de FC e FR, observaram-se períodos com diminuição das médias, contudo essas variações foram discretas e com valores dentro da normalidade fisiológica para o cão (Muir e Hubbell, 1995), demonstrando segurança no uso de

opióides para o controle da dor pós-operatória com relação aos seus efeitos sobre o sistema cardiorrespiratório (Smith et al., 1999). Salientamos que no momento basal os animais eram recepcionados e, embora grande parte fosse mantida com os seus proprietários mesmo após a administração da MPA, a maior parte deles apresentou grande grau de estresse determinando aumento da FC e FR. A mesma condição ocorreu 24 horas após a cirurgia, quando os animais retornavam ao hospital para reavaliação clínica. Tais achados clínicos também foram relatados por Conzemus et al. (1997) e Mathews (2000) que verificaram que essas variáveis fisiológicas podem ser alteradas por medo e estresse. Assim sendo, o comportamento observado da FR e FC nos momentos mencionados foram os esperados.

Muito embora as alterações fisiológicas contribuam para a avaliação da resposta à dor, isoladamente não são bons parâmetros, pois podem sofrer influência de alterações do ambiente ou ainda ação de fármacos anestésicos (Mathews, 2000), sendo necessária a associação de outros critérios para melhor avaliação do tratamento analgésico.

Alterações neuroendócrinas como a mensuração de cortisol sérico têm sido relacionadas à dor em cães (Breslow et al., 1993, Grisneaux, et al., 1999; Mastrocinque e Fantoni, 2003), embora Bergmann et al. (2007) tenham verificado que alterações nos níveis de cortisol também podem ser decorrentes de fatores não relacionados com o procedimento cirúrgico, como por exemplo decorrentes do ambiente aos quais os animais foram submetidos. Em nosso estudo ocorreram variações individuais de 0,8 a 12,70  $\mu\text{g/dl}$  de cortisol, excedendo valores esperados para a normalidade em cães, os quais variam entre 0,5-6  $\mu\text{g/dl}$  pelo método de radioimunoensaio (Feldman e Nelson, 2004). Contudo, não houve diferenças significativas nos diferentes momentos e grupos

estudados, sugerindo eficácia dos tratamentos analgésicos instituídos. Individualmente, os aumentos nos níveis de cortisol ocorreram principalmente na primeira hora de observação, podendo estar relacionados à dor e aos fármacos anestésicos. O grupo que recebeu somente codeína apresentou maior incidência de valores individuais da dosagem de cortisol acima dos níveis normais, contudo não estavam relacionados ao aumento dos parâmetros fisiológicos e do escore de dor pela ENV, sugerindo que possa haver outros fatores que interferiram no mecanismo de liberação do cortisol.

A determinação dos níveis de glicose também pode ser utilizada para reconhecimento da dor em pequenos animais (Fantoni e Mastrocinque, 2003), estando relacionada ao aumento dos níveis de cortisol, desencadeando aumento da atividade da via gliconeogênese hepática e a ocorrência da hiperglicemia (Lamont et al., 2000). A mensuração da glicemia permite identificar momentos de maior estresse fisiológico que, aliado aos níveis de cortisol sérico, facilita o estudo da eficácia dos fármacos analgésicos. Aumentos significantes de glicose foram verificados durante o momento de 1 a 5 horas após a administração do tratamento analgésico. O aumento dos níveis de glicose ocorreu também até o momento 24 horas quando comparado aos níveis do momento basal, contudo na maioria das vezes permaneceram dentro dos valores normais para a espécie, sugerindo que como não houve grande aumento dos níveis de cortisol também não houve grande elevação nos níveis de glicemia corroborando com estudos que verificaram que o aumento dos níveis de glicemia acompanha o aumento nos níveis de cortisol (Breazile, 1987; Lamont et al., 2000).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que também tem ação sobre a atividade imunológica, neoplásica, gênese e funcionalidade dos osteoclastos (Zhou et al., 1993;

Benoliel et al., 2007; Jean-Baptiste, 2007; Omoigui, 2007). A IL-6 é um marcador sensível de lesão tecidual e sua magnitude está diretamente relacionada ao trauma cirúrgico (Biffi et al. 1996; Bellón et al., 1997). No presente estudo verificaram-se resultados conflitantes com relação a IL-6 e neoplasia, possivelmente devido a diferentes métodos de mensuração, características populacionais e condição patológica. Estudo realizado em paciente humano com carcinoma de células escamosas em região de cavidade oral e orofaríngea tiveram média sérica de IL-6 igual a 87pg/ml (St John et al., 2004). Infelizmente, poucos estudos relataram valores considerados fisiológicos para a IL-6 em cães, especialmente quando acometidos de doenças oncológicas. Em estudo que comparou cães saudáveis e cães naturalmente infectados por Leishmaniose visceral demonstrou níveis séricos médios de  $7,4 \pm 3,8$ pg/ml e  $16,2 \pm 6,6$ pg/ml, respectivamente, obtidos por meio da utilização de kit humano para detecção da IL-6 (Lima et al., 2007). Em nossa investigação utilizamos kit específico para a espécie canina para determinação da IL-6 e altos valores foram obtidos no momento basal, corroborando com o conceito geral que de a interleucina é fortemente associada com a inflamação e dor (Omoigui, 2006), contudo a ausência de valores extremamente altos neste momento pode ser decorrente de estresse físico ou psicológico (Zhou et al., 1993). Este achado é bastante interessante no sentido de poder identificar na população doenças que culminem em processo inflamatório. Também podemos especular que o estímulo cirúrgico e a inflamação decorrente do mesmo contribuem para a elevação dos níveis de IL-6 no período pós-operatório, contudo em nosso estudo esse aumento não foi marcante possivelmente devido à ação dos fármacos analgésicos sobre a modulação na transmissão neuronal e/ou redução dos mediadores inflamatórios.

Devemos também considerar que quando há uma injúria tecidual verifica-se maior expressão nos níveis de IL-6 local do que nos níveis sanguíneos (Carvalho et al., 2008) e a própria anestesia geral e o uso de opióide podem estar envolvidos na diminuição da resposta das citocinas e na inibição da resposta imune (Moeniralam et al., 1998; Sacerdote et al., 2000; Fuentes et al., 2006; Carvalho et al., 2008).

Segundo Lin et al. (2000), os níveis de IL-6 podem ser detectados a partir de 60 minutos após a lesão tecidual com pico entre 4 e 6 horas, podendo persistir por até 10 dias. No presente estudo a partir da primeira hora de observação já se identificou alterações nos níveis de IL-6, sendo que o grupo tratado com cetoprofeno teve maior aumento durante todo o período de observação com pico sérico em M5, retornando a valores próximos aos basais 24 horas após a administração do tratamento analgésico. Ainda, verificou-se que não houve diferença na liberação de IL-6 com relação ao trauma cirúrgico, contrariando a literatura que demonstra que a intensidade da injúria tecidual está geralmente relacionada ao aumento da expressão da liberação da IL-6. (Bellón et al., 1997; Biff et al., 1996; Lin et al., 2000). Assim o tipo de cirurgia não interferiu no aumento da liberação da IL-6.

Sabe-se que a prostaglandina pode ser o fator desencadeador da imunossupressão após o procedimento cirúrgico (Parker, 1986), por meio da inibição da prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e adenosina monofosfato cíclico (AMPc). A liberação da IL-6 pode estar relacionada com o aumento do AMPc (Zhang et al., 1988), sendo que os opióides podem exercer atenuação da liberação da IL-6 pela inibição da atividade da adenilciclase seguido pela redução do AMPc (Kavelaars et al., 1990). Essas observações podem explicar os resultados obtidos com os cães que receberam tramadol e codeína

isoladamente, pois houve diminuição da concentração de IL-6 durante as 24 horas após a cirurgia. Embora estudos tenham demonstrado aumento dos níveis de IL-6 após administração de opióides para controle da dor pós-operatória (Hazra et al., 1998; Kim et al., 2001) ou níveis inalterados em pacientes submetidos a lobectomia pulmonar e tratados com tramadol (Wang et al., 2005). Quando da comparação da associação opióide-AINEs, observou-se pequena diminuição dos níveis médios de IL-6 nos animais que receberam codeína-cetoprofeno, similar ao estudo realizado por Kim et al. (2001) quando comparou o comportamento da IL-6 sob emprego de cetorolaco associado a morfina após histerectomia na mulher.

Finalmente, não ha correlação direta das médias obtidas com a ENV e as médias dos níveis de IL-6, sugerindo que os analgésicos promoveram satisfatório controle da dor pós-operatória. Contudo, há necessidade de futuros estudos clínicos controlados, inclusive com análise de outras interleucinas pro-inflamatórias envolvidas na inflamação e dor, como a IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  e proteína C-reativa.

A dor é um processo multifatorial e não pode ser estudada por um único método de avaliação (Mathews, 2000; Slingsby e Waterman-Pearson, 2000).

Escalas de avaliação da analgesia são muito utilizadas para determinação do grau de dor e controle no tratamento analgésico, dentre elas a Escala Analógica Visual (EAV) bastante utilizada também na veterinária (Dobbins et al., 2002; Slingsby et al., 2006; Marucio et al., 2008). No estudo em tela, utilizou-se a ENV, empregada rotineiramente no hospital da FMVZ-USP, por ser de fácil uso para avaliação da dor e do tratamento analgésico, sendo também utilizada em estudos de dor na veterinária (Fowler et al., 2003; Morton et al., 2005; Bergmann et al., 2007; Quinn et al., 2007).

