

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ

ALINE SILVA SENA

**EFEITO PREEMPTIVO DA AMANTADINA COMO ADJUVANTE NA
ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA EM CÃES**

ILHÉUS – BAHIA

2018

ALINE SILVA SENA

**EFEITO PREEMPTIVO DA AMANTADINA COMO ADJUVANTE NA
ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA EM CÃES**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Santa Cruz, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal

Área de concentração: Anestesiologia Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Mário Sérgio Lima de Lavor

ILHÉUS – BAHIA

2018

ALINE SILVA SENA

**EFEITO PREEMPTIVO DA AMANTADINA COMO ADJUVANTE NA
ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA EM CÃES**

Ilhéus – BA, 23 / 02 / 2018

BANCA EXAMINADORA

Mário Sérgio Lima de Lavor – DSc
UESC/DCAA
(Orientador)

Elisângela Barbosa da Silva – DSc
UESC/DCAA

Juliana Figueira da Silva – DSc
UFMG/IEP-Santa Casa de Belo Horizonte

ILHÉUS – BAHIA

2018

DEDICATÓRIA

A minha mãe Maria dos Reis de Jesus pela força, amor e cuidado que sempre teve comigo. Ao meu companheiro Aroldo Mendes pelas orações, compreensão e zelo por mim, meu porto seguro. As minhas irmãs, sobrinhas e sobrinho, pelo amor e momentos de união. As minhas amigas e amigos que me incentivaram a não desistir. Aos animais, em especial meu cachorrinho Fluck e meu gatinho Caio.

AGRADECIMENTOS

Ao mestre Jesus e aos amigos de luz que me guiou e iluminou-me, dando-me forças em todos os momentos de dificuldades e de choro, que foram muitos até a conclusão deste trabalho.

A minha mãe, que apesar de todos as dificuldades, me criou com sabedoria, ensinando-me a ser uma pessoa do bem e viver em paz, valorizando diariamente a família, e ajudando o próximo no que for possível.

Ao meu companheiro, Aroldo Mendes, por sempre me incentivar e me fazer acreditar que eu conseguiria vencer mais esta etapa, me fazendo compreender que tudo tem seu tempo, por me auxiliar, compreender e me amar.

As minhas irmãs e cunhada Eliane Mendes, pela amizade e apoio em todas as horas.

Ao meu orientador Professor Dr. Mário Sérgio L. Lavor, pela paciência principalmente com a minha indisciplina em relação aos prazos, pela orientação, atenção, conhecimentos transmitidos e pelas broncas construtivas, pois pensei em desistir.

Aos colegas Alex, Brenda, Jessica, Raquel, Janaina, Taisa e Priscila que me ajudaram durante o experimento, sempre disponíveis a colaborar, formando uma equipe.

A Professora Elisângela, que se dedicou em ajudar, realizando as cirurgias, sempre com dedicação e destreza.

As minhas amigas da pós-graduação: Gabriela, Marjane, Rebeca, Jessica, e o amigo William, pela ajuda e amizade ao longo dessa jornada.

A minha amiga Amanda Caroline, parceira de todas as horas, amiga irmã.

A minha amiga Márcia, por todas as risadas e por fazer dos momentos de trabalho uma diversão, pelos diálogos e generosidade, pessoa do coração grandioso e que levo a amizade além da UESC.

A todos os proprietários e animais que participaram do projeto.

A todas as colegas (Sil, Luana, Ingrid, Débora, Aslânia), funcionárias do Hospital Veterinário da UESC, pela descontração e companhia durante horário de almoço.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, pelos ensinamentos transmitidos.

A secretaria do colegiado, na figura do Eduardo, que sempre me atendeu com educação e atenção.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado.

Ao programa de pós-graduação em Ciência Animal.

A UESC pelo apoio financeiro para a pesquisa.

Aos membros da banca por colaborarem para o enriquecimento do trabalho.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para concretização deste trabalho.

Os meus sinceros AGRADECIMENTOS!

“Os homens perdem a saúde para juntar dinheiro, depois perdem o dinheiro para recuperar a saúde. E por pensarem ansiosamente no futuro, esquecem do presente de tal forma que acabam por não viver nem o presente nem o futuro. E vivem como se nunca fossem morrer... e morrem como se nunca tivessem vivido.”

