

VIVIANNE HIGUCHI IMAGAWA

**Avaliação da eficácia analgésica de três doses
diferentes da dipirona sódica em cadelas
submetidas à ovariosalpingohisterectomia**

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

Área de concentração: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Irimar de Paula Posso

SÃO PAULO

2006

Aos meus pais,

... pelo amor incondicional.

Ao meu marido,

... pelo incentivo, apoio, auxílio, companheirismo e carinho imensuráveis.

Às minhas filhas,

... minha razão de ser.

Às minhas irmãs,

...melhores amigas e companheiras inseparáveis.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, pelo apoio, orientação, amizade e acima de tudo, por ser uma mulher incrível como pessoa e profissional;

Ao Prof. Dr. Irimar de Paula Posso, pelo apoio, orientação e paciência dependidos e por compartilhar seus conhecimentos;

À Dra. Sandra Mastrocinque, pelo auxílio inestimável, amizade sincera, ensinamentos constantes, companhia agradável e insubstituível;

À Dra. Tatiana Ferrante de Almeida, pelo auxílio inestimável, amizade e alto astral;

À Dra. Angélica Cecília Tatarunas, pelo auxílio sempre pronto e disponível e paciência descomunal;

À Profa. Dra. Julia Maria Matera, pelo auxílio e por nos ceder espaço de trabalho;

À Profa. Dra. Silvia Renata G. Cortopassi, pelo apoio e carinho ;

À Profa. Maria Helena Akao Larsson, pelo auxílio e coordenação das análises laboratoriais;

Ao Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, em particular à Dra. Maria Luísa Franchini, à Sra. Maria Helena da Silva Pelissari, à Sra. Marly Elizabete Ferreira de Castro e à Sra. Creide Donizete Costa, responsáveis pela realização dos exames laboratoriais;

Ao Laboratório de Hormônios e Genética Molecular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, representado pela Sra. Valéria Lando, pelas dosagens de cortisol;

À Profa. Dra. Célia Maria Cássaro Strunz, pelo auxílio e coordenação das dosagens de catecolaminas;

Ao Laboratório de Hormônios do InCor, em particular à Sra. Marli Rafael da Silva Cruz, responsável pelas dosagens das catecolaminas;

Ao Prof. Dr. Fernando Ferreira, pela paciência,, auxílio e oportunidade de compartilhar seus conhecimentos relacionados à estatística do trabalho;

Ao Prof. Dr. Marcos Amaku, pela orientação relacionada à estatística do trabalho;

Ao funcionário Sr. José Miron Oliveira da Silva, pelo auxílio sempre presente;

À Dra. Karina Velloso Yazbek, pelo auxílio, apoio e companhia no início do trabalho;

À Dra. Patrícia Bonifácio Flor, pelo auxílio e estudos conjuntos;

À Dra. Denise Aya Otsuki, pela orientação, auxílio e amizade;

À secretaria de pós-graduação da Divisão de Anestesia, pelo auxílio sempre pronto;

À minha amiga Dra. Adriana Lima Teixeira, que apesar da distância, está sempre presente quando solicitada;

À Fundação de Amparo à pesquisa (FAPESP) pelo auxílio à pesquisa de processo No. 04/00872-9.

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	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Dor – conceito, importância e fisiopatologia	3
2.2 Reconhecimento e quantificação da dor	6
2.3 Terapêutica	9
2.3.1 Analgésicos opióides	9
2.3.2 Analgésicos não-opióides	10
2.3.2.1 AINEs	10
2.3.2.2 Acetaminofeno	12
2.3.2.3 Dipirona	13
2.3.2.3.1 Uso clínico	16
2.3.2.3.2 A polêmica	19
3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivos gerais	23
3.2 Objetivos específicos	23
4 MATERIAL E MÉTODO	24
4.1 Animais e critérios de exclusão	24
4.2 Grupo piloto	25

4.3 Procedimentos anestésico e cirúrgico	25
4.4 Planejamento e resgate	26
4.5 Parâmetros e momentos de avaliação	28
4.5.1 FC, FR, PAS, PAM, PAD	29
4.5.2 Dosagens de cortisol sérico, epinefrina e norepinefrina plasmáticas	29
4.5.3 Dosagens séricas de uréia, creatinina, PT, albumina, ALT, FA, hemograma completo e contagem de plaquetas	31
4.5.4 Avaliações da analgesia e sedação	31
4.6 Análise dos riscos	37
4.7 Análise estatística	38
5 RESULTADOS	39
5.1 Peso, idade e raça dos animais	39
5.2 FC, FR, PAS, PAM, PAD	42
5.3 Dosagens de cortisol sérico, epinefrina e norepinefrina plasmáticas	47
5.4 Dosagens séricas de uréia, creatinina, PT, albumina, ALT, FA	50
5.5 Contagens de He, leucócitos, plaquetas e aferição de Ht e Hb	56
5.6 Analgesia e sedação	61
5.7 Resgate	65
5.8 Eventos adversos	67
6 DISCUSSÃO	68
6.1 Introdução	68
6.2 Aspectos concernentes à metodologia empregada	68
6.3 Peso, idade, raça e tempo cirúrgico	70
6.4 FC, FR, PAS, PAM, PAD	71
6.5. Dosagens de cortisol sérico, epinefrina e norepinefrina plasmáticas	73

6.6 Dosagens séricas de uréia, creatinina, albumina, PT, ALT, FA	76
6.7 Contagens de hemáceas, leucócitos, plaquetas e aferições de Ht e Hb	78
6.8 Analgesia e sedação	79
6.9 Resgate	83
6.10 Duração de ação e eventos adversos	84
6.11 Aspectos concernentes ao trabalho	84
7 CONCLUSÕES	86
8 ANEXOS	87
9 REFERÊNCIAS	100
Apêndice	

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	amino-antipirina
AAA	4-acetil-amino-antipirina
AINEs	antinflamatórios não-esteroidais
ALT	alanina aminotransferase
COX-1	ciclooxigenase 1
COX-2	ciclooxigenase 2
COX-3	ciclooxigenase 3
EAV	escala analógica visual
FA	fosfatase alcalina
FAA	4-formil-amino-antipirina
FC	freqüência cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
FMVZ/USP	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
FM/USP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FR	freqüência respiratória
Hb	hemoglobina
He	hemáceas
Ht	hematócrito
IAAAS	Estudo Internacional de Agranulocitose e Anemia Aplástica
IASP	Associação Internacional para Estudo da Dor
MAA	4-metil-amino-antipirina
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média

PAS	pressão arterial sistólica
PG	prostaglandina
PT	proteína total
SNC	sistema nervoso central
SRD	sem raça definida

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Escala analógica visual (EAV)	32
Figura 2 – Escala de sedação	35
Figura 3 – Esquema gráfico dos parâmetros avaliados e respectivos momentos de avaliação	37
Figura 4 – FC	43
Figura 5– FR	44
Figura 6 – PAS	45
Figura 7 – PAM	46
Figura 8 – PAD	47
Figura 9 – Cortisol sérico	48
Figura 10 – Epinefrina plasmática	49
Figura 11 – Norepinefrina plasmática	50
Figura 12 – Uréia sérica	51
Figura 13 – Creatinina sérica	52
Figura 14 – PT	53
Figura 15– Albumina	54
Figura 16 – ALT	55
Figura 17– FA	56
Figura 18 – He	57
Figura 19 – Ht	58
Figura 20 – Hb	59
Figura 21 – Leucócitos	60
Figura 22 – Plaquetas	61
Figura 23 – Avaliação da dor pela EAV	62

Figura 24 – Avaliação da dor pela escala de análise descritiva	63
Figura 25 – Avaliação da dor pela escala da Universidade de Melbourne	64
Figura 26 – Avaliação da sedação pela EAV	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Peso dos animais	39
Tabela 2 – Idade dos animais	40
Tabela 3 – Raças	41
Tabela 4 – Tempo cirúrgico	42
Tabela 5 – Medicação resgate	66
Tabela 6 – Momentos de aplicação da medicação resgate	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Escala de análise descritiva da dor (LASCELLES et al)	32
Quadro 2: Escala de dor da Universidade de Guelph (MATHEWS, 2000)	33

RESUMO

IMAGAWA, V.H. **Avaliação da eficácia analgésica de três doses diferentes da dipirona sódica em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.** São Paulo, 2006. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

A dipirona é um analgésico não-opióide de utilização mundial para o tratamento tanto da dor aguda como da crônica na espécie humana, no entanto, em medicina veterinária, este agente é pouco empregado. O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia analgésica da dipirona sódica para obtenção de analgesia no período pós-operatório de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. Para tanto, comparou-se a ação analgésica de diferentes doses, assim como os efeitos adversos do medicamento. Este estudo foi realizado de maneira prospectiva, comparativa, aleatória e duplamente cega. Foram utilizadas 40 cadelas, submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva e distribuídas aleatoriamente em 4 grupos, cada qual com 10 animais. Todos os animais deste estudo receberam como medicação pré-anestésica acepromazina (0,1 mg/kg) pela via intramuscular; a indução anestésica foi realizada com administração intravenosa de propofol (5 mg/kg) e mantidos sob anestesia geral com isoflurano. Logo após o início da sutura de pele, os animais do grupo placebo receberam 5 ml de solução de NaCl 0,9% intravenosa, os do grupo D15 receberam dipirona na dose de 15 mg/kg por via intravenosa, o grupo D25 foi tratado com dipirona 25 mg/kg e o grupo D35 foi submetido a tratamento com dipirona na dose de 35 mg/kg. Os respectivos tratamentos foram mantidos a cada 8 horas durante 3 dias. As frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), dosagens plasmáticas de epinefrina e

norepinefrina e séricas de cortisol, uréia, creatinina, albumina, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), hemograma completo, contagem de plaquetas, além da analgesia e da sedação foram avaliados por período de 48 horas após a administração do fármaco analgésico. Animais com avaliação de dor superior ou igual a 4 receberam, a qualquer momento do estudo, medicação resgate constituída pela administração de 2 mg/kg de tramadol por via intramuscular. Os resultados foram analisados estatisticamente pelos testes de Kruskal-Wallis, Friedman para medidas repetidas, Wilcoxon, ANOVA e χ^2 , com nível de significância de 5%. Não houve diferença entre os tratamentos com relação a peso, idade, tempo cirúrgico, tempo para extubação, FC, FR, PAS, PAM, PAD, dosagem sérica de uréia, creatinina, ALT, contagem de plaquetas, dosagem plasmática de epinefrina e norepinefrina e escore de sedação. Os grupos tratados com dipirona 25 e 35 mg/kg apresentaram menores dosagens de cortisol sérico, menores escores de avaliação de dor em três diferentes tipos de escalas (EAV, descritiva, descritiva comportamental) e menor número de administrações de medicação resgate. Com base nos resultados obtidos, pôde-se concluir que a dipirona sódica na dosagem de 15 mg/kg não mostrou diferença analgésica do placebo e as dosagens de 25 e 35 mg/kg são igualmente eficazes para obtenção de analgesia pós-operatória de boa qualidade, de maneira segura e livre de eventos adversos hematológicos, renais, hepáticos e clínicos. Portanto, a dose recomendada para uso clínico no período pós-operatório de ovariosalpingohisterectomias em cadelas é de 25 mg/kg. Descritores: 1. Dipirona 2. Analgésicos não entorpecentes 3. Dor pós-operatória 4. Cães. 5. Histerectomia/veterinária

SUMMARY

IMAGAWA, V.H. **Evaluation of analgesic efficacy of dypirone by the comparison of three different doses in bitches submitted to ovariohysterectomy.** São Paulo, 2006. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Dipyrone is a non-opioid analgesic used worldwide for the treatment of acute and chronic pain in human beings, despite of that, it's under used in veterinary medicine. The present study aimed to determine the effective dose of dipyrone for analgesia during ovariohysterectomy post-operative period, evaluate its analgesic efficacy by comparing different doses and verify adverse reactions. It was a prospective, comparative, randomized and double-blinded study. Forty female dogs were randomly allocated in 4 groups and submitted to elective ovariohysterectomy. They were premedicated with acepromazine by intramuscular route (0,1 mg/kg) and anesthesia was induced with propofol (5 mg/kg). Isoflurane was used for the maintenance of anesthesia. Placebo group was treated with NaCl 0,9% saline solution, D15 group was treated with dipyrone 15 mg/kg intravenously, D25 group received 25 mg/kg of dipyrone and D35 group received 35 mg/kg of dipyrone. All animals were treated every 8 hours during 3 days. Heart (HR) and respiratory (RR) rates; systolic (SBP), median (MBP) and diastolic (DBP) blood pressures; plasma catecholamines; serum cortisol; blood urea and creatinine metabolites; albumine; alanine aminotransferase (ALT); alkaline fosfatase (AF); hemogram; platelets counts and degrees of analgesia and sedation were taken for a 48 hour period after the administration of the analgesic agent. Rescue analgesia was delivered to animals with pain scores equal or superior to 4 at any time of the present study (2 mg/kg of tramadol). Statistical analyses were made bu using Kruskal-Wallis, Friedman for repeated measures, Wilcoxon, ANOVA and χ^2 tests with 5% of

significance level. There were no differences between groups related to weight, age, surgical time, extubating time, HR, RR, SBP, MBP, DBP, blood urea and creatinine, ALT, platelets counts, plasma catecholamines and sedation score. Groups that received 25 and 35 mg/kg of dipyrone had lower serum cortisol levels, pain scores evaluated by three different scales (VAS, descriptive and behavioral descriptive) and number of rescue medication. So, it can be concluded that 15 mg/kg of dipyrone didn't show statistically significant difference from placebo and 25 and 35 mg/kg of dipyrone can offer equally good quality of post operative analgesia in bitches submitted to ovariohysterectomy, in a safe renal, hepatic, haemathologically, and clinically related way. Finally, it can be recommended 25 mg/kg of dipyrone for clinical use in ovariohysterectomy postoperative period.

Descriptors: 1. Dipyrone 2. Non-narcotic analgesics 3. Postoperative pain 4. Dogs 5. Hysterectomy/veterinary

1. INTRODUÇÃO

A analgesia pós-operatória é considerada nos dias atuais um dos fatores mais importantes para o sucesso do procedimento anestésico-cirúrgico, pois quando adequada, contribui para o restabelecimento precoce, reduz a permanência hospitalar e restringe a incidência de complicações (SAKATA, 2001).

Os medicamentos mais utilizados para o tratamento da dor pós-operatória são os analgésicos opióides e os não-opióides, incluindo os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), a dipirona e o acetaminofeno (GOZZANI, 1997).

Os analgésicos opióides são freqüentemente utilizados para o controle da dor pós-operatória de grau moderado a intenso, porém seu uso pode ser limitado pela ampla gama de efeitos colaterais como emese, hipotensão e depressão respiratória (PASCOE, 2000).

Os AINEs são amplamente utilizados em medicina veterinária, no entanto, seus efeitos adversos mais comuns, dentre eles, úlceras, erosões, sangramentos gastrintestinais, inibição da agregação plaquetária e alterações renais restringem seu uso principalmente em pacientes geriátricos (MATHEWS, 2000).

Além disto, os cães e os gatos são mais suscetíveis aos efeitos colaterais dos AINEs, portanto, um analgésico seguro para a espécie humana pode não ser para os pacientes veterinários (MATHEWS, 1996).

Dentre os analgésicos não-opioides, a dipirona é um medicamento amplamente utilizado tanto para o controle da dor aguda pós-operatória como para o tratamento da dor crônica no homem, por tratar-se de um fármaco com boa tolerabilidade, baixa incidência de efeitos colaterais e de eficácia comprovada (RODRIGUEZ et al., 1994).

A literatura é vasta no que diz respeito à utilização da dipirona, sua farmacocinética, posologia, vias de administração e eficácia terapêutica no tratamento da dor pós-operatória no homem (LAL et al., 1973; POSSO et al., 1996; STANKOW, 1995; AVELLANEDA et al., 2000; EDWARDS, 2001), no entanto, não foram encontrados dados na literatura veterinária que norteiem sua utilização no período pós-operatório e tão pouco a constatação dos efeitos adversos do fármaco, fato que incitou a realização do estudo.

Este trabalho teve como objetivo determinar a dose mais adequada de dipirona sódica para analgesia no período pós-operatório de cirurgias abdominais em cadelas, contribuindo com a ampliação do rol farmacológico, apresentando uma alternativa eficaz e segura relacionada ao controle da dor pós-operatória em pequenos animais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Dor – conceito, importância e fisiopatologia

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP – *International Association for the Study of Pain*) conceitua a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada à lesão tecidual real ou potencial (BONICA, 1990; McKELVEY, 1994; TURNER, 1995).

Recentemente, tem se atribuído à dor grande importância no que tange à prevenção, diagnóstico e tratamento, tendo sido inclusive elevada à categoria de quinto sinal vital (JOINT COMMISSION ON ACCREDITATION OF HEALTH ORGANIZATIONS, 2001).

A dor aguda é o resultado de evento traumático, cirúrgico ou infeccioso, de duração relativamente curta, porém, se não adequadamente tratada, pode progredir para dor crônica (MITCHELL e SMITH, 1989). A dor pós-operatória é um tipo de dor aguda com etiologia bem definida - o ato operatório, de natureza autolimitante, com pico entre seis a vinte e quatro horas após o procedimento cirúrgico, devendo reduzir ou cessar com a cicatrização ou estabilização da área lesada (GOZZANI, 1997; HANSEN, 1997).

A preocupação com o tratamento da dor pós-operatória fundamenta-se em prevenir um sofrimento desnecessário ao paciente cirúrgico, além de oferecer inúmeros benefícios fisiológicos principalmente sobre os sistemas

respiratório, cardiovascular, gastrintestinal e neuroendócrino (KEHLET, 1998; GAYNOR, 1999). Dentre as alterações endócrino-metabólicas decorrentes do estresse cirúrgico, destacam-se a liberação de catecolaminas e cortisol, com conseqüente aumento do metabolismo basal, do trabalho cardíaco, da resistência vascular periférica e do consumo de oxigênio (O₂) pelo miocárdio. Verifica-se também prejuízo da função respiratória que pode gerar complicações pulmonares como atelectasia e pneumonia e até mesmo distúrbios de coagulação, podendo levar ao aparecimento de tromboembolismo (BONICA, 1990; GAYNOR, 1999; SAKATA, 2001). Ainda dentro deste contexto, o efetivo controle da dor é associado à redução da morbiletalidade pós-operatória e alta hospitalar precoce (FUGAROLAS-GARZA et al., 1990; KEHLET, 1999; MATHEWS, 2000; SAKATA, 2001). A dor ainda pode ocasionar inapetência, emagrecimento, privação do sono e alterações comportamentais (HASKINS, 1992).

Diante de tantas alterações fisiológicas deletérias, a dor pós-operatória intensa não possui nenhuma função fisiológica (MARIN-BERTOLIN et al., 1997; TURNER, 1995) e deve ser controlada de maneira segura e eficiente de modo a proporcionar conforto e diminuição das complicações.

Sob o ponto de vista fisiopatológico, classifica-se a dor decorrente da agressão cirúrgica como um fenômeno nociceptivo (DRUMMOND, 2000; GOZZANI, 2001). Os processos da transmissão da dor podem ser didaticamente divididos em quatro fases: transdução, transmissão, modulação e percepção.

A transdução é o processo pelo qual o estímulo nociceptivo, seja ele mecânico, térmico ou químico gera uma atividade elétrica nas terminações sensoriais (nociceptores), localizadas na pele, músculos, articulações, polpa dentária e vísceras. Os nociceptores são terminações livres, especializadas, de fibras nervosas do tipo A-delta e C que conduzem dor e cuja principal característica é apresentar limiar de estímulo alto.

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

A modulação é o processo pelo qual a transmissão é facilitada ou inibida. Em termos neurofisiológicos, 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. O denominado sistema descendente de controle da dor ou supramedular, responsável pelo mecanismo central ou endógeno de modulação da dor é constituído por basicamente cinco regiões do sistema nervoso central: 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. 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, pelas catecolaminas e pela serotonina; os peptídeos opióides endógenos (as

encefalinas, as dinorfinas e as beta-endorfinas) e os peptídeos não-opioides, destacando-se a substância P e a colecistoquinina (DRUMMOND, 2000).

Por fim, a percepção ocorre quando o impulso é integrado e percebido como dor. Neste processo estão envolvidos 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).

A compreensão destes mecanismos é de relevante importância, pois o controle da dor pode ser feito por meio da administração de fármacos que atuem na transdução, a nível periférico, como os antiinflamatórios, que inibem a formação de prostaglandinas e leucotrienos; a nível central, como os opioides, que se ligam a receptores opioides inibindo a transmissão da dor na medula espinhal e ativando os mecanismos inibitórios descendentes ou interrompendo diretamente a condução do impulso, como os anestésicos locais (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

2.2. Reconhecimento e quantificação da dor

O diagnóstico de dor na Medicina Veterinária deve 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, utilização de escalas de sedação), na avaliação do comportamento animal (observação de sinais de desconforto na postura corporal), nos achados laboratoriais (dosagens séricas de cortisol e plasmáticas de 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 podem demonstrar apenas discretas mudanças comportamentais como isolamento e apetite caprichoso (McKELVEY e HOLLINGSHEAD, 1994). Assim, as pessoas mais indicadas para a observação e quantificação da intensidade da dor são os seus proprietários, seus tratadores e o médico veterinário.

Os animais com dor podem ficar deprimidos e indiferentes ao meio, ou ao contrário, extremamente agressivos, agitados e vocalizando. Pode-se observar também dificuldade para dormir e inapetência, tentativas de lambedura, mordida ou coceira da região dolorida. Há alteração na postura corporal e muitos relutam em deitar-se, para proteger a área dolorida ou em movimentar-se (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

Vários instrumentos de avaliação da dor estão disponíveis para permitir sua mensuração de maneira fácil e prática, possibilitando a obtenção de bases subjetiva e objetiva do nível de dor. Segundo Posso (1995), a avaliação da dor deve ser feita de modo subjetivo, utilizando-se escalas baseadas no comportamento, e também de modo objetivo, pela mensuração dos parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca e respiratória e pressão arterial) e das determinações bioquímicas (cortisol sérico e catecolaminas plasmáticas).

A avaliação quantitativa subjetiva da dor pode ser obtida mediante a utilização de diferentes escalas, como a escala verbal ou a escala descritiva simples, a escala verbal numérica (EVN) e a escala analógica visual (EAV).

A escala verbal ou escala descritiva simples classifica a dor em ausente, leve, moderada ou intensa; parece de simples utilização, porém, possui pouca sensibilidade. Já a escala verbal numérica, onde os números são associados a níveis de atividade em categorias comportamentais, possui pouca especificidade (MATHEWS, 2000).