No presente estudo, a média do escore da ENV foi  $\leq 3$  para todos os grupos estudados. Demonstrou ser efetiva em determinar o grau de dor e a necessidade de resgate analgésico, sendo que todos os resgates analgésicos foram realizados baseados somente no escore da ENV quando este foi  $\geq 4$ . Curiosamente, a média do escore da ENV no momento basal foi  $\leq 1$ , ocorrendo escore individuais de 0 a 4, contrariando estudos na medicina e na veterinária que demonstraram a ocorrência de dor moderada a intensa nos pacientes com neoplasia bucal (Fox et al., 1997; Yonezu et al., 2007). Houve aumento do escore de dor após o procedimento cirúrgico em todos os grupos, conforme esperado em decorrência do estímulo cirúrgico. Por meio da ENV, observou-se que somente no M120 as médias estavam semelhantes ou menores que as médias basais, sugerindo que há necessidade de tratamento da dor nos procedimentos de maxilectomia e mandibulectomia por pelos menos 5 dias consecutivos. Os animais do grupo Ce tiveram médias do escore de dor pela ENV semelhantes às obtidas com os animais do grupo CoCe durante todos os momentos do estudo, sugerindo que possíveis alterações nas vias de metabolização e concentração da dose da codeína utilizada pudessem ter interferido na sua melhor ação analgésica. A mesma observação também poderia ser atribuída aos animais tratados somente com codeína, pois iniciaram diminuição do escore com relação aos outros grupos somente no M48. Os animais tratados com a associação tramadol e cetoprofeno tiveram maior incidência de menores médias pela ENV dos que os demais grupos, reforçando a eficácia dessa associação no tratamento da dor aguda, baseada na analgesia multimodal, na qual a associação de fármacos de diferentes ações, mas com um mesmo efeito no controle da dor, potencializam-se ao interagirem no organismo, promovendo um efeito terapêutico

superior, podendo reduzir a dose dos diferentes fármacos, diminuindo desta forma, os efeitos adversos que acompanham as altas doses. (Otero, 2005; Inoue et al., 2006; Rugyté e Kokki, 2007).

Nesse estudo a EAD não foi utilizada como referência para a suplementação analgésica, pois embora seja um instrumento muito empregado para avaliação da dor foi pouco sensível para determinação da necessidade de resgate analgésico, possivelmente pela pouca diferenciação entre as categorias que oferece (Bonafine, 2005). Contudo, as informações oferecidas por meio da EAD demonstraram que a maioria dos animais tiveram boa analgesia com média de escore 1.1, apresentando sinais leves de desconforto somente à palpação, similar aos resultados encontrados por Mastrocinque e Fantoni (2003) que utilizou a EAD para controle da dor pós-operatória empregando tramadol e morfina em ovariectomia em cães. Semelhança de padrão na variação das médias nos escores entre a ENV e EAD foi observada em M1 e M3. Contudo, de forma similar ao ocorrido na ENV os grupos Ce e CoCe tiveram comportamento semelhante com relação à variação das médias de escore de dor, reforçando a observação feita com relação à metabolização e dose da codeína e que os tipos de escalas utilizadas forneceram resultados equivalentes até o período de 24 horas após o início da analgesia. Vale ressaltar que para os demais grupos o comportamento das escalas foi diferente.

O resgate analgésico ocorreu 19 vezes em 16 animais do estudo, sendo que a maior parte foi realizada nas primeiras 24 horas de observação, período onde há necessidade de maior atenção e tratamento adequado da dor decorrente do procedimento cirúrgico (Gozzani, 1997; Hellyer, 1999). A administração do resgate analgésico pode

promover efeito de mascaramento quando do estudo da eficácia de um tratamento analgésico, contudo podemos avaliar a avaliação da eficácia de um tratamento analgésico por meio do número de animais que receberam resgate analgésico em cada grupo de tratamento (Mathews, 2000; Fowler et al., 2003; Ong et al., 2005). A administração somente da dipirona foi suficiente para diminuir o escore de dor ao valor  $\leq 3$  na maioria dos cães que necessitaram de medicação resgate, demonstrando mais uma vez que a adoção da analgesia multimodal pode levar à potencialização pela interação dos fármacos gerando melhor efeito terapêutico. Embora não tenha ocorrido diferença estatística, clinicamente os cães do grupo Ce necessitaram de maior número de resgate analgésico quando comparado com os outros grupos (5 animais – 7 resgate), sendo que em um cão foi necessário também a administração de morfina para o adequado controle da dor pós-operatória, contrariando estudos que verificaram boa eficácia analgésica do cetoprofeno em procedimentos ortopédicos (Pibarot et al., 1997; Grisneaux et al., 1999) e abdominais (Slingsby e Waterman-Pearson, 1998; Mathews et al., 2001). Contudo, há também estudos que questionam a eficácia analgésica do cetoprofeno como quando é comparado a buprenorfina em procedimentos de oniectomia e ovariohisterectomia em gatos (Dobbins et al., 2002) ou quando comparado ao meloxicam em procedimento cirúrgico ortopédico em cães (Deneuche et al., 2004). Os grupos tratados com a associação opióide-AINE tiveram menor necessidade de resgate analgésico. Já os animais tratados somente com opióide codeína receberam mais suplementação analgésica do que os tratados com tramadol.

Assim, a dipirona demonstrou ser uma opção efetiva e segura de fármaco no resgate analgésico para adequado controle da dor em cães submetidos a maxilectomia ou

mandibulectomia, sugerindo que possa ser incluída no tratamento da dor pós-operatória, tendo em vista que 38,1% dos animais necessitaram da sua administração. A dipirona pode ser associada aos opióides e AINEs, não sendo necessária a adição de opióides fortes para o tratamento da dor. Estudos realizados na medicina demonstraram que a dipirona proporcionou efeitos similares ao do tramadol no controle da dor após histerectomia na mulher (Torres et al., 2001) ou sinergismo quando associadas (Montes et al., 2000). Recente estudo sobre o emprego da dipirona no controle da dor decorrente de ovariosalpingohistectomia em cães demonstrou eficácia analgésica nas doses de 25 e 35 mg/kg a cada 8 horas por via oral (Imagawa, 2006).

De forma geral, os animais não tiveram grau de sedação importante durante o período de tratamento, verificando-se que os maiores escores de sedação ocorreram na primeira hora de observação, podendo ser atribuído também aos efeitos residuais dos anestésicos (Forrest et al., 1990). O grupo CoCe demonstrou maior intensidade em M1 em oposição ao grupo Tra que demonstrou menor intensidade e ausência de sedação em M5. A partir de M2 houve diminuição da intensidade para todos os grupos, contudo em M24 ainda ocorreu pequeno grau de sedação no grupo CoCe, porém com média igual a 0,17. A diminuição em  $\frac{1}{4}$  da dose inicial da codeína em um dos animais promoveu analgesia sem sinais de sedação.

O retorno ao apetite e ingestão de alimento durante o período pós-operatório imediato ocorreu em 42,86% dos animais, sugerindo que os animais estavam submetidos a um adequado tratamento analgésico, principalmente por que a ingestão de alimento poderia envolver manipulação direta da ferida cirúrgica e que não ocorreram efeitos adversos como náusea e vômito. Cães do grupo Tra e TraCe foram os que mais se

alimentaram adequadamente, sozinhos ou com a ajuda dos seus proprietários, no período entre 5 e 12 horas após o término da cirurgia, possivelmente devido à ação mista do tramadol no mecanismo do receptor  $\mu$  (Stefan e Armin, 2004) e na inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina e os efeitos sobre o processo inflamatório (Bianchi et al., 1999).

Os efeitos adversos decorrentes da administração dos AINEs, como úlceras gástricas e intestinais e hemorragias podem ocorrer, promovendo vômito e diarreia (Johnson, 1991; Landoni, 2005, além de efeitos sobre o fígado, rins e sistema nervoso (Landoni, 2005) que estão relacionados principalmente à seletividade da COX-1. Esses efeitos adversos podem ocorrer principalmente em animais idosos. Embora a grande maioria dos animais participantes do estudo fossem considerados idosos, foi em um animal jovem de 4 anos de idade, pertencente ao grupo Ce, que desencadeou vômitos sucessíveis após 48 horas do início do tratamento analgésico, ocorrendo controle dos sinais clínicos após instituição de tratamento sintomático baseado em soroterapia de suporte, metoclopramida e ranitidina. Vômitos associados ao grupo Co também foram relatados em outros 2 animais, sendo que um deles ocorreu imediatamente após a ingestão oral, sugerindo que os vômitos não foram provocados pelos efeitos decorrentes da absorção do fármaco, mas talvez pela manipulação da boca (região de orofaringe) para administração dos mesmos.

Os resultados encontrados neste estudo foram úteis no sentido de demonstrar a eficácia analgésica do tramadol, codeína e cetoprofeno e associação opióide-AINE no pós-operatório de maxilectomia e mandibulectomia e a repercussão sobre os parâmetros vitais e dosagens de glicose, cortisol e IL-6 dos diferentes grupos de tratamento

analgésico. A administração de dipirona mostrou ser uma boa alternativa de resgate analgésico, pois sua associação promoveu adequada analgesia observada pela diminuição dos escores de dor por meio da ENV. O estudo clínico envolveu procedimentos cirúrgicos considerados dolorosos com emprego de tratamento analgésico de fácil acesso e administração e acima de tudo, eficaz e seguro, refletindo condições reais da rotina clínica.

Vale ressaltar que a literatura veterinária é escassa com relação ao emprego da codeína e dipirona no controle da dor aguda e ainda são poucos os estudos controlados com o emprego de tramadol, assim estes fármacos demonstraram ser interessantes para estudos futuros, considerando também a investigação do comportamento das interleucinas no processo inflamatório e na geração da dor.

## **CONCLUSÕES**

## 7 CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos nesse estudo nos permitiu concluir que:

1. O tramadol, a codeína e o cetoprofeno e as associações tramadol-cetoprofeno e codeína-cetoprofeno promoveram analgesia de boa qualidade no pós-operatório de maxilectomia e mandibulectomia em 61,9% dos cães, podendo ser indicados para este fim;
2. Houve necessidade de administração de resgate analgésico em 38,1% dos animais nos diferentes grupos de tratamento analgésico avaliados.
3. Os diferentes grupos de tratamento analgésico não diferiram entre si quanto à eficácia analgésica;
4. A observação dos parâmetros de FC, FR e PA e dos níveis de glicose, cortisol e interleucina-6 como avaliação objetiva da dor e o uso de escores de dor por meio da ENV e EAD como avaliação subjetiva da dor, sugerem que não devem ser empregados individualmente como índices definitivos, mas sim de forma complementar na avaliação da dor pós-operatória.
5. A administração dos analgésicos promoveu baixa incidência de efeitos adversos durante todo o período de tratamento da dor pós-operatória.