Dalai Lama

EFEITO PREEMPTIVO DA AMANTADINA COMO ADJUVANTE NA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA DE OVARIOHISTERECTOMIA EM CÃES

RESUMO

A amantadina, antagonista não competitivo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), por apresentar propriedades inibitórias na modulação do estímulo nociceptivo visceral, acredita-se que apresente uma alternativa segura e eficaz para o controle da dor pós-operatória. Dessa forma, objetivou-se avaliar o efeito preemptivo da amantadina, como adjuvante na analgesia pós-operatória de ovariohisterectomia em cães. Foram utilizadas 20 cadelas sem raça definida, com idade entre 1,5 e 08 anos. Os animais receberam como medicação pré-anestésica meperidina (3 mg/kg/IM). Após 10 minutos, realizou-se indução anestésica com propofol (5mg/kg/IV) seguida de manutenção anestésica de isoflurano. Os animais foram distribuídos em dois grupos (n=10) aleatoriamente, e receberam os seguintes tratamentos: GC – protocolo anestésico padrão e cápsulas de placebo por via oral; GA – protocolo anestésico padrão, e amantadina (5mg/kg/VO) meia hora antes da MPA. Os momentos avaliados durante o transoperatório foram: M0 (antes da MPA); M1 (antes do início do procedimento cirúrgico); M2 (incisão da musculatura abdominal); M3 (após pinçamento do pedículo esquerdo); M4 (após pinçamento do pedículo direito); M5 (após ligadura no corpo do útero); M6 (sutura da musculatura abdominal) e M7 (no fim da cirurgia). No decorrer desses momentos houve monitorações de: FC, f, SatO₂, ETCO₂, ETIso, T° corporal por meio de termômetro esofágico, PAS, PAM e PAD. A avaliação de dor, por meio dos escores, foi realizada a cada hora, totalizando 06 horas, após extubação. Avaliou-se os graus de analgesia e sedação através de quatro escalas: Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica; Escala Composta de Glasgow Modificada; Escala de Taxa Numérica Dimensionamento, Escala Descritiva Simples. E para limiar mecânico nociceptivo, analgesímetro digital, modelo EFF 301(Insight, Brasil). Concluiu-se que a administração da amantadina no pré-operatório foi eficaz para analgesia pós-operatória melhorando o conforto do paciente e diminuindo o requerimento de resgates analgésicos.

Palavras-chave: receptor NMDA. Analgesia visceral. Ovariohisterectomia. Nocicepção. Dor aguda.

PREEMPTIVE EFFECT OF AMANTADINE AS ADJUVANT IN POSTOPERATIVE ANALGESIA OF OVARYHISTERECTOMY IN DOGS

ABSTRACT

Amantadine, a non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, for presenting inhibitory properties in the modulation of the visceral nociceptive stimulus, it is believed that it presents a safe and effective alternative for the control of postoperative pain. In this way, the objective was to evaluate the preemptive effect of amantadine as an adjunct to postoperative analgesia of ovariohysterectomy in dogs. Twenty non-breed bitches, aged between 1.5 and 8 years. The animals received meperidine as preanesthetic medication (3 mg / kg / IM). After 10 minutes, anesthesia was induced with propofol (5mg / kg / IV) followed by anesthetic maintenance of isoflurane. The animals were randomly divided into two groups (n = 10) and received the following treatments: GC - standard anesthetic protocol and oral placebo capsules; GA - standard anesthetic protocol, and amantadine (5mg / kg / VO) half an hour before MPA. The moments evaluated during the intraoperative period were: M0 (before MPA); M1 (before the beginning of the surgical procedure); M2 (incision of the abdominal musculature); M3 (after clamping of the left pedicle); M4 (after clamping of the right pedicle); M5 (after ligature in the body of the uterus); M6 (abdominal muscle suture) and M7 (at the end of surgery). In the course of these moments there were monitoring of: FC, f, SatO₂, ETCO₂, ETIso, body T ° by means of esophageal thermometer, SBP, MAP and PAD. The pain evaluation, using the scores, was performed every hour, totaling 06 hours, after extubation. The degrees of analgesia and sedation were evaluated through four scales: Analogical Visual Scale and Dynamic Scale; Composite Glasgow Modified Scale; Numerical Rate Scale Sizing, Simple Descriptive Scale. And for nociceptive mechanical threshold, digital analgesimeter, model EFF 301 (Insight, Brazil). It was concluded that pre-operative amantadine administration was effective for postoperative analgesia, improving patient comfort and reducing the need for analgesic rescues.

