

Estudo comparativo entre a administração do maropitant ou cetamina em bolus, seguidos de infusão contínua, para controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariectomia.

Autores: Ayme Fernanda Favaretto¹, Sandra Mastrocinque¹

Colaboradores: Jeovan Macedo¹, Richard Rossetti¹

¹Centro Universitário Barão de Mauá

aymefavaretto@hotmail.com, sandra.mastrocinque@baraodemaua.br

Resumo

O controle da dor está diretamente relacionado ao bem-estar e à recuperação pós-operatória do paciente. O presente estudo objetivou avaliar a eficácia analgésica de infusão contínua do citrato de Maropitant (GM) e Cetamina (GC) em cadelas submetidas a ovariectomia, avaliadas por meio de escalas de dor e parâmetros fisiológicos. Ambos os fármacos se mostraram eficazes no procedimento e via preconizados.

Introdução

A dor é objeto de fascínio da humanidade desde seus primórdios, há registros de tentativas de compreendê-la e controlá-la datados desde o período Pré-Histórico. Na Antiguidade, foi associada a fenômenos místicos e espirituais, externos ao corpo, acreditando-se ser resultado de punições de deuses ou demônios. Já na Idade Média, com o início do desenvolvimento científico, diversos autores adotam o entendimento de que a dor é associada a percepções cerebrais (TEIXEIRA; OKADA, 2009). Porém, a crença de que animais eram incapazes de experimentar a dor, ou que a faziam de forma distinta dos humanos, perdurou por toda Idade Moderna (HELLEYER et al., 2007), como é evidenciado pela obra de Descartes (2006, p. 274):

[...] não vejo, efetivamente, nenhuma diferença entre as máquinas feitas pelos artesãos e os diversos corpos formados exclusivamente pela Natureza [...]

A partir do século XIX, em face aos avanços na fisiologia, o entendimento sobre os mecanismos do sistema nervoso foi expandido, sendo este período também marcado pela mudança de paradigma em relação aos sentimentos dos animais. Dentre os autores que inovaram e contrapuseram os conceitos estabelecidos, pode-se destacar Darwin (1872, p. 34 e 38):

[...] não há diferenças fundamentais entre o homem e os animais nas suas faculdades mentais [...] os animais, assim como os homens, demonstram sentir prazer, dor, felicidade e sofrimento [...]

Desta forma, com os avanços dos estudos também sobre a fisiologia animal, o conceito vigente é de que animais e humanos apresentam vias neurais similares em desenvolvimento, condução e modulação da dor, sendo-a percebida de forma, se não igual, muito semelhante em ambos (HELLEYER et al., 2007).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) adota como definição do termo dor: “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão real ou potencial [...]” (MERSKEY; BOGDUK, 1994, p. 210, tradução nossa). Apesar de definir a dor como, entre outros aspectos, um fenômeno emocional e, portanto, sujeito a percepção do indivíduo, a IASP afirma que o tratamento para alívio da dor não deve ser entendido como desnecessário quando não houver comunicação dessa percepção. Por isso, mesmo com mecanismos de ação semelhantes, é necessário o emprego de diferentes técnicas de mensuração entre humanos e animais, pois, devido a dificuldade de se estimar a dor sem a comunicação direta com o animal, a subjetividade na avaliação, sempre presente em algum grau, se torna um complicador, dificultando a obtenção de dados objetivos e comparáveis (WIESE., 2015).

Para superar os obstáculos de avaliação, são utilizados mecanismos objetivos, como a avaliação de parâmetros fisiológicos, que resultam de uma resposta rápida e específica gerada pelo sistema nervoso autônomo (HELLEYER et al., 2007; MALM et al., 2005). Em complemento a esses parâmetros, são aplicadas as escalas de avaliação da dor que, baseadas nos sistemas de avaliação da dor em humanos, consideram também os aspectos comportamentais (WIESE, 2015).

Entre as escalas de avaliação de dor, pode-se citar a escala dinâmica interativa visual (DIVAS), que consiste em interações físicas com o animal, com foco em observar seu comportamento, atribuindo-se uma nota entre zero, que representa a ausência total de dor, e dez, que indica dor extrema, ao seu comportamento (SILVA, 2013). A escala de Glasgow, por sua vez, é baseada no emprego de palavras e expressões simplificadas relacionadas a postura, vocalização, atenção à ferida cirúrgica, resposta ao toque na região da ferida, mobilidade e conforto do animal, sendo esta considerada uma escala de alta precisão. A escala de Melbourne, também amplamente difundida, difere da anterior por utilizar sinais fisiológicos, além dos comportamentais, sendo assim caracterizada por maior sensibilidade e especificidade (COUTINHO, 2012).

