

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

TESE

**Nalbufina, butorfanol e morfina no controle da dor pós-operatória imediata
em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva**

Viviane Horta Gomes

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

NALBUFINA, BUTORFANOL E MORFINA NO CONTROLE DA DOR
PÓS-OPERATÓRIA IMEDIATA EM CADELAS SUBMETIDAS A
OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA

VIVIANE HORTA GOMES

Sob a Orientação da Professora

Marta Fernanda Albuquerque da Silva

Tese submetida à defesa como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Medicina Veterinária**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Ciências Clínicas

Seropédica, RJ

Agosto de 2018

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

G633n Gomes, Viviane Horta, 1985-
Nalbufina, butorfanol e morfina no controle da dor
pós-operatória imediata em cadelas submetidas a
ovariohisterectomia eletiva / Viviane Horta Gomes. -
2018.
51 f.

Orientadora: Marta Fernanda Albuquerque da Silva.
Tese (Doutorado). -- Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro, Medicina Veterinária, 2018.

1. analgesia. 2. agonista-antagonista. 3. cão. 4.
escala de dor. 5. opioide. I. da Silva, Marta
Fernanda Albuquerque, 1962-, orient. II Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro. Medicina Veterinária
III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

VIVIANE HORTA GOMES

Tese submetida à defesa como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Medicina Veterinária**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

TESE APROVADA EM 21/08/2018



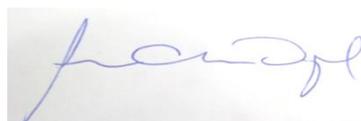
Profa. Dra. Marta Fernanda Albuquerque da Silva – UFRRJ



Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva – UFRRJ



Profa. Dra. Mariana Boechat de Abreu – UFRJ



Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno – UFPR



Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos – UNESP

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,

Que batalharam muito pela minha formação pessoal e profissional, tentando oferecer sempre o melhor.

Pessoas muitas boas, de coração imenso.

Grandes exemplos para mim.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, querida amiga, **Marta Fernanda Albuquerque da Silva**, pela oportunidade, confiança e carinho. Serei sempre sua fã, não só eu, mas toda a UFRRJ agradece pelo seu trabalho, empenho e dedicação.

A **Deus**, meus **guias** e meu **anjo da guarda**, pela proteção.

Aos meus pais, **Walter** e **Dilza**, por absolutamente tudo.

Meus vira-latas, **Bandith** e **Banzé**, por todo amor, completamente puro. Ao longo de toda a minha vida profissional lembro deles diariamente, e tento cuidar dos meus pacientes com o mesmo respeito e carinho que tenho por esses carinhas.

À **Andréa**, pelo amor, paciência e parceria.

A todos os **animais** que participaram dos estudos, mesmo sem querer nos deram uma grande oportunidade de aprendizado.

A todos os médicos veterinários que participaram dos meus experimentos no doutorado, **Daniele Barbosa, Amanda Santoron, Clarisse Gonring, Jorge Gabriel, André Marinho, Rhud Vilarinho, Myla Barcellos, Virgínia Tavares, Raiane Araujo e Jacqueline Freitas**. Estarei sempre na torcida por todos vocês, contem comigo.

Ao professor **Jonimar Paiva**, pelos conselhos, ajuda, carinho e disponibilidade.

A todos os meus **professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da UFRRJ**, por todos os ensinamentos, não só técnicos. Gostaria de citar uma professora em especial, **Rita Botteon**, por quem tenho grande admiração e carinho.

À **Rural**, por me abrigar nesses 15 anos. O crescimento profissional e pessoal foram incríveis.

Prece Hindu

É maravilhoso, senhor
Meus braços perfeitos, quando há tantos mutilados
Meus olhos perfeitos, quando tantos sem luz
Minha voz canta, quando outras emudecem
Minhas mãos trabalham, quando tantas mendigam.

É maravilhoso, senhor
Voltar para casa, quando tantos não tem para onde voltar
E bom sorrir, amar, sonhar, viver, quando tantos choram, odeiam e revolvem pesadelos e morrem sem viver.
É maravilhoso, senhor
Ter um Deus para crer, quando tantos não possuem uma crença
É maravilhoso, Senhor
Ter tão pouco a pedir, e tanto a agradecer.

BIOGRAFIA

Mulher, carioca, 33 anos, 57 kg, suburbana, tricolor (fluminense) e sambista. Amo minha família.

Entrei na UFRRJ em 2003, terminei a graduação em 2009. O querido professor Aguinaldo Emiliano dos Santos me apresentou a anestesiologia, adorei, me encontrei.

Residência em Anestesiologia na Rural (2011 – 2013). Aprendi muito. Sempre converso com meus alunos sobre a importância desta fase, é a melhor, em tudo, de todas.

Mestrado e doutorado (2014 – 2018). Outra fase. O olhar muda. A docência é pra poucos! Mais aprendizado e muita admiração pelos meus grandes mestres.

UCB (2016 – ...). Um grande desafio. Ensinar, lidar, incentivar e tentar inspirar.

RESUMO

GOMES, Viviane Horta. **Nalbufina, butorfanol e morfina no controle da dor pós-operatória imediata em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva**. 2018. 51p Tese (Mestrado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

Os opioides são utilizados no manejo da dor perioperatória, formando a base do plano analgésico balanceado. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia analgésica da nalbufina, butorfanol e morfina no pós-operatório imediato, em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva. Quarenta e oito cadelas híbridas de diferentes raças foram distribuídas de forma aleatória em quatro tratamentos: nalbufina 0,5 mg kg⁻¹ (N0.5) e 1,0 mg kg⁻¹ (N1.0), butorfanol 0,4 mg kg⁻¹ (B0.4) ou morfina 0,2 mg kg⁻¹ (M0.2) associados à acepromazina 0,02 mg kg⁻¹, por via intravenosa (IV). A anestesia foi induzida com propofol e mantida com isoflurano. A Escala Analógica Visual Dinâmica e Interativa (DIVAS, 0–100 mm), fases I (DIVAS I), II (DIVAS II) e III (DIVAS III), e a Escala de Dor Composta de Glasgow Modificada (GCMPS, 0–10) foram utilizadas para avaliar a dor antes da administração dos fármacos (BL), 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas após a extubação. O resgate analgésico (0,2 mg kg⁻¹ IV de morfina combinada a 0,2 mg kg⁻¹ IV de meloxicam) foi administrado se o cão apresentasse DIVAS > 70 mm ou GCMPS > 3,5. B0.4 apresentou maior escore em DIVAS II comparado ao N1.0, nas horas 2 ($p = 0,038$) e 3 ($p = 0,002$), e ao N0.5, na hora 3 ($p = 0,003$). Não houve diferença em DIVAS I, III e GCMPS entre os tratamentos. Trinta e quatro cadelas necessitaram de resgate analgésico. Não houve diferença entre os grupos em relação a número de resgates analgésicos ($p = 0,813$) e a dose total de morfina administrada como resgate ($p = 0,763$). A administração preemptiva de nalbufina, butorfanol e morfina promove similar analgesia pós-operatória com grande possibilidade de resgate analgésico nas 6 primeiras horas, dessa forma, nesse período devem ser realizadas avaliações regulares e interativas para garantir analgesia adequada às cadelas submetidas a ovariectomia.

Palavras chave: analgesia, agonista-antagonista, cão, escala de dor, opioide.

ABSTRACT

GOMES, Viviane Horta. **Nalbuphine, butorphanol and morphine for the control of early postoperative pain in canine elective ovariohysterectomy**. 2018. 51p. Thesis (PhD in Veterinary Medicine, Post-Graduate Program in Veterinary Medicine). Institute of Veterinary Medicine, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2018.

The management of perioperative pain can be performed by opioids, drugs that form the base of a balanced analgesic plane. The aim of this study was to compare the analgesic efficacy of nalbuphine, butorphanol and morphine in the early postoperative analgesia, in bitches submitted to ovariohysterectomy. Forty-eight healthy bitches of different breeds were randomly assigned to four treatments: nalbuphine 0,5 mg kg⁻¹ (N0.5) and 1,0 mg kg⁻¹ (N1.0), butorphanol 0,4 mg kg⁻¹ (B0.4) or morphine 0,2 mg kg⁻¹ (M0.2), combined with acepromazine 0,02 mg kg⁻¹ intravenously. Anesthesia was induced with propofol and maintained with isoflurane. Dynamic Interactive Visual Analog Scale (DIVAS, 0–100 mm), phases I (DIVAS I), II (DIVAS II) and III (DIVAS III), and the Modified Glasgow Composite Measure Pain Scale (GCMPS, 0–10) were used to assess pain prior administration of the drugs (BL), 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours after extubation. The analgesic rescue (0,2 mg kg⁻¹ IV of morphine combined with 0,2 mg kg⁻¹ IV of meloxicam) was given if the dog had DIVAS > 70 mm or GCMPS > 3,5. B0.4 had a higher DIVAS II score compared with N1.0, at 2 ($p = 0,038$) and 3 hours ($p = 0,002$), and with N0.5 at 3 hours ($p = 0,003$). There was no difference in DIVAS I, III and GCMPS scores between treatments. Rescue analgesia was required in thirty-four bitches. The number of analgesic rescues ($p = 0,813$) and total dose of morphine given as rescue ($p = 0,763$) were not different between groups. Preemptive administration of nalbuphine, butorphanol and morphine produce similar postoperative analgesia with great possibility of analgesic rescue in the first 6 hours, therefore, over this period, regular and interactive evaluations should be performed to ensure adequate analgesia in bitches submitted to ovariohysterectomy.

Keywords analgesia, agonist-antagonist, dog, opioid, pain scale.

LISTA DE ABREVIACOES E SMBOLOS

ANOVA	Análise de varincia
AINEs	Anti-inflamatórios no esteroidais
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
B0.4	Butorfanol 0,4 mg kg ⁻¹
BL	Valor basal
CAM	Concentrao alveolar mínima
CO ₂	Dióxido de carbono
DIVAS	<i>Dynamic and Interactive Visual Analog Scale</i> – Escala Analógica Visual Dinâmica e Interativa
DP	Desvio padrão
ETCO ₂	Concentrao de dióxido de carbono ao final da expirao
ETiso	Concentrao expirada de isofluorano
FC	Frequência cardica
<i>f_R</i>	Frequência respiratória
GCMPS	<i>Modified Glasgow Composite Measure Pain Scale</i> – Escala de Dor Composta de Glasgow Modificada
IM	Intramuscular
IP	Incisão de pele
IV	Intravenoso
N0.5	Nalbufina 0,5 mg kg ⁻¹
N1.0	Nalbufina 1,0 mg kg ⁻¹
M0.2	Morfina 0,2 mg kg ⁻¹
OD	Ligadura do pedículo ovariano direito
OE	Ligadura do pedículo ovariano esquerdo
PAS	Pressão arterial sistólica
SC	Subcutâneo
SP	Realizao da última sutura de pele
T0	Estabilizao do plano anestésico
TR	Temperatura retal
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Média \pm DP de peso corporal, dose total de propofol, tempo de cirurgia, **Pg. 16**
tempo de anestesia e tempo de extubação em cães submetidos à ovariectomia ($n = 12$ por grupo) após administração intravenosa de $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N0.5), $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N1.0), $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ de butorfanol (B0.4) ou $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de morfina (M0.2), associados à $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ de acepromazina.

Tabela 2 Frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência **Pg. 17**
respiratória (f_R), temperatura retal (TR) e concentração expirada de isoflurano (ETiso) intraoperatória em cães submetidos a ovariectomia ($n = 12$ por grupo) após administração intravenosa de $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N0.5), $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N1.0), $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ de butorfanol (B0.4) ou $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de morfina (M0.2), associados à $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ de acepromazina, no momento da estabilização do plano anestésico (T0), incisão de pele (IP), ligadura do pedículo ovariano esquerdo (OE), ligadura do pedículo ovariano direito (OD) e sutura do último ponto da pele (SP).