Keywords: NMDA receptor. Visceral analgesia. Ovariohysterectomy. Nociception. Acute pain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Varição dos valores médios da temperatura retal (°C) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	42
Figura 2 –	Varição dos valores médios da frequência cardíaca (bat/min) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	43
Figura 3 –	Varição dos valores médios da pressão arterial sistólica (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	44
Figura 4 –	Varição dos valores médios da pressão arterial média (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	45
Figura 5 –	Varição dos valores médios da pressão arterial diastólica (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	46
Figura 6 –	Varição dos valores médios da frequência respiratória (mov/min) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	47
Figura 7 –	Varição dos valores médios da saturação da oxihemoglobina (%) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	49
Figura 8 –	Varição dos valores médios da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia...	50
Figura 9 –	Varição dos valores médios da concentração de isoflurano no final da expiração (%) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	51
Figura 10 –	Varição dos valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) de dor, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	54
Figura 11 –	Varição dos valores de medianas (Md) da Escala Composta de Glasgow Modificada (ECGM), dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	56
Figura 12 –	Varição de medianas (Md) do limiar mecânico primário, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados	57

	em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	
Figura 13 –	Varição de medianas (Md) do limiar mecânico secundário, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	58
Figura 14 –	Total de resgates dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	59
Figura 15 –	Varição dos valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da avaliação da ferida cirúrgica do 1º ao 10º dia, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	62
Figura 16 –	Varição de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da avaliação da ferida cirúrgica e cicatrização no 10º dia, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	62
Figura 17 –	Varição de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala Descritiva Simples (EDS) da cicatrização no 10º dia, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dose do propofol, tempo de cirurgia e extubação, e intercorrências anestésicas de cadelas pré – medicadas com amantadina (GA) ou placebo (GC), submetidas à ovariectomia.....	41
Tabela 2 –	Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da temperatura retal (°C) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	42
Tabela 3 –	Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da frequência cardíaca (bat/min) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	43
Tabela 4 –	Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da pressão arterial sistólica (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	44
Tabela 5 –	Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da pressão arterial média (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	45
Tabela 6 –	Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da pressão arterial diastólica (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	46
Tabela 7 –	Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da frequência respiratória (mov/min) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	48
Tabela 8 –	Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da SatO ₂ (%) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	49
Tabela 9 –	Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da ETCO ₂ (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	51
Tabela 10 –	Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da ETiso (%) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	52
Tabela 11 –	Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da	53

	Escala Descritiva Simples (EDS) de sedação, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	
Tabela 12 –	Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) de dor, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	54
Tabela 13 –	Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) de sedação, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	55
Tabela 14 –	Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala de Taxa Numérica Dimensionamento (TND), dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia	56
Tabela 15 –	Valores de medianas (Md) da Escala Composta de Glasgow Modificada (ECGM), dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	57
Tabela 16 –	Valores de medianas (Md) do limiar mecânico primário, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia	59
Tabela 17 –	Valores de medianas (Md) do limiar mecânico secundário, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia.....	60
Tabela 18 –	Número de resgates de animais e % quando realizada a avaliação em cada hora através da Escala Composta Modificada de Glasgow (ECMG).....	61
Tabela 19 –	Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da avaliação da ferida cirúrgica do 1º ao 10º dia, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia..	62

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	17
2.1 GERAL.....	17
2.2 ESPECÍFICOS	17
3. REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOR.....	18
3.1.1 DOR VISCERAL	26
3.1.2 RECEPTORES NMDA.....	27
3.2 TRATAMENTOS DA DOR	28
3.2.1 AMANTADINA	31
4. MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1 Animais	33
4.2 Grupos experimentais	34
4.3 Delineamento experimental	35
4.3.1 Procedimento cirúrgico	35
4.3.2 Avaliação transoperatória	36
4.3.3 Avaliação de dor e sedação.....	36
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
6. CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS.....	63

1. INTRODUÇÃO

Todos os procedimentos cirúrgicos que envolvem lesões nos tecidos provocam algum grau de dor. O controle adequado da dor pré-operatória é essencial para o bem-estar dos animais, e é crucial para reduzir as complicações, além de melhorar a qualidade de recuperação do paciente (BASSO et al., 2014).