A EAV, que consiste em uma régua graduada de 0 a 10 cm, onde zero significa ausência de dor e 10, a pior dor possível, é uma técnica amplamente utilizada em medicina humana e já tem sido utilizada em muitos estudos veterinários relacionados à analgesia e provou ser sensível, reproduzível e exeqüível em estudos que necessitem de avaliação de dor (MATHEWS, 2000). Esta escala pode ser utilizada pelo próprio veterinário ou pelo proprietário do animal, que marcam na régua a intensidade da dor quantificada (CHAPMAN e SYRJALA, 1990).

Outras escalas que avaliam a analgesia e a classificam numericamente, para a formação de um escore, também podem ser empregadas, como a escala de análise descritiva, proposta por Lascelles et al. (1994), que utiliza, além da observação do comportamento, a palpação como método de diagnóstico. A escala descrita por Firth e Haldene (1999), leva em consideração medidas de parâmetros fisiológicos e comportamentais associados em uma mesma escala. A escala utilizada na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Guelph, Ontário, proposta por Mathews (2000) varia de 0 a 10 e é baseada no comportamento animal e seus níveis de dor foram determinados por meio da necessidade do uso de analgésico, sua dose e sua duração de ação no controle da dor animal.

2.3. Terapêutica

Os principais agentes farmacológicos utilizados para o controle da dor pós-operatória (nociceptiva) são os analgésicos não-opioides (incluindo-se neste grupo os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e os analgésicos antipiréticos, como a dipirona e o acetaminofeno) e os opióides (TURNER, 1995; GOZZANI, 1997; SAKATA, 2001; TEIXEIRA, 2001). A escolha do analgésico a ser utilizado deve levar em consideração o tipo de dor, o tipo de cirurgia realizada, o início da dor, a potência do analgésico, além de sua duração de ação, contra-indicações, via de administração, facilidade de acesso do paciente ou proprietário do animal e custo.

2.3.1. Analgésicos opióides

Os analgésicos opióides são bastante eficazes no controle da dor de modo geral, seja ela aguda ou crônica. No entanto, a presença de efeitos colaterais como bradicardia, depressão respiratória, emese, liberação de histamina, constipação e excitação, limita seu uso (GRISNEAUX et al., 1999; PASCOE, 2000). Ainda, náusea, sedação, prurido, euforia, retenção urinária, aumento do tônus do esfíncter das vias biliares, tontura, confusão mental e alucinação são relatados (SAKATA, 2001).

Os opióides agem por meio da ligação reversível a receptores específicos no SNC e na medula espinhal, modulando a atividade sensitiva, motora e psíquica. (TEIXEIRA et al., 2001).

2.3.2. Analgésicos não-opioides

2.3.2.1. AINEs

Na medicina veterinária, os AINEs são considerados superiores aos analgésicos opióides no quesito duração de ação, sendo amplamente utilizados no controle da dor aguda ou crônica (MATHEWS, 2000). Seu mecanismo de ação consiste na inibição da ciclooxigenase, a enzima conversora do ácido aracdônico em tromboxanos, prostaciclina e prostaglandinas (PG), mediadores da inflamação. Classicamente, estão relatadas duas formas de ciclooxigenases (COX), a COX-1 e a COX-2. A isoforma COX-1 é basicamente constitutiva, presente em níveis constantes no organismo e os produtos da quebra do ácido aracdônico pela COX-1 levam à formação de PGs relacionadas a reações fisiológicas renais, gastrintestinais e vasculares. A isoforma COX-2 é indutiva, sua concentração aumenta induzida por citocinas no local da inflamação e os produtos originados pela cisão por meio da COX-2 levam à formação de PGs que participam dos eventos inflamatórios. Há evidências de sua presença em pequenas quantidades no SNC e nos rins (LIVINGSTON, 2000).

Os AINES apresentam efeito “teto”, acima do qual não aumenta sua ação analgésica, sendo observado somente aumento dos efeitos adversos (SAKATA, 2001).

Dentre os efeitos adversos, observam-se úlceras, erosões e sangramentos gastrintestinais, inibição da agregação plaquetária, alterações renais nos glomérulos e túbulos, com evolução de insuficiência renal aguda

e/ou crônica, hepatotoxicidade dose-dependente e associada ao uso prolongado, inibição da motilidade uterina, reações de hipersensibilidade (SAKATA, 2001; MATHEWS, 2000).

Em decorrência da presença dos vários efeitos adversos dos AINEs, foram estabelecidas contra-indicações absolutas ao seu uso, listadas a seguir:

- Doença erosiva ativa do trato gastrointestinal (úlceras gástricas, processo inflamatório);
- Distúrbios gastrointestinais (náusea, emese, melena, diarreia);
- Desidratação, hipotensão, hipovolemia;
- Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão;
- Coagulopatias (trombocitopenia, deficiência de fatores de coagulação);
- Uso concomitante de outros AINEs ou corticosteróides;
- Asma

Por fim, seu uso deve ser criterioso, principalmente em pacientes geriátricos, tendo-se a cautela de investigar as funções renal e hepática anteriormente à sua administração. Além disso, sua utilização após trauma só deve ser realizada na ausência de evidências de hemorragia e em quadros de pacientes estáveis, devidamente hidratados (MATHEWS, 2000).

2.3.2.2. Acetaminofeno

O acetaminofeno, também conhecido como paracetamol, foi introduzido na prática médica em 1893, contudo, sua utilização em larga escala só se deu cerca de 50 anos depois. Nas décadas de 60 e 70, o medicamento foi amplamente utilizado, tanto em seres humanos como em animais. Como seu uso foi baseado nos estudos em seres humanos, vários casos de intoxicação animal foram relatados (TASAKA, 2000).

O paracetamol caracteriza-se por possuir baixo grau de ligação a proteínas plasmáticas, o que lhe confere características farmacodinâmicas distintas das obtidas na administração dos AINES. Sua ação farmacológica é importante pelo efeito analgésico e antipirético; porém sua ação antiinflamatória é baixa (TASAKA, 2000).

Seu uso é completamente contra-indicado em felinos, pois esta espécie animal não realiza de forma adequada a conjugação pela glicuronil-transferase, enzima hepática necessária para a correta eliminação deste medicamento (TASAKA, 2000; MATHEWS, 2000).

2.3.2.3. Dipirona

A dipirona sódica é um derivado pirazolônico hidrossolúvel introduzido para uso clínico na Alemanha em 1922, como analgésico, antipirético e antiespasmódico (LEVY et al., 1995).

A história de sua síntese remonta a 1883, quando a única forma conhecida de combate à febre, na Europa, era o consumo de um produto feito à base de casca de cinchona, árvore natural de Java, da família das rubiáceas. Este produto, além de ter eficiência relativa, tinha custo

excessivamente alto, em razão de sua escassez e difícil obtenção. Assim, a produção industrial da antipirina, um derivado pirazolônico sintetizado a partir da anilina, na Alemanha, permitiu um combate à febre menos oneroso e mais eficaz. Outras epidemias que surgiram na época, como tuberculose e malária também foram combatidas com este derivado. Somente em 1889, durante um surto de gripe influenza que assolou a Europa, é que este derivado foi amplamente utilizado para tratamento clínico. Mas suas propriedades analgésicas foram demonstradas em 1921, pela síntese de um novo composto, derivado da pirazolona e denominado dipirona, composta por 50% de melubrina e 50% de aminopirina (CATELLI, 1993).

Desde então, a dipirona tem sido amplamente utilizada para o tratamento da dor pós-operatória e como adjuvante no tratamento do câncer em vários países como Rússia, Espanha, Brasil, África do Sul, Índia, entre outros países da Europa, América Latina e Ásia. Embora o Estudo Internacional de Agranulocitose e Anemia Aplástica (IAAAS), em 1986, tenha concluído que o excesso de risco estimado de agranulocitose atribuível ao uso de uma semana de dipirona seja extremamente baixo, variando de 0,2 a 1,1 por milhão e de não ter sido encontrada associação entre anemia aplástica e dipirona, seu uso nos Estados Unidos ainda é bastante restrito. Hamerschlak et al. (1993), em estudo retrospectivo mostraram que apesar da larga utilização da dipirona em São Paulo, Brasil, a incidência de agranulocitose nesta região é extremamente baixa. Andrade et al. (1998) referem que o risco absoluto de mortalidade associada à dipirona é semelhante ao do acetaminofeno e substancialmente mais baixo que o risco

associado à aspirina e ao diclofenaco, usualmente associados a complicações gastrointestinais.

A dipirona apresenta, de acordo com estudos realizados em voluntários humanos, quatro metabólitos conhecidos: 4-metil-amino-antipirina (MAA), 4-amino-antipirina (AA), 4-acetil-amino-antipirina (AAA) e 4-formil-amino-antipirina (FAA) (LEVY et al., 1995). Após administração, a dipirona passa por rápida hidrólise não-enzimática, determinando a formação do metabólito MAA, que é a seguir metabolizado no fígado por demetilação a AA, e por oxidação a FAA. Nenhum destes metabólitos liga-se exclusivamente às proteínas plasmáticas (ZYLBER-KATZ et al., 1985), sendo predominantemente excretados pelo rim. Seu efeito analgésico correlaciona-se com as concentrações de MAA e AA (ROHDEWALD et al., 1983).

Estudos mostraram que tanto atividades centrais quanto periféricas podem estar envolvidas no mecanismo de ação da dipirona (ABBATE et al., 1990; CAMPOS et al., 1999). O componente periférico é exercido pela inibição da ciclooxigenase, resultando na inibição da formação de prostaciclina, prostaglandinas e tromboxano, impedindo a sensibilização dos nociceptores e hiperalgesia, agindo como outros AINEs. No entanto, clinicamente, sua ação antiinflamatória é praticamente virtual (GOZZANI, 1997) e, segundo Spinoso et al. (2000) é decorrente do fato da dipirona apresentar baixa ligação às proteínas plasmáticas, o que, conseqüentemente diminui a concentração do medicamento no local inflamado. Trabalhos experimentais mais recentes sugerem que o efeito antinociceptivo periférico também decorra da ativação de canais de potássio

sensíveis ao ATP (ALVES e DUARTE, 2002; SACHS et al., 2004). Pelo fato da dipirona ser capaz de induzir um efeito antinociceptivo significativo na ausência de resposta antiinflamatória, uma participação importante no mecanismo de analgesia central é sugerida. Assim, Carlsson et al. (1986) evidenciaram um mecanismo de ação central da dipirona, que atuaria nas fibras nervosas aferentes, medula espinhal e substância cinzenta periaquedutal, interferindo na formação das prostaglandinas. Recentemente, Chandrasekharan et al. (2002), descreveram a dipirona como capaz de inibir uma isoenzima da ciclooxigenase do tipo 3 (COX-3), mecanismo central pelo qual o fármaco exerceria sua ação analgésica e antipirética.

2.3.2.3.1. Uso clínico

Seu pH neutro torna sua distribuição uniforme pelos tecidos do organismo, incluindo o sistema nervoso central, sendo responsabilizado pela ausência de toxicidade gástrica e renal deste composto (GOZZANI, 1997). Alpermann e Scholtholt, em 1982, constataram por meio de estudos experimentais em ratos e cães que a dipirona, mesmo em doses mais elevadas (100 a 300 mg/kg), não apresentou efeitos significativos no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular, no sistema gastrointestinal, na função renal ou no metabolismo lipídico e da glicose. Segundo Halfeld (1991), o seu uso não interfere na agregação plaquetária, podendo ser utilizada em pacientes com riscos de hemorragia.

Devido à sua alta solubilidade, a dipirona apresenta rápida metabolização hepática, alcançando sua concentração sistêmica máxima duas horas após sua administração oral e sofrendo excreção renal. Levy et al. (1995) concluem que o alto índice terapêutico da droga (DL_{50}^* correspondente a 1000 mg/kg) e seus efeitos farmacodinâmicos conhecidos tornam seu uso possível mesmo em face de nefropatias e hepatopatas, sendo apenas necessário ajuste na frequência de administração do fármaco nos casos de utilização prolongada em hepatopatas.

A farmacocinética da dipirona foi amplamente estudada no homem e de acordo com estudos de Vlahov et al. (1990), que avaliaram a farmacocinética da dipirona em voluntários humanos saudáveis após administrações de doses únicas de 0,75; 1,5 ou 3 g de dipirona, e de Badian et al. (1987) que compararam a farmacocinética dos metabólitos da dipirona, também em voluntários saudáveis, após a administração única de 1 g e após administração de 1 g a cada 8 horas durante sete dias, não foram observadas alterações na depuração renal dos metabólitos da dipirona nas diferentes dosagens nem tampouco observações clínicas relevantes.

Estudos clínicos em pacientes humanos portadores de diferentes graus de insuficiência renal foram realizados por Rosenkranz et al. (1993) e Roots et al. (1985) que concluíram que a depuração plasmática total dos metabólitos MAA e AA permaneceu inalterada em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal e que a meia vida de eliminação do metabólito MAA em pacientes com insuficiência renal crônica após a administração

* DL_{50} – dose letal para 50% dos animais experimentais (ratos e coelhos)

intravenosa da dipirona é realizada pela via renal. A farmacocinética da dipirona também foi estudada em pacientes críticos com disfunção renal aguda por Heinemeyer et al. (1993), que observaram redução na depuração e eliminação do metabólito MAA em pacientes críticos, fato este atribuído à alteração na função hepática em consequência ao choque séptico. Zylber-Katz et al. (1995) estudaram o metabolismo da dipirona em pacientes humanos com insuficiência hepática e verificaram aumento no tempo de eliminação dos metabólitos da dipirona, no entanto, sem observação de toxicidade clínica. Desta forma, os autores afirmam não ser necessário ajuste da dose do medicamento nas administrações únicas. Enfim, analisados conjuntamente, os resultados destes trabalhos permitem inferir que o alto índice terapêutico da dipirona e seus efeitos farmacodinâmicos permitem seu uso em pacientes portadores de nefropatias bem como hepatopatias em administrações únicas.

Vários estudos clínicos no homem foram realizados para comprovar a eficácia analgésica da dipirona. Assim, Murkherjee e Sood (1980) e Daftary et al. (1980) concluíram que a dipirona possui efeito analgésico prolongado, com rápido início de ação após administração oral. Posso et al. (1996) avaliaram a importância da dose administrada no período pós-operatório de cirurgias abdominais, empregando-se três diferentes doses de dipirona (500 mg, 1000 mg e 2000 mg), observando uma dose-dependência da dipirona, acompanhada de redução da intensidade de dor referida pelos pacientes, avaliada pela escala verbal numérica. Planas et al. (1998) avaliaram a eficácia analgésica de duas doses diferentes da dipirona (1 g e 2 g), atestando melhor resultado com a utilização de 2 g do composto a cada 8

horas. Marin-Bertolin et al. (1997) e Olson et al. (1999) compararam a dipirona a outros AINEs como o ceterolaco e o cetoprofeno, observando resultados semelhantes quanto à sua eficácia e segurança. Geisslinger et al. (1996) ressalta, ainda, a vantagem da utilização da dipirona em casos de hemorragia. Patel et al. (1980); Tigerstedt (1981); Rodrigues et al. (1994); Rawal et al. (2001) e Torres et al. (2001) ao compararem a dipirona, respectivamente, com analgésicos opióides como tramadol, oxicodona, morfina e meperidina observaram que 2 g de dipirona possuem resultados semelhantes a 50 mg de tramadol, 5 mg de oxicodona, 10 mg de morfina e 100 mg de meperidina, sendo melhor aceita pelos pacientes por não possuir efeitos indesejáveis como náuseas e vômitos. Segundo Edwards et al. (2002), a dipirona pode ser utilizada no tratamento da dor pós-operatória de grau moderado a intenso.

O uso da dipirona também pode ser vantajoso em associação com outros agentes analgésicos como, por exemplo, a morfina, reduzindo o consumo de opióide e conseqüentemente a incidência de seus efeitos colaterais (LEHMANN, 1988; TEMPEL et al.,1996; ROCKEMANN et al., 1996).

A via mais comumente utilizada para administração de analgésicos no período pós-operatório é a sistêmica. Tanto os analgésicos opióides como os não-opióides podem ser administrados por via oral, retal, intramuscular e venosa. Muriel-Villoria et al. (1995) mostraram por meio da comparação das vias intravenosas e intramusculares de administração da dipirona que por via venosa, seu início de ação é mais rápido e sua analgesia mais prolongada.

2.3.2.3.2. A polêmica

Madison e Squier (1932)² apud Hamerschlak (1993), estabeleceram, pela primeira vez, a relação entre o uso da aminopirina e agranulocitose. Entre 1934 e 1937, principalmente nos EUA, observou-se uma crescente atenção para a possibilidade de tal efeito adverso. Em 1937, a antipirina foi retirada do mercado americano pela Food and Drug Administration (FDA). A aminopirina por sua vez, por ter parentesco com a antipirina, foi colocada na lista de medicamentos usados “sob prescrição médica”. Desta forma, a dipirona passou a ter seu uso restrito.

Discombe (1952)³ apud Estudo Internacional de Agranulocitose e Anemia Aplástica (IAAAS) (1986) realizou um estudo retrospectivo agregando dados de três outros trabalhos retrospectivos, pretendendo estudar a relação entre a aminopirina e a incidência de agranulocitose na população geral. Vale ressaltar que o estudo utilizou a aminopirina e não a dipirona. Além disso, sua metodologia não descartou indivíduos expostos ao uso de outros medicamentos capazes de acarretar agranulocitose, como a fenilbutazona, um potente anti-reumático, fato que acarretou em incidência inaceitavelmente alta (morbidade de 1 caso em 115 exposições e mortalidade de 1 caso em 159 exposições).

² Madison, F.W.; Squier, T.L. The etiology of primary granulocytopenia (agranulocytic angina). **JAMA**, 103:755-9, 1934

³ Discombe, G. Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic. **Br Med J**, 1:1270-3, 1952

Huguley (1964)⁴ recompilou o trabalho de Discombe (1952) apud IAAAS (1986), acrescentando os resultados de mais três pesquisadores.

Em 1986, o IAAAS, conduzido em seis países, dentre eles, Alemanha, Espanha, Hungria, Israel, Bulgária e Suécia, por sua perfeição metodológica, colocou ponto final às especulações até então existentes. Este estudo concluiu que:

- O risco estimado para agranulocitose entre os usuários de dipirona era bastante baixo, não se verificando relação entre uso de dipirona e incidência de agranulocitose;
- A agranulocitose e a anemia aplástica podem ser causadas por muitos medicamentos, assim como agentes químicos e pesticidas;
- A agranulocitose é, basicamente, uma reação alérgica, iniciando-se os sintomas entre 2-3 dias após a exposição ao agente químico ou medicamento;
- O excesso de risco de agranulocitose atribuível à dipirona é de 1,1 caso por milhão de pessoas expostas ao uso do fármaco por 7 dias antes do início da doença;
- A dipirona não está associada à anemia aplástica.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em julho de 2001, juntamente com autoridades nacionais e estrangeiras, promoveram o “Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona”, emitindo os seguintes pareceres:

⁴ Huguley, C.H. Agranulocytosis due to the occurrence of leukocyte-agglutinins **JAMA**, 189:938-41, 1964

- A eficácia da dipirona como analgésico e antitérmico é inquestionável;
- Os riscos atribuídos à sua utilização em nossa população, até a presente data, são baixos e os dados científicos disponíveis não são suficientes para se indicar a venda “sob prescrição médica”;
- Os riscos da dipirona são similares ou menores que os de outros analgésicos/antitérmicos disponíveis no mercado;
- A mudança da regulamentação atual da dipirona poderia incorrer em aspectos negativos para a população, aumentando os riscos de utilização de outros fármacos.

O Ministério Público Federal, em dezembro de 2004, apresentou uma denúncia da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobrevime), alegando ser, a dipirona, uma substância que provoca funestas conseqüências decorrentes de sua alta toxicidade, como anemia, náuseas, reações alérgicas e que poderia levar à morte. Tal denúncia baseava-se no fato de vários países proibirem a livre comercialização do produto, citando, inclusive, estudos realizados pela Organização Mundial da Saúde, pelo Conselho Federal de Farmácia, pela Universidade de Brasília e pela Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos e objetivava restringir o uso da dipirona, passando-se a exigir receita médica (ANDRADE, 2005).

A liminar foi derrubada por um dos laboratórios fabricantes do medicamento e a Anvisa, chamada a opinar sobre o assunto, afirmou que a dipirona é o analgésico e antitérmico mais usado no Brasil, permanecendo no mercado mundial há mais de 80 anos e concluiu tratar-se de medicamento seguro e eficaz (ANDRADE, 2005).

Assim sendo, a dipirona sódica, no Brasil, permanece sob comercialização livre de prescrição médica, finalizando uma polêmica enorme.

3. OBJETIVOS

3.1. *Objetivos gerais*

Este trabalho tem por objetivo comparar diferentes doses de dipirona no sentido de determinar uma dose mais adequada para analgesia no período pós-operatório de cirurgias abdominais (ovariosalpingohisterectomias) em cadelas e avaliar quantitativamente sua eficácia analgésica.

3.2. *Objetivos específicos*

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Comparar as doses de 15, 25 e 35 mg/kg de dipirona e um grupo placebo, avaliando quantitativamente suas respectivas eficácias por meio de parâmetros objetivos e subjetivos;
- Verificar a ocorrência de efeitos adversos do medicamento nas diferentes doses tais como emese, hipotensão, alterações hematológicas, renais e hepáticas.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1. Animais e critérios de exclusão

Foram recrutadas 40 cadelas da espécie canina, de 1 a 6 anos de idade, sem raça definida, consideradas ASA (*American Society of Anesthesiologists physical status*) I ou II de acordo com a categoria de risco anestésico proposta pela Sociedade Americana de Anestesiologistas, pesando de 10 a 35 kg, para realização de ovariosalpingohisterectomia eletiva junto ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Todos os animais foram submetidos a exame clínico e à coleta de sangue para realização de hemograma completo, contagem de plaquetas e dosagem sérica de uréia e creatinina no período pré-operatório.

Os proprietários estavam cientes e de acordo com a realização do protocolo experimental, autorizando por escrito a sua participação, conforme os termos de consentimento livre e esclarecido (Anexo D) e de ciência e autorização (Anexo E).

Animais com trombocitopenia, granulocitopenia, anemia aplástica e azotemia seriam excluídos, bem como aqueles portadores de outros distúrbios como, por exemplo, doenças crônicas do sistema locomotor ou o uso concomitante de outros fármacos, que pudessem comprometer o andamento do mesmo.

Proprietários com idade inferior a 18 anos ou superior a 75 anos ou com problemas relacionados à audição, fala, visão, dificuldade para leitura e

entendimento dos procedimentos realizados, além dos analfabetos, seriam excluídos, no entanto, nenhum proprietário participante apresentou qualquer critério que pudesse excluí-lo do estudo.

4.2. Grupo piloto

Um grupo piloto foi formado por 20 animais, aleatoriamente distribuídos em quatro grupos, cada qual com cinco animais, seguindo a metodologia proposta no estudo, com o intuito de verificar a amostragem, o desenho experimental, sua viabilidade, bem como sua dificuldade, além de possibilitar maior precisão na avaliação da dor. Ao final do estudo piloto, esses dados foram descartados.