A dor é um fenômeno complexo, sendo sua fisiopatologia caracterizada pelo processo em que, a partir de uma lesão tecidual, é gerado um estímulo elétrico nos nociceptores, que, ao ser convertido em uma série de potenciais de ação, resulta na liberação de substâncias algogênicas como acetilcolina, prostaglandinas, histamina, serotonina e bradicinina, que atuarão, simultaneamente, tanto na medula espinhal quanto periféricamente nas células inflamatórias. Após a conversão em potenciais de ação, o estímulo será conduzido até o corno dorsal da medula espinhal e, através de vias ascendentes, até o córtex, onde a dor será reconhecida por meio da liberação de mediadores como glutamato, neurocinina A e substância P, na fenda sináptica, que vão se ligar a receptores N-metil-D aspartato (NMDA) e de neurocinina (NK), levando a despolarização das células e hipersensibilização dos nociceptores (FANTONI; MASTROCINQUE, 2015).

Cães e gatos, como todos os animais, respondem ao estresse causado pela dor ativando respostas sensoriais, autonômicas, endócrinas e imunológicas, levando a uma série de alterações fisiológicas como taquicardia, taquipneia, aumento da pressão arterial, arritmias, salivação, midríase, sudorese e liberação de mediadores da inflamação. Caso esse estímulo doloroso não seja inibido de maneira efetiva, o estresse causado pela longa exposição à dor, em decorrência destas diversas respostas do organismo, pode levar o animal a apresentar transtornos neurológicos como automutilação, imunossupressão, maior risco de infecção pós-operatória, retardo da cicatrização e alterações alimentares e hídricas, fatores que, além do prejuízo à qualidade de vida, podem levá-lo a óbito (MALM et al., 2005; MUIR, 2015).

Neste contexto, o controle da dor trans e pós-operatória é essencial para a recuperação do paciente, podendo ser realizado através de um

tratamento multimodal e racional (FANTONI e MASTROCINQUE, 2015).

O tratamento multimodal pode ser realizado pela associação de analgésicos tradicionais, como anti-inflamatórios e opioides, aos adjuvantes, os quais são fármacos que foram desenvolvidos com um propósito diverso ao tratamento da dor e se mostraram capazes de promover efeitos analgésicos, podendo ser uma alternativa promissora para o controle da dor (GAYNOR e MUIR, 2014). Esta classe pode também potencializar as propriedades analgésicas dos opioides, podendo ser utilizados quando a analgesia proporcionada pelo uso somente de opioides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é insuficiente, além de apresentar a capacidade de reduzir o consumo desses fármacos no período pós-operatório, o que torna possível um controle mais eficiente de seus efeitos adversos, que podem incluir sedação, depressão cardiorrespiratória, imunodepressão, em relação aos opioides, ou complicações gastrointestinais, toxicidade renal, além de distúrbios de coagulação, tratando-se dos AINEs (WAGNER et al., 2002). Dentre esses fármacos, podemos citar anestésicos dissociativos, como a cetamina, e alguns antieméticos, como o citrato de maropitant (MUIR, 2015).

Cetamina

A cetamina é conhecida como um fármaco multifacetado, capaz de induzir efeitos antidepressivo, imunomodulador, bronco dilatador, neuro protetor e analgésico (POTTER, D.; CHOUDHURY, M. 2014). Foi inicialmente inserida na prática clínica como anestésico dissociativo e é tradicionalmente empregada em altas doses, associada com outros agentes anestésicos, para anestesia geral ou sedação (LAMONT, 2008). A administração em doses sub-anestésicas demonstrou propriedades analgésicas, porém, a forma com que esse processo ocorre ainda não está totalmente elucidada. Seu papel analgésico pode ser associado a vários mecanismos, como por interações com receptores glutamato, NMDA, opioides, gabaérgicos e serotoninérgicos, assim como, ação sobre o sistema de recaptação de aminas monoaminérgicas (PERSSON, 2013). Estudos recentes têm demonstrado que houve redução nos escores de dor e no número resgates analgésicos em cães submetidos a amputação de membro torácico, que receberam administração de cetamina por infusão contínua (WAGNER et al., 2002), ou submetidos a OSH, em que a mesma foi administrada por via intramuscular (ALMEIDA et al., 2013).

Maropitant

A substância P (SP), segundo Marquez et al. (2015), atua como um neuropeptídeo capaz de

ativar as vias da nocicepção associadas à percepção da dor e, sendo mediada pelo receptor NK-1, ativa os nociceptores que, por sua vez, são responsáveis por desencadear uma série de efeitos, tais como dor, náusea e vômito (SWALLOW et al., 2017).