O procedimento cirúrgico de ovariectomia é comumente empregado na rotina da clínica médica e cirúrgica de pequenos animais, sendo um auxílio de modelo experimental para estudos. É um tipo de cirurgia que causa dor aguda, moderada e acentuada no pós-operatório em cães (SHIH et al., 2008).

A sensibilização central é causada pela ativação de receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), que podem contribuir para a dor pós-operatória (GOTTSCHALK, 2001). O neurotransmissor glutamato se liga ao receptor do tipo NMDA, localizado no corno dorsal da medula espinal, após a liberação pré-sináptica de fibras nervosas aferentes. Se essa ligação for suprimida ou inibida, a dor induzida cirurgicamente pode ser reduzida (GALVAN et al., 2006)

Devido à necessidade de constatação e intervenção terapêutica da dor, muitos métodos estão sendo estudados e avaliados, para melhorar nosso conhecimento e desenvolvermos novas estratégias para monitorar a dor pós-operatória (BASSO et al., 2014).

A analgesia preemptiva ou preventiva é uma delas, em que se administra terapias farmacológicas, antes que os nociceptores associados ao procedimento de dor sejam estimulados (SARITAS et al., 2015). Desta forma, a prevenção da dor antes que o estímulo nocivo aconteça, facilita a recuperação anestésica, e os efeitos indesejáveis do pós-cirúrgico como perda de apetite, auto-trauma, e respostas fisiológicas inadaptadas (BONNET; MARRET, 2005).

Diversos são os fármacos utilizados para o controle terapêutico da dor, cuja alternativa baseia-se no tipo do quadro doloroso a ser coibido. Dentre eles, os anestésicos locais, os analgésicos opióides, agonistas alfa-2 adrenérgicos, antiinflamatórios não esteroidais, antidepressivos, antagonistas de receptores NMDA, relaxantes musculares (ANDRADE; CASSU, 2008).

A amantadina tem sido usada por mais de 20 anos no tratamento da doença de Parkinson e como um medicamento antiviral. Snijdelaar et al. (2004) demonstraram num estudo, a capacidade da amantadina em bloquear receptores do tipo NMDA.

Nesse panorama, a hipótese do presente trabalho, é de que a amantadina por exercer antagonismo não competitivo dos receptores NMDA, e por apresentar propriedades inibitórias na transdução do estímulo nociceptivo, influenciando diretamente a modulação na medula espinal, apresente ação antinociceptiva nos processos de dor aguda pós-operatória de origem visceral, e uma terapia favorável para o controle da dor perioperatória.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o potencial da administração pré-operatória da amantadina no controle da dor pós-operatória de cadelas submetidas à ovariectomia (OSH).

2.2 ESPECÍFICOS

Avaliar as variáveis clínicas e cardiovasculares de cadelas pré-medizadas com amantadina no período transcirúrgico de ovariectomia;

Avaliar as variáveis clínicas e respiratórias de cadelas pré-medizadas com amantadina no período transcirúrgico de ovariectomia;

Avaliar a qualidade do protocolo anestésico e o requerimento de isoflurano durante o período transcirúrgico;

Correlacionar os parâmetros fisiológicos com o limiar nociceptivo, e escalas multidimensionais de avaliação de dor.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOR

A dor é descrita como uma experiência sensorial e emocional desagradável, que começa com um estímulo periférico, passa por um processo fisiológico, resultando na sensação de dor (percepção), sendo reconhecida como um sinal comum de possíveis danos teciduais (DINAKAR; STILLMAN, 2016). A resposta comportamental do indivíduo a um evento doloroso é modificada de acordo com o que é apropriado ou possível em qualquer situação particular, sendo uma experiência altamente subjetiva (TRACEY; MANTYH, 2007), conforme definido desde 1986, pela Associação Internacional para o estudo da dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada à lesão tissular real ou potencial (MERSKEY e BOGDUK, 1994; VIÑUELA-FERNANDEZ et al., 2007).

A percepção da dor caracteriza-se por um sinal de alerta, cuja atividade é proteger o organismo, induzindo comportamentos distintos, objetivando reduzir ou evitar os estímulos que estejam gerando-a, com o intuito final de encerrar ou limitar os danos consequentes (LE BARS et al., 2001). Morone e Weiner (2013) retratam a dor como quinto sinal vital, sendo imprescindível avaliar e intervir simultaneamente com aferição de outros sinais vitais, visto que a percepção de dor é necessária para a sobrevivência.