Tabela 3 Escores de dor para a escala Analógica Visual Dinâmica e Interativa, **Pg. 18**
fases I (DIVAS I), II (DIVAS II) e III (DIVAS III), e escala de dor Composta de Glasgow Modificada (GCMPS) de cães submetidos a ovariectomia ($n = 12$ por grupo) no momento basal (BL) e após administração intravenosa de $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N0.5), $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N1.0), $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ de butorfanol (B0.4) ou $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de morfina (M0.2), associados à $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ de acepromazina, em 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas após a extubação.

Tabela 4 Número de cães submetidos a ovariectomia ($n = 12$ por grupo) **Pg. 19**
após a administração intravenosa de $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N0.5), $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N1.0), $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ de butorfanol (B0.4) ou $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de morfina (M0.2), associados à $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ de acepromazina, que receberam resgate analgésico ao longo do tempo.

Tabela 5 Número de resgates analgésicos e dose total de morfina administrada no **Pg. 20**
resgate analgésico em cães submetidos a ovariectomia ($n = 12$ por grupo) após a administração intravenosa de $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N0.5), $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N1.0), $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ de butorfanol (B0.4) ou $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de morfina (M0.2), associados à $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ de acepromazina.

SUMÁRIO

1	Introdução	Pg. 1
2	Revisão bibliográfica	Pg. 3
2.1	Controle da dor na ovariectomia	Pg. 3
2.2	Opioides	Pg. 3
2.2.1	Nalbufina	Pg. 5
2.2.2	Butorfanol	Pg. 7
2.2.3	Morfina	Pg. 8
2.3	Avaliação de dor pós-operatória na ovariectomia	Pg. 9
3	Material e métodos	Pg. 11
3.1	Animais	Pg. 11
3.2	Delineamento experimental	Pg. 11
3.3	Anestesia e cirurgia	Pg. 11
3.4	Avaliação da dor pós-operatória	Pg. 13
3.5	Resgate analgésico	Pg. 14
3.6	Análise estatística	Pg. 14
4	Resultados	Pg. 16
4.1	Variáveis pré-operatórias e intraoperatórias	Pg. 16
4.2	Escores de dor pós-operatória	Pg. 17
5	Discussão	Pg. 21
6	Conclusão	Pg. 26
7	Referências bibliográficas	Pg. 23
8	Anexos	
I	Escala de dor Analógica Visual Dinâmica e Interativa	Pg. 35
II	Escala de Dor Composta de Glasgow Modificada	Pg. 36
III	Protocolo CEUA	Pg. 37
IV	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	Pg. 38

1 INTRODUÇÃO

A ovariohisterectomia é um procedimento cirúrgico realizado com muita frequência na clínica cirúrgica de pequenos animais, envolve dor moderada a intensa e serve como modelo de dor em muitos estudos experimentais. O adequado controle da dor perioperatória é essencial para melhorar a qualidade de recuperação e reduzir complicações do paciente; para esse fim, atualmente preconiza-se o uso da analgesia multimodal, sendo os opioides a base do protocolo analgésico. Essa classe de fármacos é a mais efetiva no tratamento da dor aguda, podendo ser administrados como medicação pré-anestésica associados a tranquilizantes e sedativos.

A nalbufina é um opioide agonista antagonista, e seu efeito analgésico resulta da potente interação com os receptores kappa. Comparada à morfina possui potência, farmacocinética e duração similares, porém espera-se menor efeito analgésico, suficiente para dor leve a moderada. Sua ação analgésica já foi estudada em camundongos, coelhos, papagaios, bezerros e cães, entretanto, ainda faltam estudos extensos em espécies veterinárias, e questões como dose ideal e duração de ação precisam ser esclarecidas.

O butorfanol é um opioide da mesma classe da nalbufina, e produz analgesia leve de curta duração. Muitas vezes, em cães, sua eficácia analgésica é inferior à de alguns anti-inflamatórios não esteroidais. Quando combinado à acepromazina promove analgesia confiável em cadelas submetidas a ovariectomia e ovariohisterectomia. A administração do butorfanol, assim como da nalbufina, promove depressão respiratória limitada pelo efeito teto e efeitos cardiovasculares insignificantes.

A morfina é um opioide mu puro, extremamente popular como analgésico preventivo e pós-operatório, utilizado no tratamento da dor moderada a intensa e eficiente no controle da dor pós ovariohisterectomia em cadelas. Em estudos de analgesia em cães é frequentemente comparada a outros opioides. Embora não ocorra de forma importante em cães, a depressão respiratória é o principal efeito indesejável desse fármaco e, também, pode haver liberação de histamina após a administração intravenosa.

A ausência de estudos extensos sobre a eficácia analgésica da nalbufina em cães submetidos a cirurgias de tecidos moles, e sobre sua comparação com outros opioides agonistas-antagonistas e agonistas puros justificam a realização deste estudo, que pode validar o uso deste fármaco como mais uma ferramenta no tratamento da dor aguda. As informações

até aqui disponíveis indicam que a morfina resulta em analgesia mais efetiva comparada aos outros opioides e, possivelmente, o aumento da dose da nalbufina resulte em maior eficácia analgésica.

O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia analgésica da nalbufina, butorfanol e morfina no período pós-operatório imediato, em cadelas submetidas a ovariectomia eletiva.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Controle da dor na ovariectomia

A castração de cadelas é um procedimento cirúrgico realizado com frequência na medicina veterinária e amplamente utilizado em estudos sobre analgesia em cães (SLINGSBY et al., 2011). Na ovariectomia a dor origina-se da incisão cirúrgica, da manipulação das vísceras abdominais e do alongamento dos ligamentos associados (GAYNOR; MUIR, 2014). A gravidade do dano tecidual durante a cirurgia influencia na resposta ao estresse cirúrgico e na dor pós-operatória (HÖGLUND et al., 2011), que pode ser moderada a intensa (SLINGSBY et al., 2011) e estar relacionada a perda de apetite, automutilações e a ocorrência de respostas fisiológicas e comportamentais indesejáveis neste período (MATHEWS, 2000; PASCOE, 2000).

O alívio da dor no período perioperatório é essencial para reduzir o desconforto e melhorar a recuperação pós cirúrgica do animal (BONNET; MARRET, 2005); em função disso, atualmente, preconiza-se o uso de protocolos analgésicos preventivos, multimodais e flexíveis (BERRY, 2015). A administração de analgésicos antes da cirurgia pode reduzir os escores de dor e reduzir a necessidade de analgésicos no período pós-operatório (ONG et al., 2005), e a analgesia multimodal ou balanceada, composta por diferentes classes de fármacos e técnicas analgésicas, permite a ocorrência de sinergismo e limita a ocorrência de efeitos adversos (BERRY, 2015).

Os opioides são a base do protocolo analgésico balanceado (BERRY, 2015) e com frequência são utilizados isolados ou em associação aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) no manejo da dor perioperatória em cadelas submetidas a ovariectomia (CAULKETT et al., 2003; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; DZIKITI et al., 2006; INOUE et al., 2006; SHIH et al., 2008; WAGNER et al., 2008; CAMARGO et al., 2011; VETTORATO; BACCO, 2011; MARQUEZ et al., 2015).

2.2 Opioides

Os opioides são classificados com base na sua afinidade e atividade nos receptores opioides mu (MOP), kappa (KOP), delta (DOP) e nociceptina (NOP), encontrados no cérebro,

medula espinhal e tecidos periféricos. A ativação desses receptores inibe a transmissão dos estímulos dolorosos por meio de diminuição da liberação de neurotransmissores excitatórios e hiperpolarização dos neurônios (BERRY, 2015). Além de estarem envolvidos na modulação da dor (por meio de receptores MOP e KOP), na euforia e nas propriedades recompensadoras (via receptores MOP), os receptores opioides também estão envolvidos em várias atividades fisiológicas e fisiopatológicas, incluindo: respostas emocionais, miose, liberação de histamina, constipação e retenção de urina (por meio de receptores MOP), depressão respiratória (por meio de receptores MOP e DOP), crises epiléticas com efeitos anticonvulsivantes e pró-convulsivantes (por meio de receptores MOP, KOP e DOP) e diurese (por meio de receptores KOP). Os poucos dados clínicos disponíveis sobre agonistas ou antagonistas do receptor NOP não permitem uma conclusão definitiva sobre sua relevância na prática clínica (VAN NIEL et al., 2016).

A administração crônica dos opioides tem efeitos inibitórios nas respostas imunitárias humorais e celulares. Sugere-se que a ativação do receptor KOP induz resposta anti-inflamatória pela regulação negativa da expressão dos receptores de citocinas e quimiocinas, enquanto que a ativação do receptor MOP pode favorecer resposta pró-inflamatória. Além disso, os receptores opioides, especialmente o receptor DOP, podem mediar a neuroproteção (FENG et al., 2012).

Os fármacos que atuam através de receptores são caracterizados por sua afinidade (relacionada a ligação e ocupação do receptor), atividade intrínseca (relacionada a ativação do receptor e produção de resposta celular) e potência (relacionada a capacidade de produção de um efeito). Um fármaco com alta atividade intrínseca em um receptor particular é considerado agonista puro, um fármaco com baixa atividade intrínseca é considerado agonista parcial, e um fármaco que se liga a um receptor e exibe atividade intrínseca zero é definido como um antagonista (VAN NIEL et al., 2016).

Um fármaco pode alcançar uma resposta biológica completa em muitos sistemas de sinalização (por exemplo, um efeito analgésico completo) apesar de ter apenas atividade intrínseca parcial (como um agonista parcial), ou ocupando apenas uma fração de receptores. Em tecidos com alto número de receptores excedentes ("reserva de receptor"), os agonistas parciais podem ativar processos de sinal suficientes para obter um efeito comparável aos agonistas totais. Clinicamente, isso significa que um opioide classificado como agonista parcial pode ser indiscernível de um agonista total em relação a uma resposta biológica (por exemplo, analgesia) e pode, de fato, ter um efeito parcial em relação a outra resposta biológica (por exemplo, depressão) (VAN NIEL et al., 2016).

Os opioides agonistas-antagonistas, em concentrações séricas terapêuticas, possuem atividade antagonista no receptor de μ (MOP) e atividade agonista no receptor de κ -opioide (KOP), podendo ter também atividade no receptor δ (DOP). Foram desenvolvidos na década de 80 visando obter analgésicos fortes, com menor potencial de depressão respiratória e dependência comparado aos analgésicos clássicos. A atividade antagonista nos receptores MOP sugere que esses compostos podem diminuir a analgesia induzida por este receptor e provocar fenômenos de abstinência quando coadministrados com um agonista total do receptor MOP. Entretanto, pesquisas recentes levantam dúvidas se a caracterização desses compostos como antagonistas do receptor de MOP descreve corretamente sua farmacologia, questionando se a recomendação de não coadministrar os agonistas-antagonistas com os agonistas puros do receptor MOP ainda é válida (VAN NIEL et al., 2016).

Os opioides são a classe de fármacos mais efetivos no tratamento da dor aguda (EPSTEIN et al., 2015); sua escolha deve ser realizada baseando-se no paciente, procedimento a ser realizado, duração e grau de dor (leve, moderada ou intensa) (BERRY, 2015). Os opioides agonistas μ completos são indicados para o tratamento de dor moderada a intensa, os agonistas μ parciais nos casos de dor moderada, já os agonistas κ e antagonistas μ são recomendados para procedimentos que envolvem dor leve (BERRY, 2015). Os opioides μ completos promovem analgesia melhor e mais completa do que os opioides agonistas parciais e agonistas κ (EPSTEIN et al., 2015). Os opioides parciais e agonistas-antagonistas promovem menos efeitos adversos e, em alguns casos, menor potencial de dependência do que os agonistas puros (COETZEE et al., 2013).