O maropitant é um antagonista do receptor NK-1, que age inibindo a substância P (SEDLACEK et al., 2008). Foi desenvolvido como fármaco antiemético de ação central para a medicina veterinária e, adicionalmente, tem apresentado envolvimento com a fisiopatologia da dor, sendo assim utilizado como adjuvante analgésico no tratamento da dor visceral e somática (BOSCAN et al., 2011).

Estudos recentes têm comparado a performance do maropitant em cadelas e gatas submetidas a OSH, onde foi possível observar que os animais tratados com este fármaco apresentaram menor escore de dor e redução no consumo de anestésico durante a estimulação cirúrgica (ALVILLAR et al., 2012; CORREA et al., 2019).

Objetivo

O objetivo do estudo foi verificar a eficácia analgésica do citrato de maropitant em bolus, seguido de infusão contínua, em comparação com cetamina, no que tange ao controle da dor trans e pós-operatória, em cadelas submetidas à ovariohisterectomia.

Materiais e métodos

Animais

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação animal (CEPan) do Centro Universitário Barão de Mauá, sob o número de protocolo 359/19.

Foram avaliadas 20 fêmeas da espécie canina, entre 2 e 10 anos de idade, da cidade de Ribeirão Preto e região, admitidas para realização de ovariohisterectomia.

Os animais foram submetidos a exame prévio do estado físico geral e amostras sanguíneas foram coletadas para realização de hemograma completo. Somente foram incluídos no estudo os animais que não apresentarem alterações no exame físico ou no hemograma.

Protocolo anestésico e monitoração transoperatória

Os animais foram anestesiados de acordo com o seguinte protocolo: A medicação pré-anestésica contou com a utilização de 0,03mg/kg de acepromazina, associado à meperidina (3mg/kg) pela via intramuscular. A seguir a veia cefálica foi cateterizada e Ringer Lactato foi infundido na velocidade de 5ml/kg/hora. A indução anestésica se deu quinze minutos após a medicação pré-anestésica utilizando propofol (4mg/kg) pela via

intravenosa. Ato contínuo, o animal foi intubado e a manutenção da anestesia foi feita com isoflurano, em 100% de oxigênio, em circuito semifechado. Durante a realização da sutura cutânea, todos os animais receberam dipirona, na dose de 25mg/kg por via intravenosa. Durante todo o procedimento os animais foram monitorados, sendo registrados: frequências cardíaca (FC), saturação periférica da oxihemoglobina (SAT), através de monitor multiparâmetro (dixtal DX2020), pressão arterial invasiva, frequência respiratória (FR), concentração de dióxido de carbono expirado e inspirado e concentração de isoflurano no ar expirado através de analisador de gases (R300,RZ). Os parâmetros foram registrados a cada intervalo de 5 minutos, sendo esses intervalos nominados M1, M2, M3, M4 e M5.

Procedimento Cirúrgico

O procedimento cirúrgico foi a ovariohisterectomia pela técnica padrão, sendo sempre realizada pelo mesmo cirurgião, o mesmo com longo tempo de experiência.

Administração dos Fármacos em Estudo

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 10 animais cada, sendo que o grupo GM foi tratado com 1mg/kg de maropitant por via intravenosa, diluído em 3 ml de solução salina e administrado, no período de 2 minutos, logo após a indução da anestesia e estabilização do plano anestésico. Ato contínuo foi iniciada a infusão contínua deste agente na taxa de 50mcg/kg/hora, durante 5 horas consecutivas. O grupo GC recebeu 0,5mg/kg de cetamina por via intravenosa, diluída em 3 ml de solução salina e administrada, no período de 2 minutos, logo após a indução da anestesia e estabilização do plano anestésico. Ato contínuo foi iniciada a infusão contínua deste agente na taxa de 0,6mg/kg/hora, durante 5 horas consecutivas.

Avaliação da Analgesia no Período Pós-operatório

Após completa recuperação anestésica, o grau de sedação dos pacientes foi avaliado através da escala VAS de sedação e a analgesia através da escala dinâmica interativa visual (DIVAS), escala de Glasgow forma reduzida e escala de Melbourne. A avaliação foi realizada (avaliador encoberto ao tratamento) a cada hora, durante 5 horas, sendo os intervalos nominados como M1P, M2P, M3P, M4P e M5P. Foram ofertadas água e alimentação para os pacientes após três horas iniciais de avaliação. Nos animais que apresentaram escore maior ou igual a 4 na escala DIVAS, igual ou maior que 6 na escala de Glasgow ou maior ou igual a 13 na escala de Melbourne, foi realizado resgate analgésico com

cloridrato de tramadol (2mg/kg) pela via intravenosa, diluído em 3 ml de solução salina e administrada em período de 2 minutos. Adicionalmente, um questionário foi entregue ao tutor, a ser preenchido 24, 48 e 72 horas após o procedimento cirúrgico, a fim de investigar o comportamento geral, em andar, correr, pular, interagir com pessoas, se alimentar e, em uma escala de 0 a 10, qual o grau de analgesia que o tutor acreditava que o animal apresentava, sendo 0 nenhuma dor e 10 a pior dor possível. No período pós-operatório, para controle da dor, foi prescrito tramadol na dose de 4mg/kg, a cada 8 horas, associado a dipirona na dose de 25mg/kg, a cada 8 horas, durante 3 dias consecutivos.