A nocicepção é o processo neural que envolve a transdução e transmissão de um estímulo nocivo para o cérebro através de uma via de dor, resultando numa complexa interação entre sistemas de sinalização, modulação de centros superiores e a percepção única do indivíduo (MUIR III e GAYNOR, 2009). As vias ascendentes e descendentes da dor permitem a modulação da entrada nociceptiva em múltiplos níveis, do sistema nervoso periférico ao sistema nervoso central (SNC). A experiência da dor é o produto final do processamento de informações (BRIDGESTOCK e RAE, 2013).

A assimilação da dor ocorre quando há um estímulo intenso de nociceptores o suficiente para ativar fibras A δ , resultando numa experiência subjetiva de dor aguda. À medida que a força do estímulo aumenta, as fibras C são recrutadas, e o indivíduo experimenta uma dor intensa e ardente que

continua mesmo após a cessação do estímulo. Esses tipos de experiências ocorrem durante as duas fases da percepção da dor após uma lesão aguda. A primeira fase, que não é particularmente intensa, vem imediatamente após o estímulo doloroso e é conhecida como dor rápida. A segunda fase, conhecida como dor lenta, é mais desagradável, menos localizada e persiste por um tempo maior (GARLAND, 2012).

Após a ocorrência de um estímulo nocivo, desencadeia-se uma série de eventos elétricos e químicos, dependentes entre si, para que as informações sensoriais e motoras sejam transmitidas. Inicialmente, se dá pelo potencial de ação sofrido a partir da intensidade do estímulo doloroso (mecânicos, químicos, térmicos ou elétricos) que são reconhecidos e transduzidos (transdução) em sinais eletrofisiológicos que são conduzidos (transmissão) ao corno dorsal da medula espinal, onde eles são modificados (modulados) e retransmitidos (projeção) ao tronco cerebral e ao córtex (percepção) para o processamento final e sensibilização (MUIR III e GAYNOR, 2009).

Transdução

Nociceptores são neurônios sensoriais periféricos fisiologicamente especializados que respondem a estímulos nocivos. Estas são terminações nervosas periféricas que podem ser encapsuladas ou não (livres) encontradas na maioria dos tecidos do corpo, incluindo pele, tecido somático profundo (por exemplo, músculos e articulações) e as vísceras (BRIDGESTOCK e RAE, 2013).

O primeiro passo no processamento da dor é a conversão de um estímulo periférico nas fibras sensoriais nociceptivas num potencial de ação (BISHOP e LANDAU, 1958; TEIXEIRA, 2001; MUIR III e GAYNOR, 2009). Se um estímulo é de intensidade suficiente para alcançar o limite para um potencial de ação, a partir de um receptor sensorial periférico, é considerado o seu limiar. Isso se propaga ao longo da fibra aferente primária para o sistema nervoso central (MUIR III e GAYNOR, 2009). Este processo começa quando os nociceptores são ativados por um estímulo nocivo, fazendo com que o canal íon (sódio, potássio, cálcio) nos nociceptores se abra, criando impulsos elétricos que viajam através de axônios que são transmitidos para a medula espinal, tronco encefálico, tálamo e córtex (ELLISON, 2017)

As fibras somatossensoriais periféricas são divididas em três grupos. O primeiro deles são as fibras A- α , A- β e A- γ , que são fibras mielinizadas de condução rápida, estão envolvidas com a propriocepção, responsáveis pela transdução de informações sensoriais inócuas. O segundo grupo são as fibras A- δ que são de menor diâmetro, finamente mielinizadas, e lentamente condutoras, algumas estão envolvidas com a sensação de dor aguda (primeira dor). Compõem-se de mecanorreceptores e mecanotérmicos receptores de baixo limiar e alto limiar, estes por sua vez, respondem apenas a estimulação mecânica intensa, e ao calor em temperaturas nocivas (MUIR e GAYNOR, 2009; DINAKAR e STILLMAN, 2016).