Os opioides devem ser usados como medicação pré-operatória de rotina, preferencialmente associados a tranquilizantes/sedativos quando a condição do paciente justifica seu uso (EPSTEIN et al., 2015). A associação de um opioide a um tranquilizante (neuroleptoanalgesia) resulta em sinergismo, com sedação e analgesia maiores do que quando cada fármaco é administrado de forma isolada (MONTEIRO et al., 2009; GOMES et al., 2011).

O efeito individual de qualquer opioide, assim como sua duração de ação, pode variar consideravelmente de animal para animal. Dessa forma, devem ser realizadas reavaliações pós-operatórias frequentes para determinar a necessidade de resgate analgésico (EPSTEIN et al., 2015).

2.2.1 Nalbufina

A nalbufina é um opioide sintético, agonista κ e antagonista μ , que apresenta efeitos farmacológicos similares ao butorfanol (COETZZE et al., 2013). Seu efeito analgésico resulta da potente interação desse agente com os receptores κ e se limita à dor de origem visceral (TRANQUILLI et al., 2013), tornando-a uma opção para o alívio da dor leve e, talvez, moderada na dose de 0,25 a 1,0 mg kg⁻¹ SC, IM, IV (KUKANICH; WIESE, 2015). Até esta data poucos estudos (WAGNER et al., 2008; FRAZÍLIO et al., 2014) investigaram o efeito analgésico da nalbufina em ovariectomia de cadelas.

Segundo Molinari et al. (1990), quando comparada à morfina a analgesia promovida pela nalbufina possui maior período de duração, similar tempo de início da ação analgésica e depressão respiratória, entretanto, sua readministração não produz depressão respiratória adicional. Kukanich; Wiese (2015), entretanto, relatam que a potência, farmacocinética e duração de efeito da nalbufina assemelham-se às da morfina, porém com menor efeito analgésico. Na medicina humana os efeitos analgésicos da nalbufina associada à morfina são relatados como aditivos em várias condições de dor clínica, contradizendo o conceito de que a administração de nalbufina resulta em redução do efeito analgésico da morfina (VAN NIEL et al., 2016).

Wagner et al. (2008) observaram melhor alívio da dor com a administração pré-operatória de morfina (0,5 mg kg⁻¹) comparada à nalbufina (0,5 mg kg⁻¹) por via subcutânea, durante um período de 4 horas de avaliação após a realização de ovariectomia ou orquiectomia, em cães. Frazílio et al. (2014) administraram a nalbufina (0,3 ou 0,6 mg kg⁻¹) por via peridural em cadelas submetidas a ovariectomia; avaliaram a variação na concentração alveolar mínima de isoflurano (ET₅₀) e a exigência analgésica pós-operatória, concluindo que esse agonista-antagonista reduz significativamente a necessidade de isoflurano no período intra-operatório, promovendo analgesia pós-operatória dose dependente.

Flecknell; Liles (1990) e Sanchez-Migallon Guzman et al. (2011) observaram que doses mais altas de nalbufina não resultaram em aumento do limiar térmico de retirada de pé ou maior tempo de ação comparado com o uso de doses menores, sugerindo a ocorrência de efeito teto, acima do qual não há vantagem terapêutica. Este efeito teto da nalbufina também já foi observado em relação à depressão respiratória (ROMAGNOLI; KEATS, 1980) e redução da concentração alveolar mínima do enflurano (MURPHY; ABRAÇO, 1982).

Sua propriedade agonista-antagonista é responsável pelo efeito sedativo inferior em cães, quando comparada à morfina (OTERO, 2005). Gomes et al. (2018) avaliaram o efeito

sedativo e as alterações causadas pela nalbufina nos parâmetros cardiorrespiratórios em cães, comparando-a ao butorfanol, concluindo que a mesma promove sedação leve (grau de sedação inferior ao butorfanol), ou moderada (grau de sedação similar ao encontrado com a administração do butorfanol, porém com duração mais curta), quando isolada ou associada à acepromazina, respectivamente.

Não são registrados efeitos adversos de importância clínica com o uso da nalbufina, a depressão respiratória é limitada pelo efeito teto e em doses terapêuticas o aparelho cardiovascular é pouco afetado (HANSEN, 2005; GOMES et al., 2018), não havendo diferenças relevantes em relação ao butorfanol (GOMES et al., 2018).

2.2.2 Butorfanol

Opioide sintético amplamente utilizado nas espécies animais, que exerce seus efeitos clínicos em razão da interação como agonista nos receptores κ e antagonista nos receptores μ (SAWER et al., 1991; CAULKETT et al., 2003). Em cães, particularmente, parece ter analgesia somática limitada e curta duração de analgesia visceral (SAWER et al., 1991; GRIMM et al., 2000). Sua eficácia analgésica, em cães submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos, é inferior à de alguns AINEs, como o cetorolaco, flunixin, meloxicam, etodolaco e firocoxib (MATHEWS et al., 1996, 2001; CAULKETT et al., 2003; INOUE et al., 2006; CAMARGO et al., 2011).

A duração do efeito analgésico do butorfanol é discutível e provavelmente varie segundo a espécie, tipo e intensidade de dor, dose e via de administração (TRANQUILLI et al., 2013). Berry (2015) recomenda o uso de butorfanol em cães na dose de 0,2 a 0,4 mg kg⁻¹ IV e IM, com duração de ação de 1 hora.

Segundo Camargo et al. (2011) a administração pré-operatória de 0,2 mg kg⁻¹ de butorfanol não promove analgesia pós-operatória suficiente em cadelas submetidas a ovariectomia. Neste estudo os pesquisadores advertem que a dose utilizada deste opioide foi baixa e discutem a possibilidade de doses maiores resultarem em analgesia melhor e mais prolongada. Sawyer et al. (1991) e Houghton et al. (1991) não obtiveram correlação positiva entre a utilização de doses maiores de butorfanol com maior duração do efeito analgésico.

Vettorato; Bacco (2011) compararam os efeitos sedativos e analgésicos da meperidina ($5,0 \text{ mg kg}^{-1}$) ao do butorfanol ($0,4 \text{ mg kg}^{-1}$) associados à acepromazina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$), por via intramuscular, em cães submetidos à ovariectomia ou ovariectomia, concluindo que ambas as associações produzem sedação e analgesia confiáveis nesses procedimentos, até 4 horas após a sua administração. Neste estudo, apenas uma cadela pré-medicada com butorfanol necessitou de resgate analgésico, 30 minutos após a extubação.

Quando administrado por via intravenosa o butorfanol não libera histamina e proporciona efeitos mínimos sobre a função cardiopulmonar. Seus efeitos nos requerimentos anestésicos de cães, gatos e equinos ainda são bastante controversos (TRANQUILLI et al., 2013). O vômito não é um efeito adverso quando esta substância é administrada, já defecação pode ser observada em um número variável de indivíduos logo após o seu uso (OTERO, 2005).

2.2.3 Morfina

A morfina é o protótipo opioide (WAGNER et al., 2008) extremamente popular como analgésico preventivo e pós-operatório (DIZIKITI et al., 2006). É um opioide agonista puro, atuando não só em receptores μ , como também nos receptores κ e delta (δ). Apesar do desenvolvimento de vários opioides sintéticos, mais potentes e com outras características desejáveis, nenhuma outra substância tem se mostrado mais eficaz do que a morfina para o controle da dor (TRANQUILLI et al., 2013). Em estudos sobre analgesia em cães é frequentemente comparada a todos os outros analgésicos opioides (TAYLOR; HOULTON, 1984; HENDRIX et al., 1996; KUKANICH et al., 2005; WILSON et al., 2005; CORTOPASSI; FANTONI, 2009).

É administrada em pequenos animais em intervalos fixos, com o propósito de controlar a dor oriunda de traumas e processos mórbidos; também é utilizada nessas espécies para controlar a dor intraoperatória (TRANQUILLI et al., 2013). A administração de $0,05$ a $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ IV e $0,5$ a $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ IM, tem duração de 1 a 2 horas e de 3 a 5 horas, respectivamente (BERRY, 2015).

Mastrocinque; Fantoni (2003) compararam a administração intravenosa de morfina ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$) ao tramadol ($2,0 \text{ mg kg}^{-1}$) no controle da dor em cadelas submetidas a ovariectomia não eletiva no período pós-operatório imediato, concluindo que ambos os

opioides administrados de forma preemptiva são seguros no controle da dor, sem a ocorrência de efeitos adversos. Marquez et al. (2015) utilizam a morfina ($0,5 \text{ mg kg}^{-1}$) como analgésico preemptivo em 13 cadelas submetidas a ovariectomia, realizando resgate analgésico em 10 animais ao longo de 180 minutos, pós-extubação.

A depressão respiratória é o principal efeito adverso do uso da morfina, mas sua ocorrência não é marcada em cães (TAYLOR; HOULTON, 1984; HENDRIX et al., 1996). O aumento da incidência de vômitos após administração de morfina, assim como o risco potencial de induzir liberação de histamina depois da administração intravenosa, ajuda a distinguir a morfina dos outros opioides agonistas puros (TRANQUILLI et al., 2013). Para minimizar a vasodilatação e consequente diminuição da pressão arterial, mediados pela liberação de histamina, pode-se realizar a administração da morfina pela via intramuscular (HALL et al., 2001), ou pela via intravenosa de forma lenta (MOSS; ROSOW, 1983).

Pode ser utilizada com segurança na medicação pré-anestésica associada ou não a outros fármacos, como a acepromazina e a agonistas α_2 -adrenérgicos para incrementar o efeito sedativo e a ação analgésica (CORTOPASSI; FANTONI, 2009). A morfina ainda reduz significativamente o requerimento anestésico em cães e gatos, tanto nas anestésias injetáveis como nas inalatórias (TRANQUILLI et al., 2013).

2.3 Avaliação de dor pós-operatória na ovariectomia

Em humanos o auto relato é o padrão ouro para a avaliação da dor (MATHEW; MATHEW, 2003), permitindo que a experiência do indivíduo seja avaliada de forma direta. O reconhecimento da dor em animais é uma tarefa difícil (ANIL et al., 2002), já que depende de um observador para a interpretação do seu comportamento.

Na avaliação pós-operatória de cadelas submetidas a ovariectomia são utilizadas escalas unidimensionais e multidimensionais. As avaliações podem ser realizadas utilizando-se uma ou duas escalas em associação. As escalas mais utilizadas na avaliação da dor pós-operatória em cães submetidos a ovariectomia são: Escala Analógica Visual (*Visual Analog Scale – VAS*) (CAULKETT et al., 2003; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; TEIXEIRA et al., 2013; CAMARGO et al., 2011; FRAZÍLIO et al., 2014; MARQUEZ et al., 2015), Escala Analógica Visual Dinâmica e Interativa (*Dynamic and Interactive Visual Analog Scale – DIVAS*) (SHIH et al., 2008; MORGAZ et al., 2013), Escala de Dor Composta

de Glasgow (*Glasgow Composite Measure Pain Scale*) (DZIKITI et al., 2006; WAGNER et al., 2008; SHIH et al., 2008; MORGAZ et al., 2013), Escala de Dor Composta de Glasgow Modificada (*Modified Glasgow Composite Measure Pain Scale - GCMPS*) (TEIXEIRA et al., 2013; ZANUZZO et al., 2015), Escala de Dor Aguda da Universidade do Colorado (VETTORATO; BACCO, 2011; FRAZÍLIO et al., 2014; MARQUEZ et al., 2015) e Escala de Dor da Universidade de Melbourne (DZIKITI et al., 2006; WAGNER et al., 2008).