4.3. Procedimentos anestésico e cirúrgico

O protocolo anestésico utilizado foi constituído de 0,1 mg/kg de acepromazina como medicação pré-anestésica (MPA) aplicada por via intramuscular (IM). Decorridos 15 minutos da aplicação da MPA, o acesso venoso foi realizado pela fixação de cateter na veia cefálica e iniciada a administração de infusão de Ringer lactato, na taxa de 10 ml/kg/hora. A indução anestésica foi feita mediante a administração de 5 mg/kg de propofol por via intravenosa (IV). Os animais foram intubados orotraquealmente e mantidos sob anestesia com isoflurano em 100% de oxigênio, em circuito de anestesia com reinalação.

Anteriormente ao início do procedimento cirúrgico, foi realizada a fixação de um cateter na veia jugular de cada animal, posteriormente à tricotomia da região, com o intuito de facilitar as colheitas sangüíneas, evitar hemólises e excesso de manipulação dos animais em decorrência do grande número de colheitas.

Os animais foram submetidos à ovariosalpingohisterectomia realizada por meio de laparotomia mediana retro umbilical e utilização da técnica clássica das três pinças (STONE et al., 1993). Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

4.4. Planejamento e resgate

O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Protocolo no. 253/2003 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) Protocolo no. 171/03 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, ambas da Universidade de São Paulo, e realizado de maneira prospectiva, comparativa, aleatória e duplamente cega. Assim, os animais incluídos na pesquisa foram distribuídos aleatoriamente, mediante sorteio prévio, em quatro grupos (Grupo placebo, Grupo D15, Grupo D25, Grupo D35), cada qual com 10 animais e tratados conforme descrição abaixo por três dias consecutivos.

- Grupo placebo - os animais receberam logo após o início da sutura de pele a administração intravenosa de 5 mL de solução fisiológica, e

posteriormente uma gota por quilograma de peso da mesma solução por via oral a cada 8 horas.

- Grupo D15 - os animais deste grupo receberam dipirona na dose de 15 mg/kg por via intravenosa, diluída em solução fisiológica até completar 5 mL, no momento do início da sutura de pele e posteriormente via oral a cada 8 horas, na mesma dose.
- Grupo D25 - os animais deste grupo foram submetidos a tratamento com dipirona 25 mg/kg por via intravenosa, diluída em solução fisiológica até completar 5 mL, no início da sutura de pele e posteriormente via oral a cada 8 horas, na mesma dose.
- Grupo D35 - os animais foram submetidos a tratamento com dipirona 35 mg/kg, diluída em solução fisiológica até completar 5 mL e aplicada por via intravenosa no início da sutura de pele. Posteriormente os animais foram medicados com a mesma dose de dipirona a cada 8 horas por via oral.

Vale ressaltar que o estudo foi realizado em duplo-cego e, portanto, todos os animais receberam injeção intravenosa com volumes iguais no hospital veterinário, preparadas por colaboradores, assim como medicação oral administrada pelos proprietários, prescritas e receitadas também pelos colaboradores, de modo que nem o pesquisador nem o proprietário do animal sabiam a que grupo o animal pertencia.

Após o procedimento cirúrgico, os animais foram remanejados para um centro de recuperação anestésica onde passaram por avaliações de intensidade da dor em vários momentos do período pós-operatório, relatados como se segue.

Animais com avaliação de dor EAV ≥ 4 receberam, a qualquer momento do estudo, medicação resgate constituída pela administração de 2 mg/kg de tramadol por via intramuscular, quando da permanência no hospital veterinário, ou por via oral, administrada pelo proprietário em casa.

A escolha das doses utilizadas no estudo foi embasada na utilização da dose preconizada por Tasaka (2000) para animais, a qual, 25 mg/kg. A dose de 35 mg/kg é utilizada na espécie humana para o tratamento de dores crônicas como na do câncer (Rodrigues et al.,1994). Chegou-se à dose de 15 mg/kg subtraindo-se de 25 mg/kg a mesma proporção do aumento da dose em relação a 25 mg/kg. Assim, as doses de dipirona sódica utilizadas nos tratamentos foram de 15, 25 e 35 mg/kg.

4.5. Parâmetros e Momentos de avaliação

As avaliações foram realizadas para fins de análise estatística nos seguintes tempos:

1. M0: antes da aplicação da medicação pré-anestésica
2. M1: pós-operatório imediato - após o procedimento de extubação e remoção ao centro de recuperação pós-anestésica.
3. M2: 2 horas após o término do procedimento cirúrgico
4. M4: 4 horas após o término do procedimento cirúrgico
5. M6: 6 horas após o término do procedimento cirúrgico
6. M8: 8 horas após o término do procedimento cirúrgico
7. M24: 24 horas após o término do procedimento cirúrgico
8. M48: 48 horas após o término do procedimento cirúrgico

4.5.1. *Frequências Cardíaca (FC) e Respiratória (FR) e Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Média (PAM) e Diastólica (PAD)*

Esses parâmetros foram avaliados nos momentos M0 a M48 por meio da ausculta com estetoscópio para aferição da frequência cardíaca e da inspeção para aferição da frequência respiratória nos períodos pré e pós-operatórios, com auxílio de monitor cardíaco⁵ no período trans-operatório e da utilização de aparelho de pressão não invasiva⁶, cujo manguito foi conectado acima da articulação úmero-rádio-ulnar dos animais para mensuração das pressões arteriais sistólica, média e diastólica pelo método osciloscópico.

4.5.2. *Dosagens de cortisol sérico, epinefrina e norepinefrina plasmáticas*

Amostras sangüíneas foram colhidas para a dosagem sérica de cortisol nos momentos M0 a M24.

Para determinação do cortisol sérico, as amostras foram colhidas em seringas de 5 mL, sendo a seguir centrifugadas em tubos Vacutainer^{®7}, sem anticoagulante, a 1500G, durante 10 minutos para a obtenção de soro e a partir de então congeladas a -20°C, até a data do processamento. Os

⁵ DX2010 – Dixtal, São Paulo, Brasil

⁶ DX2010 – Dixtal, São Paulo, Brasil

⁷ BD Vacutainer

valores dos níveis séricos de cortisol foram determinados de acordo com a metodologia de radioimunoensaio por *kits* específicos⁸, nas dependências do Laboratório de Hormônios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para determinação das catecolaminas, as amostras foram colhidas em seringa de plástico com capacidade para 5 mL e transferidas para tubo de vidro contendo 100µL de anticoagulante específico (EGTA + glutathione), em centrífuga refrigerada⁹ a 3000 rpm a 4°C, durante 10 minutos e o plasma obtido foi congelado a -80°C para posterior processamento, o qual foi realizado com a utilização da cromatografia líquida de alta pressão com detector eletroquímico¹⁰, no Laboratório Clínico do Instituto do Coração (INCOR).

4.5.3. Dosagens séricas de uréia, creatinina, proteínas totais (PT), albumina, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), hemograma completo e contagem de plaquetas

Amostras de sangue para obtenção de soro e determinação sérica de uréia, creatinina, proteínas totais, albumina, ALT e FA foram colhidas e centrifugadas em tubos Vacutainer®, sem anticoagulante. Para realização

⁸ kits Cortisol CAC, modelo TKCO1 – DPC – Diagnostic Products Corporation

⁹ Modelo RT7, NWDR – Sorval

¹⁰ Modelo 460 - Walters

de hemograma e contagem de plaquetas, as amostras foram depositadas em tubos Vacutainer®, com anticoagulante.

Esses exames foram realizados nos laboratórios de bioquímica sérica e de hematologia do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e as colheitas realizadas nos momentos M0 e M48.

4.5.4. Avaliações da analgesia e sedação

Em todos os momentos (M0 à M48), os animais foram submetidos a avaliações de intensidade da dor por meio do emprego de três diferentes escalas:

- escala analógica visual (EAV), variando de 0 a 10, onde 0 indica animal sem dor e 10, com dor insuportável, descrita por Lloyd-Thomas (1990) (Figura 1);
- escala de análise descritiva descrita por Lascelles et al. (1994), variando de 0 a 3, onde 0 equivale à completa analgesia e 3 à ausência da mesma; (Quadro 1);
- escala de dor da Universidade de Guelph (Quadro 2), fundamentada no comportamento animal, variando de 0 a 10 pontos (MATHEWS, 2000).



Figura 1: Escala analógica visual (EAV) (LLOYD-THOMAS, 1990)

Quadro 1: Escala de análise descritiva da dor

ESCORE	DESCRIÇÃO
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, se acentuando 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 carprofen and pethidine in dogs. *Veterinary Record* .1994; 134(7):187-91.

Quadro 2: Escala de dor da Universidade de Guelph (MATHEWS, 2000)

Nota	Descrição comportamental
0	Sem dor. Paciente corre, brinca, come, pula. Senta ou anda normalmente. Dorme confortavelmente. Resposta afetiva normal ao dono ou tratador. FC normal ou aumentada devido à excitação.
1	Provavelmente sem dor. Paciente parece normal. FC normal ou aumentada pela excitação.
2	Leve desconforto. Paciente come ou dorme, mas não tão tranquilamente. Pode mancar um pouco ou resistir à palpação da ferida cirúrgica, mas fora isso, não apresenta sinais de desconforto. Não deprimido. FR e FC aumentada ou normal. Ainda abana a cauda.
3	Dor leve ou desconforto. Paciente protege a área afetada ou apresenta tensão abdominal. Pode apresentar tremores. Um pouco deprimido. Não acha posição confortável. Interesse pela comida, mas apetite diminuído. FR e FC aumentada ou normal.
4	Dor leve a moderada. Paciente resiste à palpação, protege o abdômen ou estica as quatro patas. Olha para o abdômen, lambe ou tenta morder a área afetada. Deita ou senta em posição anormal e não se sente confortável. Pode apresentar tremores. Pode apresentar ou não interesse pela comida. FR aumentada. FC aumentada ou normal. Pupilas podem estar dilatadas. Dificuldade para levantar ou sentar e apresenta a cauda baixa. Um pouco deprimido.

continua

Quadro 2: Escala de dor da Universidade de Guelph (MATHEWS, 2000)

continuação

5	Dor moderada. Paciente relutante ao movimento, deprimido ou inapetente e pode morder ou tentar morder quando a área afetada é tocada. Tremores e cabeça baixa. Vocalização ao movimento. Orelhas para trás. FC e FR podem estar aumentadas. Pupilas podem estar dilatadas. Paciente pode deitar, mas é incapaz de descansar ou pode apresentar posição de prece.
6	Dor moderada. Vocalização ou latidos freqüentes sem causa ou na tentativa de movimentação. FC e FR aumentadas. Pupilas dilatadas.
7	Dor moderada a intensa. Animal deprimido e alheio ao meio, mas responde ao comando direto. Animal defeca e urina sem sair do local, chora quando se movimenta ou até espontaneamente. FC e FR aumentadas. Hipertensão pode estar presente. Pupilas dilatadas.
8	Dor intensa. Vocalização presente. Animal alheio ao meio. Pode ser até incapaz de se mover ou chorar, extremamente deprimido. Taquicardia com ou sem taquipnéia, esforço abdominal e hipertensão.
9	Dor intensa a excruciante. Paciente hiperestático. Tremores involuntários quando qualquer parte do corpo próxima a ferida é tocada devido à dor inflamatória severa ou neuropática. Pode levar à morte.

continua

Quadro 2: Escala de dor da Universidade de Guelph (MATHEWS, 2000)

conclusão

10	Paciente agoniza ou praticamente comatoso. Paciente hiperestático ou hiperálgico. Tremores por todo o corpo e apresenta dor ao toque em qualquer parte do corpo. Pode levar à morte.
-----------	--

FONTE: Mathews KA. Management of pain. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. 2000; 30(4):729-55.

Durante as oito primeiras horas pós-operatórias (M1, M2, M4, M6, M8) os animais foram avaliados quanto à dor (Anexo A) e ao grau de sedação (Figura 2) pelo pesquisador. O grau de sedação foi avaliado por meio de EAV, onde zero indica que não há sedação e 10, que há inconsciência, conforme citação de BRODBELT et al. (1997).



Figura 2: Escala de sedação (BRODBELT et al., 1997)

Foram agendados dois retornos ao Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para

avaliação da dor 24 e 48 horas após o procedimento cirúrgico (M24 e M48) e colheita de material para realização de hemograma, contagem de plaquetas e dosagens séricas de proteínas totais, albumina, ALT, FA, uréia e creatinina.

O esquema gráfico dos parâmetros e momentos de avaliação está representado na figura 3.

Os proprietários levaram os animais para suas respectivas casas com um pequeno diário e questionário (Anexo B), que foram devidamente preenchidos e respondidos para avaliação da dor dos animais. Ainda, medicaram os animais a cada 8 horas conforme as instruções reservadas para cada grupo. Para auxiliar os proprietários, foi fornecida uma tabela com os horários de administração do medicamento e de avaliação da intensidade da dor (Anexo C).

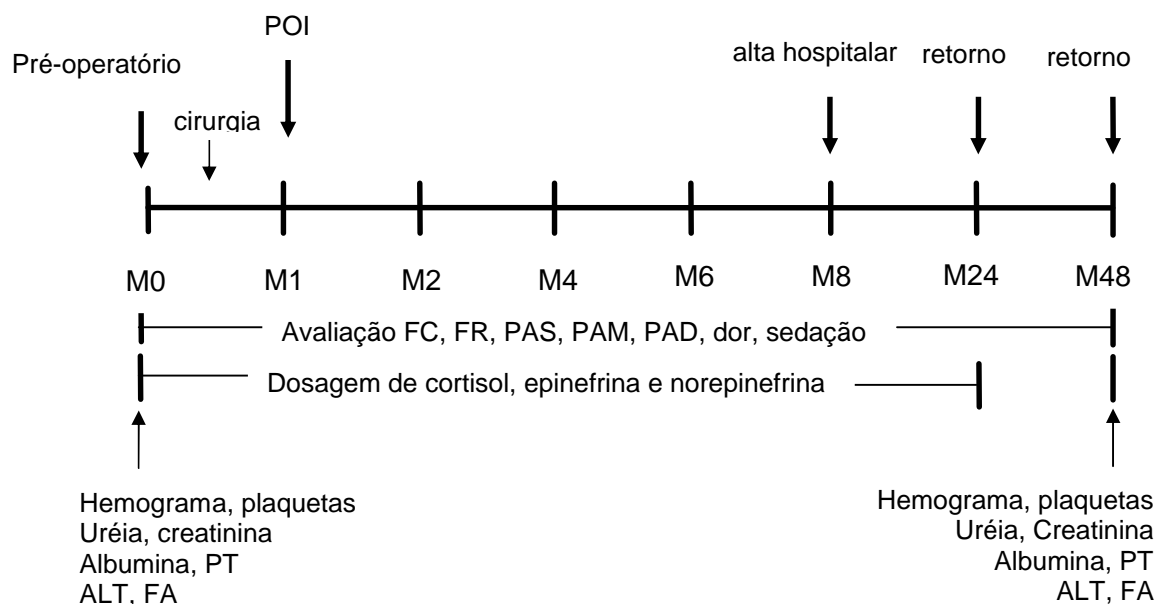


Figura 3: Esquema gráfico dos parâmetros avaliados e respectivos momentos de avaliação – FMVZ/USP - 2006

4.6. Análise dos riscos

A dipirona foi utilizada como agente teste para padronização de sua dose em cirurgias abdominais em cães, sendo que exames laboratoriais foram realizados com finalidade de verificação de possíveis alterações nas funções renal e hepática, no hemograma e na contagem de plaquetas dos animais. Além disto, qualquer animal submetido à experiência algica foi tratado com medicação resgate.

4.7. Análise estatística

Os resultados foram analisados por meio de três programas computacionais Minitab®¹¹, InStat®¹² e StatXact®¹³, verificando-se anteriormente se os dados apresentavam distribuição Normal pelo teste de Anderson-Darling. As medidas que não passaram pelo teste de Normalidade foram, então, submetidas a testes não paramétricos. Para a análise dos resultados das comparações dos escores de dor e dos parâmetros vitais, entre os diferentes momentos de um grupo, utilizou-se o teste não-paramétrico para medidas repetidas de Friedman e para a comparação entre

¹¹ Minitab® - Minitab Inc., 2003

¹² InStat® - GraphPad Software Inc., 1998

¹³ StatXact® - Cytel Software Corporation, 1997

os grupos, em um mesmo momento, foi utilizado o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis, seguidos de teste *post hoc* de Dunn. Para análise dos resultados dos exames laboratoriais foi utilizada a Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA) ou teste de Wilcoxon, seguido de teste *post hoc* de Dunn. A comparação do número de animais que necessitaram de fármaco resgate em cada tratamento foi efetuada por meio do teste de χ^2 (Qui-quadrado), seguida pela comparação dos grupos dois a dois pelo teste exato de Fisher. O nível de significância considerado foi de $\alpha = 5\%$ para todos os testes realizados.

5. RESULTADOS

Foram submetidos aos protocolos de estudo 40 cadelas, sendo que todos os parâmetros propostos foram avaliados nos seus respectivos momentos (M0 à M48).

5.1. *Peso, Idade e Raça dos animais*

Não houve diferença estatística com relação ao peso e à idade dos animais, tendo variado entre 10 e 34,7 kg e 1 e 6 anos, respectivamente. ($P>0,05$) (Tabelas 1 e 2)

Tabela 1 – Médias, desvios-padrão e erros-padrão das médias dos pesos dos animais nos grupos tratados com diferentes doses de dipirona sódica e placebo, no período de fev de 2004 a nov de 2005 – FMVZ/USP – São Paulo, 2006

Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão
Placebo	10	20,45	7,45	2,36
D15	10	20,10	8,80	2,78
D25	10	16,60	8,20	2,59
D35	10	16,51	7,53	2,38

Tabela 2 – Médias, desvios-padrão e erros-padrão das médias das idades dos animais, obtidos no período de fev de 2004 a nov de 2005, nos diferentes grupos estudados – FMVZ/USP – São Paulo, 2006

Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão
Placebo	10	2,50	1,35	0,43
D15	10	3,20	1,87	0,59
D25	10	3,07	1,86	0,59
D35	10	3,50	1,72	0,54

As raças mais freqüentes foram: Sem Raça Definida (47,5%), seguida de Poodle Médio (7,5%) e de Cocker Spaniel (7,5%), conforme a Tabela 3.

Tabela 3 – Raças, freqüências, grupos e porcentagens dos animais submetidos ao protocolo de estudo no Departamento de

Cirurgia, no período de fev de 2004 a nov de 2005 – FMVZ/USP

– São Paulo, 2006

Raça	Placebo	D15	D25	D35	Total	Porcentagem (%)
SRD	4	5	4	6	19	47,5
Poodle Médio	1	0	1	1	3	7,5
Cocker Spaniel	1	1	1	0	3	7,5
Labrador	1	1	0	0	2	5,0
Boxer	1	0	0	1	2	5,0
Bearded Collie	0	1	1	0	2	5,0
Rotweiller	0	1	1	0	2	5,0
Schnauzer Médio	0	1	0	0	1	2,5
Weimaraner	1	0	0	0	1	2,5
Husky Siberiano	1	0	0	0	1	2,5
Bulldog Inglês	0	0	1	0	1	2,5
Dálmata	0	0	1	0	1	2,5
Pittbull	0	0	0	1	1	2,5
Pastor Alemão	0	0	0	1	1	2,5
Total	10	10	10	10	40	100

Não houve diferença entre os diferentes tratamentos no tocante ao tempo cirúrgico e tempo para extubação após o término do procedimento anestésico ($P > 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Médias e erros-padrão das médias dos tempos cirúrgicos (minutos) e tempos para extubação (minutos) observados nos diferentes tratamentos, no período de fev de 2004 a nov de 2005 – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

Variável	Placebo	D15	D25	D35
Tempo cirúrgico (minutos)	42,50±4,36	45,50±6,89	43,50±3,42	38,50±2,69
Tempo para extubação (minutos)	6,90±0,62	9,30±1,39	6,80±0,95	7,90±1,05

5.2. *Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR) e Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Média (PAM) e Diastólica (PAD)*

Analisando-se os valores das frequências cardíacas, não se observou diferença entre os grupos estudados, ou seja, não houve efeito do tratamento quanto a este parâmetro ($P>0,05$). Não se observou, igualmente, efeito de tempo ao compararmos os diferentes momentos de avaliação ($P>0,05$) (Figura 4).

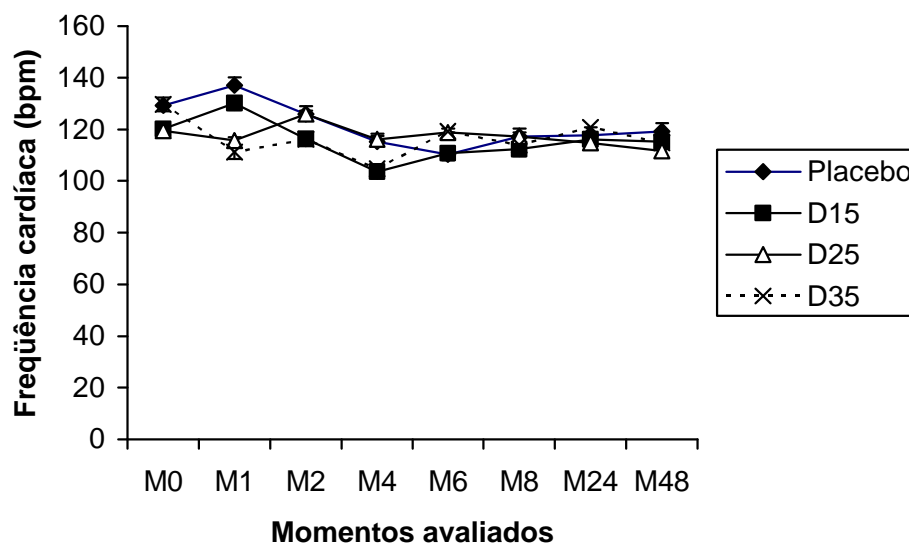
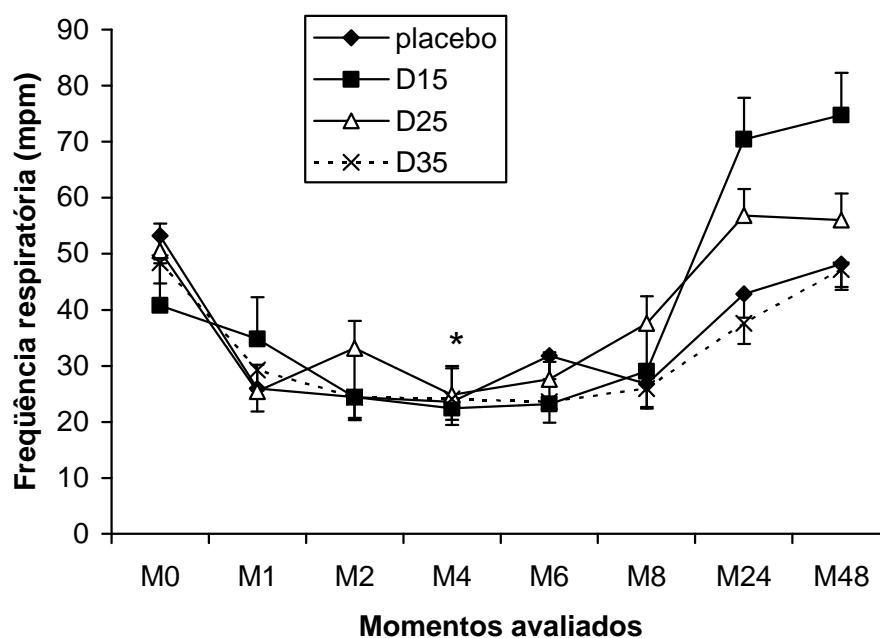


Figura 4 - Valores de freqüência cardíaca (batimentos por minuto), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

Com relação aos valores de freqüência respiratória, não houve diferença significativa entre os tratamentos empregados ($P > 0,05$). Contudo, houve efeito de tempo nos grupos avaliados, observando-se redução significativa nos valores deste parâmetro nos momentos M2 do grupo placebo e nos momentos M1 e M4 do grupo D25, quando comparados ao momento M0 ($P < 0,05$) (Figura 5).