Analise Estatística

Todos os valores obtidos foram avaliados quanto a normalidade pelo teste Kolmogorov-Smirnov (KS).

Os dados que obedeceram à distribuição normal foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Dunnett, e à comparação estatística pelo teste de T não pareado entre grupos, momento a momento. Os dados que não apresentaram distribuição normal foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis. Para todas as comparações foi utilizado o nível descritivo (valor-p) de 5%. Foram analisadas também as variações da frequência cardíaca (ΔFC), frequência respiratória (ΔFR), pressão arterial sistólica (ΔPAS) e temperatura (ΔT), em relação aos respectivos valores basais (M0) de cada animal, conforme a equação abaixo, demonstrada para FC.

$$\Delta FC(Mx) = FC(Mx) - FC(M0) \quad (1)$$

Resultados

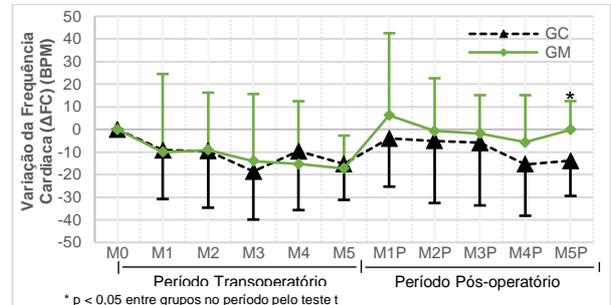
No GM, uma cadela recebeu resgate analgésico com Tramadol 2mg/kg, no momento M2P. No GC, duas cadelas receberam resgate analgésico com Tramadol 2mg/kg, também no momento M2P, sendo necessário um segundo resgate no momento M4P em um dos animais.

Parâmetros Fisiológicos

Em relação a frequência cardíaca no período transoperatório, os animais apresentaram diferença significativa entre grupos ($p=0,022$), porém, não foi observada a mesma significância no ΔFC entre grupos ($p=0,906$). No pós-operatório, os animais inseridos no GM apresentaram retorno a valores próximos ao M0, apresentando variação inferior ao GC, notavelmente, no período M5P houve relevância

estatística ($p=0,045$) no ΔFC entre os grupos, conforme pode ser observado na Figura 1.

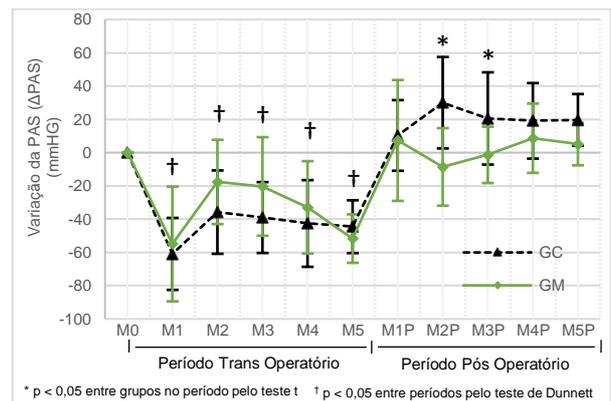
Figura 1 – Média das variações e respectivos desvios-padrão da frequência cardíaca em relação aos valores obtidos em M0.



Fonte: Próprio Autor

O GC apresentou menor PAS transoperatória, porém, sem significância estatística ($p=0,117$). Entre períodos, houve diferença significativa ($p=0,0001$). No período M1, 7 animais do GM apresentaram leve hipotensão ($PAS < 90$ mmHg) enquanto do GC, 3 animais apresentaram o mesmo comportamento. No período pós-operatório, houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,001$), conforme pode ser observado na Tabela 2. A Figura 2 demonstra as variações dos valores de ΔPAS período a período, destacando-se a diferença significativa entre os grupos no período M2P ($p=0,008$) e M3P ($p=0,034$).

Figura 2 – Média das variações e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica em relação aos valores obtidos em M0.