A Escala Analógica Visual (VAS) consiste em uma linha de 100 mm, a extremidade esquerda corresponde a 0 (nenhuma dor) e a extremidade direita a 100 mm (pior dor possível), que será marcada pelo avaliador em um ponto que se correlaciona com a avaliação da dor. Lascelles et al. (1997) propuseram um refinamento desta escala, criando a Escala Analógica Visual Dinâmica e Interativa (DIVAS) (ANEXO I) na qual os animais são observados em três fases distintas: inicialmente dentro da gaiola, sem que haja interação do avaliador com os mesmos (DIVAS I); em seguida, o avaliador se aproxima, fala e encoraja os animais a andar e a se movimentar (DIVAS II); e por fim, é realizada a palpação da incisão e área circundante (1 cm) do abdômen usando 2 ou 3 dígitos (DIVAS III). Este método só é considerado adequado quando apenas um único observador experiente é utilizado, pois pode haver uma grande variabilidade nos escores de dor entre os observadores.

A Escala de Dor Composta de Glasgow Modificada (GCMPS) (ANEXO II) proposta por Murrel et al. (2008) é uma escala multidimensional, avalia comportamentos interativos e não interativos, variando de 0 a 10 pontos. É fácil de usar, útil para medir a dor perioperatória e capaz de distinguir diferentes gravidades de dor em pequenos animais, além de poder ser aplicada quando os avaliadores não são falantes nativos de inglês.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (número do protocolo: 3402261115) (Anexo III). Quarenta e oito cadelas híginas (ASA I) de diferentes raças, 1–6 anos de idade, pesando 6,8 a 28 kg (média \pm DP; $14,5 \pm 4,8$ kg), submetidas a ovariectomia foram incluídas no estudo após assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo IV) pelos tutores.

Animais que apresentaram sinais clínicos de dor de qualquer origem, agressivos e com sobrepeso ou obesos (escore corporal maior que 6/9) não foram incluídos no estudo. As cadelas foram admitidas nas instalações do Centro Cirúrgico de Extensão e Experimentação do Instituto de Veterinária da UFRRJ na manhã da cirurgia, em jejum alimentar e hídrico de 12 e 2 horas, respectivamente.

3.2 Delineamento experimental

Utilizando-se estudo cego, prospectivo e randomizado (através da retirada de um pedaço de papel de dentro de um saco que continha os nomes dos grupos de tratamentos) os animais foram designados a receber um dos quatro tratamentos experimentais ($n = 12$): nalbufina $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ (Nubain; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil) (N0.5); nalbufina $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ (Nubain; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil) (N1.0); butorfanol $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ (Butormin; Holliday-Scott S.A., Buenos Aires, Argentina) (B0.4) e morfina $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ (Dimorf; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil) (M0.2). Em todos os tratamentos a acepromazina $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ (Acepran 0,2%; Univet, SP, Brasil) foi administrada em associação ao respectivo opioide, ambos por via intravenosa (IV), na mesma seringa, diluídos em solução salina para um volume final de 5 ml, administrados durante 5 minutos.

3.3 Anestesia e cirurgia

Os cães foram aclimatados em uma sala livre de estímulos sonoros, com temperatura de 25°C por 30 minutos antes do início do estudo. Posteriormente todas as variáveis foram registradas como valores basais (BL): pressão arterial sistólica não invasiva (PAS) por Doppler vascular (Doppler Vascular DV 10 PASTILHA; Microem Produtos Médicos, SP, Brasil) com esfigmomanômetro e manguito (40-50% circunferência do membro) colocado acima do carpo, frequência cardíaca (FC) por auscultação, frequência respiratória (f_R) pela observação da expansão torácica, temperatura retal (TR) por meio de termômetro digital e dor por meio de escalas de avaliação de dor.

Após o registro dos valores basais (BL) cada cão teve a veia cefálica puncionada com cateter calibre 22-gauge, foi realizada a administração dos fármacos de acordo com cada tratamento experimental, em seguida os animais foram colocados em canis individualizados e livres de estímulos sonoros. Vinte e cinco minutos após a administração dos fármacos (opioide-acepromazina) a anestesia foi induzida com propofol IV (Propovan, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil). Os cães foram posicionados em decúbito dorsal sobre colchão térmico para instrumentação e cirurgia. A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano (Isoforine, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil) diluído em 100% de oxigênio por circuito valvular com reinalação de gases. Os cães foram mantidos por ventilação com pressão positiva intermitente utilizando um ventilador limitado a volume (10 ml kg^{-1}) e ciclado a tempo (Conquest Fit; HB Hospitalar, SP, Brasil) para manter os valores de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO_2) entre 35 e 45 mmHg.

A monitoração intraoperatória incluiu FC, f_R e concentração expirada de isoflurano (ETiso) utilizando monitor multiparamétrico (LW6000; Digicare Biomedical Technology Inc., FL, USA), PAS por Doppler vascular e a TR por termômetro retal. Os animais foram monitorados a cada 5 minutos durante todo o procedimento cirúrgico, e todas as variáveis foram registradas no momento da estabilização do plano anestésico (T_0), incisão de pele (IP), ligadura do pedículo ovariano esquerdo (OE), ligadura do pedículo ovariano direito (OD) e sutura do último ponto da pele (SP). A concentração de isoflurano administrada foi ajustada (utilizando-se o analisador de gases) para manter um plano anestésico caracterizado pela ausência de tônus mandibular e reflexos palpebrais, rotação do globo ocular, manutenção da PAS entre 90-120 mmHg e ausência de esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica. No aumento da PAS ou FC em 20% comparado aos valores registrados anteriormente em resposta à estimulação cirúrgica, a cirurgia foi interrompida, um bolus de

propofol (1,0 mg kg⁻¹ IV) foi administrado e a administração de isoflurano foi aumentada em 0,5%.

A solução de Ringer Lactato (Ringer Lactato; Eurofarma Laboratórios Ltda, SP, Brasil) foi administrada IV durante a anestesia numa taxa de 10 ml kg hora⁻¹. A indução e manutenção do plano anestésico foram controladas por um anestesista veterinário que desconhecia o tratamento administrado. Todos os procedimentos de ovariectomia foram realizados por uma dupla de cirurgiões experientes, usando técnica padrão (STONE, 2003).

Foram registradas a dose de indução do propofol (dose administrada no tempo decorrido do início da administração do fármaco até que o animal apresentasse rotação do globo ocular, ausência de tônus mandibular e de reflexos palpebrais, permitindo que fosse realizada a intubação orotraqueal), tempo de cirurgia (tempo decorrido desde a primeira incisão até a colocação da última sutura), tempo de anestesia (tempo decorrido da administração do propofol até o término da administração de isoflurano) e tempo de extubação (tempo decorrido do término da administração do isoflurano até a extubação) para cada cão. A extubação foi realizada quando o cão começou a tossir e/ou engasgar com o tubo endotraqueal.

3.4 Avaliação da dor pós-operatória

O grau de dor foi avaliado antes do início da anestesia (BL) e 1 (1h), 2 (2h), 3 (3h), 4 (4h), 5 (5h) e 6 (6h) horas após a extubação por um único avaliador, que desconhecia o tratamento administrado e era experiente na interpretação dos sinais de dor em cães.

Foram utilizadas duas escalas de avaliação de dor. A Escala de Dor Analógica Visual Dinâmica e Interativa (DIVAS) envolveu três fases distintas: DIVAS I (os animais foram inicialmente avaliados dentro do canil, sem que houvesse interação do avaliador com os mesmos), DIVAS II (o avaliador se aproximava, falava e encorajava os animais a andar e a se movimentar) e DIVAS III (palpação da incisão e área circundante (1 cm) do abdômen usando 2 ou 3 dígitos). Em cada avaliação foi feita uma marca numa escala de 0 (sem dor) a 100 mm (pior dor possível) (LASCELLES et al., 1997; SHIH et al., 2008) (Anexo I). Cada fase de DIVAS foi avaliada de forma independente. A Escala de Dor Composta de Glasgow Modificada (GCMPS) varia de 0 a 10, escores crescentes são correlacionados com níveis elevados de dor (MURREL et al., 2008) (Anexo II). DIVAS e GCMPS foram pontuados ao

mesmo tempo, sendo a palpação o último passo a ser realizado, sempre de forma semelhante, aplicando a mesma pressão pelo mesmo período.

3.5 Resgate analgésico

Durante a monitoração pós-operatória sendo DIVAS > 70 mm (MORGAZ et al., 2013) ou GCMPS > 3,5 (TEIXEIRA et al., 2013) o animal recebia morfina (0,2 mg kg⁻¹ IV) e meloxicam (0,2 mg kg⁻¹ IV). Após a administração do resgate analgésico os cães eram reavaliados a cada 30 minutos para garantir analgesia adequada. Os dados coletados após o resgate analgésico não foram incluídos na análise estatística. O número de cães que receberam analgesia de resgate e a dose total de morfina administrada foram registrados e comparados entre os tratamentos. Os animais que não foram resgatados durante o período de avaliação receberam meloxicam (0,2 mg kg⁻¹ IV) após a última avaliação (6h).

3.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa de computador SigmPlot Versão 11,0 (Systat Software Inc., CA, EUA). Os testes Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para verificar a distribuição normal dos dados. A comparação entre os quatro tratamentos quanto ao peso corporal, dose de propofol (mg kg⁻¹), tempo de cirurgia, tempo de anestesia, tempo de extubação, requerimento intraoperatório de propofol e dose total de resgate de morfina foram analisadas pela análise de variância (ANOVA) de 1 via seguida de teste de Tukey.

FC, PAS, f_R , TR e ETiso foram analisados pela ANOVA de 1 via; a diferença entre os grupos em cada ponto de tempo foi realizada pelo teste de Bonferroni para múltiplas comparações, e a avaliação de cada ponto de tempo comparada com T0 foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pelo método de Dunnett para comparações múltiplas.

As diferenças entre os grupos nos escores de dor pós-operatória, em cada ponto de tempo, foram analisadas usando o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn para comparações múltiplas. Os escores de dor pós-operatória, registrados em cada ponto de tempo comparados com o BL, foram avaliados pelo uso do teste de comparações múltiplas de Friedman e Dunn. O número de cães que necessitaram de analgesia de resgate durante as 6

horas em cada grupo foi comparado pelo teste exato de Fisher. Para todas as análises valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos.

4 RESULTADOS

4.1 Variáveis pré-operatórias e intraoperatórias

O número de animais de raça estudados em cada grupo foi: N0.5 (2/12; um Poodle e um Sharpei), N1.0 (4/12; um Dachshund, um Beagle, um Chow Chow e um American Pit Bull Terrier), B0.4 (3/12; um Boxer e dois Dachshunds) e M0.2 (2/12; um Labrador Retriever e um Bulldog Francês). Todos os outros animais não tinham raça definida. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao peso corporal ($p = 0,419$), dose total de propofol ($p = 0,054$), tempo de cirurgia ($p = 0,787$), tempo de anestesia ($p = 0,376$) e tempo de extubação ($p = 0,369$) (Tabela 1).

Tabela 1 Média \pm DP de peso corporal, dose total de propofol, tempo de cirurgia, tempo de anestesia e tempo de extubação em cães submetidos à ovariectomia ($n = 12$ por grupo) após administração intravenosa de 0,5 mg kg⁻¹ de nalbufina (N0.5), 1,0 mg kg⁻¹ de nalbufina (N1.0), 0,4 mg kg⁻¹ de butorfanol (B0.4) ou 0,2 mg kg⁻¹ de morfina (M0.2), associados à 0,02 mg kg⁻¹ de acepromazina.