* *

Figura 5 - Valores de freqüência respiratória (movimentos por minuto), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, momentos M1, M4 do grupo D25 e M2 do grupo placebo, comparados ao momento M0 de cada grupo

No que diz respeito aos valores de pressões arteriais sistólicas, não foi registrada diferença significativa entre os grupos estudados, não havendo, portanto, efeito do tratamento ($P > 0,05$). No entanto, observou-se diferença estatística significativa na comparação do momento M1 ao momento M8 do grupo placebo, sendo constatada redução de pressão arterial sistólica no momento M1 e elevação da mesma no momento M8 ($P < 0,05$) (Figura 6).

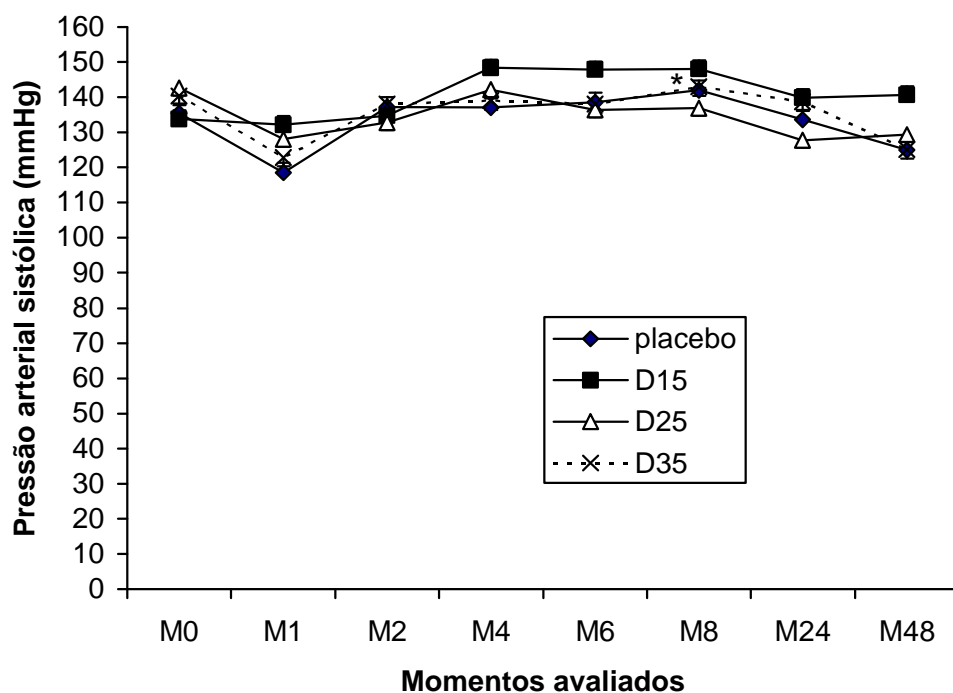


Figura 6 - Valores de pressões arteriais sistólicas (mmHg), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M1 do grupo placebo

Os valores das pressões arteriais médias nos diferentes grupos estudados e nos diferentes momentos avaliados não diferiram entre si estatisticamente ($P > 0,05$), portanto, não houve efeito de tempo ou tratamento (Figura 7).

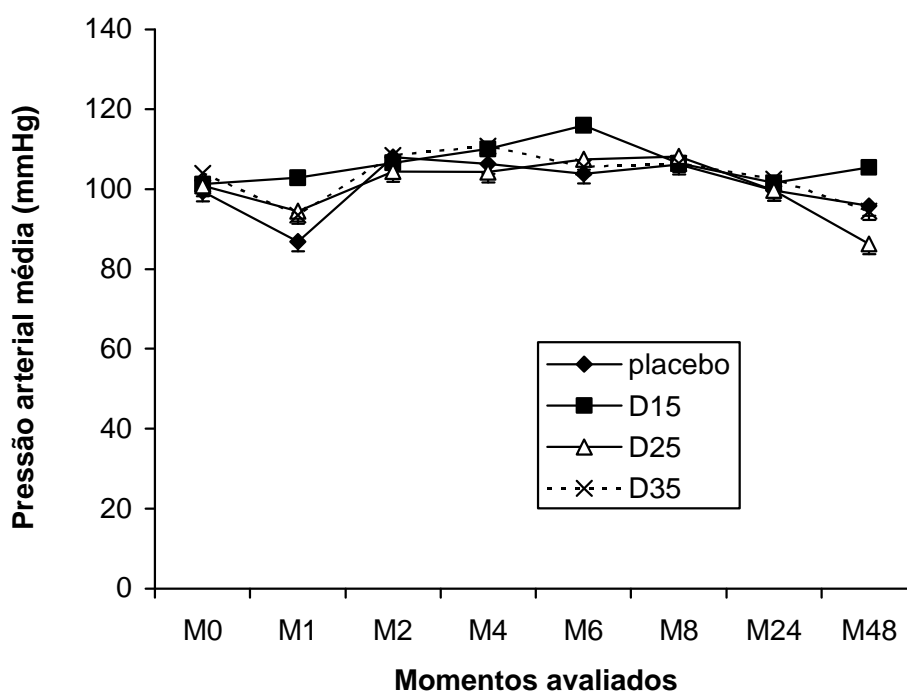


Figura 7 - Valores de pressões arteriais médias (mmHg), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

Os valores das pressões arteriais diastólicas nos diferentes grupos estudados e nos diferentes momentos avaliados não diferiram entre si estatisticamente ($P>0,05$), não sendo observado, por conseguinte, efeito de tratamento ou de tempo (Figura 8).

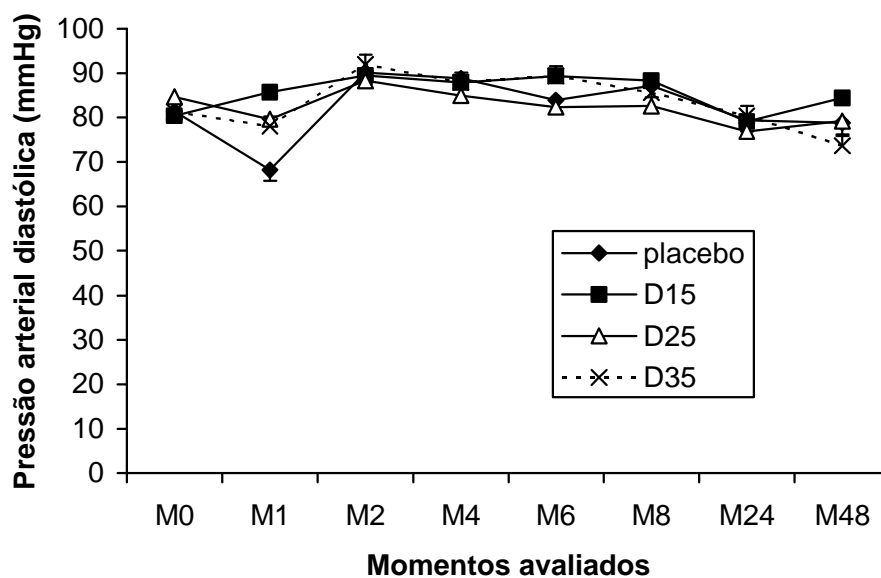


Figura 8 - Valores de pressões arteriais diastólicas (mmHg), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

5.3. Dosagens de cortisol sérico e epinefrina e norepinefrina plasmáticas

No que diz respeito aos valores das dosagens séricas de cortisol, houve diferença estatística significativa entre os diferentes tratamentos ($P < 0,05$), sendo observados níveis séricos de cortisol menores nos grupos D25 e D35. Adicionalmente, foi observado efeito de tempo, com os maiores valores de cortisol séricos encontrados nos momentos M1, M2 e M4, sendo a diferença estatística muito significativa ($0,001 < P < 0,01$) (Figura 9).

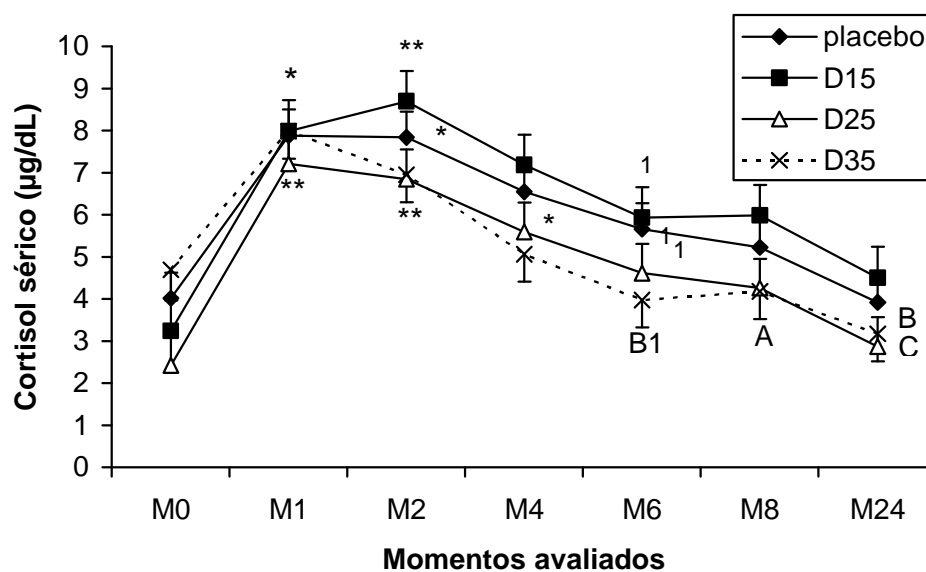


Figura 9 - Valores de cortisol séricos ($\mu\text{g/dL}$), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, momentos M1, M2 comparados ao M0 do grupo placebo; M4 comparado ao M0 do grupo D25

** $P < 0,01$, comparados ao M0 do grupo placebo

^A $P < 0,05$, momento M8 comparado ao M1 do grupo D35

^B $P < 0,01$, comparados ao momento M1

^C $P < 0,001$, comparado ao momento M1

¹ $P < 0,05$, comparados entre si

Os valores de epinefrina plasmáticas não diferiram, estatisticamente, entre os diferentes grupos tratados, não sendo observado, portanto, efeito de tratamento. Contudo, pôde-se observar efeito de tempo, uma vez que foi encontrada diferença estatística significativa entre os diferentes momentos do grupo placebo ($P < 0,05$) (Figura 10).

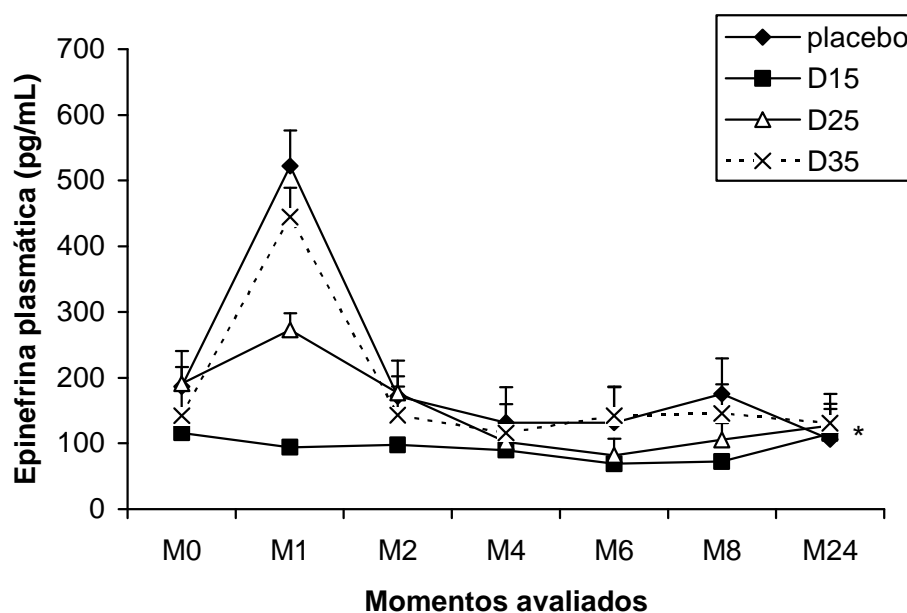


Figura 10 - Valores de epinefrina plasmáticas (pg/mL), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao M1 do grupo placebo

Em relação aos valores plasmáticos de norepinefrina não houve diferença estatística nos diferentes momentos avaliados nem tampouco nos diferentes grupos estudados ($P > 0,05$) (Figura 11).

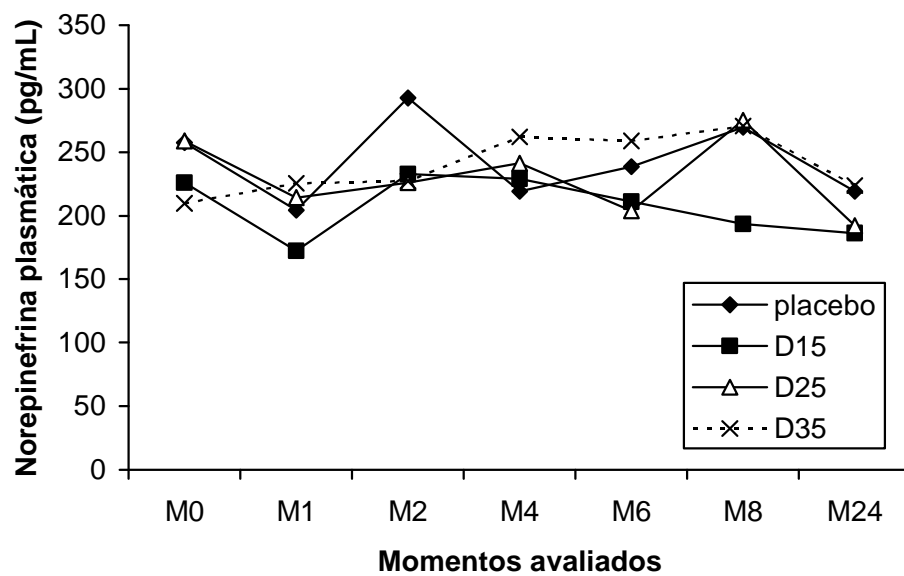


Figura 11 - Valores plasmáticos de norepinefrina (pg/mL), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

5.4. Dosagens séricas de uréia, creatinina, proteínas totais, albumina, alanina aminotransferase e fosfatase alcalina

Ao se analisar os valores das dosagens séricas de uréia nos diferentes grupos e nos diferentes momentos (pré e pós-operatório), não se observou diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$), não sendo observados, portanto, efeitos de tratamento ou de tempo (Figura 12).

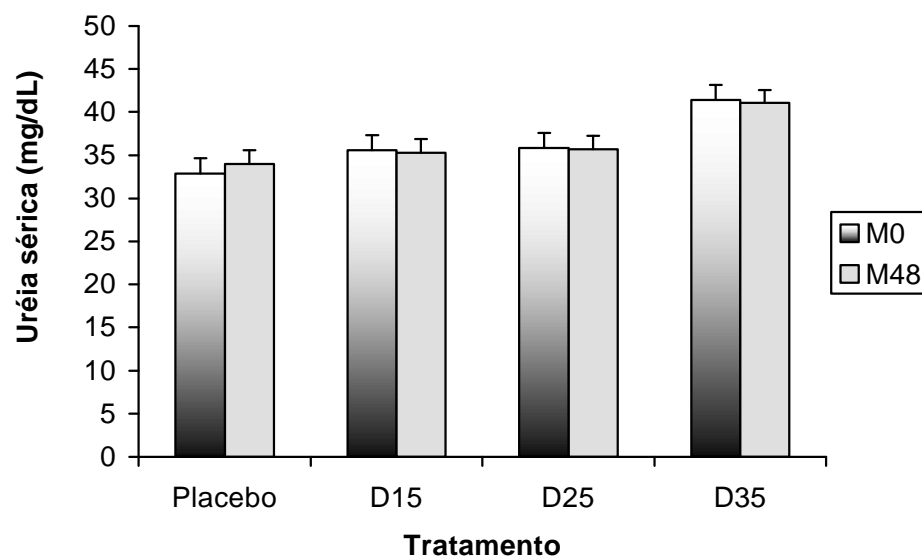


Figura 12 - Valores séricos de uréia (mg/dL), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

Os valores de creatinina sérica não apresentaram diferença estatisticamente significativa no tocante ao tratamento com dipirona em diferentes dosagens ($P > 0,05$), no entanto, em relação ao tempo, observou-se uma diminuição nos valores de creatinina sérica do grupo placebo no momento M48 ($P < 0,05$) (Figura 13).

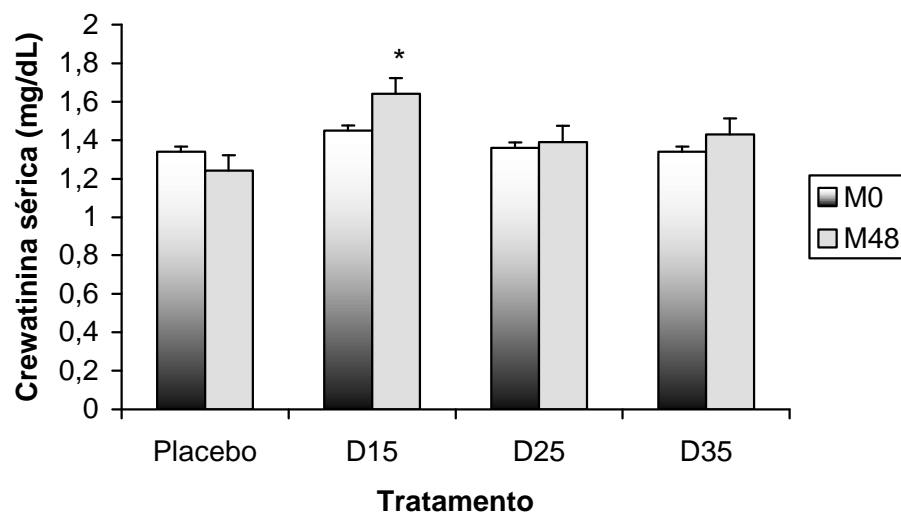


Figura 13 - Valores séricos de creatinina (mg/dL), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M0

Com relação às proteínas totais séricas, houve diferença estatística entre as dosagens nos diferentes momentos dos grupos placebo e D15, sendo observada uma diminuição em seus valores após o procedimento cirúrgico ($P < 0,05$), mas não foi observada diferença estatística relacionada aos diferentes tratamentos ($P > 0,05$) (Figura 14).

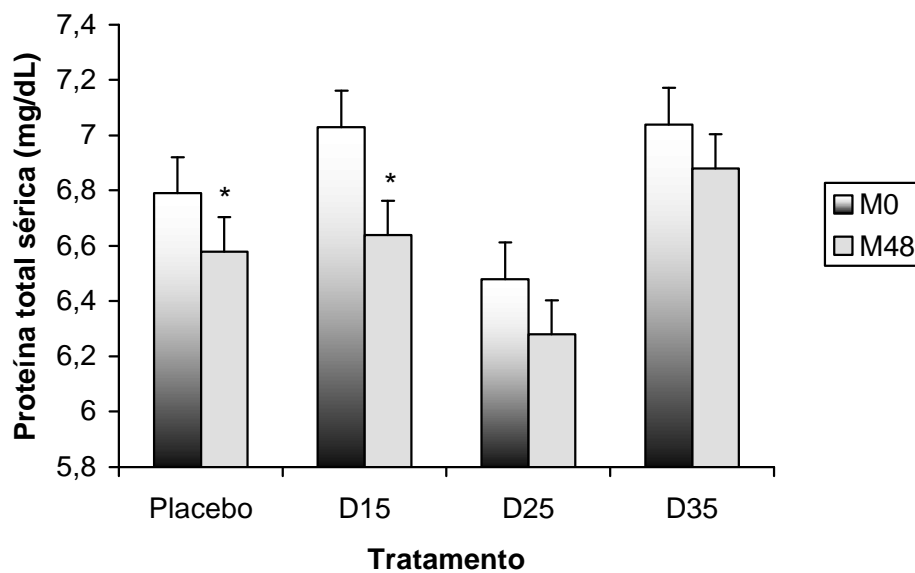


Figura 14 - Valores séricos de proteínas totais (mg/dL), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M0

No que tange os valores de albumina sérica, observou-se diminuição em seus valores nos grupos placebo e D15 no período pós-operatório de maneira estatisticamente significativa ($P < 0,05$), no entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os diferentes grupos estudados ($P > 0,05$) (Figura 15).

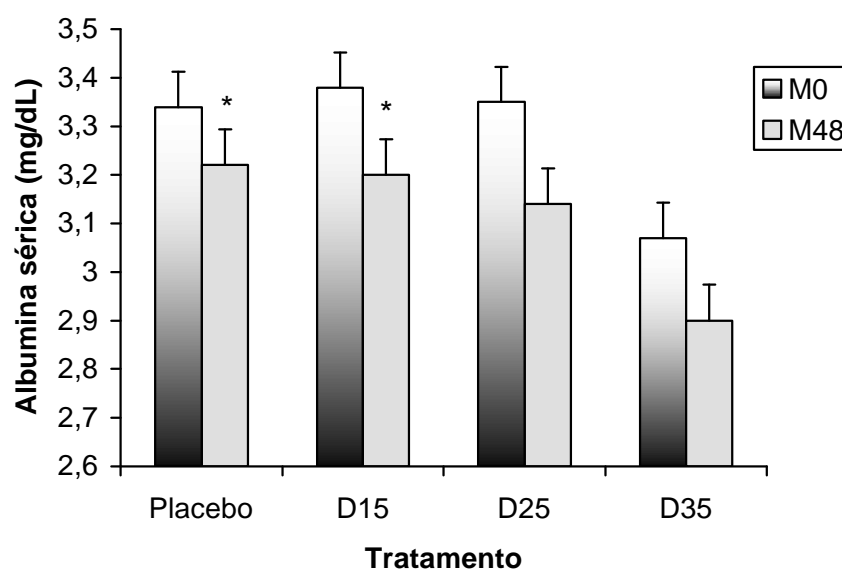


Figura 15 - Valores séricos de albumina (mg/dL), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M0

Não houve diferença estatística com relação às dosagens de alanina-aminotransferase nos diferentes momentos estudados ($P > 0,05$), no entanto, foi constatada diferença estatística significativa ao compararmos os diferentes grupos, onde valores inferiores no momento M48 do grupo D35 foram observados em relação ao valor obtido no grupo placebo ($P < 0,05$) (Figura 16).