Fonte: Próprio Autor

Em relação a frequência respiratória no período pós-operatório, houve diferença significativa entre grupos ($p=0,001$), porém, o ΔFR não apresentou significância ($p=0,890$). Não houve diferenças estatísticas nos valores de isoflurano no ar inspirado entre grupos ($p=0,482$) ou entre períodos ($p=0,470$), ou no expirado, entre grupos ($p=0,756$) ou entre períodos ($p=0,259$).

Tabela 1 – Médias e variações dos valores e os respectivos desvios-padrão dos parâmetros fisiológicos no período transoperatório.

| Variável | Grupo | Média | Desvio Padrão | Variação ($\bar{M} - \bar{M0}$) | Desvio Padrão |
|----------|-------|---------|---------------|-----------------------------------|---------------|
| FC | GC | 117,56* | 18,15 | -9,64 | 20,00 |
| | GM | 109,40* | 22,41 | -10,02 | 25,27 |
| FR | GC | 21,16† | 19,10 | -31,63 | 27,60 |
| | GM | 24,47† | 22,32 | -30,62 | 37,33 |
| PAS | GC | 110,44† | 23,23 | -36,12† | 26,18 |
| | GM | 118,46† | 29,86 | -27,00† | 32,53 |
| AG.INS | GC | 1,371 | 0,48 | - | - |
| | GM | 1,307 | 0,44 | - | - |
| AG.EXP | GC | 1,222 | 0,40 | - | - |
| | GM | 1,207 | 0,42 | - | - |
| ETCO2 | GC | 39,88 | 7,75 | - | - |
| | GM | 40,29 | 8,82 | - | - |

* p < 0,05 entre grupos pelo teste ANOVA
 † p < 0,05 entre períodos pelo teste ANOVA

Fonte: Próprio Autor

Tabela 2 – Médias e variações dos valores e os respectivos desvios-padrão dos parâmetros fisiológicos no período pós-operatório.

| Variável | Grupo | Média | Desvio Padrão | Variação ($\bar{M} - \bar{M0}$) | Desvio Padrão |
|----------|-------|----------|---------------|-----------------------------------|---------------|
| FC | GC | 121,28 | 19,56 | -7,42 | 21,16 |
| | GM | 119,73 | 21,24 | -0,37 | 20,77 |
| FR | GC | 28,54** | 15,67 | -26,33† | 25,43 |
| | GM | 25,68** | 18,88 | -27,57† | 35,81 |
| PAS | GC | 163,88** | 22,97 | -16,31** | 26,85 |
| | GM | 148,22** | 14,13 | -1,84** | 14,74 |

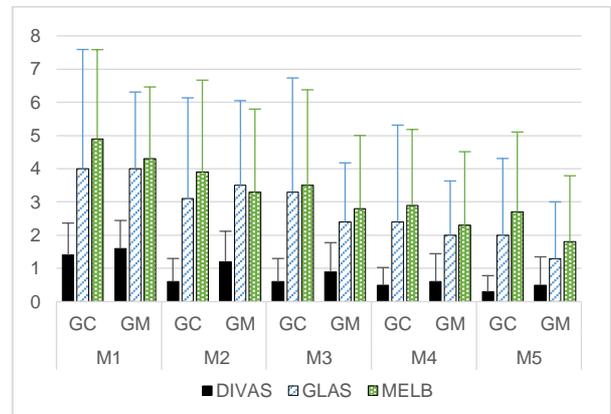
* p < 0,05 entre grupos pelo ANOVA
 ** p < 0,05 entre grupos pelo teste Kruskal-Wallis
 † p < 0,05 entre períodos pelo teste ANOVA

Fonte: Próprio Autor

Escalas para avaliação da dor e sedação

A escala VAS de sedação apresentou diferença significativa entre os grupos (p=0,004) com o GM apresentando escore médio de 0,30 ± 0,505 enquanto o GC apresentou escore médio de 0,14 ± 0,351. A variação entre períodos também apresentou significância (p=0,0001) assim como a interação entre grupos e períodos (p=0,009). As escalas de dor DIVAS, Glaslow e Melbourne não apresentaram significância relevante entre grupos (p>0,05). Na escala DIVAS, o GC apresentou escore inferior de dor enquanto nas demais escalas o escore de dor apresentado pelo GM se mostrou inferior, conforme pode ser observado no gráfico da figura 3.