ANEXOS

## 8 ANEXOS

### Anexo A – Valores hematológicos, bioquímicos e parâmetros fisiológicos utilizados no Hovet da FMVZ da USP

DADOS HEMATOLÓGICOS	DADOS BIOQUÍMICOS
Hemácia: 5.500-8.500 Ht: 35-54% Hb: 12,5-19g/dl Leucócitos: 6.000-19.000/mm <sup>3</sup> Bastonetes: 0-300/μl Neutrófilos: 3.000-11.500/μl Linfócitos: 1.200-5.200/μl Eosinófilos: 0-1.200/μl Monócitos: 200-1.300/μl Basófilos: raros Plaquetas: 150.000-400.000/μl	Proteína sérica: 6-7,5g/dl Albumina: 2,6-3,5g/dl Globulina: 2,4-3,7g/dl Glicose: 66-120mg/dl Uréia: 6-30mg/dl Creatinina: 0,7-1,3mg/dl Bilirrubina total: 0,1-0,2mg/dl ALT: 15-110 U/l FA: 20-130 U/l CPK: 14-460 U/l Cálcio: 0,9 – 12,8mg/dl Fósforo: 2,5-7,3 mg/dl Sódio: 145-155 mmol/l Potássio: 4-5,4 mmol/l Colesterol: 106-330mg/l Amilase: 350-1908 U/l
PARÂMETROS FISIOLÓGICOS	
Freqüência cardíaca: Grande porte: 70-120bpm Pequeno porte: 100-160bpm  Freqüência respiratória: 10-30mm  Tempo de preenchimento capilar: 1-2 segundos  Temperatura: 37,5-39,3°C	

FONTE: Muir WW, Hubbell JAE. Patient evaluation and preparation. In: Veterinary anesthesia. St. Louis: Mosby-Year Book, 1995. p. 8-18.

Pontuação do Temperamento	PAS	PAD	PAM
1	132	74	98
2	140	81	104
3	189	84	106

FONTE: Bodey AR, Michell AR. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. J Small An Pract. 1996; 37: 116-25.

1:relaxado; 2:nervoso; 3: excitado

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido quanto à metodologia do estudo e assinado pelo proprietário/cuidador do animal quando da inclusão ao estudo

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O animal de sua propriedade será incluído em um estudo para o tratamento da dor após a realização de maxilectomia ou mandibulectomia. Seu animal será operado no Departamento de Cirurgia do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina e Zootecnia da Universidade de São Paulo com anestesia geral inalatória, devendo ficar internado durante 5 horas após o fim da cirurgia para controle da dor. Para verificação do controle da dor, será realizado exames de sangue e verificação da frequência cardíaca e respiratória, além da pressão arterial a cada hora por 5 horas seguidas. Logo após receberá alta com a medicação que deverá ser feita conforme orientação do veterinário por 4 dias consecutivos. Oferecer alimento na forma pastosa ou líquida e com ajuda de seringa plástica se necessário até 12 horas após a cirurgia, quando não deverá ser mais dado nenhum alimento a ele. Deverá retornar no dia seguinte, 24 horas do fim da cirurgia para exame clínico e de sangue. Será marcado mais 1 retorno em 7 dias até observação da cicatrização da cirurgia. O animal receberá alta com um questionário e escala de avaliação de dor que deverá ser respondido uma vez ao dia, sempre pela mesma pessoa, por 4 dias.

É importante esclarecer que o animal poderá ser retirado do estudo a qualquer momento a pedido do proprietário.

O estudo segue os padrões exigidos pelas Comissões de Ética e Bioética das Faculdades de Medicina Veterinária e Zootecnia e de Medicina da Universidade de São Paulo.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

---

Nome legível

---

Assinatura e RG

Anexo C - Termo de Ciência e Autorização assinada pelo proprietário/cuidador do animal após esclarecimento da metodologia do estudo



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia**  
Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 - CEP 05508-900  
Cidade Universitária- São Paulo -SP - Brasil  
TEL (011) 3818- 7676/7691

***TERMO DE CIÊNCIA E AUTORIZAÇÃO***

EU, \_\_\_\_\_,  
responsável pelo animal da espécie Canina, raça \_\_\_\_\_, sexo \_\_\_\_\_,  
com \_\_\_\_\_ anos, registrado no Hospital Veterinário da FMVZ da USP sob o nº  
\_\_\_\_\_, ESTOU CIENTE de que o animal de minha propriedade fará parte  
do protocolo de pesquisa intitulado: “Estudo comparativo do tramadol, codeína e  
cetoprofeno no controle da dor pós-operatória em cães submetidos à maxilectomia ou  
mandibulectomia”, em desenvolvimento no Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais  
deste Hospital, sob a responsabilidade da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Tabacchi Fantoni, do  
Departamento de Cirurgia, da FMVZ da USP .

Outrossim, declaro ter sido esclarecido, de forma pormenorizada, sobre os  
procedimentos que serão adotados no referido animal

Por estar plenamente concorde, firmo o presente.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200.

---

Assinatura

Anexo D – Ofício da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo nº 63 de 09.11.2004



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Cidade Universitária “Armando de Salles Oliveira”

São Paulo, 09 de novembro de 2004

Of.C.Bioét.nº63/FMVZ/091104  
rcg

À senhora Professora  
Doutora Denise Tabacchi Fantoni

Ref. Projeto de Pesquisa protocolado sob o nº556/2004, intitulado: Estudo comparativo entre tramadol e codeína no controle da dor pós-operatória em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos odontológicos.

A Comissão de Bioética, desta Faculdade, ao analisar o projeto acima mencionado houve por bem solicitar a Vossa Senhoria o uso do termo de ciência e autorização.

No aguardo de seu pronunciamento sobre o assunto acima exposto, no ensejo expressamos protestos de estima e consideração.

Atenciosamente,

  
Profª Drª Júlia Maria Matera  
Presidente da Comissão de Bioética

**OBS: Ao final do projeto o termo de ciência e autorização, devidamente preenchido e assinado, deverá ser encaminhado a esta Comissão de Bioética.**

Anexo E - Ofício da Comissão de Ética para Análise de projetos de Pesquisa – CAPPesq  
da Diretoria clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo nº 468 de 25.08.2005



## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.08.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 468/05, intitulado: "Estudo comparativo entre tramadol e codeína no controle da dor pós-operatória em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos odontológicos." apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni**

Pesquisador (a) Executante: **Dra. Terezinha Luiza Martins**

CAPPesq, 25 de Agosto de 2005.

**PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**

**Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa**

Anexo F - Avaliação de dor pós-operatória em cães submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia e tratados com tramadol, codeína, cetoprofeno, tramadol e cetoprofeno ou codeína e cetoprofeno.

Nº do prontuário:

Nome animal:

Espécie: Canina Raça:

Idade:

Sexo:

Proprietário:

Procedimento cirúrgico:

Realizado em:

➤ Assinale somente **um** número na escala de dor numérica a cada dia:

2º dia: **sem dor** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **a pior dor possível**  
(48h)

3º dia: **sem dor** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **a pior dor possível**  
(72h)

4º dia: **sem dor** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **a pior dor possível**  
(96h)

5º dia: **sem dor** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **a pior dor possível**  
(120h)

Anexo G – Questionário descritiva para avaliação de dor pós-operatória e efeitos adversos em cães submetidos à maxilectomia ou mandibulectomia e tratados com com tramadol, codeína, cetoprofeno, tramadol e cetoprofeno ou codeína e cetoprofeno.

Nº do prontuário: \_\_\_\_\_ Nome animal: \_\_\_\_\_  
 Espécie: Canina Raça: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
 Proprietário: \_\_\_\_\_  
 Procedimento cirúrgico: \_\_\_\_\_ Realizado em: \_\_\_\_\_

➤ Para cada item, dê apenas **uma** nota por dia:

	2º dia (48h)	3º dia (72h)	4º dia (96h)	5º dia (120h)
<b>1. Temperamento</b> Normal = 0 Retraído = 1 Desconfiado = 2 Agressivo = 3				
<b>2. Vocalização</b> Não vocaliza = 0 Vocaliza quando é tocado = 1 Vocaliza frequentemente = 2 Vocaliza continuamente = 3				
<b>3. Nível de atividade</b> Normal = 0 Diminuição do nível de atividade = 1 Aumento do período de sono = 2 Inquieto/agitado = 3				
<b>4 Manipulação da área afetada</b> Normal = 0 Sente-se incomodado, mas deixa manipular = 1 Sente-se muito incomodado e não deixa manipular = 2 Demonstra agressividade à manipulação = 3				
<b>5 Nível de analgesia (ausência de dor)</b> Nunca sente dor = 0 Raramente sente dor = 1 Frequentemente sente dor = 2 Sente dor continuamente = 3				
<b>6 Presença de apetite</b> Normal = 0 Caprichoso = 1 Diminuído = 2 Não tem apetite = 3				

<b>7 Ocorrência de vômito/diarréia</b> Ausência de vômito/diarréia = 0 Ocorrência de vômito ou diarréia raramente = 1 Ocorrência de vômito ou diarréia frequentemente = 2 Ocorrência de vômito e diarréia continuamente = 3					
<b>TOTAL</b>					

## REFERÊNCIAS

## 8 REFERÊNCIAS

Andrade MP. Dor pós-operatória: conceitos básicos de fisiopatologia e tratamento. *Dor – Pesquisa, Clínica e Terapêutica*. 2000; 2:7-14.

Bassanezi BSB, Oliveira Filho AG. Analgesia pós-operatória. *Rev Col Bras Cir*. 2006; 33: 166-22.

Bellón JM, Manzano L, Bernardes L. Cytokine levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res*. 1997; 29:27-34.

Benoliel R, Epstein J, Eliav E et al. Orofacial pain in cancer: Part I – Mechanisms. *J Dent Res* 2007; 86: 491-505.

Berg J. Principles of oncologic orofacial surgery. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1998; 13: 38-41.

Bergmann HM, Nolte I, Kramer S. Comparison of analgesic efficacy of preoperative or postoperative carprofen with or without preincisional mepivacaine epidural anesthesia in canine pelvic or femoral fracture repair. *Vet Sug*. 2007; 36: 623-32.

Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE. Effects of tramadol on experimental inflammation. *Fundam Clin Pharmacol*. 1999;13:220-5.