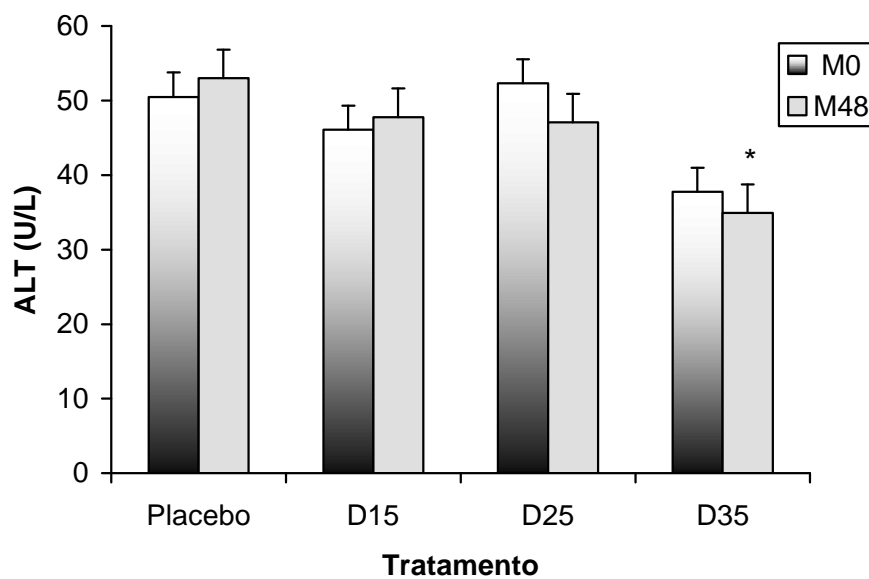


Figura 16 - Valores séricos de alanina aminotransferase (U/L), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M48 do grupo placebo

Quanto às dosagens séricas de fosfatase alcalina, foram observados aumentos em seus valores no período pós-operatório dos animais (M48) dos grupos placebo, D15 e D35 de maneira estatisticamente significativa ($P < 0,05$). Em relação aos diferentes grupos tratados, não foi observada diferença estatística significativa ($P > 0,05$) (Figura 17).

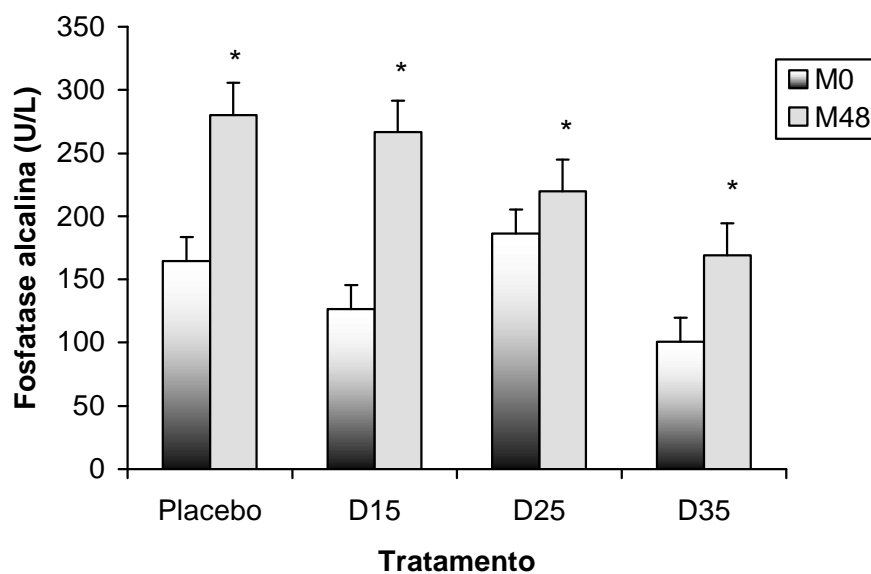


Figura 17 - Valores séricos de fosfatase alcalina (U/L), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M0

5.5. Contagens de hemáceas, leucócitos, plaquetas e aferições de hematócrito e hemoglobina

Na análise estatística das contagens de hemáceas, encontrou-se diferença significativa entre os momentos avaliados apenas no grupo D15 ($P < 0,05$). Não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos tratados ($P > 0,05$) (Figura 18).

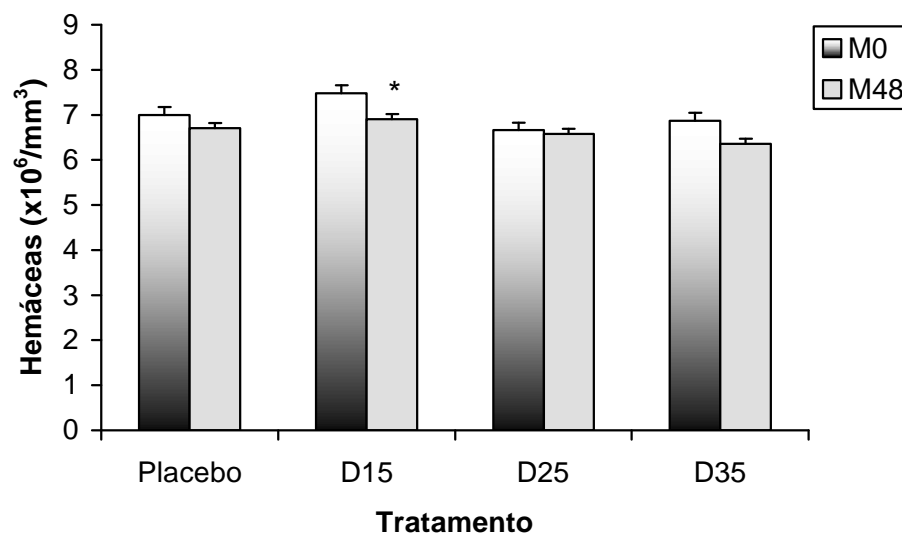


Figura 18 - Contagens dos números de hemáceas ($\times 10^6/\text{mm}^3$), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M0

Analisando-se os valores dos hematócritos nos dois diferentes momentos, foi observada diferença estatística significativa nos grupos D15 e D35 ($P < 0,05$). Não foi observada diferença estatística significativa entre os diferentes tratamentos ($P > 0,05$) (Figura 19).

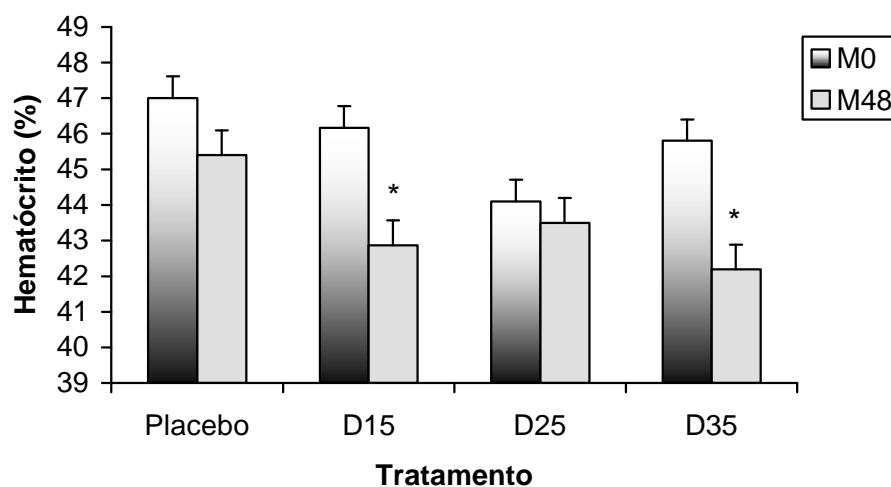


Figura 19 - Valores dos hematócritos (%), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M0

Observou-se diferença estatística significativa relacionada aos valores de hemoglobina pré e pós-operatórios apenas no grupo D35 ($P < 0,05$). Não houve diferença estatística significativa entre os diferentes tratamentos ($P > 0,05$) (Figura 20).

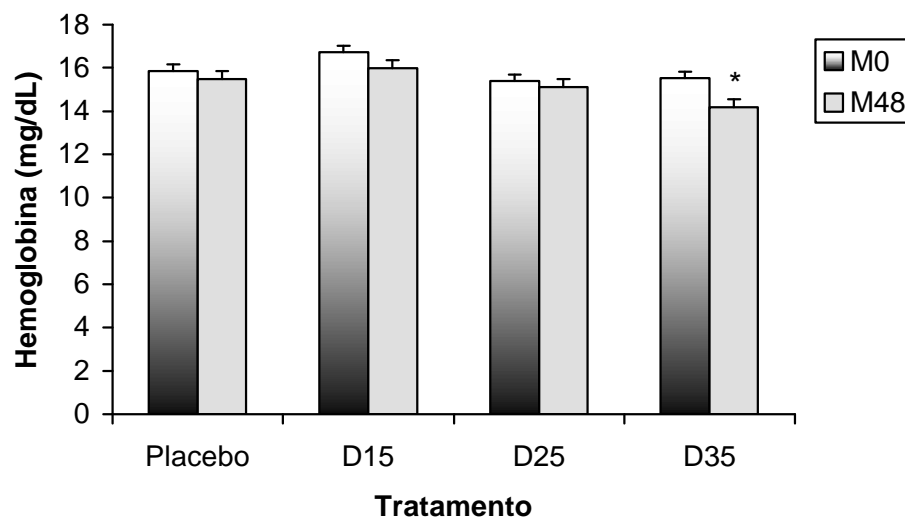


Figura 20 - Valores de hemoglobina (mg/dL), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M0

As contagens de leucócitos apresentaram aumento estatístico significativo no período pós-operatório nos grupos placebo e D35 ($P < 0,05$). Comparando-se os diferentes tratamentos entre si, não houve diferença estatística significativa ($P > 0,05$) (Figura 21).

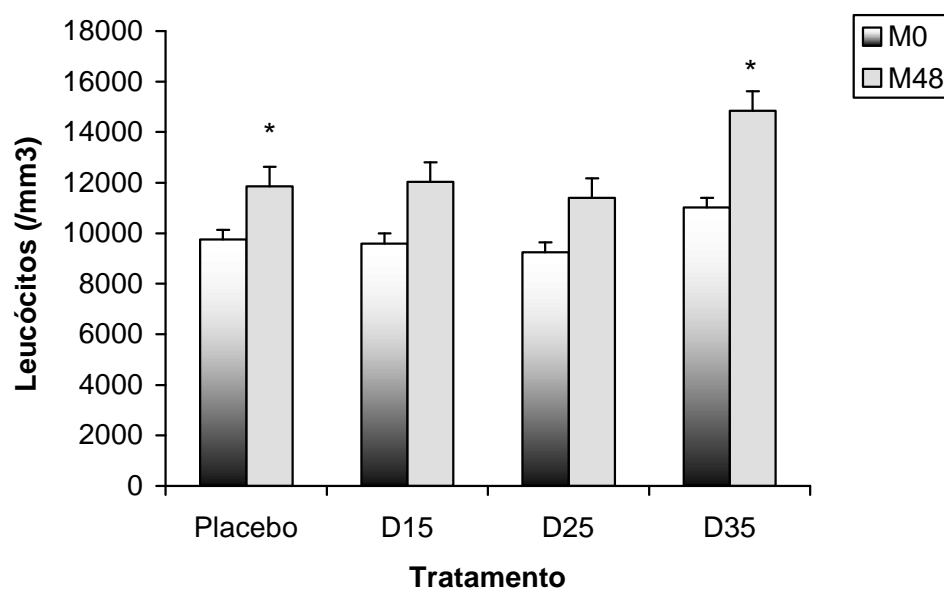


Figura 21 - Contagens de leucócitos ($/\text{mm}^3$), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M0

Com relação às contagens de plaquetas, não houve diferença estatística significativa entre os diferentes grupos ($P>0,05$). Observou-se um aumento do número de plaquetas no momento M48 do grupo D15 estatisticamente significativo ($P<0,05$) (Figura 22).

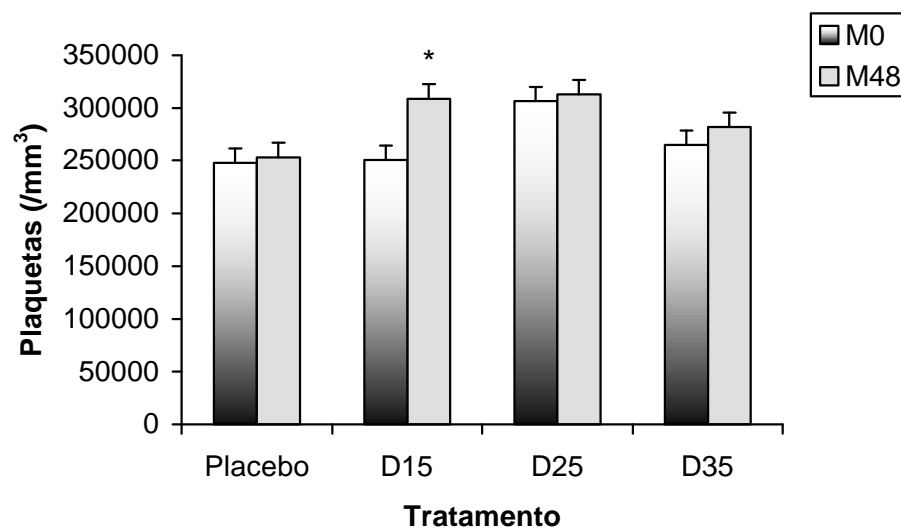


Figura 22 - Contagens dos números de plaquetas (/mm³), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P<0,05$, comparado ao momento M0

5.6. Analgesia e sedação

Com relação às avaliações de dor, obtidas com o emprego da escala analógica visual, foram observados efeitos de tempo e tratamento ($P < 0,05$) (Figura 23). Analisando-se os momentos avaliados nos diferentes grupos, foram observados aumentos nos escores de dor em M2 e M4, com posterior redução gradativa nos demais momentos, alcançando-se valores mínimos no momento M48. Em relação aos diferentes tratamentos, foram observados, de maneira estatisticamente significativa, menores escores de dor nos grupos D25 e D35 quando comparados aos grupos placebo e D15.

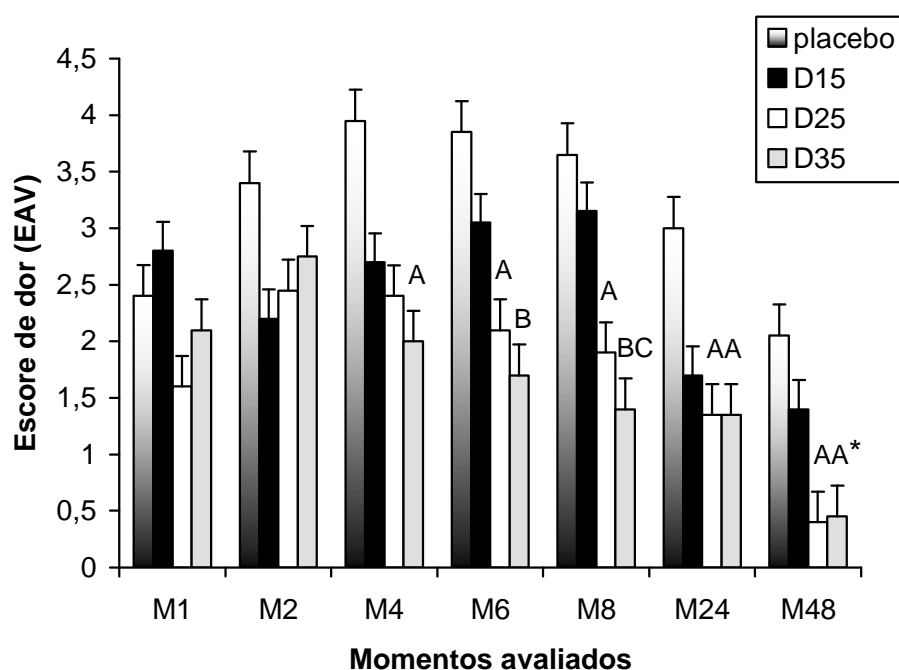


Figura 23 – Escores de dor obtidos com o emprego da escala analógica visual (0 a 10 pontos), durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M1

^A $P < 0,05$, comparado ao grupo placebo

^B $P < 0,01$, comparado ao grupo placebo

^C $P < 0,05$, comparado ao momento M8 do grupo D15

Utilizando-se a escala de análise descritiva de LASCELLES et al. (1994), foi observada diferença estatística significativa entre os momentos avaliados e os diferentes tratamentos empregados ($P < 0,05$). Os maiores escores de dor foram obtidos no grupo placebo, nos momentos M4, M6 e M8 e os menores foram encontrados nos grupos D25 e D35 no momento M48 (Figura 24).

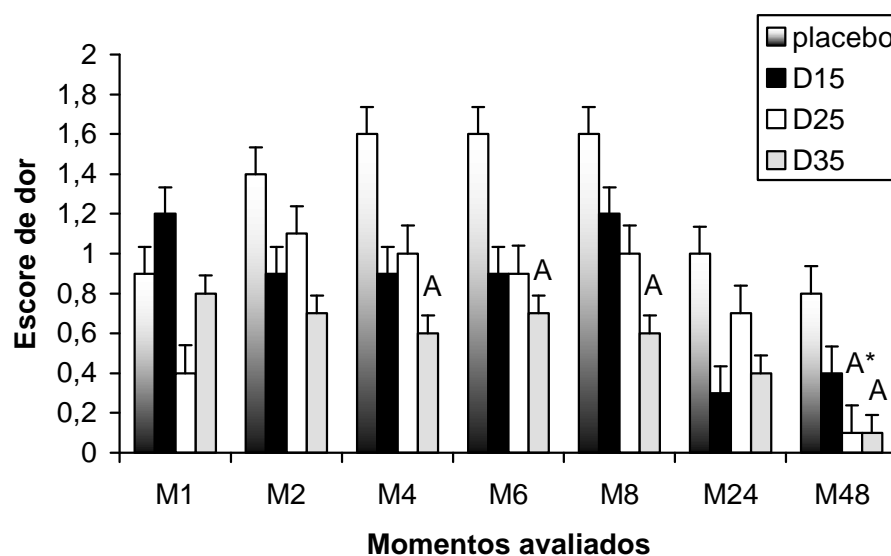


Figura 24 – Escores de dor obtidos com o emprego da escala de análise descritiva descrita por LASCELLES et al. (1994) (0 a 3 pontos), durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P < 0,05$, comparado ao momento M2

^A $P < 0,05$, comparado ao grupo placebo

Empregando-se a escala de dor da Universidade de Guelph (MATHEWS, 2000), foi observada diferença estatística significativa entre os

momentos avaliados e entre os diferentes grupos tratados ($P<0,05$). Os escores de dor obtidos sofreram aumento e posterior redução até alcançarem seus menores valores em M48. Os grupos D25 e D35 obtiveram os menores escores de dor em todos os momentos avaliados (Figura 25).

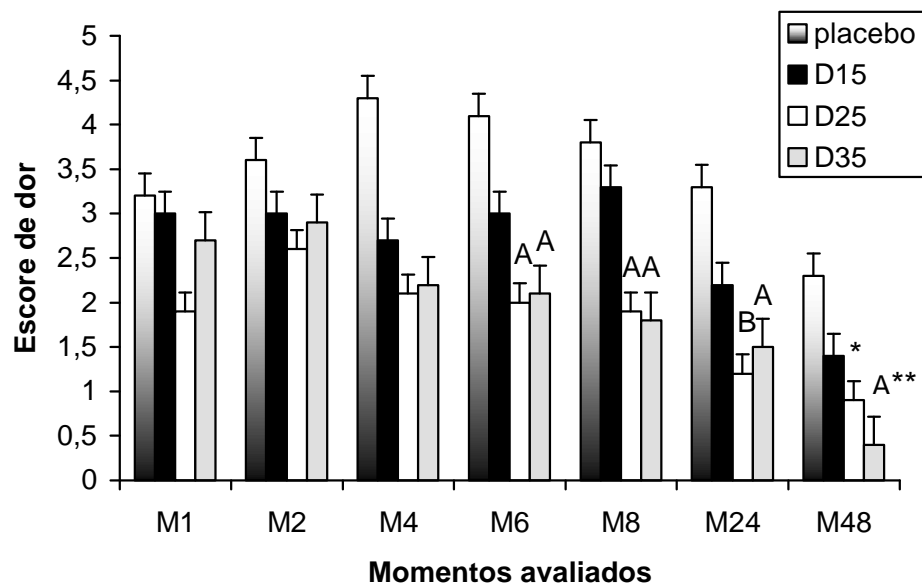


Figura 25 – Escores de dor obtidos com o emprego da escala de dor da Universidade de Guelph (MATHEWS, 2000) (0 a 10 pontos), durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

* $P<0,05$, comparado ao momento M2

** $P<0,01$, comparado ao momento M1

^A $P<0,01$, comparado ao grupo placebo

^B $P<0,001$, comparado ao grupo placebo

No que diz respeito aos escores de sedação, não se observou diferença estatística significativa entre os grupos. No entanto, maiores escores de sedação no grupo D25 foram observados em todos os momentos avaliados. Constatou-se, também, efeito de tempo, com a presença de diferença estatística significativa entre o momento M1 comparado aos momentos M4, M6 e M8 em todos os grupos tratados ($P < 0,05$) (Figura 26).