Figura 3 – Média dos escores obtidos nas escalas DIVAS, Melbourne e Glasgow com os diferentes fármacos nos cinco momentos da avaliação



Fonte: Próprio Autor

Avaliação do paciente segundo o questionário entregue aos tutores

Os grupos apresentaram, entre si, diferença significativa em relação a mudanças no comportamento em geral (p=0,028) e ao se alimentar (p=0,01), ambos os valores inferiores no GM. No GC dois animais apresentaram vômito no primeiro dia, enquanto no GM nenhum animal apresentou em nenhum dia (p=0,139). Recusa a se alimentar foi demonstrada no GM em 6 animais no primeiro dia e em 1 no segundo, enquanto no GC tal comportamento foi observado em 6 animais no primeiro dia, 5 animais no segundo dia e em 3 animais no terceiro dia (p=0,021). A avaliação da qualidade de vida foi semelhante entre grupos (p=0,340) sendo levemente superior no GM, em que, em uma escala de 0 a 5, o GM apresentou escore de 4,14 ± 0,94 enquanto o GC 3,93 ± 0,94. Os escores das alterações comportamentais estão representados na tabela abaixo.

Tabela 3 – Escores dos questionários entregues aos tutores

| Alterações | Grupo | Média | Desvio Padrão | Valor de p |
|---|-------|-------|---------------|------------|
| Dor Aparente | GC | 2,20 | 2,824 | 0,744 |
| | GM | 2,40 | 2,99 | |
| Comportamento Geral* | GC | 3,30 | 3,13 | 0,028 |
| | GM | 1,80 | 2,37 | |
| Comportamento ao se alimentar** | GC | 5,03 | 3,68 | 0,01 |
| | GM | 2,03 | 2,92 | |
| Comportamento ao caminhar | GC | 2,90 | 3,18 | 0,06 |
| | GM | 1,60 | 2,44 | |
| Comportamento ao Correr / Pular / Brincar | GC | 4,13 | 3,75 | 0,053 |
| | GM | 2,57 | 3,70 | |
| Comportamento ao interagir com pessoas | GC | 3,00 | 3,65 | 0,151 |
| | GM | 1,77 | 3,01 | |

* p < 0,05 entre grupos pelo teste ANOVA
 ** p < 0,05 entre períodos pelo teste Kruskal-Wallis

Fonte: Próprio Autor

Discussão

A utilização dos fármacos cetamina ou maropitant em uma abordagem multimodal se mostrou estratégia eficaz para o controle da dor pós-operatória, levando a benefícios terapêuticos com baixos índices de efeitos adversos.

Em relação aos aspectos fisiológicos observados, o valor da PAS significativamente maior no período pós-operatório do GC vai ao encontro dos resultados obtidos por Liebe et al. (2017) e Wan et al. (2015) que utilizaram doses subanestésicas de cetamina para tratamento antidepressivo em humanos. Diferença significativa entre os grupos pôde ser observada 2 horas após administração do fármaco, tempo coincidente com o período em que são esperados os efeitos adversos da cetamina (LIEBE et al., 2017). O aumento da pressão arterial pode ser explicado, segundo Baraka et al. (1973), pela influência da cetamina, quando utilizada em doses prolongadas, na inibição do transportador de norepinefrina (NET), que é um importante neurotransmissor do sistema de regulação da pressão sanguínea.

Foi possível observar, também, diminuição da PAS durante o período transoperatório, em especial no GM, além de maior número de casos de hipotensão (< 90 mmHg) nesse grupo, o que coincide com os resultados de estudos que comparam a eficácia do citrato de maropitant em relação à morfina em cadelas (MARQUEZ et al., 2015) e a grupo controle em gatas (CORREA et al., 2019). Tal efeito pode ter como causa as interações do fármaco com a substância P, que tem importante papel neuromodulador, sendo responsável pelo controle autonômico central da pressão arterial e reações de defesa cardiovascular (CULMAN e UNGER, 1995).

Além disso, foi observado que os animais tratados com cetamina apresentaram menor FC no período pós-operatório, resultado semelhante ao obtido por Declue et al. (2008) e Fielding et al. (2006). Pode-se destacar que, após 5 horas de infusão, houve diferença significativa entre os grupos, período similar ao que Fielding et al. (2006) observaram redução da FC em seu grupo tratado com cetamina. Entretanto, os resultados obtidos foram conflitantes com os de estudos que utilizaram a cetamina como tratamento antidepressivo em humanos, tendo o GC apresentado aumento da FC nesses casos (LIEBE et al., 2017; MUTHUKUMARASWAMY et al., 2015). Essa incongruência sugere ação diversa entre espécies ou possível interação com os agentes anestésicos empregados na indução e no período transoperatório.

Os valores de FC transoperatória, assim como os de FR pós-operatória, foram significativamente diferentes entre os grupos. Porém, não houve relevância quando analisados o Δ FC

transoperatório e o Δ FR pós-operatório, o que sugere que a variação observada pode não estar associada à farmacodinâmica dos agentes, relacionando-se apenas a distribuição dos valores basais em cada grupo.