Biffi WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg*. 1996;224:647-64.

Bodey AR, Michell AR. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *J Small Anim Pract*. 1996; 37: 116-25.

Bonafine R. Manifestações clínicas da dor em pequenos animais. In: *Dor Avaliação e tratamento em pequenos animais*. São Paulo:Interbook; 2005. p. 88-95.

Branson KR, Gross ME. Opioid agonists and antagonists. In: Adams RH. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 8th ed. Ames: Iowa State University Press, 2001;p. 268-298.

Breazile JE. Physiologic basis and a consequence of distress in animals. *J Am Vet Med Assoc*. 1987; 191:1212-5.

Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: Still a long way to go! *Pain*. 2008; 137, 233-4.

Breslow MJ, Parker SD, Frank SM, Norris EJ, Yates H, Raff H, Rock P, Christopherson R, Rosenfeld BA, Beattie C. Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. *Anesthesiology*. 1993; 79:1202-9.

Carlsson KH, Monzel W, Jurna I. Depression by morphine and non-opioid analgesic agents metamizol, lysine acetylsalicylate, and paracetamol, on activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain*. 1988; 32:313-26.

Carpenter RE, Marretta SM. Dental Patients. In: Tranquili WJ, Thurmon JC, Grimm KA, eds. *Lumb & Jones' – Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4th ed. Iowa: Blackwell, 2007; 993-995.

Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain*. 2008; 7:650-657.

Church DB, Nicholson AI, Ilkiw JE, Emslie DR. Effect of non-adrenal illness, anesthesia and surgery on plasma cortisol concentration in dogs. *Res Vet Sci*. 1994; 56:129-31.

Conzemius MG, Hill, CM, Sammarco JL, Perkowski SZ Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1997; 210:1619-22.

Cousins M. Acute and postoperative pain. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain.* 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1989. p. 284-305.

Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond).* 1990; 79:161-5.

Cruz ML, Luna SPL, Ribamar Junior J, Crocci A, Iamaguti P. Efeitos do flunixin, ketoprofeno, carprofeno, buprenorfina e placebo para analgesia pós-operatória em cães submetidos à osteossíntese de fêmur. *A Hora Vet.* 2000; 114:19-25.

Daudt AW, Hadlich E, Facin MA. Opióides no manejo da dor – uso correto ou subestimado? Dados de um hospital universitário. *Rev Assoc Med Bras.* 1998; 44:106-110.

Deneuche AJ, Dufavet C, Goby L, Favolle P, Desbois C. Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in dogs. *Vet Surg.* 2004; 33:650-60.

Dinarello CA. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv. Immunol.* 1989; 44 :153-205.

Dobbins S, Brown NO, Shofer FS. Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2002; 38: 507-14.

Drummond JP. *Dor Aguda: Fisiopatologia, Clínica e Terapêutica.* São Paulo: Atheneu; 2000. p. 1-55.

Drummond JP. Fisiologia da Nocicepção. In: Drummond JP e Marquez JO. *Dor neuropática: Fisiopatologia, Clínica e Terapêutica.* Curitiba: Evidence; 2005. p. 37-53.

Fantoni DT, Mastrocinque S. Fisiopatologia e controle da dor. In: Fantoni DT, Cortopassi SRG. *Anestesia em Cães e Gatos.* São Paulo: Roca; 2002. p. 325-33.

Feldman EC, Nelson RW. Canine hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrome). In: Feldman EC, Nelson RW. *Canine and feline endocrinology and reproduction.* 3rd edn. St. Louis: WB Saunders Co., 2004, p. 252-357.

Felizzola CR, Stopiglia AJ, Araújo VC, Araújo NS. Evaluation of a modified hemimandibulectomy for treatment of oral neoplasms in dogs. *J Vet Dent.* 2002; 19: 127-135.

Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, Goldsmith CH, Levy WJ, Strunin L, Bota W, Boucek CD, Cucchiara RF, Dhamee S. Multicenter study of general anesthesia II. Results. *Anesthesiology*. 1990; 72: 262-8.

Fowler D, Isakow K, Caulkett N, Waldner C. An evaluation of the analgesic effects of meloxicam in addition to epidural morphine/mepivacaína in dogs undergoing cranial cruciate ligament repair. *Can Vet J*. 2003; 44:643-648.

Fox SM. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halotane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. *Res Vet Sci*. 1998; 65:125-33.

Fricke JR Jr, Karim R, Hordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther*. 2002; 24: 953-68.

Fuentes JM, Talamini MA, Fulton WB et al. General anesthesia delays the inflammatory response and increases survival for mice with endotoxic shock. *Clin Vacc Immunol* 2006;13: 281-288.

Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, Panerai AE, Sacerdote P. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol.* 2002; 129:18-24.

Gozzani JL. Analgesia pós-operatória. In: Manica J. *Anestesiologia – princípios e técnicas.* 2nd ed. Porto Alegre: Artmed, 1997. p. 763-9.

Gozzani JL. Fisiopatologia e neurofarmacologia da dor. In: Yamashita AM, Takaoka F, Auler Junior JOC, Iwata NM. *Anestesiologia SAESP.* 5nd ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 1151-5.

Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, Blais D. Comparison of ketoprofen end carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999; 215:1105-10.

Grond S, Sblotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 879-923.

Guedes AGP, NatalinI CC, Faria RX et al. Morphine or tramadol as premedication in dogs submitted to orthopedic surgery. *Vet Anaesth Analg.* 2005; 32: 236-248.

Haskins SC. Postoperative analgesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1992; 22:353-66.

Hawke CJ. COX2 inhibitors. *Lancet*. 1999; 353:307-14.

Hazra SM, Endert E, Ackermans MT, Van Lanschot JJB, Sauerwein HP, Romijn JA  
The opiate sufentanil alters the inflammatory, endocrine, and metabolic responses to  
endotoxin in dogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998; 275:440-7.

Helland A, Spigset O, Slordal L. Problem forte-is paracetamol-codeine combination  
rational? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004; 124:2084-87.

Hellebrekers LJ. Fisiopatologia da dor em animais e sua conseqüência para a terapia  
analgésica. In: Hellebrekers LJ. *Dor em animais*. São Paulo: Manole. 2002.p.69-79.

Hellyer PW. Minimizing postoperative discomfort dogs and cats. *Vet Med*. 1999:259-65.

Hellyer PW, Robertson SA, Fails AD. Pain and its management. In: Tranquili WJ,  
Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4nd  
ed. Iowa: Backwell Publishing. 2007; 31-57.

Herr KA, Mobily T, Kohout FJ, Wagenaar D. Evaluation of the faces pain scale for use  
with elderly. *Clin J Pain*. 1998; 14:29-38.

Holton L, Pawson P, Nolan AM, Reid J, Scott EM. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec.* 2001;148:525-31.

Hogan QH. No preemptive analgesia: is that so bad? *Anesthesiology.* 2002; 96:526-7.

Imagawa VH. Avaliação da eficácia analgésica de três doses diferentes da dipirona sódica em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. [Tese online]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006 [citado em 10 dez 2008].  
<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5152/tde-06022007-091127/>.

Inoue T, Ko JC, Mandsager RE, Payton ME, Galloway DS, Lange DN. Efficacy and safety of preoperative etodolac and butorfanol administration in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006;42:178-88.

Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *Intensive Care Med* 2007; 22: 63-72.

Jeffrey HM, Charlton P, Mellor DJ, Moss E, Vucevic M. Analgesia after intracranial surgery: a double-blind, prospective comparison of codeine and tramadol. *Br J Anaesth.* 1999; 83:245-9.

Johnson JM. The veterinarian's responsibility: assessing and managing acute pain in dogs and cats. Part I. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1991;13: 804-9.

Joint Commission on Accreditation of Health Organizations, 2001. Pain Assessment and Management Standards-Hospitals. Disponível em: <http://www.jcaho.org>. Acesso em: 30/01/2008.

Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a using single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a pain model. *Clin Therapeutics*. 2004; 26:1037-45.

Kadar D. Analgésicos antiinflamatórios. In: Kalant H, Roschlaw WHE. *Princípios da Farmacologia Médica*. 5nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan; 1989, p. 264-73.

Kavelaars A, Ballieux RE, Heijnen CJ. Differential effects of betaendorphine on cAMP levels in human peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behav Immunol* 1990;4:171-9.

Keele KD. The pain chart. *Lancet* 1948;83: 6-8.

Kehlet H, Holte K Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*. 2001;87: 62-72.

Kim MH, Hahm TS. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 are affected by ketorolac as an adjunct to patient-controlled morphine after abdominal hysterectomy. *Clin J Pain*. 2001; 17:72-7.

Kitchell RL. Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. *J Am Vet Med Assoc*. 1987; 191: 1195-9.

Kongara K, Chambers P, Johnson CB. Glomerular filtration rate after tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2009;36:86-94.

Konishi M, Shiono Y, Ohno M, Takahashi H, Aoki T. Metabolism and pharmacokinetics of dihydrocodeine in dog. *Xenobiotica*. 1994; 24: 591-601.

Kraychete DC, Calasans MTA, Valente CML. Citocinas pró-inflamatórias e dor. *Rev Bras Reumatol*. 2006; 46: 199-206.

Kukanich B, Papich MG. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2004; 27: 239-46.

Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT. Comparison of effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine

response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery.

*Br J Anaesth.* 2006; 97:640–6.

Lamont LA, Tranquili WJ, Grima KA. Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000; 30: 703-28.

Lamont LA, Mathews. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. Pain and its management. In: Tranquili WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia.* 4nd ed. Iowa: Backwell Publishing; 2007. p. 241-71.

Landoni MF. Antiinflamatórios não esteroidais. In: *Dor: Avaliação e tratamento de pequenos animais.* São Paulo: Interbook, 2005. p. 112-117.

Lantz GC. Regional anesthesia for dentistry and oral surgery. *J Vet Dent* 2003; 20: 181-6.

Lascelles BDX, Butterwor TH, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Vet Rec.* 1994; 134:187-90.

Lascelles BDX. Farmacologia clínica de agentes analgésicos. In: Hellebrekers LJ. *Dor em animais.* São Paulo: Manole. 2002. p.80-92.

Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2002; 221:1268-75.