Tratamentos	Peso corporal (kg)	Dose total de propofol (mg kg ⁻¹)	Tempo de cirurgia (minutos)	Tempo de anestesia (minutos)	Tempo de extubação (minutos)
N0.5	14,1 \pm 4,4	4,5 \pm 0,6	44 \pm 9	65 \pm 12	7 \pm 1
N1.0	15,3 \pm 4,5	4,4 \pm 0,9	46 \pm 19	64 \pm 8	8 \pm 3
B0.4	13,3 \pm 5,5	4,2 \pm 0,9	45 \pm 12	64 \pm 13	8 \pm 4
M0.2	15,3 \pm 5,2	3,6 \pm 0,8	40 \pm 8	61 \pm 9	7 \pm 4

FC, PAS, f_R , TR e ETiso mantiveram-se dentro dos valores de referência para cães anestesiados durante todo o procedimento cirúrgico (Tabela 2). A FC foi maior no N1.0 comparado ao B0.4 em OE ($p = 0,020$). A TR diminuiu em relação ao T0 comparado ao SP no N0.5 ($p = 0,043$) e B0.4 ($p = 0,010$) (Tabela 2). PAS, f_R e ETiso não diferiram entre tratamentos, nem ao longo do tempo de avaliação em relação a T0.

Um cão no B0.4, dois no N0.5 e três no N1.0 e M0.2 necessitaram de resgate com propofol no período intraoperatório. Não houve diferença entre os tratamentos no requerimento de propofol intraoperatório ($p = 0,687$).

Tabela 2 Frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória (f_R), temperatura retal (TR) e concentração expirada de isoflurano (ETiso) intraoperatória em cães submetidos a ovariectomia ($n = 12$ por grupo) após administração intravenosa de 0,5 mg kg⁻¹ de nalbufina (N0.5), 1,0 mg kg⁻¹ de nalbufina (N1.0), 0,4 mg kg⁻¹ de butorfanol (B0.4) ou 0,2 mg kg⁻¹ de morfina (M0.2), associados à 0,02 mg kg⁻¹ de acepromazina, no momento da estabilização do plano anestésico (T0), incisão de pele (IP), ligadura do pedículo ovariano esquerdo (OE), ligadura do pedículo ovariano direito (OD) e sutura do último ponto da pele (SP).

Variáveis	Tratamentos	Tempos				
		T0	IP	OE	OD	SP
FC (batimentos minuto ⁻¹)	N0.5	122 ± 23	127 ± 26	119 ± 22	115 ± 18	122 ± 18
	N1.0	107 ± 27	115 ± 24	127 ± 19*	118 ± 17	121 ± 14
	B0.4	98 ± 17	104 ± 15	102 ± 17	105 ± 15	107 ± 15
	M0.2	110 ± 26	112 ± 16	108 ± 22	107 ± 17	113 ± 19
PAS (mmHg)	N0.5	91 ± 12	94 ± 13	114 ± 21	110 ± 17	107 ± 17
	N1.0	87 ± 10	96 ± 11	110 ± 17	110 ± 16	101 ± 13
	B0.4	92 ± 14	95 ± 10	112 ± 22	110 ± 19	101 ± 11
	M0.2	90 ± 11	96 ± 11	101 ± 18	104 ± 17	98 ± 12
f_R (respirações minuto ⁻¹)	N0.5	9 ± 1	11 ± 6	10 ± 3	10 ± 1	10 ± 2
	N1.0	9 ± 1	10 ± 1	10 ± 2	10 ± 2	9 ± 1
	B0.4	10 ± 1	10 ± 3	9 ± 1	9 ± 1	10 ± 3
	M0.2	9 ± 1	11 ± 4	9 ± 1	9 ± 1	10 ± 6
TR (°C)	N0.5	37 ± 0,7	37 ± 0,7	37 ± 0,7	37 ± 0,7	36 ± 0,7†
	N1.0	37 ± 0,6	37 ± 0,7	37 ± 0,6	37 ± 0,7	37 ± 0,7
	B0.4	37 ± 0,4	37 ± 0,4	37 ± 0,5	37 ± 0,6	36 ± 0,7†
	M0.2	37 ± 0,5	37 ± 0,5	37 ± 0,5	37 ± 0,6	36 ± 0,5
ETiso (%)	N0.5	1,6 ± 0,18	1,6 ± 0,18	1,8 ± 0,34	1,7 ± 0,34	1,5 ± 0,28
	N1.0	1,5 ± 0,35	1,5 ± 0,35	1,7 ± 0,37	1,9 ± 0,35	1,6 ± 0,39
	B0.4	1,4 ± 0,40	1,4 ± 0,40	1,7 ± 0,40	1,7 ± 0,37	1,6 ± 0,20
	M0.2	1,4 ± 0,22	1,4 ± 0,22	1,7 ± 0,35	1,6 ± 0,33	1,3 ± 0,35

FC, PAS, f_R , TR e ETiso expressos em média ± desvio padrão.

* Diferença em relação ao B0.4 no mesmo ponto de tempo ($p = 0.020$). † Diferente em relação ao tempo 0 dentro do tratamento (N0.5, $p = 0.043$; B0.4, $p = 0.010$).

4.2 Escores de dor pós-operatória

Nenhum cão mostrou sinais de dor no momento da avaliação dos parâmetros basais, na avaliação pela DIVAS e GCMPS (Tabela 3). Comparado ao BL, DIVAS I aumentou

Tabela 3 Escores de dor para a Escala Analógica Visual Dinâmica e Interativa, fases I (DIVAS I), II (DIVAS II) e III (DIVAS III), e Escala de Dor Composta de Glasgow Modificada (GCMPS) de cães submetidos a ovariectomia ($n = 12$ por grupo) no momento basal (BL) e após administração intravenosa de 0,5 mg kg⁻¹ de nalbufina (N0.5), 1,0 mg kg⁻¹ de nalbufina (N1.0), 0,4 mg kg⁻¹ de butorfanol (B0.4) ou 0,2 mg kg⁻¹ de morfina (M0.2), associados à 0,02 mg kg⁻¹ de acepromazina, em 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas após a extubação.

Variáveis	Tratamentos	Tempos						
		BL	1h	2h	3h	4h	5h	6h
DIVAS I (mm)	N0.5	0 (0-0)	18 (0-40)*	7 (0-38)	0 (0-40)	1 (0-30)	0 (0-5)	0 (0-4)
	N1.0	0 (0-0)	7 (0-70)*	0 (0-9)	0 (0-33)	0 (0-10)	0 (0-0)	0 (0-0)
	B0.4	0 (0-0)	14 (3-58)*	8 (2-38)*	10 (0-38)*	5 (4-13)*	1 (0-5)	0 (0-3)
	M0.2	0 (0-0)	12 (0-88)*	0 (0-30)	4 (0-15)	0 (0-5)	2 (0-5)	0 (0-0)
DIVAS II (mm)	N0.5	0 (0-0)	7 (0-48)*	3 (0-48)	0 (0-13)	6 (0-21)	0 (0-8)	0 (0-3)
	N1.0	0 (0-0)	2 (0-55)	0 (0-10)	0 (0-20)	0 (0-25)	0 (0-0)	0 (0-0)
	B0.4	0 (0-0)	13 (0-58)*	10 (1-38)*†	27 (4-35)*†‡	19 (4-32)*	2 (0-40)	0 (0-13)
	M0.2	0 (0-0)	9 (0-52)	3 (0-30)	12 (0-29)	13 (0-33)	21 (10-33)	5 (0-10)
DIVAS III (mm)	N0.5	0 (0-0)	4 (0-67)	4 (0-74)	3 (0-47)	11 (0-56)	1 (0-58)	0 (0-44)
	N1.0	0 (0-0)	2 (0-62)	0 (0-66)	0 (0-82)	0 (0-57)	0 (0-0)	0 (0-0)
	B0.4	0 (0-0)	19 (0-75)*	15 (0-30)	18 (0-46)	38 (0-70)*	0 (0-70)	0 (0-0)
	M0.2	0 (0-0)	27 (0-99)*	30 (0-42)	52 (0-76)*	23 (0-74)	2 (0-5)	3 (0-7)
GCMPS	N0.5	0,08 (0,08- 0,08)	1,89 (1,20- 4,04)*	1,74 (0,08- 3,68)*	1,54 (0,08- 3,16)	1,07 (0,08- 3,72)	0,08 (0,08- 1,76)	0,08 (0,08- 2,07)
	N1.0	0,08 (0,08- 0,08)	1,89 (0,08- 11,7)*	0,08 (0,08- 3,46)	0,08 (0,08- 3,70)	0,08 (0,08- 3,14)	0,08 (0,08- 0,08)	0,08 (0,08- 0,08)
	B0.4	0,08 (0,08- 0,08)	2,96 (1,54- 5,97)*	1,74 (0,89- 2,93)*	0,95 (0,95- 2,93)*	2,55 (0,08- 3,42)*	0,88 (0,08- 3,72)	0,08 (0,08- 0,87)
	M0.2	0,08 (0,08- 0,08)	1,93 (0,08- 8,21)*	1,74 (0,89- 2,66)*	1,74 (0,08- 4,28)*	0,89 (0,08- 2,86)	1,07 (0,08- 2,07)	0,08 (0,08- 0,08)

DIVAS I, II, III e GCMPS expressos em mediana (máximo-mínimo)

* Diferente em relação ao BL dentro do tratamento ($p < 0,05$). † Diferente em relação ao N1.0 no mesmo ponto de tempo ($p = 0,038$ e $p = 0,002$ respectivamente). ‡ Diferente em relação ao N0.5 no mesmo ponto de tempo ($p = 0,003$).

significativamente na 1h (uma hora após a extubação) no N0.5 ($p < 0,001$), N1.0 ($p < 0,001$) e M0.2 ($p = 0,005$), e da 1h a 4h no B0.4 ($p < 0,001$); DIVAS II aumentou significativamente

na 1h no N0.5 ($p = 0,018$), e da 1h a 4h no B0.4 ($p = 0,001$); DIVAS III aumentou significativamente na 1h e 4h no B0.4 ($p = 0,002$) e na 1h e 3h no M0.2 ($p = 0,006$) (Tabela 3). GCMPS aumentou significativamente em relação ao BL da 1h a 2h ($p = 0,001$) no N0.5, na 1h ($p < 0,001$) no N1.0, da 1h a 4h ($p < 0,001$) no B0.4 e da 1h a 3h ($p < 0,001$) no M0.2 (Tabela 3).

DIVAS I, III e GCMPS não apresentaram diferenças significativas entre os tratamentos. Menores escores da DIVAS II foram atribuídos ao N1.0 na 2h ($p = 0,038$) e 3h ($p = 0,002$) e ao N0.5 na 3h ($p = 0,003$), comparado ao B0.4 (Tabela 3).

Durante as 6 horas de avaliação foi administrada analgesia de resgate em 34 dos 48 cães: oito no N0.5 (66,6%), sete no N1.0 (58,3%), nove no B0.4 (75,0%) e dez no M0.2 (83,3%) (Tabela 4). No momento do resgate analgésico, os escores de dor (mediana e intervalo) dos animais em DIVAS I, DIVAS II, DIVAS III e GCMPS eram 16 (0–88), 23 (0–58), 61 (20–99) e 3,69 (0,89–11,7), respectivamente. O número de cães resgatados não foi diferente entre os tratamentos ($p = 0,993$).

Tabela 4 Número de cães submetidos a ovariectomia ($n = 12$ por grupo) após a administração intravenosa de $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N0.5), $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ de nalbufina (N1.0), $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ de butorfanol (B0.4) ou $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de morfina (M0.2), associados à $0,02 \text{ mg kg}^{-1}$ de acepromazina, que receberam resgate analgésico ao longo do tempo.

Tratamentos	Número de cães que receberam resgate analgésico ao longo do tempo (horas)						Total
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	
N0.5	2	3	1	2	-	-	8/12 (66,6%)
N1.0	4	1	1	1	-	-	7/12 (58,3%)
B0.4	5	-	-	3	1	-	9/12 (75,0%)
M0.2	5	-	4	1	-	-	10/12 (83,3%)

Dois cães no N0.5 e B0.4, três no M0.2 e quatro no N1.0 necessitaram de resgate analgésico duas vezes. Não houve diferença entre os grupos em relação ao número de resgates analgésicos ($p = 0,813$) e à dose total de morfina administrada no resgate ($p = 0,707$) (Tabela 5).