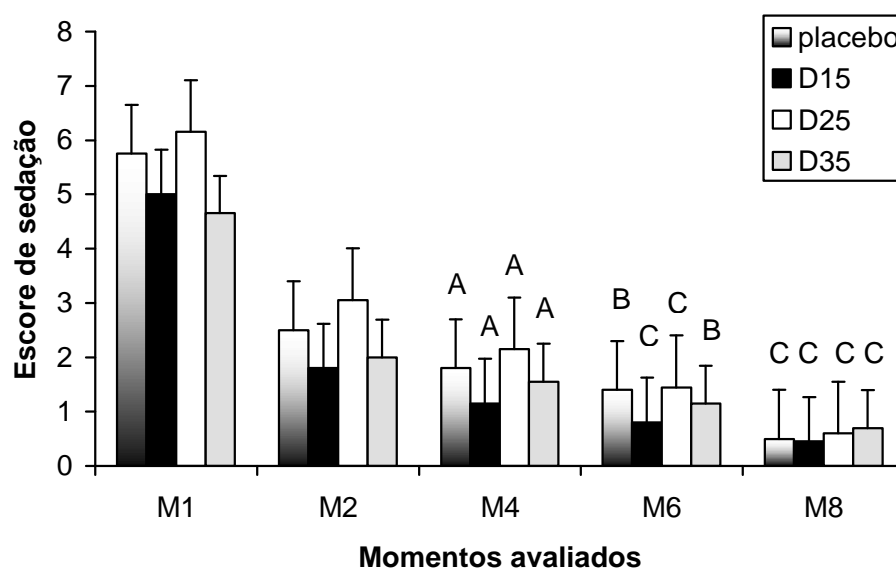


Figura 26 - Escores de sedação obtidos com o emprego da escala analógica visual (0 a 10 pontos), durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

- ^A $P < 0,05$, comparado ao momento M1
^B $P < 0,01$, comparado ao momento M1
^C $P < 0,001$, comparado ao momento M1

5.7. Resgate

Dos 40 animais estudados, 21 (52,5%) necessitaram de medicação resgate, como mostra a tabela 5. Observou-se diferença estatística extremamente significativa entre os grupos D25 e D35 quando comparados ao grupo placebo. Entre os grupos D15 e D25 não foram observadas diferenças estatísticas significativas ($P=0,07$), mas o valor de P não foi muito distante de 5%.

Verificou-se também o número de administrações da medicação resgate em cada grupo, pormenorizado na tabela 5, sendo que o maior número de administrações coube aos grupos placebo e D15. Os momentos de aplicação da medicação resgate e seus respectivos tratamentos estão listados na tabela 6.

Tabela 5 – Número de animais que necessitaram de medicação resgate, obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos – FMVZ/USP - São Paulo, 2006

Tratamento	Receberam resgate		Não receberam		Número médio de administrações por animal
	N	%	N	%	
Placebo	10	100	0	0	3,2
D15	7	70	3	30	1,3
D25	2*	20	8*	80	0,2
D35	2*	20	8*	80	0,2

* $P<0,001$, comparado ao grupo placebo

Tabela 6 – Tratamento e momentos de aplicação da medicação resgate, obtidos durante o período de avaliação - FMVZ-USP - São Paulo, 2006

Tratamento	Momento de administração da medicação resgate								Total
	M1	M2	M4	M6	M8	M24	M48	Casa	
Placebo	2	4	6	5	5	4	1	5	32
D15	3	0	2	1	2	0	0	5	13
D25	0	1	1	0	0	0	0	0	2
D35	0	2	0	0	0	0	0	0	2

5.8. Eventos adversos

Dos 40 animais estudados, 16 apresentaram emese durante as seis primeiras horas pós-operatórias, sendo quatro pertencentes ao grupo placebo, cinco ao grupo D15, quatro ao grupo D25 e três ao grupo D35, não sendo observada diferença estatística significativa entre os grupos ($P > 0,05$).

6. DISCUSSÃO

6.1. Introdução

A adoção da dipirona sódica, como fármaco a ser estudado, ocorreu em vista dos bons resultados clínicos obtidos com o emprego deste agente na espécie humana para o tratamento da dor pós-operatória (LAL et al., 1973; POSSO et al., 1996; STANKOW, 1995; AVELLANEDA et al., 2000; EDWARDS, 2001) e somado a isto, o fato de não haver relatos na literatura médica veterinária da utilização do medicamento no período pós-operatório de cães e tão pouco a constatação de efeitos adversos do fármaco nestes animais, o que conferiu ineditismo ao estudo.

6.2. Aspectos concernentes à metodologia empregada

A dor pós-operatória aguda é mais intensa durante seis a vinte e quatro horas após o procedimento cirúrgico, sendo necessária intervenção terapêutica analgésica neste período (HANSEN, 1997; MATHEWS, 2000). Sendo assim, o tempo de avaliação da dor aguda dos pacientes, no presente ensaio, foi de 24 horas após a administração do agente analgésico e a presença ou não de efeitos adversos do medicamento foi estudada 48 horas após a administração do mesmo.

A metodologia de avaliação de dor por meio do uso de escala analógica visual foi embasada em estudos prévios na Medicina (HOPKINS et

al., 1998; LLOYD-THOMAS, 1990) e na Medicina Veterinária (ALMEIDA, 2003; BRODBELT et al., 1997; CONZEMIUS et al., 1997; MASTROCINQUE e FANTONI, 2003). No entanto, a ausência de comunicação verbal e a influência de diversos fatores como raça, idade e temperamento do animal dificultam o reconhecimento de dor nos mesmos (CONZEMIUS et al., 1997; FIRTH & HALDANE, 1999; LIVINGSTON, 1994). Para cobrir esta lacuna, optou-se por utilizar conjuntamente à escala analógica visual: as escalas de dor da Universidade de Guelph, desenvolvida por MATHEWS (2000), composta por avaliação comportamental descritiva e a escala de análise descritiva da dor, desenvolvida por LASCELLES et al. (1994).

Além da combinação das diferentes escalas de dor, foram mensuradas as concentrações séricas de cortisol e plasmáticas de catecolaminas, demonstradas como bons parâmetros para o diagnóstico de dor e estresse em animais e no homem, em estudos prévios (BENSON et al., 1991; BUBACK et al., 1996; CHURCH et al., 1994; FOX, 1994; LIN et al., 1993; MASTROCINQUE e FANTONI, 2003; PIBAROT et al., 1997; SMITH et al., 1996).

A utilização de métodos objetivos (mensuração de catecolaminas plasmáticas e de cortisol sérico) associados a métodos subjetivos (escala analógica visual e escalas descritivas) já foram consagrados na literatura médica (LLOYD-THOMAS, 1990; HOPKINS et al., 1998) e médica veterinária (LASCELLES, BUTTERWOR, WATERMAN, 1994; LASCELLES et al., 1998; HELLYER, GAYNOR, 1998).

A observação dos animais realizada sempre pelo mesmo indivíduo (HANSEN e HARDIE, 1993) e a administração dos fármacos em duplo cego

validaram de sobremaneira a avaliação da analgesia (TAYLOR e HOULTON, 1984). Para efeito de comparação e validação dos sistemas de escores foi utilizado um grupo placebo. Eticamente, incorporamos ao nosso estudo um tratamento intervencionista, com medicação analgésica resgate, oferecida a todos os animais com dor moderada e intensa.

Os parâmetros respiratórios e cardiovasculares, quando avaliados isoladamente, podem não ser bons indicadores de resposta à dor, visto que alterações nestes parâmetros também podem ocorrer em situações de estresse, ansiedade ou por ação de fármacos anestésicos (MATHEWS, 2000). Assim, parâmetros fisiológicos associados a avaliações comportamentais e exames laboratoriais podem contribuir para um diagnóstico de dor mais preciso.

6.3. *Peso, idade, raça e tempo cirúrgico*

A análise do peso e da idade dos animais, bem como do tempo cirúrgico, mostrou não haver diferença estatística entre os grupos estudados, eliminando desta forma, diferenças na avaliação da dor pós-operatória dos animais. A utilização de animais sem raça definida excluiu a possibilidade de formação de um grupo composto por um determinado padrão racial, à semelhança do estudo realizado por Slingsby e Waterman-Pearson (2001), que comparou os efeitos analgésicos do carprofeno associado à meperidina aos efeitos de cada medicamento isoladamente em cães.

6.4. *Freqüências cardíaca e respiratória e pressão arterial sistólica, média e diastólica*

Com relação aos valores de frequência cardíaca, todos os grupos comportaram-se de maneira semelhante, não sendo observado efeito de tempo ou tratamento. Estudos anteriores, baseados na avaliação da analgesia pós-operatória em cães, gatos e no homem, à similaridade dos resultados obtidos neste estudo, também não encontraram alterações significativas neste parâmetro fisiológico (HENDRIX et al., 1996; CARROL et al., 1998; TORRES et al., 2001; MASTROCINQUE, 2005).

Avaliando-se as alterações no sistema respiratório, os grupos comportaram-se de maneira semelhante, sendo observado efeito de tempo, com diminuição dos valores da frequência respiratória durante o período pós-operatório de oito horas, retornando aos valores normais após 24 e 48 horas. Este resultado denota a ação dos agentes anestésicos empregados, propofol e isoflurano, fármacos que causam depressão no sistema respiratório (THURMON et al., 1996b), correlacionando-se o período de valores de frequências respiratórias baixas ao período de sedação observado nos animais.

Quanto às avaliações das pressões arteriais sistólicas, médias e diastólicas, não foram encontradas diferenças estatísticas relacionadas ao tempo ou ao tratamento, em concordância a estudos anteriores (HENDRIX et al., 1996; CONZEMIUS, et al., 1997; CARROL et al., 1998; SMITH et al., 1999), cujos resultados não demonstraram interação entre avaliação de dor e alterações em parâmetros fisiológicos como frequências cardíaca e

respiratória e pressões arteriais. Tal fato vem a corroborar a citação de Mathews (2000), que relaciona a alteração nestes parâmetros a situações de estresse, ansiedade ou em decorrência do uso de fármacos anestésicos.

À sombra de nossos resultados, Conzemius et al. (1997), em estudo prospectivo e duplo-cego, correlacionaram avaliações subjetivas e objetivas da dor no período pós-operatório de cães, utilizando como parâmetros objetivos as determinações das FC, FR e PA, e como parâmetros subjetivos escores de dor baseados na escala visual analógica e na escala numérica. Em conclusão, observou-se correlação muito pequena entre parâmetros objetivos e subjetivos, não sendo recomendada pelos autores utilização de parâmetros fisiológicos como FC, FR e PA para avaliação da dor.

Durante a realização do estudo piloto, um animal apresentou hipotensão após aplicação endovenosa rápida da dipirona sódica, por meio do cateter fixado na veia jugular. Hipotensão arterial sem outros sinais de hipersensibilidade é relatada após rápida injeção do medicamento ou em pacientes humanos com febre muito alta por Levy et al. (1995) e Heinemeyer et al. (1993). Pelo fato do animal ter sido integrante do estudo piloto, estes dados foram descartados, no entanto, o relato é válido. Por conseguinte, a administração do medicamento por via intravenosa foi realizada de forma mais cuidadosa e, conseqüentemente, nenhuma outra ocorrência foi observada.

6.5. Dosagens de cortisol sérico, epinefrina e norepinefrina plasmáticas

A dosagem sérica de cortisol é considerada por alguns autores como um dos métodos mais precisos de avaliação da dor e estresse em pequenos animais (POPISLSKIS et al., 1993; DAY et al., 1995; SMITH, et al., 1996; CONZEMIUS et al., 1997) e possui desta forma, relevância na determinação da eficácia analgésica de diferentes fármacos.

A análise das concentrações séricas de cortisol mostrou redução significativa nos grupos tratados com maiores doses de dipirona, as quais 25 e 35 mg/kg. Corroborando tais resultados, Smith et al. (1996) ao compararem parâmetros fisiológicos como FC, FR, PA, temperatura retal, pressão venosa central e glicemia às alterações nas concentrações de epinefrina, norepinefrina e cortisol no período pós-operatório de felinos, mostraram aumento da concentração de cortisol em resposta ao estresse cirúrgico e à dor, com conseqüente diminuição em seus valores após a administração de analgésico.

Dobbins et al. (2002), à sombra dos resultados obtidos no presente estudo, ao compararem os efeitos da buprenorfina, oximorfona e cetoprofeno na analgesia pós-operatória de felinos, em estudo prospectivo, randomizado e cego, mostraram significativamente menor concentração sérica de cortisol e menores escores na avaliação da dor por meio da utilização da escala analógica visual no grupo tratado com buprenorfina.

À semelhança do estudo em tela, Mastrocinque (2005) avaliou o emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariectomia, em estudo prospectivo, comparativo, randomizado e cego, evidenciando, por fim, de maneira

significativa, maiores valores de cortisol sérico e da avaliação da dor no grupo placebo e no grupo tratado com tramadol por via intramuscular.

Como nos estudos de Dobbins et al. (2002) e Mastrocinque (2005), considerando-se o mesmo período pós-operatório, as maiores concentrações séricas de cortisol foram encontradas 2 a 4 horas após o término do procedimento cirúrgico. Vale ressaltar que os animais dos grupos placebo e D15 com experiência algica moderada a intensa mesmo tendo sido tratados com medicação resgate, apresentaram maiores escores de dor, podendo associar esta observação ao fato dos animais destes grupos terem sido medicados somente após a demonstração de sinais de dor, o que resultou em maior dificuldade no controle da mesma.

Com relação à mensuração dos níveis plasmáticos de catecolaminas, observou-se, à semelhança do estudo de Rawlings et al. (1989), elevação importante da concentração plasmática da epinefrina no período pós-operatório imediato, fato este, segundo os autores supracitados, associado ao tipo de cirurgia realizada, onde cirurgias abdominais que ocasionam manipulação das glândulas adrenais culminam em elevação desta amina.

Resultados semelhantes são descritos por Benson et al. (1991), que avaliaram as concentrações plasmáticas das catecolaminas no período pós-operatório de felinos anestesiados com isoflurano e submetidos a administrações distintas de solução salina, morfina, xilazina e salicilato, observando-se aumento transitório da concentração de epinefrina induzido pelo isoflurano e pelo procedimento cirúrgico, com redução significativa após administração de morfina e xilazina.

Em relação aos valores de norepinefrina plasmáticos, o único grupo que sofreu oscilação em suas concentrações foi o grupo placebo. Foram observados aumentos em suas concentrações nos momentos M2 e M8, com posterior redução nos momentos seguintes, os quais M4 e M24. Relacionando-se os momentos de aumento nas concentrações séricas desta amina às aplicações da medicação resgate, pôde-se observar que as medicações resgates foram realizadas justamente nos momentos M2 e M8, quando os animais apresentaram clínica de dor, e o uso do analgésico opióide resgate resultou em modulação das concentrações plasmáticas de norepinefrina subseqüentes, resultando em redução em suas concentrações. Esses resultados estão de acordo com os encontrados por Benson et al. (1991).

Os resultados obtidos no presente estudo também estão de acordo com os de Lin et al. (1993), que relatam que opióides sistêmicos modulam a liberação de catecolaminas por até quatro horas de período pós-operatório, em felinos.

Resultados semelhantes são descritos por Mastrocinque e Fantoni (2003), que compararam o uso da morfina ao do tramadol no controle da dor pós-operatória em cães submetidos à ovariectomia em estudo prospectivo, randomizado e cego. Concentrações plasmáticas de catecolaminas foram avaliadas entre outros parâmetros e observou-se modulação da resposta neuroendócrina dos animais durante seis horas de período pós-operatório.

Os grupos tratados com dipirona 25 e 35 mg/kg sofreram aumento em suas concentrações plasmáticas de norepinefrina no momento M8, fato que

pode ser interpretado como modulação da resposta neuroendócrina dos animais pela dipirona durante oito horas de período pós-operatório.

6.6. Dosagens séricas de uréia, creatinina, albumina, proteína total, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA)

Avaliando-se as concentrações séricas de uréia e creatinina, não foram observados aumentos em suas concentrações além dos valores considerados normais, demonstrando que o tratamento com dipirona em diferentes dosagens durante dois dias não alterou a função renal dos animais estudados.

Corroborando os resultados obtidos neste estudo, Alpermann; Scholtholt (1982) estudaram o efeito da dipirona na função renal de cães e concluíram que doses orais de 100 mg/kg de dipirona não apresentaram efeitos adversos na excreção iônica e hídrica.

As análises deste estudo não indicaram alteração na função hepática dos animais observados, sendo esta assertiva baseada nas concentrações séricas de ALT e em concordância com o estudo de Romanowicz; Kalhammer (1986) que avaliaram pacientes humanos com osteoartrite submetidos a tratamento com dipirona ou paracetamol durante seis semanas e averiguaram aumento nas concentrações das enzimas hepáticas apenas nos pacientes tratados com paracetamol. Ainda dentro deste contexto, mas diferentemente dos resultados obtidos neste trabalho, Ackerman et al. (1989) observaram aumento nas concentrações séricas das enzimas hepáticas (ALT e AST) nos grupos tratados com paracetamol e com

dipirona, sendo este aumento em maior proporção no grupo submetido a tratamento com paracetamol (65% para ALT e 58% para AST) do que no grupo tratado com dipirona (15% para cada enzima).

No tocante ao aumento sérico de FA além dos níveis séricos considerados normais (150 U/l) no momento M48 dos grupos estudados, isto pode ser explicado pela facilidade de indução isoenzimática da FA em decorrência do procedimento cirúrgico. A FA é uma enzima ligada a membranas, presente em muitos tecidos, facilmente induzida e de elevada sensibilidade, porém baixa especificidade como teste para moléstia hepática (CENTER, 1992). Assim, pequenos aumentos séricos nesta enzima podem ser explicados sem serem, no entanto, correlacionados a disfunções hepáticas.

Em relação às análises de proteínas totais e albumina, apesar da observação de reduções em seus valores após o procedimento cirúrgico, seus índices mantiveram-se dentro dos limites da normalidade, não sendo constatadas, portanto, hipoproteinemia ou hipoalbuminemia.

6.7. Contagens de hemáceas, leucócitos, plaquetas e aferições de hematócrito e hemoglobina

Nas avaliações hematológicas, não foram observadas anemias, trombocitopenias ou agranulocitoses nos animais em decorrência da utilização da dipirona sódica durante dois dias consecutivos.

A anemia aplástica é caracterizada pelo despovoamento grave da medula óssea e citopenias sangüíneas, que incluem a anemia não-

regenerativa, a neutropenia e a trombocitopenia. O diagnóstico é realizado pelo exame dos aspirados de medula, que revela números gravemente reduzidos ou ausência dos elementos hematopoiéticos normais. Dentre as causas conhecidas de anemia aplástica em pequenos animais estão relacionadas infecção pelo vírus da leucemia felina, toxicidade pelo estrogênio, toxicidade pela fenilbutazona, quimioterapia e erliquiose canina (WEISER, 1992).

A agranulocitose é uma doença rara, descrita no homem pela primeira vez em 1922 e caracterizada hematologicamente por redução grave no número de granulócitos (contagem leucocitária menor ou igual a $500/\text{mm}^3$) e clinicamente por dor de garganta, febre e presença de úlceras orais e gastrointestinais. Atualmente, cita-se como causa mais comum da agranulocitose aguda a exposição a agentes tóxicos e ao uso de uma variedade de medicamentos, resultando numa reação idiossincrásica. Hamerschlak et al. (1993) relataram mais de uma centena destes medicamentos, dentre os quais se encontram (citados por ordem crescente) as pirazonas (incluindo a dipirona), pirazolidinas, sulfonamidas, benzodiazepínicos e fenotiazínicos como medicamentos de baixa toxicidade e o tiouracil dentre os de alta toxicidade.

Em pequenos animais, as neutropenias graves podem ser decorrentes de efeitos da radiação, utilização de fármacos quimioterápicos, intoxicação por estrogênio, intoxicação por cloranfenicol, intoxicação pela fenilbutazona, uso de antibióticos à base de cefalosporinas, reações idiossincrásicas a medicamentos contendo benzeno e/ou fenol, infecções

pelo Parvovírus canino, infecção pelo vírus da Leucemia felina e erliquiose canina (LATIMER e MEYER, 1992).

Desta forma, muitas são as causas de anemias, trombocitopenias e agranulocitoses, sendo necessárias maiores investigações baseadas na utilização da dipirona em cães por períodos prolongados, à sombra dos estudos clínicos realizados no homem.

6.8. Analgesia e sedação

A comparação do grupo placebo ao grupo D15 não mostrou diferença estatística significativa, portanto, a dose de 15 mg/kg de dipirona não se mostrou eficaz. Por sua vez, as doses de 25 e 35 mg/kg de dipirona sódica mostraram-se igualmente eficazes e estatisticamente significativas quando comparadas ao grupo placebo. Desta forma, o estudo vem a corroborar com a dose de dipirona sódica preconizada por Tasaka (2000) para animais, de 25 mg/kg.

De acordo com Conzemius et al. (1997), a realização de uma completa analgesia está relacionada a uma avaliação precisa da dor, fato muitas vezes dificultado pela não verbalização da dor por parte dos animais, pela distinção temperamental, pelo grau de socialização e domesticação animal e por fim, pela interpretação subjetiva da dor por parte dos observadores.

Em nosso estudo piloto foram utilizadas apenas duas escalas de avaliação de dor, a escala de Lascelles e a escala visual analógica. Como parte do treinamento de avaliação de dor, os animais eram submetidos a

duas avaliações da dor, realizadas por dois observadores distintos. Corroborando com as dificuldades supracitadas por Conzemius et al. (1997), verificou-se que, de início, as avaliações dos dois observadores não se correlacionavam, demonstrando assim, a subjetividade e a dificuldade da avaliação da dor. No intuito de minimizar tal subjetividade, foi introduzida posteriormente, a utilização de mais uma escala da dor, a escala da Universidade de Guelph, que associa aos escores de dor, descrição comportamental. Desta forma, pôde-se inferir que tanto o treinamento prévio quanto a utilização de uma escala descritiva comportamental contribuíram para uma avaliação da dor mais precisa nos animais estudados.

Conforme citação de Firth e Haldene (1999), a escala descritiva simples, composta por apenas quatro escores de dor (sem dor, dor leve, dor moderada, dor intensa), é de fácil utilização, porém pouco sensível. A escala analógica visual, por sua vez, possui maior sensibilidade, no entanto, seu uso está limitado a observadores treinados e com experiência na interpretação dos sinais de dor. Em contrapartida, a escala fundamentada no comportamento animal, ao parecer dos autores, é mais precisa e pode ser mais facilmente correlacionada à condição clínica do animal e ao seu prognóstico.

Comparando-se diferentes dosagens de dipirona sódica com a utilização de três escalas diferentes de avaliação de dor, observaram-se igualmente menores escores de dor nos grupos submetidos a tratamento com dipirona 25 e 35 mg/kg. Com a utilização da escala de Lascelles houve diferença apenas entre os grupos placebo e D35, enquanto que na utilização

das demais escalas foi demonstrada diferença entre os grupos placebo, D25 e D35. Este achado vem a corroborar o estudo de Firth e Haldane (1999), demonstrando maior sensibilidade das escalas analógica visual e comportamental descritiva.

Outro dado importante está relacionado ao questionário entregue aos proprietários dos animais, que o responderam adequadamente, demonstrando entendimento por parte deles e clareza por parte do questionário.

Os fatos nos levam a crer que existem vários instrumentos de avaliação da dor, mas nenhum ainda é perfeito, principalmente pelo fato da dor ser de natureza subjetiva, especialmente na medicina veterinária, uma vez que a comunicação animal não é verbal.