Lester P, Gaynor JS. Management of cancer pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000; 30:951-66.

Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of metamizol and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 28:216-34.

Lewis KS, Han, NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm.* 1997; 54:643-52.

Lima VMF, Peiro RJ, Oliveira R, Vasconcelos RO. IL-6 and TNF- $\alpha$  production during active canine visceral leishmaniasis. *Vet Immunol Immunopathol* 2007; 115:189–93.

Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117–26

Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000; 30:773-81.

Lloyd-Thomas AR. Pain Management in paediatric patients. *Br J Anaesth*. 1990; 64:85-104.

Marucio RL, Luna SP, Neto FJ et al. Postoperative analgesic effects of epidural administration of neostigmine alone or in combination with morphine in ovariohysterectomized dogs. *Am J Vet Res*. 2008; 69: 854-60.

Mastrocinque S. *Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariohisterectomia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo; 2005.

Mastrocinque S, Fantoni DT A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2003;30: 220-8.

Mathews KA. Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2000; 30: 729-55.

Mckelvey D, Holligshead K. Analgesia. In: *Small animal anaesthesia and analgesia*. 3rd ed. St Louis: Mosby; 2003. p. 315-349.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99.

Mignat C, Wille U, Ziegler A. Affinity profiles of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes. *Life Sci.* 1995;56:793–9.

Mitchell RW, Smith G. The control of acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1989; 63:147-58.

Moeniralam HS, Endert E, Ackermans MT et al. The opiate sufentanil alters the inflammatory, endocrine, and metabolic responses to endotoxin in dogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998; 275: 440-7.

Monteiro ER, Junior AR, Assis HM, Campagnol D, Quitzan JG. Comparative study on the sedative effects of morphine, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36:25-33.

Montes A, Warner W, Puig MM. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth.* 2000; 85:217-23.

Morton CM, Reid J, Scott EM, Holton LL, Nolan AM. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res.* 2005;66:2154-66.

Muir WW, Hubbell JAE *Patient evaluation and preparation*. In: *Veterinary Anesthesia*. St Louis, Mosby/Year Book, 1995. p. 8-18.

Negro S, Salama A, Sanchez Y, Azuara ML, Barcia E. Compatibility and stability of tramadol and dexamethasone in solution and its use in terminally ill patients. *J Clin Pharm Ther*. 2007; 32: 441-4.

Nikanne E, Kokki H, Tuovinen K. Comparison of perioperative ketoprofen 2.0 mg.kg<sup>-1</sup> with 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> in small children during adenoidectomy. *Br J Anaesth*. 1997; 79:606-8.

Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – Inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses*. 2007; 69:1-10.

Ong CKS, Lirk P, Tan JMH, Sow BWY. The analgesic efficacy of intravenous versus oral tramadol for preventing postoperative pain after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63:1162-8.

Otero, PE. Drogas Analgésicas. In: Otero, PE. *Dor: Avaliação e tratamento de pequenos animais*. São Paulo: Interbook, 2005. p. 96-111.

Otero, PE. Manejo da dor aguda de origem traumática e cirúrgica. In: Otero, PE. *Dor: Avaliação e tratamento de pequenos animais*. São Paulo: Interbook, 2005. p. 122-41.

Parker CW. Leukotrienes and prostaglandins in the immune system. In: Zor U, Naor Z, Kohen F. *Advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research*. New York: Raven Press; 1986:113-4.

Pascoe PI. Opioid analgesic. *Vet Clin of North Am: Small Anim Pract*. 2000; 757-69.

Pereira VL, Sousa FAEF. Mensuração e avaliação da dor pós-operatória: uma breve revisão. *Rev Lat Am Enfermagem*. 1998; 6:77-84.

Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology*. 2000; 93:1123-33.

Pibarot P, Dupuis J, Grineaux E, Cuvelliez S, Plante J, Beauregard G, Bonneau NH, Bouffard J, Blais D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride and butorfanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1997; 211: 438-44.

Pimenta, CAM. Escalas de avaliação de dor. In: Teixeira, MD. *Dor conceitos gerais*. São Paulo: Limay, 1994. p. 46-56.

Pisera, D. Fisiologia da dor. In: Otero, PE. *Dor: Avaliação e tratamento de pequenos animais*. São Paulo: Interbook, 2005. p. 30-75.

Posso IP. *Avaliação clínica da dor pós-operatória*. São Paulo: Roche; 1995.

Quinn MM, Keuler NS, Lu Y, Faria ML, Muir P, Markel MD. Evaluation of agreement between numerical rating scales, visual analogue scoring scales, and force plate gait analysis in dogs. *Vet Surg*. 2007; 36:360-367.

Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA, Arya J, Harken AH. Cytokines for surgeons. *Am J Surg*. 2002; 183: 268-73.

Reynolds JEF. *Martindale the complete drug reference*. 3rd ed. UK: The Royal Pharmaceutical Society. Pharmaceutical Publications Department. 1996: 29.

Rockemann MG, Seeling W, Bischof C, Börstinghaus D, Stelfen P, Georgieff M. Prophylactic use of epidural mepivacaína/morphine, systemic diclofenac, and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1996; 84:1027-34.

Rohdewald P, Drehsen G, Milsmann E, Derendorf H. Relationship between saliva levels of metamizol metabolites, bioavailability and analgesic efficacy. *Arzneimittelforschung*. 1983; 33:985-8.

Royal College of Paediatrics and Child Health. Prevention and Control of Pain in Children. London: BMJ Publishing Group, 1997.

Rugyté D, Kokki H Ketoprofen as an adjunct to patient-controlled analgesia morphine in adolescents with thoracic surgery: A placebo controlled double-blind study. *Eur J Pain*. 2007; 11: 694-699.

Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Panerai AE. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *J Clin Anesth*. 2000; 90:1411-4.

Sacerdote P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. *Pain*. 1997; 72:325-30.

Sakata RK. Tratamento da dor. In: Yamashita AM, Takaoka F, Auler Junior JOC, Iwata NM. *Anestesiologia-SAESP*, 5nd. ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 1165-82.

Schmidt R, Booker JL. Effects of different surgical stresses on hematologic and blood chemistry values in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1982; 758-62.

Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000; 60: 139-76.

Shavit Y, Fridel K, Beil B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. *J Neuroimmune Pharm*. 2006; 1:443-51.

Sibanda S, Hughes JML, Pawson PE, Kelly G, Bellenger. The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs undergoing femoro-tibial joint surgery. *Vet Anaest Analg*. 2006; 33, 246-57.

Slingsby LS, Taylor PM, Waterman-Pearson. Effects of two doses of buprenorphine four our six hours apart on nociceptive thresholds, pain and sedation in dogs after castration. *Vet Rec*. 2006; 159:705-11.

Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet Rec*. 1998; 143:185-9.

Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. *Vet Rec*. 2001; 148: 441-444.

Smith JD, Allen S, Quandt JE, et al. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res* 1996; 57:1674-1678.

Stefan G, Armin S. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacok.* 2004; 43:879-923.

St John MA, Li Y, Zhou X, Denny P, Ho CM, Montemagno C, Shi W, Wu B, Sinha U, Jordan R, Wolinsky L, Park NH, Liu H, Abemayor E, Wong DT. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130: 929-935.

Sudheer PS, Logan SW, Terblanche C, Ateleanu B, Hall JE. Comparison of the analgesic efficacy and respiratory effects of morphine, tramadol and codeine after craniotomy. *Anaesthesia.* 2007; 62:555-60.

Sunshine A, Olson NZ, Zigelboim I, Castro A. Ketoprofen, acetaminophen plus oxycodone, and acetaminophen in the relief of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54:546-55.

Tasaka PM. Antiinflamatórios não-esteroidais. In. Spinoso HS, Górnaiak SL, Bernardi MM. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária.* 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan, 1999. p. 212-26.

Taylor R, Mcgehee R, Baltimore W. Management of postoperative pain. In: Taylor R, Mcgehee R, Baltimore W. *Manual of Small Animal Postoperative Care*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 1995. p.74-81.

Teixeira M.J, Okada, M, Teixeira, VG. Eficácia analgésica e tolerabilidade do tramadol. *Rev Bras Med*. 1999; 56: 287-93.

Tempel G, Von Hundlshausen B, Reeker W. The opiate-sparing effect of dipyron in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care Med*. 1996; 22:1043-7.

Terrel JE, Nanavati K, Esclamado RM et al. Health impact of head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120: 852-9.

Thompson ME, Barkhuizen A. Fibromyalgia, hepatitis c infection, and the cytokine connection. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:342-7.

Thurmon JC, Tranquili WJ, Benson GJ. Perioperative pain and its management. *Essentials of Small Animal Anesth Analg*. 1999; p.28-60.

Torres LM, Rodríguez MJ, Montero A, Herrera, Calderón E, Cabrera J, Porres R, Torre MR, Martínez T, Gómez JL, Ruiz J, García-Magaz I, Cámara J, Ortiz. Efficacy and safety of dipyrone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Reg Anesth Pain Med*. 2001; 26:118-24.

Travis J. Structure, function and control of neurophil proteinases. *Am J Med*. 1988;84: 37-42.

Valle M, Garrido MJ, Pavon JM, Calvo R, Troconiz IF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-O-desmethytramadol, in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 293: 646-53.

Verstraete FJM. Mandibulectomy and maxillectomy. *Vet Clin Small Anim*; 35: 1009-39.

Vettorato E, Zonca A, Iola M et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. *Vet J* 2009.  
[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6WXN-4VC14YW-1&\\_user=5674939&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&\\_view=c&\\_acct=C000049650&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=5674939&md5=9b21117d01af4ea528f4b3617a0ea1c5](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WXN-4VC14YW-1&_user=5674939&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_view=c&_acct=C000049650&_version=1&_urlVersion=0&_userid=5674939&md5=9b21117d01af4ea528f4b3617a0ea1c5)

Wallace J, Matthiesen DT, Patnaik AK. Hemimaxillectomy for the treatment of oral tumors in 69 dogs. *Vet Surg*. 1992; 21: 337-341.

Wang G, Weng Y, Ishiguro Y, Sakamoto H, Morita S. The effect of tramadol on serum cytokine response in patients undergoing pulmonary lobectomy. *J Clin Anesth.* 2005; 17:444-50.