Tabela 5 Número de resgates analgésicos e dose total de morfina administrada no resgate analgésico em cães submetidos a ovariectomia (n = 12 por grupo) após a administração preemptiva de 0,5 mg kg⁻¹ de nalbufina (N0.5), 1,0 mg kg⁻¹ de nalbufina (N1.0), 0,4 mg kg⁻¹ de butorfanol (B0.4) ou 0,2 mg kg⁻¹ de morfina (M0.2), associados a 0,02 mg kg⁻¹ de acepromazina, por via intravenosa.

Tratamentos	Número de resgates analgésicos	Dose total de morfina administrada no resgate analgésico (mg kg ⁻¹)
N0.5	10	0,17 ± 0,14
N1.0	11	0,18 ± 0,18
B0.4	11	0,17 ± 0,11
M0.2	14	0,23 ± 0,17

Dose total de morfina administrada no resgate analgésico expressa em média ± desvio padrão.

5 DISCUSSÃO

Nas doses utilizadas a administração preemptiva de nalbufina, butorfanol e morfina produzem analgesia insuficiente para as seis primeiras horas pós-operatórias, fazendo-se necessária a realização de avaliações regulares e interativas neste período para garantir analgesia adequada às cadelas submetidas a ovariohisterectomia. Nossas hipóteses de que a administração de morfina produziria analgesia mais efetiva comparada aos opioides agonistas-antagonistas, e que o aumento da dose de nalbufina resultaria em incremento analgésico não foram sustentadas. As doses dos opioides foram escolhidas com base em estudos anteriores: 0,5 mg kg⁻¹ de nalbufina (WAGNER et al., 2008), 0,4 mg kg⁻¹ de butorfanol (VETTORATO; BACCO, 2011) e 0,2 mg kg⁻¹ de morfina (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). A dose de 1,0 mg kg⁻¹ nalbufina foi escolhida por estar dentro do intervalo recomendado pela literatura (KUKANICH; WEISE, 2015) e com base na experiência dos autores.

Alterações na pressão arterial e frequência cardíaca são usadas como resposta ao estresse cirúrgico perioperatório em cadelas saudáveis submetidas à castração (HÖGLUND et al., 2016; TALLANT et al., 2016). No presente estudo, a ausência de aumento nos parâmetros cardiovasculares após a estabilização do plano anestésico, a administração de concentrações expiradas de isoflurano usuais para manutenção da anestesia cirúrgica em cães (1.2-1.4 vezes a concentração alveolar mínima, aproximadamente 1.6-1.9%) (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003) e o baixo requerimento de propofol intraoperatório sugerem que todos os opioides promoveram adequada analgesia neste período.

Na medicação pré-anestésica de animais hígidos e jovens, como os que foram utilizados no presente estudo, dificilmente se utilizam os opioides isolados, mas sim associados a tranquilizantes/sedativos (EPSTEIN et al., 2015). Dessa forma, o protocolo experimental foi escolhido visando mimetizar uma situação comum na prática clínica. Essa associação, chamada neuroleptoanalgésica, resulta em sinergismo e, como consequência sedação e analgesia parecem ser maiores do que quando cada fármaco é administrado de forma isolada (MONTEIRO et al., 2009; GOMES et al., 2011). Nosso desenho experimental não nos permite afirmar, mas acreditamos que a associação opioide-fenotiazínico tenha promovido a potencialização da ação analgésica de todos os opioides.

A avaliação da analgesia na medicina veterinária é um procedimento subjetivo, dessa forma o anestesista veterinário deve avaliar a dor a partir da análise das características

comportamentais dos animais (MORGAZ et al., 2013). A utilização de um avaliador experiente e que desconhecia o tratamento administrado, o uso de métodos já utilizados anteriormente para avaliar a dor em cães submetidos à ovariohisterectomia e a uniformidade obtida entre os grupos, em relação ao peso corporal e aos tempos de anestesia e cirurgia, conferem segurança aos resultados da avaliação da dor pós-operatória no presente estudo.

Sabe-se que a avaliação da dor em animais por observação é um método inadequado e subestimado (LASCELLES et al., 1998; SHIH et al., 2008), já que os cães que apresentam dor podem estar indispostos a se mover ficando quietos dentro dos canis (HANSEN, 2003). Os resultados do presente estudo confirmam essas informações, e assim como observado por Shih et al. (2008) os cães considerados desconfortáveis e que necessitavam de resgate analgésico apresentaram baixa pontuação em DIVAS I (observação individual, sem interação), sendo detectado desconforto somente a partir da realização da fases II (interação com o avaliador) e III (palpação da ferida) da DIVAS, o que enfatiza a importância da interação com o paciente para a realização de uma avaliação completa da dor.

Ao longo da avaliação da analgesia pós-operatória não houve diferença entre os tratamentos pela DIVAS I, DIVAS III e GCMPS, entretanto na avaliação pela DIVAS II o butorfanol promoveu escores de dor superior aos dos grupos nalbufina, na segunda e terceira hora pós-operatória. Este resultado sugere que, neste período, a nalbufina pode promover maior conforto analgésico quando os animais andam e se movimentam (analgesia de movimento), entretanto, não foi encontrada na literatura nenhuma informação que confirme essa observação, até porque não foi encontrado nenhum estudo que compare de forma clínica a analgesia promovida pela nalbufina e butorfanol em cães. Vale resaltar que nestes momentos de avaliação o número de animais envolvidos no experimento era inferior a doze o que pode ter influenciado neste resultado.

No presente estudo não foi avaliado o grau de sedação dos animais durante o período pós-operatório, apenas analgesia. Estudos anteriores (TSAI et al., 2013; ZANUZZO et al., 2015) sugerem que a sedação no período pós-operatório pode influenciar a correta avaliação da dor, já que a mesma influencia diretamente na postura/decúbito assim como na capacidade de locomoção dos animais (VALVERDE et al., 2004). Entretanto, não acreditamos que os nossos resultados tenham sido influenciados pela sedação já que os fármacos utilizados para indução e manutenção da anestesia são rapidamente eliminados, e a associação da nalbufina, butorfanol ou morfina à acepromazina só teria capacidade de promover baixos escores de

sedação no momento da primeira avaliação pós-operatória, variando entre ausência de sedação e sedação leve (GOMES et al., 2011; GOMES et al., 2018).

Esperava-se que os animais que tivessem recebido nalbufina ou butorfanol pudessem requerer maior número de resgates e dose total de morfina, uma vez que esses fármacos promovem antagonismo do receptor μ , o que não ocorreu. Em nossa opinião dois fatores justificam esse resultado: primeiro, no momento da administração do resgate tanto nalbufina quanto butorfanol já não apresentavam concentração adequada para promover antagonismo dos receptores μ ; segundo, hoje já se questiona a ideia que os opioides agonistas-antagonistas diminuem a analgesia do receptor de MOP quando coadministrados com um agonista total, havendo relatos de efeito analgésico aditivo com a associação da nalbufina à morfina em várias condições de dor clínica, em humanos e roedores (VAN NIEL et al., 2016).

Até o presente momento pouco se sabe sobre a ação analgésica da nalbufina em cadelas submetidas a ovariectomia. No geral, a maioria dos cães (15/24) que receberam nalbufina (0,5 e 1,0 mg kg⁻¹) necessitaram de resgate analgésico pós-operatório; 42% (10/24) dos animais que receberam nalbufina precisaram de resgate analgésico nas primeiras 2 horas de pós-operatório, enquanto que 37% (9/24) dos cães que receberam este opioide não necessitaram de analgesia adicional durante as 6 primeiras horas pós-operatórias. O intervalo de administração da nalbufina recomendado em cães é a cada 4 a 6 horas (OTERO, 2005), entretanto, a partir dos nossos resultados acreditamos que em cadelas submetidas a ovariectomia o intervalo entre 2 a 6 horas seja mais adequado.

Esperávamos obter analgesia mais efetiva ao aumentar a dose da nalbufina para 1,0 mg kg⁻¹, o que não aconteceu. Estudos anteriores, em coelhos (FLECKNELL; LILES, 1990) e papagaios (SANCHEZ-MIGALLON GUZMAN et al., 2011), observaram que doses mais altas de nalbufina não resultaram em aumento do limiar térmico ou maior tempo de ação comparado com o uso de doses menores, sugerindo a ocorrência de efeito teto, acima do qual não há vantagem terapêutica. Dessa forma, os resultados do presente estudo sugerem a ocorrência de efeito teto em relação à eficácia analgésica da nalbufina também em cães, não havendo benefício na analgesia promovida pela dose de 1,0 mg kg⁻¹.

A analgesia promovida pela morfina (0,2 mg kg⁻¹) não foi superior à da nalbufina (0,5 ou 1,0 mg kg⁻¹) em nenhum momento ao longo da avaliação deste estudo. Este resultado diverge do obtido por Wagner et al. (2008), que observaram melhor alívio da dor com a administração pré-operatória de morfina (0,5 mg kg⁻¹) comparada à nalbufina (0,5 mg kg⁻¹)

administrados por via subcutânea, durante 4 horas de avaliação após a realização de ovariectomia ou orquiectomia, em cães. Acreditamos que o uso de maior dose de morfina e de diferentes modelos de dor, períodos de avaliação, escalas de avaliação da dor e vias de administração utilizadas sejam os responsáveis pelas diferenças entre os estudos.

Mastrocinque; Fantoni (2003) relataram segurança no controle da dor precoce em 15 cães submetidos à ovariectomia não eletiva após a administração intravenosa de morfina ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$), quando apenas um cão necessitou de resgate analgésico 240 minutos após a administração de morfina. No presente estudo, cinco cães já haviam sido resgatados aos 240 minutos após a administração da morfina. Acreditamos que o uso de diferentes escalas de avaliação da dor, o momento da administração do opioide (após a estabilização do plano anestésico), e a ação analgésica da cetamina usada na indução anestésica do trabalho anterior sejam os principais fatores responsáveis pelas diferenças de resultados entre os estudos. Segundo Berry (2015) a administração de $0,05$ a $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ de morfina IV possui duração de ação de 1 a 2 horas. Embora tenhamos administrado $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de morfina nossos resultados confirmam a curta duração deste opioide, já que o resgate de 50% dos cães ocorreu na primeira hora de pós-operatório.

Camargo et al. (2011) resgataram 11/12 cães submetidos à ovariectomia após administração de $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de butorfanol até 180 minutos após a extubação, concluindo que a administração pré-operatória de $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ de butorfanol não promove analgesia pós-operatória suficiente em cadelas submetidas a ovariectomia. Esses autores sugeriram que doses maiores deste opioide poderiam promover melhores resultados. Esta hipótese foi confirmada pelo nosso estudo, no qual ao se utilizar $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ de butorfanol resgatou-se cinco cães até 180 minutos de avaliação, três cães aos 240 minutos e um cão aos 300 minutos após a extubação. Embora a dose de $0,4 \text{ mg kg}^{-1}$ tenha apresentado melhor desempenho em relação ao momento do resgate, o número de animais resgatados foi similar.

O número de animais pré-medicados com butorfanol que receberam resgate analgésico no nosso estudo (9/12) foi bem maior do que o observado por Vettorato; Bacco (2011), que resgataram apenas uma das treze cadelas submetidas a ovariectomia ou ovariectomia, 30 minutos após a extubação. No estudo citado nem todos os animais foram avaliados por 4 horas após a extubação, um cão foi avaliado até os 30 minutos, nove cães foram avaliados até 210 minutos e 3 cães até 240 minutos. Acreditamos que os diferentes períodos de avaliação dos cães e as vias de administração utilizadas sejam os fatores responsáveis pelas diferenças

entre os estudos, uma vez que a dose utilizada de butorfanol foi a mesma nos dois estudos ($0,4 \text{ mg kg}^{-1}$).