Os resultados obtidos demonstraram menores escores de dor nos grupos tratados com dipirona 25 e 35 mg/kg em todas as escalas utilizadas, demonstrando eficácia analgésica do medicamento em relação ao grupo placebo e ao grupo D15. Apesar de não ter sido observada diferença estatística significativa entre os grupos D25 e D35, observaram-se menores escores de dor no grupo D35 nas escalas de Lascelles e visual analógica, o que pode sugerir efeito de dose-dependência do medicamento. Uma possível causa relacionada a este achado concerne ao fato dos animais submetidos ao tratamento com dipirona 25 mg/kg terem apresentado maiores escores de sedação e conseqüentemente, menor estresse durante a recuperação anestésica e menores escores de dor.

Posso et al. (1996), em trabalho clínico, prospectivo e duplamente-cego com utilização de grupo placebo, conduzido em cirurgias abdominais, avaliaram a importância da dose administrada no período pós-operatório no que diz respeito à analgesia conferida pela dipirona, avaliando a utilização de três diferentes doses (500 mg, 1000 mg e 2000 mg). Os autores ressaltaram a analgesia dose-dependente da dipirona, descrevendo que o aumento da dose acompanhou-se de redução da intensidade da dor referida pelos pacientes, avaliada pela escala verbal numérica, fato observado de maneira semelhante neste estudo em cães.

Muriel-Villoria et al. (1995) em trabalho prospectivo, randomizado e duplo-cego comparou a duração e a qualidade da analgesia da dipirona 1 g ou 2 g administrada intramuscular ou intravenosamente na cólica renal aguda. Os autores observaram resposta analgésica melhor e mais duradoura com a administração de 2 g de dipirona, avaliada pela escala visual analógica. Em estudo semelhante, Planas et al. (1998) avaliaram a eficácia da administração de 1 g e 2 g de dipirona sódica após extração do terceiro molar. Em conclusão, foi observada melhor eficácia analgésica de 2 g de dipirona, avaliada pela escala visual analógica, redução de 50% da dor 60 minutos após o término da cirurgia e somatória das diferenças da intensidade da dor após 60 minutos da cirurgia. Diferentemente dos trabalhos supracitados, os resultados observados não permitiram atestar melhor eficácia analgésica de dipirona na dose de 35 mg/kg, podendo-se sugerir posteriores investigações.

6.9. Resgate

Para avaliação da eficácia analgésica da dipirona levou-se em consideração o número de animais submetidos a tratamento com medicação resgate, bem como o número de suas administrações. Desta forma, menor número de animais dos grupos D25 e D35 necessitaram de medicação resgate ($n=2$) bem como um menor número de administrações ($n_1=2$) quando comparados aos grupos placebo ($n=10$ e $n_1=32$) e D15 ($n=7$ e $n_1=13$).

6.10. Duração de ação e eventos adversos

Em relação à duração de ação do fármaco, pode-se supor por meio da avaliação dos escores de dor obtidos, que sua administração a cada 8 horas é capaz de manter analgesia adequada, já que não foram observados aumentos significativos nos escores de dor durante 8 horas de período pós-operatório nas doses de 25 e 35 mg/kg de dipirona.

O único evento adverso constatado no período pós-operatório foi apresentação de emese em 40% dos animais estudados. No entanto, não foi observada relação entre tratamento e evento adverso, fato que não nos permite responsabilizar o fármaco pelas emeses.

6.11. Aspectos concernentes ao trabalho e perspectivas futuras

Os resultados encontrados foram úteis no sentido de demonstrar a eficácia da dipirona sódica no período pós-operatório de cães, bem como a não observação de eventos adversos relacionados aos parâmetros hematológicos, renais, hepáticos e clínicos nos animais estudados.

A utilização de dipirona na dose de 25 mg/kg mostrou-se eficaz no que tange o controle da dor no período pós-operatório de ovariectomias em cadelas, avaliada pelas escalas visual analógica, descritiva e descritiva comportamental. A qualidade da analgesia da dose 25 mg/kg de dipirona foi superior ao placebo e à dose de 15mg/kg e igualmente eficaz à dose de 35 mg/kg. Assim, animais submetidos a tratamento com dipirona na dose de 25 mg/kg e que não tenham apresentado bons resultados referentes à qualidade da analgesia, podem ser submetidos a tratamento com dipirona na dose de 35 mg/kg sem a observação dos eventos adversos estudados.

Vale ressaltar ainda, que estudos posteriores acerca do emprego do fármaco por uso mais prolongado e em outras espécies animais poderão referendar e intensificar seu uso na medicina veterinária.

Enfim, por se tratar de medicamento de baixo custo, fácil acesso e administração e acima de tudo, eficaz e seguro, a dipirona sódica mostrou-se alvo interessante de pesquisas futuras. Assim, este trabalho além de avaliar a eficácia analgésica da dipirona sódica, abriu uma linha de pesquisa, que à sombra de novos dados científicos poderão auxiliar o tratamento da dor nos animais.

7. CONCLUSÕES

Nas condições em que foi realizado o estudo, os resultados obtidos permitiram concluir que:

- 1- A dipirona sódica na dosagem de 15 mg/kg não mostrou diferença analgésica do tratamento placebo no pós-operatório de cirurgias abdominais (ovariorrectomias) em cães;
- 2 - A dipirona sódica nas dosagens de 25 e 35 mg/kg mostrou eficácia analgésica superior ao placebo;
- 3- As dosagens de 25 e 35 mg/kg de dipirona sódica não diferiram entre si quanto à eficácia analgésica;
- 4- Não foram observados efeitos adversos relacionados a parâmetros laboratoriais hematológicos, renais e hepáticos em nenhuma das três doses utilizadas, durante o período estudado.

8. ANEXOS

Arrolamento da ficha de protocolo da pesquisa preenchida pelo pesquisador, do diário e questionário dos proprietários dos animais e do quadro de data e horários para retornos, medicações e avaliações da dor dos animais entregues aos proprietários. Vide Anexa A, B, C, D e E.

Anexo A: Protocolo preenchido para avaliação da intensidade da dor dos animais durante o período pós-operatório de 48 horas.

GRUPO DE DOR · HOVET - USP

AVALIAÇÃO DE DOR PÓS-OPERATÓRIA

Nome do proprietário:

Telefone para contato:

Nome:	Prontuário:	Data: / /	Espécie:
Raça:	Idade:	Peso: kg	Sexo: fêmea
Temperamento: () agressivo () medroso () dócil	Procedimento cirúrgico: OSH	Início da cirurgia (h) :	Término da cirurgia (h):

PROTÓCOLO ANESTÉSICO

MPA: acepromazina 0,1 mg/kg/PV (ml)	Hora da aplicação:
Indução: propofol 5 mg/kg/PV (ml)	Hora da aplicação:
Manutenção: isofluorano	CAM
Analgesia pós-operatória imediata: grupo 1, 2, 3, ou 4	Hora da aplicação:

AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR

1. M0 (antes da aplicação da MPA)

Nota de LASCELLES=
Nota de MATHEWS=

0	10
sem dor	dor insuportável

0	10
sem sedação	inconsciente

PARÂMETROS AVALIADOS

FC =	FR =	PAS =	PAM =	PAD =	T°C =	hemo =
uréia=	creat =	cortisol =	ep =	norep =	plaq =	neutrof =

2. M1 (pós-operatório imediato)

Nota de LASCELLES=
Nota de MATHEWS=

0 10
sem dor dor insuportável

0 10
sem sedação inconsciente

PARÂMETROS AVALIADOS

FC =	FR =	PAS =	PAM =	PAD =	T°C =	hemo =
Uréia=	creat =	cortisol =	ep =	norep =	plaq =	neutrof =

3. M2 (pós-operatório de 2 horas)

Nota de LASCELLES=
Nota de MATHEWS=

0 10
sem dor dor insuportável

0 10
sem sedação inconsciente

PARÂMETROS AVALIADOS

FC =	FR =	PAS =	PAM =	PAD =	T°C =	hemo =
Uréia=	creat =	cortisol =	ep =	norep =	plaq =	neutrof =

4. M4 (pós-operatório de 4 horas)

Nota de LASCELLES=
Nota de MATHEWS=

0 10
sem dor dor insuportável

0 10
sem sedação inconsciente

PARÂMETROS AVALIADOS

FC =	FR =	PAS =	PAM =	PAD =	T°C =	hemo =
Uréia=	creat =	cortisol =	ep =	norep =	plaq =	neutrof =

5. M6 (pós-operatório de 6 horas)

Nota de LASCELLES=
Nota de MATHEWS=

0 10

sem dor dor insuportável

0 10
sem sedação inconsciente

PARÂMETROS AVALIADOS

FC =	FR =	PAS =	PAM =	PAD =	T°C =	hemo =
uréia=	creat =	cortisol =	ep =	norep =	plaq =	neutrof =

6. M8 (pós-operatório de 8 horas)

Nota de LASCELLES=
Nota de MATHEWS=

0 10
sem dor dor insuportável

0 10
sem sedação inconsciente

PARÂMETROS AVALIADOS

FC =	FR =	PAS =	PAM =	PAD =	T°C =	hemo =
uréia=	creat =	cortisol =	ep =	norep =	plaq =	neutrof =

7. M24 (pós-operatório de 24 horas)

Nota de LASCELLES=
Nota de MATHEWS=

0 10
sem dor dor insuportável

0 10
sem sedação inconsciente

PARÂMETROS AVALIADOS

FC =	FR =	PAS =	PAM =	PAD =	T°C =	hemo =
uréia=	creat =	cortisol =	ep =	norep =	plaq =	neutrof =

8. M48 (pós-operatório de 2 horas)

Nota de LASCELLES=
Nota de MATHEWS=

0 10
sem dor dor insuportável

Anexo B: Diário e questionário preenchidos pelos proprietários.

**DIÁRIO E QUESTIONÁRIO DO PROPRIETÁRIO PARA AVALIAÇÃO DA
INTENSIDADE DA DOR DO ANIMAL NO PERÍODO PÓS-
OPERATÓRIO**

Nome:

Raça:

Prontuário:

INSTRUÇÕES

A) Responda atentamente ao questionário que se segue, não deixando nenhuma resposta em branco. Caso tenha dúvidas, entre em contato com o veterinário.

B) Dê o analgésico ao seu animal a cada 8 horas, de acordo com sua receita.

C) Avalie a dor do seu animal ao chegar em casa, no primeiro dia e no segundo dia após a cirurgia, retornando ao hospital veterinário nos dias e horários marcados, conforme a tabela recebida.

D) Atenção! Você deve dar 2 notas para cada avaliação de dor do seu animal. A primeira nota você deve anotar na régua (variando de 0 a 10) e a segunda nota você deve dar segundo a escala de LASCELLES (variando de 0 a 3).

E) Caso seu animal tenha dor, mesmo depois de ter sido medicado, não hesite em dar a outra medicação prescrita para aliviar sua dor (tramadol) e não se esqueça de anotar o dia e a hora da medicação no diário.

1) Você acha que o convívio com o seu animal é: <input type="checkbox"/> muito próximo (dorme na cama) <input type="checkbox"/> familiar <input type="checkbox"/> distante (fica no quintal)	7) Se você tentar tocar no local da cirurgia: <input type="checkbox"/> o animal não se incomoda <input type="checkbox"/> ele tenta se proteger <input type="checkbox"/> ele chora <input type="checkbox"/> ele tenta morder/fica agressivo
2) Quanto tempo após chegar em casa o seu animal se levantou?	8) O seu animal dormiu bem durante a noite? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não, ficou agitado <input type="checkbox"/> não, chorou muito

continua

Anexo B: Diário e questionário preenchidos pelos proprietários.

conclusão

3) Ao se levantar, o animal estava: () calmo () agitado () chorando () incomodado () queria mexer na região operada	9) Você acha que seu animal sentiu dor? () sim, mas só no dia da cirurgia () sim, mas só no dia seguinte da cirurgia () não
4) O animal quis comer: () só a noite () logo que chegou em casa () só no dia seguinte da cirurgia () não teve apetite	10) Você acha que o remédio prescrito para tratar a dor foi bom? () sim () não
5) O animal urinou: () só a noite () logo que chegou em casa () só no dia seguinte da cirurgia () não urinou	11) Foi fácil administrar a medicação? () sim () não
6) O animal defecou: () só a noite () logo que chegou em casa () só no dia seguinte da cirurgia () não defecou (até entregar esta ficha)	

ESCALA DE LASCELLES

ESCORE	DESCRIÇÃO
0	sem sinais de desconforto, sem reação à pressão da ferida cirúrgica
1	sem sinais evidentes de desconforto, mas existe reação à pressão da ferida cirúrgica
2	alguns sinais de desconforto, que aumentam quando se pressiona a ferida cirúrgica
3	sinais óbvios de desconforto, que pioram quando se pressiona a ferida cirúrgica

12) Assinale no esquema abaixo a quantidade de dor que você acha que o seu animal sentiu:

1. Ao chegar em casa Dia: Hora: Nota de LASCELLES (0 a 3) =

0 10
sem dor dor insuportável

Foi necessário utilizar a outra medicação para dor?

Se sim, a que horas?

2. No dia seguinte Dia: Hora: Nota de LASCELLES (0 a 3) =

0 10
sem dor dor insuportável

Foi necessário utilizar a outra medicação para dor?

Se sim, a que horas?

3. Dois dias após a cirurgia Dia: Hora: Nota de LASCELLES (0 a 3) =

0 10
sem dor dor insuportável

Foi necessário utilizar a outra medicação para dor?

Se sim, a que horas?

Muito obrigada pela sua atenção! Você está contribuindo para um estudo de como avaliar e melhorar o tratamento da dor nos animais.

Seu retorno está marcado para os dias _____ às _____ horas. Por favor, compareça juntamente com o questionário respondido e o diário em mãos.

Anexo C: Quadro que indica dia e horário das medicações, das avaliações da dor e dos retornos ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

HORA/ DIA	/ /	/ /
☐ MANHÃ	🐾 AVALIAÇÃO DA DOR ☺ ANALGÉSICO 🚗 RETORNO	🐾 AVALIAÇÃO DA DOR ☺ ANALGÉSICO 🚗 RETORNO
🕒 TARDE	☺ ANALGÉSICO	☺ ANALGÉSICO
🌃 NOITE	☺ ANALGÉSICO	☺ ANALGÉSICO

Anexo D – Termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos proprietários dos animais 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 pós-operatória. Seu animal será operado no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo com anestesia geral, devendo ficar internado no Hospital durante 8 horas após a cirurgia para controle da dor. Para um maior controle da dor do animal, serão realizados exames de sangue e verificadas a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a temperatura e a pressão do sangue a cada 2 horas até 8 horas após a cirurgia. O animal receberá alta com um questionário de avaliação de dor e deverá ser medicado com um analgésico prescrito a cada 8 horas. Além disso, deverá retornar no dia seguinte e 2 dias após a cirurgia para troca de curativo, exame de sangue e avaliação da dor do animal. Será marcado mais um retorno, 7 dias após a cirurgia para a retirada dos pontos.

É importante esclarecer que o animal de sua propriedade poderá ser retirado do estudo a qualquer momento, por quaisquer razões, a pedido do seu proprietário.

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

São Paulo, _____ de _____ de 200____.

NOME LEGÍVEL: _____

ASSINATURA: _____

Anexo E – Termo de ciência e autorização de inclusão ao estudo assinado pelo proprietário do animal.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
HOSPITAL VETERINÁRIO

TERMO DE CIÊNCIA E AUTORIZAÇÃO

Eu, _____, proprietário do animal da espécie canina, raça _____, sexo feminino, de _____ anos e _____ meses de idade, registrado no Hospital Veterinário da FMVZ-USP, sob número _____, **ESTOU CIENTE** de que o animal de minha propriedade fará parte do estudo de tratamento da dor pós-operatória, intitulado “Avaliação da eficácia analgésica da dipirona sódica por meio da comparação de três diferentes doses em cadelas submetidas à ovariectomia”, desenvolvido no Departamento de Cirurgia, Serviço de Anestesiologia desta Faculdade, sob responsabilidade do Prof. Dr. Irimar de Paula Posso e da Prof. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, respectivamente, orientador e co-orientadora da Sra. Vivianne Higuchi Imagawa, que se encontra vinculada ao Projeto na condição de pós-graduanda.

Outrossim, além de **CIENTE, AUTORIZO** por escrito que o animal de minha propriedade, acima indicado, seja incluído no protocolo ora referido e que tomei ciência, por escrito e de forma clara e compreensível, dos procedimentos que serão aplicados ao animal.

São Paulo, _____ de _____ de 200____.

NOME LEGÍVEL: _____

ASSINATURA: _____

R.G: _____

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbate R, Gori AM, Pinto S, Attanaso M, Paniccia R, Coppo M, Castellani S, Giusti B, Boddi M, Neri SGG. Cyclooxygenase and lipoxigenase metabolite synthesis by polymorphonuclear neutrophils: in vitro effect of dipyrone. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1990; 41:89-93.

Ackerman z, Flugelman MY, Wax Y, Shouval D, Levy M. Hepatitis during measles in young adults; possible role of antipyretic drugs. *Hepatology*. 1989; 10:203-6.

Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V. Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrone. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 1999; 42:79-85.

Almeida TF. *Uso da bupivacaína isolada e associada ao fentanil e sufentanil em anestesia epidural em cadelas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo; 2003.

Alpermann HG, Scholtholt J. Pharmacology of dipyrone. Internal Report Hoechst AG. Pharma Research, Pharmacology; 1982 November. Document No.: 002601 (F1-F36).

Alves D, Duarte I. Involvement of ATP-sensitive K(+) channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyron. *Eur. J Pharmacol.* 2002; 444:47-52.

Andrade MP. Dor pós-operatória: conceitos básicos de fisiopatologia e tratamento. *Revista da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor.* 2000; 2(2):7-14.

Andrade MP. Aspectos atuais do uso da dipirona no tratamento da dor. *Prática Hospitalar* [periódico online]. 2005; 40:[7 telas]. Disponível em: <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2040/pgs/materia%2022-40.html>.

Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51(12):1357-65.

Avellaneda C, Gomez A, Rubio MM, Sarmiento J, De La Cuesta FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17:85.

Badian MJ, Eckert HG. Kinetics of radiolabeled dipyron (metamizol) after oral and intravenous administration to healthy men. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1989; 59:310.

Benson GJ, Wheaton LG, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Olson WA, Davis CA. Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats. Effects of analgesics. *Vet Surg.* 1991; 20(3):222-5.

Bonica JJ. General considerations of acute pain. In: *The management of pain.* 2nd. ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1990. p. 159-79.

Bonica JJ. History of pain concepts and therapies. In: *The management of pain.* 2nd. ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1990. p. 2-17.

Bonica JJ. Postoperative pain. In: *The management of pain.* 2nd. ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1990. p. 461-79.

Brodbelt DC, Taylor PM, Stanway GW. A comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs. *J Vet Pharmacol Therap.* 1997; 20:284-9.

Buback JL, Boothe HW, Carrol GL. Comparison of three methods for relief of pain after ear canal ablation in dogs. *Vet Surg.* 1996; 25:380-5.

Campos C, De Gregorio R, Garcia-Neto R, Gago F, Ortiz P, Alemany S. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *Eur J Pharmacol.* 1999; 378:339-47.

Carlsson KH, Helmreich J, Jurna I. Activation of inhibition from the periaqueductal gray matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrone). *Pain*. 1986; 27:373-90.

Carrol GL, Howe LB, Slater, MR, Haughn L, Martinez EA, Hartsfield SM, Matthews NS. Evaluation of analgesia provided by postoperative administration of butorphanol to cats undergoing onychectomy. *JAVMA*. 1998; 213(2):246-50.

Catelli R. *O Mundo Contemporâneo: novalgina 70 anos*. Hoeschst. São Paulo: DBA Artes Gráficas; 1993.

Center SA. Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial das moléstias hepáticas. In: Ettinger SJ. *Tratado de medicina interna veterinária*. 3a. ed. São Paulo: Manole; 1992. p. 14876-56.

Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:13926-31.

Chapman CR, Syrjala KL. Measurement of pain. In: Bonica JJ. *The management of pain*. 2nd. ed. Pennsylvania: Lea & Febiger; 1990. p. 580-94.

Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perkowski SZ. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *JAVMA*. 1997; 210(11):1619-22.

Daftary, SN, Mehta AC, Nanavati M. A controlled comparison of dipyron and paracetamol in post-episiotomy pain. *Current Medical Research and Opinion*. 1980; 6(9):614-8.

Day TK, Pepper WT, Tobias TA, Flynn MF, Clarke KM. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Vet Surg*. 1995; 24(6):522-30.

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. *JAAHA*. 2002; 38:507-14.

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

Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose dipyron for acute postoperative pain. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; (3): CD003227.

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.

Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *JAVMA*. 1999; 214(5):651-9.

Fox SM, Mellor DJ, Firth EC. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. *Res Vet Sci*. 1994;57:110-8.

Fugarolas-Garza W, Carballar-Lopez AB, Prado-Plascencia F, Cano-Oliver F, Odor-Guerini A. Control del dolor postoperatorio. *Rev Mex Anest*. 1990; 13:70-100.

Gaynor JS. Is postoperative pain management important in dogs and cats? *Veterinary Medicine*. 1999; 3:254-8.

Geisslinger G, Peskar BA, Pallapies D, Sittl R, Levy M, Brune K. The effects on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics: ketorolac tromethamine and dipyrrone. *Thrombosis and Haemosthesis*. 1996; 76(4):592-7.

Gozzani JL. Analgesia pós-operatória. In: Manica J. *Anestesiologia. Princípios e Técnicas*. 3a ed. São Paulo: Artmed; 2004. p. 763-769.

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

Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J, Blais D. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1999; 215(8): 1105-10.

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

Hamerschlak N, Montezuma MPVT, Bacal N, Szterlinz LN, Rosenfeld LG, Guerra CBC. Retrospective prevalence and incidence of drug-induced agranulocytosis in the city of São Paulo - Brasil. *Revista Paulista de Medicina*. 1993; 111(1):294-8.

Hansen B. Trough a glass darkly: using behavior to assess pain. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animals)*. 1997; 12(2):61-74.

Hansen B, Hardie E. Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). *JAVMA*. 1993; 202:1485-94.

Haskins SC. Postoperative analgesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1992; 22(2):353-66.

Heinemeyer G, Gramm HJ, Roots I, Dennhardt R, Simgen W. The kinetics of metamizol and its metabolites in critical-care patients with acute renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 45:445-50.

Hellyer PW, Gaynor JS. Acute Postsurgical Pain in Dogs and Cats. *The Compendium on Continuing Education Practitioners*. 1998; 20(2):270-6.

Hendrix PK, Raffe, MR, Robinson EP, Felice LJ, Randall, DA. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *JAVMA*, 1996; 209(3):598-607.