Wang ZY, Wang CQ, Yang JJ, Sun J, Huang YH, Tang QF, Qian YN. Which has the least immunity depression during postoperative analgesia - morphine, tramadol, or tramadol with lornoxicam? *Clin Chim Acta.* 2006; 369:40-5.

White RAS. Mast cell tumors. In: Dobson JM, Lascelles BDX. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology.* 2nd ed. Gloucester: BSAVA. 2003.p. 161-7.

Williams DG, Patel A, Howard RF. Pharmacogenetics of codeine metabolism in urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth.* 2002; 89:839-45.

Yasbek KVB, Fantoni DT. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. *J Am Vet Med Assoc.* 2005; 15: 1354-8.

Yonezu H, Wakoh M, Otonari T et al. Osteoma of mandibular condyle as cause of acute pain and limited-mouth-opening: case report. *Bull Tokyo Dent Coll* 2007; 48: 193-7.

Zhang Y, Lin JX, Vilcek J. Synthesis of interleukin 6 (interferon-beta 2/B cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intracellular cyclic AMP. *J Biol Chem.* 1988; 263:6177-82.

Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS. Exposure to Physical and Psychological Stressors Elevates Plasma Interleukin 6: Relationship to the Activation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endo.* 1993; 133:2523-30.

## **APÊNDICES**

## 9 APÊNDICES

Arrolamento das tabelas de valores individuais das avaliações obtidas durante o período de estudo e comprovante recente de envio do artigo para revista internacional indexada.

APÊNDICE A – Valores individuais do tempo cirúrgico (minutos) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008

ANIMAL	TraCe	CoCe	Ce	Tra	Co
1	65	60	60	75	90
2	90	30	90	90	45
3	75	90	90	60	120
4	120	45	85	60	130
5	90	90	120	45	60
6	80	45	90	60	55
7	60	45	90	90	35
8	150	45	70	30	60
9			30		45
Média	91	56	81	64	71
Desvio Padrão	30	22	25	21	34

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína

APÊNDICE B – Valores individuais do tempo de extubação(minutos) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

ANIMAL	TraCe	CoCe	Ce	Tra	Co
1	4	4	5	4	5
2	6	3	8	5	4
3	15	5	5	3	7
4	8	4	7	4	8
5	4	10	3	5	5
6	4	10	3	5	5
7	5	3	5	6	4
8	6	10	7	4	3
9			3		5
Média	6	6	6	4	5
Desvio Padrão	4	3	2	1	1

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína.

APÊNDICE C – Valores individuais de frequência cardíaca (bpm) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

GRUPO	ANIMAL	MBL	M1	M2	M3	M4	M5	M24
TRACE	1	160	136	124	136	130	136	170
	2	158	132	130	135	152	150	-
	3	124	108	80	88	92	80	132
	4	128	80	100	120	122	100	120
	5	160	112	120	128	120	136	120
	6	120	120	120	120	120	120	120
	7	116	104	120	120	140	132	100
	8	120	160	112	100	104	104	112
COCE	1	150	160	128	100	120	120	140
	2	110	84	80	100	96	80	160
	3	136	100	128	100	120	110	-
	4	80	140	131	98	88	80	80
	5	152	152	132	140	108	120	-
	6	120	132	148	132	128	104	144
	7	160	160	160	136	120	100	128
	8	160	160	120	140	132	140	140
CE	1	160	160	120	140	132	140	140
	2	120	88	132	124	132	100	120
	3	140	168	104	132	128	120	-
	4	120	100	88	88	96	100	120
	5	160	120	104	120	140	136	120
	6	132	132	128	140	132	144	160
	7	136	132	92	100	84	100	120
	8	140	108	112	120	88	100	148
	9	148	120	132	112	112	112	124
TRA	1	112	83	96	87	85	80	-
	2	150	142	104	82	94	85	140
	3	120	118	100	104	100	100	112
	4	160	120	120	138	120	136	132
	5	160	100	120	140	120	140	160
	6	140	120	92	120	82	92	140
	7	152	80	100	92	84	120	132
	8	140	100	116	100	100	88	152
CO	1	100	120	98	128	83	87	108
	2	120	120	140	136	144	120	120
	3	120	100	96	92	92	96	-
	4	180	80	96	88	124	108	112
	5	120	120	100	100	112	112	128
	6	120	140	140	160	144	148	140
	7	136	160	116	120	92	104	116
	8	144	120	128	128	136	132	152
	9	120	132	92	120	88	88	120

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína.

APÊNDICE D – Valores individuais de frequência respiratória (mpm) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

GRUPO	ANIMAL	MBL	M1	M2	M3	M4	M5	M24
TRACE	1	68	50	50	50	50	52	70
	2	60	30	32	38	60	40	-
	3	164	12	16	12	20	12	96
	4	44	12	24	120	110	120	104
	5	120	20	40	100	20	40	120
	6	64	16	20	12	20	28	40
	7	40	12	20	12	16	16	24
	8	20	20	20	20	20	20	20
COCE	1	30	24	24	48	40	24	40
	2	50	12	20	20	20	24	50
	3	28	20	12	20	12	22	-
	4	120	42	44	28	42	28	120
	5	28	32	28	26	36	28	36
	6	16	16	20	32	20	20	-
	7	44	20	20	132	40	40	160
	8	120	44	44	30	44	28	120
CE	1	40	12	16	20	28	24	28
	2	100	16	20	28	16	28	148
	3	40	40	44	32	28	28	-
	4	100	16	12	12	16	12	108
	5	104	12	12	20	12	20	72
	6	44	40	40	28	44	36	24
	7	144	140	80	52	24	32	160
	8	140	12	16	16	16	100	140
	9	40	35	28	36	20	20	56
TRA	1	60	35	36	44	32	32	-
	2	40	32	24	24	20	16	80
	3	100	24	40	24	20	28	40
	4	100	12	20	24	20	36	120
	5	40	16	12	20	12	20	30
	6	120	20	12	12	12	12	92
	7	132	24	28	28	28	32	120
	8	160	20	24	28	20	20	120
CO	1	26	20	20	20	24	26	22
	2	120	20	20	24	40	44	40
	3	120	20	16	16	12	16	-
	4	100	12	12	12	20	40	20
	5	40	28	48	28	36	20	88
	6	40	24	24	40	24	24	24
	7	68	52	16	16	24	24	44
	8	28	20	24	32	24	32	144
	9	28	12	12	20	28	28	44

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína.

APÊNDICE E – Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

GRUPO	ANIMAL	MBL	M1	M2	M3	M4	M5	M24
TRACE	1	161	153	152	134	134	160	162
	2	131	80	137	127	102	98	-
	3	160	145	145	153	151	123	164
	4	142	118	162	172	196	125	143
	5	162	158	160	148	152	136	168
	6	141	168	183	129	130	136	101
	7	126	120	136	122	126	101	112
	8	158	122	133	134	162	154	150
COCE	1	148	124	140	140	154	153	152
	2	143	135	137	160	154	128	160
	3	162	157	111	127	125	112	-
	4	141	128	130	142	133	143	171
	5	157	140	145	154	134	153	156
	6	136	124	112	135	123	144	-
	7	157	141	147	111	141	144	146
	8	159	138	144	150	132	150	154
CE	1	133	122	144	144	127	146	145
	2	150	122	152	133	143	162	150
	3	129	111	152	127	159	130	-
	4	163	141	139	146	154	145	157
	5	147	151	112	100	130	140	142
	6	130	101	82	118	119	129	115
	7	124	119	136	140	131	114	100
	8	167	91	126	128	129	114	152
	9	145	144	150	135	136	132	137
TRA	1	149	135	90	118	112	122	-
	2	139	97	85	139	143	142	142
	3	135	137	118	192	157	166	129
	4	150	145	149	154	147	153	148
	5	149	148	145	142	143	149	147
	6	138	144	136	136	129	151	154
	7	134	133	134	121	131	122	127
	8	145	130	112	128	101	132	127
CO	1	149	161	86	84	114	95	116
	2	143	145	142	149	135	149	156
	3	168	156	165	155	155	133	-
	4	123	118	149	139	149	130	119
	5	144	137	117	114	135	178	144
	6	142	150	159	156	149	153	135
	7	134	99	131	138	138	143	133
	8	126	122	120	130	136	115	128
	9	141	135	135	89	117	119	128

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína.

APÊNDICE F – Valores individuais de glicemia (g/dl) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

GRUPO	ANIMAL	MBL	M1	M2	M3	M4	M5	M24
TRACE	1	84	86		77		84	90
	2	80	73		70		77	-
	3	73	103		89		91	96
	4	74	63		88		89	65
	5	85	100		88		92	75
	6	81	106		92		102	102
	7	81	124		108		84	92
	8	80	98		82		86	86
COCE	1	78	89		112		66	-
	2	87	111		97		96	91
	3	65	86		100		86	86
	4	70	79		81		88	71
	5	91	110		127		122	105
	6	85	112		99		100	-
	7	69	113		92		85	64
	8	89	107		124		120	107
CE	1	75	91		84		88	85
	2	76	94		111		97	71
	3	98	120		147		142	-
	4	90	114		103		106	96
	5	96	124		134		142	90
	6	71	84		87		86	70
	7	70	93		98		106	82
	8	97	102		100		97	99
	9	76	78		80		85	96
TRA	1	72	86		95		88	-
	2	72	90		58		90	84
	3	71	107		114		117	100
	4	71	82		96		91	78
	5	63	87		92		109	93
	6	68	80		79		81	55
	7	69	89		79		82	82
	8	76	91		110		110	98
CO	1	68	81		77		81	71
	2	69	95		93		108	97
	3	79	100		111		108	-
	4	73	86		78		80	81
	5	77	82		86		88	72
	6	72	166		142		96	84
	7	84	89		78		86	77
	8	84	282		102		69	100
	9	67	98		99		86	76

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína.