No presente estudo foi comparada a eficácia analgésica dos opioides apenas em fêmeas. Sabe-se que na espécie humana o requerimento analgésico pode variar de acordo com o sexo, sendo que as mulheres experimentaram dor mais severa e necessitaram de maiores doses de morfina do que os homens (AUBRUN et al., 2005). Além disso, segundo Gear et al. (1996) os opioides agonistas kappa produzem analgesia significativamente maior em mulheres do que nos homens. Dessa forma, advertimos que os resultados do presente estudo não devem ser extrapolados para cães machos até que a comparação entre esses opioides também seja realizada nesse grupo de animais, uma vez que a ação analgésica obtida pode ser diferente.

No presente estudo nenhum opioide isolado mostrou-se confiável para controlar a dor aguda nas seis primeiras horas pós-operatórias, entretanto na prática clínica dificilmente esse grupo farmacológico dificilmente será utilizado como único agente analgésico, salvo algumas exceções. Atualmente preconiza-se o uso da analgesia multimodal (BERRY, 2015), na qual frequentemente os opiodes são associados aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) para o tratamento da dor pós-operatória de cães (HELLYER et al., 2007). Acreditamos que a associação dos opioides aos AINEs promoverá melhores resultados em relação à eficácia e duração analgésica do que os obtidos no presente estudo, evidenciando maior conforto algico dos pacientes no pós-operatorio. Investigações sobre ocorrência de sinergismo com a associação dos AINEs ao butorfanol e morfina já foram realizadas (INOUE et al., 2006; DZIKITI et al., 2006); entretanto, não foram encontrados estudos com a nalbufina, que devem ser realizados para que se confirme a ocorrência de sinergismo.

6 CONCLUSÃO

Nas doses utilizadas a analgesia pós-operatória conferida pela administração preemptiva de nalbufina, butorfanol e morfina é similar e de curta duração na maioria dos cães submetidos a ovariectomia eletiva.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUBRUN, F.; SALVI, N.; CORIAT, P.; RIOU, B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. **Anesthesiology**, v. 103, p. 156–160, 2005.

ANIL, S.; ANIL, L.; DEEN, J. Challenges of pain assessment in domestic animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, p. 313–319, 2002.

BERRY, S. H. Analgesia in the Perioperative Period. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 45, p. 1013–1027, 2015.

BONNET, F.; MARRET, E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 95, p. 52–58, 2005.

CAMARGO, J. B.; STEAGALL, P. V. M.; MINTO, B. W. Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 252–259, 2011.

CAULKETT, N.; READ, M.; FOWLER, D. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, p. 565–570, 2003.

COETZEE, J. F.; LECHTENBERG, K. F.; STOCK, M. L.; KUKANICH, B. Pharmacokinetics and effect of intravenous nalbuphine in weaned Holstein calves after surgical castration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, p. 169–177, 2014.

CORTOPASSI, S. G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Rocca. v. 1, 2. ed, p. 217–227, 2009.

DZIKITI, T. B.; JOUBERT, K. E.; VENTER, L. J.; DZIKITI, L. N. Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing

ovariohysterectomy. **Journal of South African Veterinary Association**, v. 77, p. 120–126, 2006.

EPSTEIN, M.; RODAN, I.; GRIFFENHAGEN, G.; KADRLIK, J.; PETTY, M.; ROBERTSON, S.; SIMPSON, W. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of the American Hospital Association**, v. 51, p. 67–84, 2015.

FENG, Y.; HE, X.; YANG, Y. Current research on opioid receptor function. **Current Drug Targets**, v. 13, p. 230–246, 2012.

FLECKNELL, P. A.; LILES, J. H. Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 17, p. 24–29, 1990.

FRAZÍLIO, O.; ROSSI, R.; JARDIM, P. H. A. Effects of epidural nalbuphine on intraoperative isoflurane and postoperative analgesic requirements in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 29, p. 38–46, 2014.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. I. Acute pain management: a case-based approach. In: **Handbook of Veterinary Pain Management**. Elsevier, USA, 3. edn, p. 444–446, 2014.

GEAR, R. W.; MIASKOWSKI, C.; GORDON, N. C.; PAUL, S. M.; HELLER, P. H.; LEVINE, J. D. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. **Nature Medicine**, v. 2, p. 1248–1250, 1996.

GOMES, V. H.; MONTEIRO, E. R.; DIAS, R. S.; OLIVEIRA, R.L.; SILVA, M. F.A.; COELHO, K. Comparison of the sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs. **Ciência Rural**, v. 41, p. 1411–1416, 2011.

GOMES, V. H.; OLIVEIRA, R. L.; MARQUES, J. L.; COELHO, C. M.; SILVA, M. F. Comparison of the sedative effects of nalbuphine and butorphanol, alone or in combination with acepromazine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, p. 68–72, 2018.

GRIMM, K. A.; TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J. Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol,

medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isoflurane administration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, p. 42–47, 2000.

HALL, L.W. et al. Principles of sedation, analgesia and premedication. In: HALL, L.W. et al. **Veterinary Anaesthesia**. London: Saunders, cap.4, p.75-112, 2001.

HANSEN, B. D. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. **ILAR Journal**, v. 44, p. 197–205, 2003.

HANSEN, B. D. Analgesia and sedation in the critically ill. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 15, p. 285–294, 2005.

HELLYER, P. W.; ROBERTSON, S. A.; FAILS, A. D. Pain and its management. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia** (4th edn). Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Ames, USA. p. 31–57, 2007.

HENDRIX, P. K.; ERA, M. R.; ROBINSON, E. P. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 209, p. 598–607, 1996.

HEWSON, C. J.; DOHOO, I. R.; LEMKE, K. A. Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. **Canadian Veterinary Journal**, v. 47, p. 352–359, 2006.

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

HOLTON, L.; SCOTT, E.; NOLAN, A.; REID, J.; WELSH, E.; FLAHERTY, D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 212, p. 61–66, 1998.

HOUGHTON, K. J.; RECH, R. H.; SAWYER, D. C.; DURHAM, R. A.; ADAMS, T.; LANGHAM, M. A.; STRILER, E. L.. Dose response of intravenous butorphanol to increase

visceral nociceptive threshold in dogs. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 197, p. 290–296, 1991.

HÖGLUND, O. V.; LÖVEBRANT, J.; OLSSON, U.; HÖGLUND, K. Blood pressure and heart rate during ovariohysterectomy in pyometra and control dogs: a preliminary investigation. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 58, p. 1–7, 2016.

INOUE, T.; KO, J. C.; MANDSAGER, R. E.; PAYTON, M. E.; GALLOWAY, D. S.; LANGE, D. N. Efficacy and safety of preoperative etodolac and butorphanol administration in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the American Hospital Association**, v. 42, p. 178–188, 2006.

KUKANICH, B.; WIESE, A. J.; Opioids. In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Wiley Blackwell, USA, 5 edn, p. 207–226, 2015.

LASCELLES, B. D.; CRIPPS, P. J.; JONES, A. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. **Pain**, v. 73, p. 461–471, 1997.

LASCELLES, B. D.; CRIPPS, P. J.; JONES, A.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Surgery**, v. 27, p. 568–582, 1998.

MEGAN, MARQUEZ.; PEDRO, BOSCAN.; HEATHER, WEIR.; PAMELA, VOGEL.; DAVID, C. TWEDT. Comparison of NK-1 Receptor Antagonist (Maropitant) to Morphine as a Pre-Anaesthetic Agent for Canine Ovariohysterectomy. **PLoS One**, v. 10, 2015.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 220–228, 2003.

MATHEW, P. & MATHEW, J. Assessment and management of pain in infants. **Postgraduate Medical Journal**, v. 79, p. 438–443, 2003.

MATHEWS, K. A.; PALEY, D. M.; FOSTER, R.; VALLIANT, A. E.; YOUNG, S. S. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 37, p. 557–567, 1996.

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

MATHEWS, K. A.; PETTIFER, G.; FOSTER, R.; MCDONELL, W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, p. 882–888, 2001.

MOLINARI, C. E.; BELÁ, M.; GONZÁLEZ, F.; SCHIAFFI, A. El clorhidrato de nalbufina. Su utilización en la anestesia general de los caninos. **Veterinaria Argentina**, v. 7, n. 67, p. 456–463, 1990.

MONTEIRO, E. R.; RODRIGUES, A. J.; ASSIS, H. M.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J. G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 25–33, 2009.

MORGAZ, J.; NAVARRETE, R.; MUÑOZ-RASCÓN, P. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Research in Veterinary Science**, v. 95, p. 278–282, 2013.

MOSS, J.; ROSOW, C. E. Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. **Anesthesiology**, v. 59, p. 330–339, 1983.

MURPHY, M. R.; HUG, C. C. The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. **Anesthesiology**, v. 57, p. 489–92, 1982.

MURRELL, J. C.; PSATHA, E. P.; SCOTT, E. M. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. **Veterinary Journal**, v. 162, p. 403–408, 2008.

ONG, C. K.; LIRK, P.; SEYMOUR, R. A.; JENKINS, B. J. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. **Anesthesia & Analgesia**, v. 100, p. 757–773, 2005.

OTERO, P. E. Drogas Analgésicas. In: **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Paulo: InterBook, 1. ed, p. 96–110, 2005.

PASCOE, P. J. Perioperative pain management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, p. 917–932, 2000.

REID, J.; NOLAN, A. A comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 32, p. 603–608, 1993.

ROMAGNOLI, A.; KEATS, A. S. Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 27, p. 478–85, 1980.

SANCHEZ-MIGALLON GUZMAN, D.; KUKANICH, B.; KEULER, N.S.; KLAUER, J. M.; PAUL-MURPHY, J. R. Antinociceptive effects of nalbuphine hydrochloride in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, p. 736–740, 2011.

SAWYER, D. C.; RECH, R. H.; DURHAM, R. A. Dose response to butorphanol administered subcutaneously to increase visceral nociceptive threshold in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, p. 1826–1830, 1991.

SHIH, A. C.; ROBERTSON, S.; ISAZA, N.; PABLO, L.; DAVIES, W. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 69–79, 2008.

SLINGSBY, L. S.; TAYLOR, P. M.; MURRELL, J. C. A study to evaluate buprenorphine at $40 \mu\text{g kg}^{-1}$ compared to $20 \mu\text{g kg}^{-1}$ as a post-operative analgesic in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 584–593, 2011.

STONE, E. A. Ovary and uterus. In: **Textbook of Small Animal Surgery**, Elsevier Science, Philadelphia, PA, USA, 3edn, p. 1487–1502, 2003.

TAYLOR, P.; HOULTON, J. Postoperative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. **Journal of Small Animal Practice**, v. 25, p. 145–153, 1983.

TAYLOR, P. M.; HOULTON, J. E. F. Postoperative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. **Journal of Small Animal Practice**, v. 25, p. 437–451, 1984.

TAYLOR, P.; HERRTAGE, M. Evaluation of some drug combinations for sedation in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 27, p. 325–333, 1986.

TALLANT, A.; AMBROS, B.; FREIRE, C.; SAKALS, S. Comparison of intraoperative and postoperative pain during canine ovariohysterectomy and ovariectomy. **Canadian Veterinary Journal**, v. 57, p. 741–746, 2016.

TEIXEIRA, R. C. R.; MONTEIRO, E. R.; CAMPAGNOL, D.; COELHO, K.; BRESSAN, T. F.; MONTEIRO, B. S. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 641–649, 2013.

TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Opióides, Anti-inflamatórios não Esteroidais e Analgésicos Adjuvantes. In: **Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Rocca. 4. ed, p. 270–304, 2013.

TSAI, T. Y.; CHANG, S. K.; CHOU, P. Y.; YEH, L. S. Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 615–622, 2013.