Joint Commission on Accreditation of Health Organizations, 2001. Pain Assessment and Management Standards-Hospitals. Disponível em: <http://www.jcaho.org>. Acesso em: 02/06/2006.

Kehlet H. Modification of Responses to Surgery by Neural Blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. 129-75.

Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgery recovery. *Surg Clin North Am*. 1999; 79:431-43.

Lal A, Pandey K, Chandra P, Pande SB. Dipyrone for treatment of postoperative pain. *Anaesthesia*. 1973; 28:43-7.

Lascelles BDX, Butterworth SJ, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Veterinary Record*. 1994; 134(7):187-91.

Lascelles BDX, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*. 1998; 27:568-82.

Latimer KS, Meyer DJ. Os leucócitos na saúde e na moléstia. In: Ettinger SJ. *Tratado de medicina interna veterinária*. 3a. ed. São Paulo: Manole; 1992. p. 2281-327.

Lehmann KA. Methods for postoperative acute pain management. *Acta Anaesth Belg*. 1988; 39(3)(Suppl 2):53-61.

Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its mebolites. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995; 28(3):216-33.

Lin HC, Benson GJ, Thurmon JS. Influence of anesthetic regimens on the perioperative catecholamine response associated with onychectomy in cats. *Am J Vet Res*. 1993; 54:1721-4.

Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2000; 30(4):773-81.

Lloyd-Thomas AR. Pain management in paediatric patients. *British Journal of Anaesthesia*. 1990; 64:85-104.

Marin-Bertolin S, De Andres J, González-Martinez R, Valia Vera JC, Amorrortu-Velayos J. A controlled, randomized, double-blind study of ketorolac for postoperative analgesia after plastic surgery. *Annals of Plastic Surgery*. 1997; 38(5):478-84.

Mastrocinque S. *Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariectomia* [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(4):220-8.

Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal*. 1996; 37(9):539-43.

Mathews KA. Management of pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2000; 30(4):729-55.

Mckelvey D, Holligshead K. *Small animal anaesthesia and analgesia*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1994. p. 277-306.

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

Mukherjee S, Sood S. A controlled evaluation of orally administered aspirin, dipyron and placebo in patients with post-operative pain. *Current Medical Research and Opinion*. 1980; 6(9):619-23.

Muriel-Villoria C, Zungri-Telo E, Diaz-Curiel M, Fernandez-Guerrero M, Moreno J, Puerta J, Ortiz P. Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyron, 1 or 2 g, by the intramuscular or intravenous route, in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995; 48:103-7.

Olson NZ, Sunshine A, Zigelboim I, Lange R. Analgesic efficacy of liquid ketoprofen compared to liquid dipyron and placebo administered orally as drops in postepisiotomy pain. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1999; 37(4):168-74.

Pascoe PJ. Opioid analgesic. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2000; 30:757-69.

Pattel CV, Koppikar MG, Patel MS, Parulkar GB. A double-blind comparison of parenteral dipyrene and pethidine in the treatment of post-operative pain. *Current Medical Research and Opinion*. 1980; 6(9):624-9.

Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, Cuvelliez S, Plante J, Beauregard G, Bonneau NH, Bouffard J, Blais D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1997; 211(8):977-8.

Planas ME, Gay-Escoda C, Bagán JV, Santamaria J, Peñarrocha M, Donado M, Puerta JL, Garcia-Magaz I, Ruiz J, Ortiz P. Oral metamizol (1 g and 2 g) versus ibuprofen and placebo in the treatment of lower third molar surgery pain: randomized double-blind multi-centre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 53:405-9.

Popilski S, Kohn DF, Laurent L, Danilo P. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for postthoracotomy pain in dogs. *J Vet Anaesth*. 1993; 20:21-5.

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

Posso IP, Abramoff S, Criscuolo D. Comparative double-blind randomized study of the analgesic effect of three doses of dipyrene upon pain following

abdominal surgery. In: World Congress on Pain; 1996; Vancouver. *Abstracts*. Seattle: IASP Press; 1996. p.261.

Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallén J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol and paracetamol. *Anesthesia and Analgesia*. 2001; 92:347-51.

Rawlings CA, Tackett RL, Bjorling DE, Arnold TH Jr. Cardiovascular function and serum catecholamine concentrations after anesthesia and surgery in the dog. *Vet Surg*. 1989; 18(4):255-60.

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

Rodrigues M, Barutell C, Rull M, Gálvez R, Pallarés J, Vidal F, Aliaga L, Moreno J, Puerta J, Ortiz P. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *European Journal of Cancer*. 1994; 30a(5): 584-7.

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

Romanowicz A, Kalhammer R. A double-blind trial of the analgesic effects of dipyron, paracetamol and acetylsalicylic acid (ASA) in patients with osteoarthritis. 2nd World Conference on Inflammation; 1986; *Abstract Book I*: A 192 and Hoechst AG Internal Report. 1986.

Roots I, Kampf D, Heinemeyer G, Gramm HJ, Dennhardt R. Changes in metamizol kinetics and metabolism during chronic and acute renal failure as compared to healthy volunteers. *Arch Pharmacol*. 1985; 330(suppl):R81.

Rosenkranz B, Lange C, Schmidt D. Pharmacokinetics of dipyron in renal insufficiency [abstract]. Abstracts XIIth International Congress of Nephrology, Jerusalem, 1993:604.

Sachs D, Cunha FQ, Ferreira SH. Peripheral analgesic blockade of hypernociception: activation of arginine/NO/cGMP/protein kinase G/ATP-sensitive K⁺ channel pathway. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2004; 101(10):3680-5.

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

Slingsby LS, Watermann-Pearson AE. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. *Veterinary Record*. 2001; 148:441-1.

Smith JD, Allen SW, Quandt JE, Tackett RL. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *AJVR*. 1996; 57(11):1674-8.

Smith JD, Allen SW, Quandt JE. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *AJVR*. 1999; 60(4):432-6.

Spinosa HS, Górnica SL, Bernardi MM. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: Spinosa HS, Górnica SL, Bernardi MM. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 225-38.

Stankow G, Schmieder G, Lechner FJ, Schinzel S. Observer-blind multicentre study with dipyron versus tramadol in postoperative pain. *Eur J Pain*. 1995; 16:123-5

Stone EA, Cantrell CG, Sharp NJH. Ovary and Uterus. In: *Textbook of Small Animal Surgery*. 2nd. ed. Pennsylvania: Saunders; 1993. p.1303.

Tasaka AC. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: Spinosa HS, Górnica SL, Bernardi MM. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.224-39.

Taylor PM, Houlton JEF. Postoperative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. *Journal of Small Animal Practice*. 1984; 25:437-51.

Teixeira MJ. Anatomia e fisiologia das vias nociceptivas e supressoras da dor. In: Teixeira MJ, Figueiró JAB. *Dor: epidemiologia, fisiopatologia, avaliação, síndromes dolorosas e tratamento*. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 2001. p. 14-40.

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

The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA*. 1986; 256(13):1749-57.

Thurman JC, Tranquili WJ, Benson GJ. *Veterinary anesthesia*. Baltimore:Williams &Wilkins; 1996b, p.54-7.

Tigerstedt I, Leander P, Tammisto T. Postoperative analgesics for superficial surgery. Comparison of four analgesics. *Acta Anaest Scand*. 1981; 25:543-7.

Torres LM, Rodriguez MJ, Montero A, Herrera J, Calderón E, Cabrera J, Porres R, De La Torre M, Martinez TL, Gómez JL, Garcia-Magaz I, Cámara J, Ortiz P. Efficacy and safety of dipirone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2001; 26(2):118-24.

Turner JL. Postoperative analgesia. In: McGoldrick KE. *Ambulatory Anesthesiology. A problem oriented approach*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p.656-69.

Vlahov V, Badian M, Verho M, Bacracheva N. Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990; 38:61-5.

Weiser MG. Os eritrócitos e os distúrbios associados. In: Ettinger SJ. *Tratado de medicina interna veterinária*. 3a. ed. São Paulo: Manole; 1992. p. 2243-80.

Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Plasma protein binding of dipyron metabolites in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985; 29:67-71.

Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M. Dipyron metabolism in liver disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1995; 58(2)198-209.

Apêndice

Arrolamento das tabelas dos valores individuais das avaliações obtidas durante o período de estudo, que apresentaram diferença estatística significativa, certificados de aprovação das Comissões de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, comprovante de envio do trabalho para revista internacional indexada.

Tabela dos valores individuais das avaliações da dor obtidas por meio da escala analógica visual, no período de fev de 2004 a nov de 2005 – FMVZ/USP
 – São Paulo, 2006

Animal	Grupo	M0	M1	M2	M4	M6	M8	M24	M48
1	I	0	2	5	5	3	5	1	1
2	I	0	3	5	5	4	4	3	3
3	I	0	3	2	5	5	3	3	0
4	I	0	3	4	5	6	3	5	3
5	I	0	4,5	2	2	4	5	3	1,5
6	I	0	1	3	2,5	4	3	3	2
7	I	0	1,5	3,5	5,5	3	3	4,5	3
8	I	0	3	4	3	5,5	5,5	3	3
9	I	0	2	4,5	5,5	3	4	3	3
10	I	0	1	1	1	1	1	1,5	1
11	II	0	2	4	4	5	4	2	2
12	II	0	8	2	1	3	0	0	1
13	II	0	1	0	3	2	3	1	0
14	II	0	1	1	1	1	5	2	0
15	II	0	5	4	4	3	5	4	3
16	II	0	2	3	5	3	4	2	2
17	II	0	1	1	1	2,5	2	2	2
18	II	0	4	2	3	3	3	2	0
19	II	0	1,5	2	3	2,5	3	1	1
20	II	0	2,5	3	2	5,5	2,5	1	3
21	III	0	4	4	5	3	3	3	1
22	III	0	0	3	2	2	1	1	0
23	III	0	1	1	1	2	3	1	0
24	III	0	1	4	2	2	1	2	0
25	III	0	1	1	3	3	2	1	0
26	III	0	1	2	2	1	1	1	0
27	III	0	3	1,5	2	2	1,5	1,5	0
28	III	0	1	2	2	2	2	0	0
29	III	0	1	3,5	2	1,5	2	1,5	1,5
30	III	0	3	2,5	3	2,5	2,5	1,5	1,5
31	IV	0	0	1	1	1	0	2	0
32	IV	0	3	2	1	1	0	0	0
33	IV	0	2	3	2	2	2	1	0
34	IV	0	2	2	2	1	1	1	0
35	IV	0	2	3	2	2	1	1	0
36	IV	0	2,5	3,5	3,5	3	2,5	2	1,5
37	IV	0	3	4	1,5	1	1,5	2,5	0
38	IV	0	2	2	2	2	2	1	0
39	IV	0	1,5	3	2	2	2	0	0
40	IV	0	3	4	3	2	2	3	3

Grupo I = placebo, II = D15, III = D25, IV = D35

Tabela dos valores individuais das avaliações da dor obtidas por meio da escala descritiva de Lascelles, no período de fev de 2004 a nov de 2005 –
 FMVZ/USP – São Paulo, 2006

Animal	Grupo	M0	M1	M2	M4	M6	M8	M24	M48
1	I	0	1	2	2	1	2	0	0
2	I	0	1	2	2	2	1	2	1
3	I	0	1	1	2	2	1	1	1
4	I	0	1	2	2	2	1	2	1
5	I	0	2	1	1	2	2	1	1
6	I	0	0	1	2	3	3	1	0
7	I	0	1	1	1	1	1	1	1
8	I	0	1	2	2	1	2	1	1
9	I	0	1	2	2	2	2	1	2
10	I	0	0	0	0	0	1	0	0
11	II	0	1	2	2	2	2	1	1
12	II	0	3	0	0	1	0	0	0
13	II	0	1	0	1	1	1	0	0
14	II	0	0	0	0	0	2	0	0
15	II	0	2	2	1	2	2	1	1
16	II	0	1	1	2	1	1	0	1
17	II	0	0	0	0	0	1	0	0
18	II	0	2	2	1	1	1	1	0
19	II	0	1	1	1	0	1	0	0
20	II	0	1	1	1	1	1	0	1
21	III	0	1	1	1	1	1	1	1
22	III	0	0	2	1	1	1	1	0
23	III	0	0	0	0	1	2	0	0
24	III	0	0	2	1	1	1	1	0
25	III	0	0	1	2	1	1	1	0
26	III	0	0	0	1	0	0	1	0
27	III	0	1	1	1	1	1	1	0
28	III	0	0	1	1	1	1	0	0
29	III	0	1	2	1	1	1	1	0
30	III	0	1	1	1	1	1	0	0
31	IV	0	0	0	0	0	0	1	0
32	IV	0	2	0	0	0	0	0	0
33	IV	0	0	0	0	1	0	0	0
34	IV	0	0	0	1	0	0	0	0
35	IV	0	1	1	1	1	1	0	0
36	IV	0	2	2	2	2	2	1	0
37	IV	0	1	2	0	0	0	1	0
38	IV	0	1	0	0	1	1	0	0
39	IV	0	0	1	1	1	1	0	0
40	IV	0	1	1	1	1	1	1	1

Grupo I = placebo, II = D15, III = D25, IV = D35

Tabela dos valores individuais das avaliações da dor obtidas por meio da escala descritiva comportamental da Universidade de Guelph, no período de fev de 2004 a nov de 2005 – FMVZ/USP – São Paulo, 2006

Animal	Grupo	M0	M1	M2	M4	M6	M8	M24	M48
1	I	0	1	5	5	4	5	3	1
2	I	0	3	4	4	4	3	3	3
3	I	0	3	2	5	5	2	3	2
4	I	0	4	4	5	5	4	5	3
5	I	0	5	2	3	4	4	3	1
6	I	0	2	3	4	5	5	4	3
7	I	0	3	3	5	5	3	4	4
8	I	0	3	5	4	5	5	3	3
9	I	0	3	5	5	4	5	2	3
10	I	0	5	3	3	0	2	3	0
11	II	0	1	4	4	5	5	2	2
12	II	0	5	3	2	3	1	1	1
13	II	0	3	2	3	2	4	1	0
14	II	0	1	2	2	2	5	3	0
15	II	0	5	4	3	4	5	4	3
16	II	0	3	3	4	3	4	2	4
17	II	0	2	2	2	2	2	2	1
18	II	0	5	4	3	3	3	2	0
19	II	0	2	3	2	2	2	2	0
20	II	0	3	3	2	4	2	3	3
21	III	0	3	4	5	2	2	3	2
22	III	0	1	2	2	2	2	0	0
23	III	0	0	1	1	2	2	1	0
24	III	0	1	4	2	2	2	2	2
25	III	0	1	1	1	1	1	0	0
26	III	0	2	2	2	2	2	1	0
27	III	0	4	3	2	2	2	1	0
28	III	0	2	2	2	2	2	0	0
29	III	0	2	5	2	2	2	2	3
30	III	0	3	2	2	3	2	2	2
31	IV	0	1	2	1	1	0	1	0
32	IV	0	4	2	1	1	1	0	0
33	IV	0	3	3	3	2	2	1	0
34	IV	0	1	3	3	2	1	1	0
35	IV	0	3	3	2	2	2	2	0
36	IV	0	3	3	3	3	3	2	1
37	IV	0	4	5	2	2	2	3	0
38	IV	0	3	2	2	3	3	1	0
39	IV	0	2	2	2	2	2	1	0
40	IV	0	3	4	3	3	2	3	3

Grupo I = placebo, II = D15, III = D25, IV = D35

Tabela dos valores individuais das dosagens séricas de cortisol, obtidos no período de fev de 2004 a nov de 2005 – FMVZ/USP – São Paulo, 2006

Animal	Grupo	M0	M1	M2	M4	M6	M8	M24
1	I	8,3	7,2	7,9	6,3	6,5	6,9	7,1
2	I	3	5,5	7,1	6,9	5,3	7,2	6,5
3	I	1,6	7,2	9,4	7,8	6,1	6,9	1,6
4	I	2,4	5,9	4,6	4,9	5,5	6,3	2,4
5	I	1,1	9,1	11,2	8,6	5,4	6,3	4
6	I	7	10,2	10,2	10,2	8,9	4,2	8,4
7	I	5,6	9,1	8,6	7,8	6,9	4,2	3,2
8	I	1,2	7,5	6,2	2,6	4,1	2,5	2,2
9	I	5,2	7,9	5,9	4,8	3,8	3,9	1,1
10	I	4,7	9,2	7,2	5,5	4,1	3,9	2,7
11	II	5,6	5,7	7,3	6,4	5,2	6,9	7,2
12	II	2,3	10,3	12,2	8,2	3,7	3,1	5,7
13	II	3,1	9,5	7,3	3,3	2,7	3,9	3,5
14	II	5,3	4,4	4,1	6,3	5,9	5,6	4,9
15	II	3,5	10,2	14,9	9,7	12,8	7,9	8,9
16	II	1,2	9,5	9,9	9,7	9,2	10,2	5
17	II	5,6	9,1	4,5	6,9	4,6	5,4	1,7
18	II	0,1	4,2	5,9	5,5	4,3	5,8	1,6
19	II	3,6	7,6	9,6	6,2	3,5	3,7	2,9
20	II	2,1	9,4	11,2	9,6	7,4	7,3	3,7
21	III	2	7,2	7,8	7,5	4,5	5,5	4,4
22	III	1,3	2,4	1,9	3,2	3,7	3,2	0,1
23	III	0,1	7,5	7,6	5,2	2,5	5,5	2,3
24	III	1,9	3,8	4,4	3,5	4,2	3,1	2,7
25	III	2,4	4,7	4,2	5,1	3,2	2,3	2,4
26	III	2,5	8,8	9,4	5,3	5,6	5,3	2,2
27	III	3,3	7,6	7,4	8,5	9,9	9,2	6,4
28	III	5,5	6,7	3,7	5,2	3,6	3,4	2,9
29	III	4,1	13,2	12,2	7,3	5,2	1,5	2,2
30	III	1,1	10,2	9,9	5,1	3,7	3,6	3,1
31	IV	2,1	5,9	4,7	2,2	2,9	4,3	3,1
32	IV	7,9	9,8	7,7	2,7	3,2	1,8	6,1
33	IV	2,5	7,5	8,5	8,6	7,5	7,8	1,4
34	IV	6,9	4,4	5,9	4,1	3,3	2,9	5,2
35	IV	5,9	6,3	6,8	4,9	2,1	4,4	6,1
36	IV	2,5	6,3	5,7	4,4	3,2	2,6	1,9
37	IV	2,6	11,2	7,8	3,8	3,5	3,5	1,9
38	IV	5	12,2	10,2	7,2	4,9	5,1	1,5
39	IV	5,4	6,7	3,5	5,2	3,2	5,2	1,8
40	IV	6,1	9,5	8,7	7,5	5,9	4,2	2,7

Grupo I = placebo, II = D15, III = D25, IV = D35

Tabela dos valores individuais das dosagens plasmáticas de epinefrina, obtidos
no período de fev de 2004 a nov de 2005 – FMVZ/USP – São Paulo, 2006

Animal	Grupo	M0	M1	M2	M4	M6	M8	M24
1	I	439	303	346	153	137	150	129
2	I	399	450	287	210	320	180	173
3	I	202	719	115	183	106	114	144
4	I	311	1418	346	212	220	250	154
5	I	125	230	117	132	80	80	201
6	I	168	1119	230	191	239	273	180
7	I	89	870	186	187	125	118	0
8	I	130	0	89	51	92	589	80
9	I	0	111	0	0	0	0	0
10	I	0	0	0	0	0	0	0
11	II	0	217	0	0	0	0	0
12	II	0	0	107	42	62	0	55
13	II	0	0	0	41	0	0	104
14	II	246	56	38	78	110	102	121
15	II	247	85	160	143	120	133	159
16	II	319	204	283	243	230	208	318
17	II	80	38	30	49	35	65	58
18	II	0	54	63	0	40	0	35
19	II	67	49	67	144	89	32	155
20	II	198	242	224	159	0	184	142
21	III	312	410	297	118	210	167	214
22	III	0	0	0	0	0	0	0
23	III	0	0	0	0	0	0	0
24	III	0	0	0	0	0	0	0
25	III	0	0	143	0	0	0	0
26	III	253	711	254	93	112	145	208
27	III	125	230	117	132	80	80	201
28	III	0	96	24	32	25	0	50
29	III	1149	541	333	185	86	199	457
30	III	68	739	599	460	310	468	140
31	IV	0	0	0	0	0	33	0
32	IV	0	0	0	0	0	67	42
33	IV	26	96	67	74	387	189	39
34	IV	329	423	298	137	114	200	140
35	IV	258	209	193	212	197	154	89
36	IV	512	958	280	264	374	159	342
37	IV	0	104	76	67	0	63	72
38	IV	0	131	105	91	0	37	69
39	IV	0	80	70	0	0	102	0
40	IV	298	2448	338	312	347	452	514

Grupo I = placebo, II = D15, III = D25, IV = D35

Tabela dos valores individuais das dosagens plasmáticas de norepinefrina, obtidos no período de fev de 2004 a nov de 2005 – FMVZ/USP – São Paulo, 2006

Animal	Grupo	M0	M1	M2	M4	M6	M8	M24
1	I	205	82	186	154	137	202	148
2	I	340	180	230	108	124	201	261
3	I	210	170	152	133	190	242	183
4	I	173	293	190	119	128	103	114
5	I	273	157	198	210	197	198	226
6	I	407	330	786	401	578	860	425
7	I	244	294	285	331	231	296	272
8	I	280	132	432	296	456	193	287
9	I	443	127	270	229	221	220	153
10	I	0	278	199	210	123	180	123
11	II	168	46	80	102	0	0	0
12	II	230	198	227	115	153	0	102
13	II	301	125	203	120	0	69	230
14	II	262	46	180	123	145	129	270
15	II	152	129	160	137	123	145	102
16	II	115	292	316	167	284	262	210
17	II	168	135	200	216	422	207	139
18	II	349	267	340	227	323	316	97
19	II	137	110	175	224	139	249	325
20	II	377	375	445	862	524	558	390
21	III	0	147	208	132	128	224	105
22	III	199	103	207	145	120	112	151
23	III	216	201	198	137	145	109	79
24	III	148	124	109	169	112	121	140
25	III	245	209	210	149	127	230	210
26	III	230	285	140	168	151	145	162
27	III	273	158	198	210	197	198	226
28	III	479	116	205	203	213	222	222
29	III	516	183	299	278	173	413	408
30	III	284	617	487	821	674	976	220
31	IV	0	210	67	19	85	65	90
32	IV	79	100	96	45	121	77	46
33	IV	104	110	118	112	167	117	89
34	IV	210	180	123	243	212	109	90
35	IV	145	109	214	129	112	121	102
36	IV	323	228	231	313	355	270	324
37	IV	572	127	208	321	259	236	302
38	IV	60	59	43	44	0	78	79
39	IV	280	132	533	538	614	598	897
40	IV	249	610	383	299	250	329	221

Grupo I = placebo, II = D15, III = D25, IV = D35