Nos animais do GM, a redução estatisticamente significativa do consumo de isoflurano demonstrada por Boscan et al. (2011) e Alvillar et al. (2012) não foi observada, apesar de, assim como no trabalho de Correa et al (2019), médias inferiores terem sido obtidas.

O grupo GM apresentou leve efeito sedativo após a extubação, assim como foi observado nos estudos de Druziani (2018), enquanto os animais do GC apresentaram sedação significativamente inferior, atingindo valores consideravelmente baixos, similares aos obtidos por Bhiwal et al. (2019).

No presente estudo foi possível observar a eficácia de ambos os fármacos, tendo em vista que, apesar da ausência de um grupo controle, o qual optou-se pela não utilização por questões humanitárias, sendo que os animais seriam submetidos a OSH sem nenhum tipo de terapia analgésica, foi possível atingir os objetivos terapêuticos de uma analgesia eficaz que, propostos por Downing e Gaynor (2014), incluem mínima reação à palpação do sítio cirúrgico, alimentação no período pós-operatório e retorno as atividades normais.

Os resultados do GM divergem dos obtidos por Marquez et al. (2015) e Correa et al. (2019), pois, nos estudos citados, apesar de algum grau de alívio de dor, houve elevado número de resgates. A divergência pode estar associada a ausência de uma abordagem multimodal no trabalho de Marquez et al. (2015), que é evidenciada pela alta necessidade de resgates, inclusive, no grupo em que foi empregado morfina, um opioide forte. Nos estudos Correa et al. (2019) uma abordagem multimodal foi empregada, porém, não houve infusão contínua do maropitant no pós-operatório, tendo-a se encerrado logo após o término do procedimento cirúrgico, o que pode ter limitado o potencial analgésico do citrato de maropitant nesse período.

Em contrapartida, os resultados do GC convergem com os de Wagner (2002), que, mesmo tendo realizado amputações de membros nos animais, procedimento causador de dor severa (GAYNOR; MUIR, 2014), obteve analgesia pós-operatória satisfatória.

Em análise dos escores de dor, foi possível observar que o GM obteve menores escores nas escalas de Glasgow e Melbourne, enquanto na escala DIVAS o GC obteve melhores resultados. A divergência pode ser explicada tanto pela eficiência semelhante de ambos os fármacos, quanto pela maior subjetividade da escala DIVAS levando, em alguns casos, a uma

sobrevalorização ou subvalorização das características observadas (WIESE, 2015). Os animais inseridos no GM apresentaram melhor qualidade de recuperação além de retorno precoce à alimentação, efeito semelhante foi observado por Marquez et al. (2015). Considerando-se que vários fatores podem influenciar no apetite do animal, como dor e náusea, este resultado pode estar associado a ação antiemética do citrato de maropitant que, inibindo esses sintomas, reduziu o desconforto dos pacientes.

Conclusão

A partir do exposto trabalho, pôde-se concluir que a utilização de cetamina ou maropitant, na dose e na via preconizada, como adjuvantes analgésicos em cadelas submetidas a ovariectomia é uma abordagem eficaz para o controle da dor, resultando em baixos índices de dor e de efeitos adversos.

A utilização do citrato de maropitant para analgesia pode apresentar, além de analgesia eficaz, retorno precoce do apetite, o que pode ser relevante clinicamente pois contribui com o conforto e qualidade de vida pós-operatória dos animais.

Após a utilização de ambos os fármacos, faz-se necessário a avaliação constante dos animais a fim de monitorar seus efeitos, principalmente em relação aos parâmetros cardiovasculares. Entretanto, tais efeitos não contraindicam o emprego destes fármacos, visto que tais efeitos foram leves e transitórios.

Novos estudos se mostram necessários para maior compreensão da farmacodinâmica dos agentes, assim como para comparação da eficácia analgesia em relação a outros fármacos.

Referências Bibliográficas

ALMEIDA, R. M.; ESCOBAR, A.; MAGUILNIK, S. Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchietomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 37, n. 6, p. 542-549, nov. 2010.

ALVILLAR, B. M. et al. Effect of epidural and intravenous use of the neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 39, n. 2, p. 201-205, mar. 2012.

BARAKA, A. N. I. S.; HARRISON, TIMOTHY; KACHACHI, TALAL. Catecholamine levels after ketamine anesthesia in man. **Survey of Anesthesiology**, v. 17, n. 6, p. 534, mar.- abr. 1973.

BHIWAL, A. K. et al. Sub-anaesthetic bolus dose of intravenous ketamine for postoperative pain following caesarean section. **Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care**, v. 9, n. 2, p. 88-93, jun. 2019.

BOSCAN, P. et al. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. **American journal of veterinary research**, v. 72, n. 12, p. 1576-1579, dez. 2011.