VALVERDE, A.; CANTWELL, S.; HERNÁNDEZ, J.; BROTHERRSON, C. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, p. 40–45, 2004.

VAN NIEL, J. C.; SCHNEIDER, J.; TZSCHENTKE, T. M. Efficacy of Full μ -Opioid Receptor Agonists is not Impaired by Concomitant Buprenorphine or Mixed Opioid Agonists/Antagonists - Preclinical and Clinical Evidence. **Drug Research (Stuttg)**, v.66, p. 562–570, 2016.

VETTORATO, E.; BACCO, S. A comparison of the sedative and analgesic properties of pethidine (meperidine) and butorphanol in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 52, p. 426–432, 2011.

WAGNER, A. E.; WORLAND, G. A.; GLAWE, J. C. Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 233, p.109–115, 2008.

WATERMAN-PEARSON, A.; KULTHAM, W. Pharmacokinetics of intramuscularly administered pethidine in dogs and the influence of anaesthesia and surgery. **Veterinary Record**, v. 124, p. 293–296, 1988.

WELSH, E.; GETTINGBY, G.; NOLAN, A. Comparison of visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, p. 976–983, 1993.

WILSON, D. V.; EVANS, A. T.; MILLER, R. Effects of preanesthetic administration of morphine on gastroesophageal reflux and regurgitation during anesthesia in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, p. 386–390, 2005.

ZANUZZO, F. S.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; TEIXEIRA, L. R.; DINIZ, M. S.; SOUZA, V. L.; THOMAZINI, C. M.; STEAGALL, P. V. Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Journal**, v. 205, p. 33–37, 2015.

8 ANEXO I – Escala de Dor Analógica Visual Dinâmica e Interativa

Escala de Dor Analógica Visual Dinâmica e Interativa (DIVAS)	
DIVAS I _____	
DIVAS II _____	
DIVAS III _____	

8 ANEXO II – Escala de Dor Composta de Glasgow Modificada

ESCALA COMPOSTA PARA MENSURAÇÃO DA DOR – ESCALA DE GLASGOW MODIFICADA (Marreil et al. 2008)			
PARÂMETROS	CRITÉRIO	PESO	
DO LADO DE FORA DO CÂNIL, OLHE PARA O CÃO E RESPONDA AS SEGUINTESS QUESTOES:	POSTURA	RÍGIDO: o animal se encontra em decúbito lateral, com as pernas estendidas ou parcialmente estendidas em posição fixa. CORCUNDA: o animal se encontra em posição quadrupedal, com o dorso convexo/recurvado, abdômen retraído, ou com o dorso côncavo e as articulações escapulo-umerais (membros torácicos) em plano mais baixo que os membros pélvicos. NORMAL: o animal pode estar em qualquer posição, aparenta-se confortável e com seus músculos relaxados.	1.20 1.13 0.00
	VOCALIZAÇÃO	CHORA: uma extensão do ruído caracterizado por gemido, porém mais alto e com a boca aberta.	0.83
		GEME: som agudo e de curta duração emitido com a boca frequentemente fechada	0.92
		GRITABERRA: som agudo e contínuo, emitido com a boca inefetivamente aberta, o animal aparenta estar inconsolável.	1.75
		NÃO VOCALIZA	0.00
	ATENÇÃO À FERIDA CIRÚRGICA	MORDENDO: aplica a boca e os dentes sobre a ferida cirúrgica, puxa os pontos.	1.40
		LAMBENDO: usa a língua para atingir a ferida cirúrgica.	
		OLHANDO: desvia a cabeça em direção da ferida cirúrgica.	0.94
		ESFREGANDO: usa a pata ou o chão do canil para atingir a ferida cirúrgica.	
	MOBILIDADE	IGNORANDO: não presta atenção na ferida cirúrgica.	0.00
RECUSA-SE A SE MOVER		1.56	
RÍGIDO, DURO, INFLEXÍVEL: andar afetado alterado, também levanta ou senta lentamente, pode ser relutante a se mover.		1.17	
LENTO OU RELUTANTE PARA LEVANTAR E SENTAR: se levanta ou senta lentamente, mas o andar não está afetado alterado.		0.87	
CLAUDICANDO: andar irregular, distribui desigualmente o peso quando anda.		1.46	
NORMAL: levanta e deita sem alterações.		0.00	
CHORA: resposta vocal curta. Olha para a área afetada e abve a boca, emite um som breve/curto.		1.37	
FOGE/TIRA O CORPO FORA: numa tentativa impedir que a área afetada seja tocada		0.81	
TENTA MORDER: tenta morder o observador antes ou em resposta ao toque.		1.38	
ROSNAR: emite um som baixo e prolongado de advertência antes ou em resposta ao toque.			
RESPOSTA AO TOQUE	GUARDA: impede ou minimiza a pressão na ferida encobrendo-se, curvando-se, protegendo a ferida pode tensionar a musculatura diante do estímulo.	1.12	
	NAO REAGE: aceita a pressão firme sobre a área afetada sem as reações mencionadas.	0.00	
	AGRESSIVO: boca aberta ou lábios retraídos mostrando os dentes, grunhindo, rosando, tentando morder ou latindo.	1.22	
	DEPRIMIDO: entorpecido, não responsivo, se mostra relutante a interagir.		
	DESINTERESSADO: não abana a cauda quando estimulado, não olha nem interage com o observador.	1.56	
	NERVOSO: os olhos se movem constantemente, movimentos frequentes de cabeça e corpo.		
	ANSIOSO: expressão de preocupação inquieto adido, olhos abertos com a esclera a mostra, testa franzida	1.13	
	MEDROSO: animal encolhe-se, guardando o corpo e a cabeça.		
	QUIETO: permanece imóvel, não emite ruídos, olha quando fala com ele, mas não interage espontaneamente	0.87	
	INDIFERENTE: não responde a sons e ao observador		
COMPORTAMENTO	CONTINENTE: interessado nos sons; interage com o observador, responsivo e alerta.	0.08	
	SALTITANTE: abana a cauda, pula no canil, vocaliza alegremente com frequência e emite ruídos excitatórios.		
	DESCONFORTÁVEL: o animal muda constantemente de posição ou desloca constantemente partes do corpo; anda em círculo; demonstra impaciência	1.17	
	CONFORTÁVEL: o animal se encontra descansando e relaxado, há ausência de resposta aversiva ou posição corpóreas anormais; está calmo/paciente, permanece na mesma posição facilmente	0.00	

MÁXIMO DE 10 PONTOS

8 ANEXO III - Protocolo CEUA



UFRRJ
Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**
Instituto de Veterinária

**CERTIFICADO**

Certificamos que o Projeto intitulado "AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DA NALBUPHINA EM CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA, E COMPARAÇÃO AO BUTORFANOL E À MORFINA", protocolado sob o CEUA nº 3402261115, sob a responsabilidade de **Marta Fernanda Albuquerque da Silva** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 29/03/2016.

We certify that the proposal "EVALUATION OF ANALGESIC NALBUPHINE EFFECT IN BITCHES SUBMITTED TO OVARIOHISTERECTOMY, AND COMPARISON TO BUTORPHANOL AND MORPHINE", utilizing 48 Dogs (48 females), protocol number CEUA 3402261115, under the responsibility of **Marta Fernanda Albuquerque da Silva** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 03/29/2016.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **01/2016** a **11/2016** Área: **Dmccv**

Procedência: **Não aplicável biotério**

Espécie:	Cães	sexo:	Fêmeas	idade:	1 a 6 anos	N:	48
Linagem:	Raças distintas			Peso:	8 a 25 kg		

Resumo: A nalbufina é classificada como opioide agonista antagonista, causa mínima depressão do ponto de vista cardiovascular e respiratório, além disso promove sedação de leve a moderada, em cães, e possui efeito analgésico. Ainda existem pontos a serem esclarecidos quanto à ação analgésica da nalbufina, como tempo e grau de analgesia, além da comparação com o butorfanol, fármaco da mesma classe, e com a morfina, que é um opioide agonista total.

O experimento consiste em avaliar a capacidade analgésica da nalbufina (0,5 mg.kg-1 e 1,0 mg.kg-1 IV), no período perioperatório, em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, comparando-a ao butorfanol (0,4 mg.kg-1 IV) e à morfina (0,2 mg.kg-1 IV), associados à acepromazina (0,02 mg.kg-1 IV).

Serão utilizadas 48 cadelas híbridas, de diferentes raças, com idades entre 1 e 6 anos, submetidas à cirurgia de ovariosalpingohisterectomia (OSH) eletiva no Programa de Controle de Natalidade de Cães e Gatos da UFRRJ (PCNCG-UFRRJ).

Local do experimento: Centro Cirúrgico de Pesquisa e Extensão do Instituto de Veterinária da UFRRJ.

Seropédica, 02 de abril de 2016

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott

Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva

Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

8 ANEXO IV - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária (PPGMV)

Título da Pesquisa: “EFEITO ANALGÉSICO DA NALBUFINA EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA, EM COMPARAÇÃO AO BUTORFANOL E À MORFINA”

Nome e e-mail dos Responsáveis pela pesquisa:

- Professora Doutora Marta Fernanda Albuquerque da Silva – martafas@ufrj.br
- Viviane Horta Gomes (Doutorando em Medicina Veterinária – PPGMV UFRRJ) – vivianehorta@ufrj.br

Telefone CEUA/UFRRJ: 2682-3051.

Prezado (a) Sr. (Sra.),

O Sr. (Sra.) está sendo convidado (a) a autorizar a participação de seu animal em nosso trabalho de pesquisa (protocolo CEUA nº 3402261115), que tem como finalidade comparar três analgésicos na anestesia para realização da cirurgia de castração de fêmeas, conhecida no meio médico como cirurgia de ovariohisterectomia. Os analgésicos são a NALBUFINA, o BUTORFANOL e a MORFINA; todos os três já são usados na anestesia de cães e, na pesquisa, pretendemos comparar seus efeitos.

Ao participar deste estudo o Sr. (Sra.) permitirá que sua cadela, que será operada pela equipe do Programa de Controle de Natalidade de Cães e Gatos da UFRRJ (Projeto Castração), seja acompanhada após a cirurgia por um período de até seis horas pela equipe do projeto. Nesse período o animal será avaliado, a cada meia hora, para verificarmos por quanto tempo o analgésico, que foi aplicado antes do início da cirurgia, estará fazendo seu efeito, ou seja, protegendo seu animal da dor. No momento que for detectado qualquer sinal de desconforto que sugira dor no animal, imediatamente será aplicada nova dose de analgésico para que o paciente vá para casa confortável e, a partir de então, os medicamentos serão fornecidos pelo (a) Sr. (Sra.), seguindo a receita.

O Sr. (Sra.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa/aula, sem qualquer prejuízo para o seu animal. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do e-mail dos responsáveis, listados abaixo. Se necessário, poderá entrar em contato com Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFRRJ.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos princípios éticos no uso de animais, elaborados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), sobre a utilização de animais em atividades educacionais e em experimentos que envolvam espécies definidas na Lei 11.794/2008, e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFRRJ.

Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores/professores terão conhecimento dos dados.

Esperamos que este estudo traga informações importantes sobre a melhor forma de utilizar os analgésicos avaliados na anestesia de cães.

Não haverá nenhum custo adicional para a participação do seu animal no estudo, além do valor já informado para a realização da cirurgia.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para a participação de seu animal nesta pesquisa. Preencher, por favor, os itens que se seguem:

Dados de identificação do animal

Nome do animal e/ou número de registro (tatuagem, microchip, etc): _____

Espécie: _____ Raça: _____ Pelagem: _____

Sexo: _____ Data de nascimento: _____

Dados de identificação do proprietário ou responsável

Nome: _____

Documento de identidade nº: _____ Data nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ Nº: _____ Apto: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Cep: _____ Telefone:(0 __ __) _____

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Assinatura do Proprietário

Assinatura do Pesquisador

Data: ____/____/____