APÊNDICE G – Valores individuais de cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

GRUPO	ANIMAL	MBL	M1	M2	M3	M4	M5	M24
TRACE	1	7,33	4,61		2,8		2,97	7,19
	2	4,98	1,72		2,06		3,72	-
	3	3,35	1,08		1,42		1,87	2,02
	4	7,41	3,61		3,05		4,21	5,33
	5	6,17	3,92		3,82		3,34	3,95
	6	5,93	9,99		5,61		6,41	6,65
	7	3,07	10,15		5,07		3,6	2,86
	8	3,03	4,49		2,55		3,8	5,31
COCE	1	1,97	3,62		2,83		2,68	1,94
	2	2,18	4,28		2,03		4,03	2,83
	3	2,01	4,05		6,5		6,48	-
	4	2,32	2,21		1,05		1,37	2,16
	5	6,1	4,89		7,36		1,69	3,12
	6	2,17	7,05		2,86		5,54	-
	7	9,92	11,65		4,25		3,67	5,18
	8	5,62	4,52		6,85		1,78	2,2
CE	1	8,76	15,45		4,42		6,68	4,68
	2	2,6	4,3		2		2,21	1,83
	3	3,24	3		3,9		4,79	-
	4	5,2	2,71		3,06		1,57	6,8
	5	3,18	10,32		3,06		6,76	4,86
	6	5,44	3,75		5,4		6,65	8,47
	7	4,01	2,34		1,12		1,83	5,09
	8	3,26	3,82		2,51		2,03	5,86
	9	1,7	1,85		2,26		4,2	2,51
TRA	1	5,04	3,41		6,36		4,27	-
	2	4,81	11,25		4,03		3,55	9,13
	3	1,7	2,72		5,18		4,24	2,93
	4	3,8	0,81		1,11		3,31	1,95
	5	6,24	5,26		2,44		7,78	2,62
	6	3,09	2,53		4,17		2,47	2,91
	7	1,57	5,27		3,52		4,04	4,02
	8	6,34	3,01		5,6		2,94	2,28
CO	1	4,78	2,87		2,16		1,26	1,84
	2	4,51	2,17		2,31		2,04	4,5
	3	3,23	2,75		2,52		1,1	-
	4	6,46	4,17		2,75		1,88	6,35
	5	4,67	4,09		6,41		7,96	6,97
	6	3,57	4,05		3,11		3,21	5,64
	7	4,12	12,7		9,32		3,59	5,55
	8	9,29	9,33		7,15		10,73	11,87
	9	4,55	4,93		2,22		4,24	2,54

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína

APÊNDICE H – Valores individuais de interleucina-6 (pg/ml) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

GRUPO	ANIMAL	MBL	M1	M2	M3	M4	M5	M24
TRACE	1	65,3	90,1		253,4		32,5	57,3
	2	-	-	-	-		-	-
	3	132,2	121,9		104,3		121,9	263,3
	4	62,6	26,8		29,3		174,4	51,1
	5	107,1	66,5		144,8		60,0	69,1
	6	46,3	41,4		45,1		36,6	35,3
	7	-	-		-		-	-
	8	65,3	90,1		253,4		32,5	57,3
COCE	1	28,20	23,13		49,57		8,16	90,09
	2	224,47	63,04		135,41		55,01	58,45
	3	27,14	23,13		45,30		133,99	-
	4	27,14	14,15		41,03		87,62	22,13
	5	210,03	55,01		149,81		103,66	138,29
	6	42,62	56,13		46,26		58,72	-
	7	19,93	6,32		17,5		10,21	25,76
	8	-	-		-		-	-
CE	1	10,16	38,89		16,14		10,16	33,55
	2	71,06	148,37		149,81		44,23	72,21
	3	248,18	215,79		100,13		197,28	-
	4							
	5	42,62	80,75		197,28		146,53	265,45
	6	140,04	105,67		177,79		329,63	130,75
	7							
	8	99,40	45,41		57,04		183,17	40,22
	9	71,48	28,80		41,25		50,60	36,07
TRA	1	148,37	155,57		42,10		64,18	-
	2	47,44	21,13		38,89		15,14	32,48
	3	-	-		-		-	-
	4	149,81	29,27		41,03		74,51	57,30
	5	24,12	35,68		9,16		28,20	20,13
	6	396,39	207		128,55		127,1	208,34
	7	67,04	180,19		237,78		227,28	155,34
	8	49,56	86,31		77,03		43,33	13,13
CO	1	36,75	15,14		43,16		27,14	38,89
	2	35,68	13,15		16,14		90,09	-
	3	133,99	128,66		49,57		58,45	-
	4	80,75	82,14		43,83		34,12	14,29
	5	40,19	35,33		16,57		46,26	63,90
	6	43,83	84,91		40,19		76,85	227,75
	7	-	-		-		-	-
	8	189,91	47,47		38,97		78,15	24,55
	9	254,61	59,26		52,67		43,33	39,18

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína

APÊNDICE I – Valores individuais do escore de dor pela escala numérica visual (0-10) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

GRUPO	ANIMAL	MBL	M1	M2	M3	M4	M5	M24
TRACE	1	1	3	3	3	2	1	0
	2	0	1	1	1	1	0	-
	3	1	1	0	1	1	0	3
	4	0	1	0	1	3	4	1
	5	0	0	0	1	1	1	2
	6	2	2	4	1	1	2	2
	7	2	0	1	1	1	1	1
	8	1	1	0	0	0	0	0
COCE	1	2	3	3	2	2	2	1
	2	1	2	2	1	1	1	0
	3	4	3	2	2	2	2	-
	4	1	1	1	0	0	0	2
	5	0	2	1	1	2	2	4
	6	0	0	0	1	1	1	2
	7	0	1	0	0	0	0	0
	8	0	2	1	1	2	2	4
CE	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	1	0	1	0	1	1	4
	3	1	1	1	1	1	1	-
	4	1	3	3	2	5	4	3
	5	1	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	1	0	0	1	1
	7	0	2	2	4	2	2	2
	8	1	2	1	1	1	1	1
	9	0	3	2	2	4	1	2
TRA	1	0	1	2	2	1	0	-
	2	0	1	1	0	0	0	1
	3	0	0	1	1	1	1	0
	4	0	1	2	1	1	1	0
	5	0	2	2	2	1	1	0
	6	1	1	1	2	3	2	3
	7	1	6	3	1	1	1	3
	8	0	2	3	3	5	3	1
CO	1	3	3	2	2	2	2	2
	2	0	3	3	3	2	2	1
	3	0	3	3	5	2	2	-
	4	0	3	5	0	1	1	1
	5	1	1	2	3	2	3	1
	6	1	5	3	3	2	2	2
	7	0	1	0	1	2	2	2
	8	1	3	2	2	2	2	1
	9	0	1	3	2	2	2	2

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína

APÊNDICE J – Valores individuais de escore de dor pela escala analítica descritiva (0-3) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

GRUPO	ANIMAL	MBL	M1	M2	M3	M4	M5	M24
TRACE	1		1	1	1	0	0	0
	2		1	1	1	1	1	-
	3		1	0	0	0	0	1
	4		1	0	1	1	1	0
	5		0	0	1	0	1	1
	6		1	1	1	0	1	1
	7		0	1	1	1	1	1
	8		1	0	0	0	0	0
COCE	1		0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0
	3		1	1	0	1	1	-
	4		1	1	0	0	0	1
	5		1	1	0	1	1	1
	6		0	0	1	1	0	1
	7		1	1	0	1	1	1
	8		1	0	1	0	0	0
CE	1		0	0	0	0	0	0
	2		0	1	0	0	1	1
	3		0	0	1	1	0	-
	4		1	1	1	1	1	1
	5		0	0	0	0	0	0
	6		0	1	0	0	1	1
	7		1	1	1	1	1	1
	8		1	1	1	1	1	1
	9		1	0	0	0	0	0
TRA	1		1	2	1	0	0	-
	2		0	1	1	0	0	0
	3		0	1	1	1	1	0
	4		1	1	1	1	1	0
	5		1	1	1	1	1	0
	6		1	1	1	1	1	1
	7		1	1	0	0	0	1
	8		1	1	1	1	1	1
CO	1		1	1	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0
	3		1	1	1	1	1	1
	4		1	1	0	1	0	0
	5		1	1	1	1	1	0
	6		1	0	1	1	1	1
	7		1	1	1	1	1	1
	8		1	1	1	1	1	1
	9		1	1	1	1	1	1

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína

APÊNDICE L – Valores individuais de escore de sedação (0-3) nos diferentes grupos e momentos de avaliação – FMVZ-USP-2008.

GRUPO	ANIMAL	MBL	M1	M2	M3	M4	M5	M24
TRACE	1		1	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	-
	3		3	2	2	1	0	0
	4		2	0	0	0	0	0
	5		1	0	0	0	0	0
	6		2	0	0	0	0	0
	7		2	2	0	0	0	0
	8		1	0	0	0	0	0
COCE	1		2	1	1	0	0	0
	2		2	2	1	0	0	0
	3		1	1	0	0	0	-
	4		1	1	1	1	1	1
	5		2	0	0	0	0	0
	6		2	2	0	0	0	-
	7		2	0	0	0	0	0
	8		2	0	0	0	0	0
CE	1		2	0	0	0	0	0
	2		2	1	0	0	0	0
	3		0	0	1	1	1	-
	4		1	2	2	1	0	0
	5		2	2	2	2	1	0
	6		0	0	0	0	0	0
	7		3	1	2	1	2	0
	8		2	1	0	1	0	0
	9		1	0	0	0	0	0
TRA	1		1	0	0	0	0	-
	2		1	1	0	0	0	0
	3		0	0	1	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0
	5		1	0	0	0	0	0
	6		2	2	2	2	2	0
	7		2	2	2	2	0	0
	8		1	0	0	0	0	0
CO	1		1	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0
	3		2	0	0	2	2	-
	4		1	1	0	0	0	0
	5		1	1	0	0	0	0
	6		3	2	1	0	1	0
	7		0	1	1	1	0	0
	8		0	0	0	0	0	0
	9		2	2	0	0	0	0

TraCe: tramadol + cetoprofeno; CoCe: codeína + cetoprofeno; Ce: cetoprofeno; Tra: tramadol; Co: codeína

APÊNDICE M - Questionário descritivo e Escala numérica visual (ENV) para avaliação de dor e efeitos adversos