CORRÊA, J. M. X. et al. Evaluation of the Antinociceptive Effect of Maropitant, a Neurokinin-1 Receptor Antagonist, in Cats Undergoing Ovariohysterectomy. **Veterinary Medicine International**, v. 2019, p.1-7, abr. 2019.

COUTINHO, A. F. O. S. V. **Subjetividade na avaliação da dor animal**. 2012. 79 f. Tese (Doutorado em monografia). Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária. 2012.

CULMAN, J.; UNGER, T. Central tachykinins: mediators of defence reaction and stress reactions. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 73, n. 7, p. 885-891, jul. 1995.

DARWIN, Charles. **The descent of man, and selection in relation to sex**. 2.ed. New York: D. Appleton, 1872.

DECLUE, A. E. et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on hemodynamic and immunologic variables in dogs with experimentally induced endotoxemia. **American journal of veterinary research**, v. 69, n. 2, p. 228-232, fev. 2008.

DESCARTES, R.; LEIBNIZ, G. Wilhelm. **Los principios de la filosofía**. Reus, 1925.

DOWNING, R.; GAYNOR, J. S. Therapeutic goals. In: MUIR, W. W.; GAYNOR, J. S. **Handbook of Veterinary Pain Management**. 3.ed. USA: Elsevier Health Sciences, 2014. Cap. 21, p. 428-443.

DRUZIANI, J. T. **Avaliação do potencial analgésico do Maropitant em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva**. 2018. 67 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Paraná, 2018.

FANTONI, D. T., MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia da Dor. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. **Tratado de**

Medicina Interna de Cães e Gatos. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015, Cap. 12, p. 104-111.

FIELDING, C. L. et al. Pharmacokinetics and clinical effects of a subanesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses. **American journal of veterinary research**, v. 67, n. 9, p. 1484-1490, set. 2006.

GAYNOR, James S.; MUIR, W. W. I. Acute pain management: a case-based approach. In: **Handbook of Veterinary Pain Management.** 3.ep. USA: Elsevier Health Sciences, 2014. Cap. 22, p. 444-446.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. Overview of drug administered to treat pain. In: **Handbook of Veterinary Pain Management.** 3.ep. USA: Elsevier Health Sciences, 2014. Cap. 7, p.113-141.

HELLEYER, P. et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 6, p.466-480, dez. 2007.

LAMONT, L. A. Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p.1173-1186, nov. 2008.

LIEBE, T. et al. Factors influencing the cardiovascular response to subanesthetic ketamine: a randomized, placebo-controlled trial. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 11, p. 909-918, jun. 2017.

MALM, C. et al. Ovario-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina-III. estresse pela análise do cortisol plasmático. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 5, p. 584-590, 2005.

MARQUEZ, M. et al. Comparison of NK-1 receptor antagonist (Maropitant) to morphine as a pre-anaesthetic agent for canine ovariohysterectomy. **PloS one**, v. 10, n. 10, p. e0140734, out. 2015.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. **Classification of chronic pain:** descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms, 2ed. Seattle: IASP Press, 1994.

MUIR, W.W. Pain and stress: stress induced hyperalgesia and hyporalgesia. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain**

management. 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2015. Cap.3, p.42-60.

MUTHUKUMARASWAMY, S. D. et al. Evidence that subanesthetic doses of ketamine cause sustained disruptions of NMDA and AMPA-mediated frontoparietal connectivity in humans. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 33, p. 11694-11706, ago. 2015.

PERSSON, J. Ketamine in pain management. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 19, n. 6, p. 396-402, 2013.

POTTER, D. E.; CHOUDHURY, M. Ketamine: repurposing and redefining a multifaceted drug. **Drug discovery today**, v. 19, n. 12, p. 1848-1854, dez. 2014.

SEDLACEK, H. S. et al. Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 31, n. 6, p. 533-537, dez. 2008.

SILVA, J. A. da. **MÉTODOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DOR AGUDA EM CÃES.** 2013. 41 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.

SWALLOW, A. et al. The effect of maropitant on intraoperative isoflurane requirements and postoperative nausea and vomiting in dogs: a randomized clinical trial. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 4, p. 785-793, jul. 2017.

TEIXEIRA, M. J.; OKADA, M. Dor: Evolução histórica dos conceitos. In: NETO, O. A. et al. **Dor: Princípios e prática.** Porto Alegre: Artmed, 2009. Cap. 1, p. 27-56.

WAGNER, A. E. et al. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 1, p. 72-75, jul. 2002.

WAN, L. et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. **J Clin Psychiatry**, v. 76, n. 3, p. 247-252, mar. 2015.

WIESE, A. J. Assessing Pain: Pain Behaviors. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of veterinary pain management.** 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2015. Cap.5, p.67-97.