	2ºDIA	3ºDIA	4ºDIA	5ºDIA
<b>GRUPO TRACE</b>				
<u>Animal 1</u>				
Temperamento	0	0	0	0
Vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	2	0	0
analgesia	0	0	0	0
Manipulação	3	0	0	0
apetite	0	2	2	2
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	3	4	2	2
ENV	2	1	0	0
<u>Animal 2</u>				
Temperamento	0	0	0	0
Vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
Manipulação	0	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	0	0	0	0
ENV	0	0	0	0
<u>Animal 3</u>				
Temperamento	0	0	0	0
Vocalização	2	2	2	2
nível atividade	1	0	0	0
analgesia	1	1	1	1
Manipulação	1	1	0	0
apetite	2	2	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	7	6	3	3
ENV	2	1	1	0
<u>Animal 4</u>				
Temperamento	2	0	0	0
Vocalização	0	0	0	0
nível atividade	2	1	0	0
analgesia	0	0	0	0
Manipulação	2	1	1	1
apetite	3	3	2	2
vomito/diarréia	0	1	0	0
Qtotal	9	6	3	3
ENV	1	1	0	0

Animal 5

Temperamento	1	2	0	0
Vocalização	1	1	1	1
nível atividade	1	2	0	0
analgesia	1	1	0	0
Manipulação	1	1	1	1
apetite	1	2	1	1
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qttotal	6	9	3	3
ENV	1	3	1	1

Animal 6

Temperamento	1	2	1	0
Vocalização	0	0	0	0
nível atividade	2	3	1	0
analgesia	1	1	1	1
Manipulação	2	2	1	1
apetite	2	2	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qttotal	8	10	4	4
ENV	2	2	2	1

Animal 7

Temperamento	0	0	1	0
Vocalização	0	0	1	0
nível atividade	0	0	1	0
analgesia	0	0	1	0
Manipulação	0	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qttotal	0	0	4	0
ENV	0	0	2	0

Animal 8

temperamento	0	0	0	0
vocalização	1	0	0	0
nível atividade	1	0	0	0
analgesia	1	1	0	0
manipulação	2	1	1	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qttotal	5	2	1	0
ENV	2	1	0	0

**GRUPO COCE**

Animal 1

temperamento	1	1	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	2	1	2	2
analgesia	2	2	2	2
manipulação	2	2	1	1
apetite	1	0	1	1

vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	11	9	6	6
ENV	3	2	2	1
<u>Animal 2</u>				
temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	1	2	1
nível atividade	0	1	1	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	1	1	1	1
apetite	0	2	2	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	1	5	6	2
ENV	2	2	1	0
<u>Animal 3</u>				
temperamento	0	0	0	0
vocalização	1	0	1	0
nível atividade	2	1	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	1	1	1	1
apetite	1	1	0	0
vomito/diarréia				
Qtotal	5	4	2	1
ENV	1	1	2	1
<u>Animal 4</u>				
temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	0	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	1	1	0	0
Qtotal	1	1	0	0
ENV	0	0	0	0
<u>Animal 5</u>				
temperamento	1	1	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	2	2	1	1
analgesia	1	2	2	1
manipulação	1	1	1	1
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	5	7	4	3
ENV	2	2	1	0
<u>Animal 6</u>				
temperamento	0	1	1	0
vocalização	1	1	0	1
nível atividade	1	1	0	0
analgesia	1	0	1	0

manipulação	1	1	0	0
apetite	1	1	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	5	5	2	1
ENV	3	2	2	0

Animal 7

temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	1	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	0	0	0	1
apetite	0	0	1	1
vomito/diarréia	1	0	0	0
Qtotal	1	0	2	2
ENV	0	0	1	0

Animal 8

temperamento	1	1	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	2	2	1	1
analgesia	1	2	2	1
manipulação	1	1	1	1
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	5	7	4	3
ENV	2	2	1	0

**GRUPO CE**

Animal 1

temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	1	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	1	0	0	0
ENV	0	0	0	0

Animal 2

temperamento				
vocalização				
nível atividade				
analgesia				
manipulação				
apetite				
vomito/diarréia				
Qtotal	sem dados			
ENV	sem dados			

Animal 3

temperamento	1	1	0	0
--------------	---	---	---	---

vocalização	1	1	1	1
nível atividade	1	1	1	0
analgesia	1	1	0	0
manipulação	1	1	1	0
apetite	1	1	1	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	6	6	4	1
ENV	1	0	0	0
<u>Animal 4</u>				
temperamento	0	0	1	1
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	1	0	1	1
analgesia	1	1	2	2
manipulação	1	1	2	2
apetite	1	0	2	2
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	4	2	8	8
ENV	1	1	4	3
<u>Animal 5</u>				
temperamento	2	1	1	1
vocalização	1	1	1	1
nível atividade	1	1	1	1
analgesia	1	1	1	1
manipulação	1	1	1	1
apetite	1	2	1	1
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	7	7	6	6
ENV	4	2	1	1
<u>Animal 6</u>				
temperamento	1	1	1	0
vocalização	1	1	1	0
nível atividade	2	1	1	0
analgesia	1	1	1	0
manipulação	1	1	1	1
apetite	2	1	1	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	8	6	6	1
ENV	2	1	1	0
<u>Animal 7</u>				
temperamento	0	1	1	1
vocalização	0	1	1	1
nível atividade	1	1	1	1
analgesia	2	2	3	3
manipulação	1	2	2	2
apetite	1	2	2	1
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	5	9	10	9
ENV	1	1	2	2

Animal 8

temperamento	0	0	0	0
vocalização	1	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	1	0	0	0
manipulação	1	1	0	0
apetite	2	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	5	1	0	0
ENV	1	0	0	0

Animal 9

temperamento	2	2	2	2
vocalização	0	1	1	1
nível atividade	2	2	1	1
analgesia	1	1	1	1
manipulação	1	1	1	1
apetite	0	0	2	2
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	6	7	8	8
ENV	3	2	1	1

GRUPO TRA

Animal 1

temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	0	0	0	0
apetite				
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	0	0	0	0
ENV	1	1	1	1

Animal 2

temperamento	2	1	0	0
vocalização	1	1	1	1
nível atividade	2	2	2	2
analgesia	3	2	1	1
manipulação	3	2	1	1
apetite	2	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	13	8	5	5
ENV	8	3	1	1

Animal 3

temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	0	0	0	0
apetite	0	0	0	0

vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	0	0	0	0
ENV	0	0	0	0
<u>Animal 4</u>				
temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	0	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	0	0	0	0
ENV	0	0	0	0
<u>Animal 5</u>				
temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	0	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	0	0	0	0
ENV	0	0	0	0
<u>Animal 6</u>				
temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	2	2	2	1
manipulação	1	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	3	2	2	1
ENV	2	1	0	0
<u>Animal 7</u>				
temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	1	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	1	0	0	0
ENV	1	0	0	0
<u>Animal 8</u>				
temperamento	2	0	0	0
vocalização	1	0	0	0
nível atividade	3	0	0	0
analgesia	1	1	0	0

manipulação	1	0	0	0
apetite	1	1	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qttotal	9	2	0	0
ENV	2	1	1	1

### **GRUPO CO**

#### Animal 1

temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	0	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qttotal	0	0	0	0
ENV	2	1	1	0

#### Animal 2

temperamento	0	0	0	0
vocalização	1	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	1	0	0	0
manipulação	1	0	0	0
apetite	1	1	1	1
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qttotal	4	1	1	1
ENV	2	0	0	0

#### Animal 3

temperamento				
vocalização				
nível atividade				
analgesia				
manipulação				
apetite				
vomito/diarréia				
Qttotal	sem dados			
ENV	sem dados			

#### Animal 4

temperamento	0	0	0	0
vocalização	1	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	1	0	0	0
manipulação	2	2	2	2
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qttotal	4	2	2	2
ENV	1	0	0	0

#### Animal 5

temperamento	3	1	1	3
--------------	---	---	---	---

vocalização	1	1	1	1
nível atividade	1	2	2	3
analgesia	2	2	2	2
manipulação	2	3	3	2
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	9	9	9	11
ENV	4	3	2	2
<u>Animal 6</u>				
temperamento	0	0	2	0
vocalização	2	2	2	3
nível atividade	0	3	0	0
analgesia	1	0	0	0
manipulação	1	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	4	5	4	3
ENV	0	4	3	0
<u>Animal 7</u>				
temperamento	2	1	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	2	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	2	1	0	0
apetite	3	1	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	9	3	0	0
ENV	1	0	0	0
<u>Animal 8</u>				
temperamento	0	0	0	0
vocalização	0	0	0	0
nível atividade	0	0	0	0
analgesia	0	0	0	0
manipulação	0	0	0	0
apetite	0	0	0	0
vomito/diarréia	0	0	0	0
Qtotal	0	0	0	0
ENV	0	0	0	0
<u>Animal 9</u>				
temperamento	1	1	2	2
vocalização	1	1	0	0
nível atividade	2	1	1	1
analgesia	1	1	1	1
manipulação	1	1	1	1
apetite	1	2	2	2
vomito/diarréia	0	0	0	1
Qtotal	7	7	7	8

ENV

2 1 1 1

APÊNDICE N – Confirmação de submissão de artigo em revista indexada internacional

**Data:** Thu, 2 Apr 2009 17:20:00 -0400 [02-04-09 18:20 18:20:00 BRT]

**De:** [javma@avma.org](mailto:javma@avma.org)

**Para:** [martins.tere@usp.br](mailto:martins.tere@usp.br), [mrsjonesfantoni@hotmail.com](mailto:mrsjonesfantoni@hotmail.com)

**Assunto:** Confirmation of manuscript submission

**Cabeçalhos:** [Exibir Todos os Cabeçalhos](#)

02-Apr-2009

Dear Miss Martins:

Thank you for submitting your manuscript "Comparison of the effects of tramadol, codeine, ketoprofen and combinations on postoperative pain and on levels of blood glucose, serum cortisol and interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy and mandibulectomy" to the Journal of the American Veterinary Medical Association. It has been assigned tracking number JAVMA-09-04-0213 and been forwarded to the editor for processing.

If you have any questions concerning your manuscript, please do not hesitate to contact me by e-mail or telephone.

Sincerely,

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.  
This page will not be added after purchasing Win2PDF.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)