E o terceiro grupo é a fibra C, não-mielinizadas, de condução muito lenta, ocorrendo após o insulto inicial (segunda dor), de alto limiar, das quais a maioria está envolvida na percepção da dor. São encontradas em enorme quantidade na pele, musculatura esquelética e nas articulações. Elas são polimodais e respondem a estímulos nocivos, mecânicos, térmicos e químicos. Existem vários subtipos de receptores, o calor é muitas vezes mediado por TRPV1-3 e TREK1, a pressão mecânica é mediada pelo MDEL7 e TREK1, e o estímulo ácido ou químico é mediado pelo ASIC (PERL, 2007; DINAKAR e STILLMAN, 2016).

Transmissão

A transmissão define a comunicação de um sinal eletrofisiológico sob a forma de potenciais de ação, iniciados através da abertura de canais iônicos do nociceptor, dos axônios para múltiplos caminhos ascendentes, da periferia ao Sistema Nervoso Central (SNC), através do corno dorsal da medula espinal. (HUDSPITH, 2016).

O corno dorsal da medula espinal é o local onde as fibras aferentes primárias fazem sinapse com neurônios de segunda ordem. É também onde ocorrem interações entre interneurônios excitatórios e inibitórios e onde os tratos inibitórios descendentes de centros superiores exercem seu efeito (SCHAIBLE, 2007).

O sinal elétrico abre canais de cálcio com tensão no terminal pré-sináptico, para que o cálcio entre e permita que o glutamato seja liberado no espaço sináptico (BRADESI, 2010). O glutamato liga-se aos receptores de N-

metil-D-aspartato (NMDA) nos neurônios de segunda ordem que produzem despolarização. Estes neurônios atravessam a medula espinal e ascendem ao tálamo, onde ocorre sinapse com neurônios de terceira ordem, que se conectam ao sistema límbico e ao córtex cerebral (ARONOFF, 2016)

Os corpos celulares neuronais sensoriais estão localizados nos gânglios da raiz dorsal, um processo se estende para o nervo periférico e o outro se estende de forma centralizada, transmitindo informações através da raiz dorsal para a medula espinal. Cada gânglio da raiz dorsal contém milhares de corpos celulares neuronais sensoriais únicos, que são capazes de codificar e, em seguida, transmitir informações específicas coletadas a partir de estímulos externos (DEVOR, 1999; BOURNE et al., 2014).

Segundo Lamont et al. (2000), é no corno dorsal que ocorre a integração inicial e a modulação da entrada nociceptiva. Os axônios aferentes primários podem formar conexões diretas ou indiretas com interneurônios (divididos em subtipos excitatórios e inibitórios, participam do processamento local), com neurônios proprioespinal (se estendem por múltiplos segmentos da coluna vertebral, envolvidos na atividade do reflexo segmentar e interações entre os estímulos), e com neurônios de projeção (participam da transmissão rostral, estendendo axônios além da medula espinal para se encerrar em centros supraespinais, como o mesencéfalo e o córtex).

O corno dorsal é dividido em lâminas, chamadas de Rexed. A lamina II, conhecida como substância gelatinosa, se estende desde o núcleo trigeminal até a extremidade caudal da medula espinal. As fibras C terminam na lâmina II e A δ terminam nas lâminas I e V. As fibras A β terminam nas lâminas III-V. Eles também sinalizam diretamente com terminais de fibras C não mielinizadas na lâmina II, sendo a lamina II e V áreas importantes para a modulação e localização da dor (STEEDS, 2016).

Steeds (2016) relata que existem três tipos de neurônios de segunda ordem no corno dorsal, os Nociceptivo específico (responde seletivamente aos estímulos nocivos de alto limiar, encontrado nas lâminas II e III), os de ampla faixa dinâmica (respondem a uma série de estímulos sensoriais, encontrado nas lâminas V e VI, e os de baixo limiar (responde unicamente a estímulos inócuos).

Existem várias enzimas e neurotransmissores que são essenciais para que ocorra a transmissão dos sinais nervosos, que são produzidas pelos corpos celulares do gânglio da raiz dorsal, as mais predominantes são a substância P (SP), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), a colecistocinina, somatostatina, peptídeo intestinal vasoativo, bombesina, galanina, dinorfina, endorfina, encefalina e fator liberador de corticotrofina (NAGY et al., 1993; MUIR III e GAYNOR, 2009).

Modulação

O próximo passo no processamento de sinais de dor ocorre na medula espinal, onde os impulsos nervosos periféricos sensoriais são modulados. É dividida em substância branca e cinzenta, esta última formada por um padrão de laminação, em que cada lâmina (10 lâminas) é composta por um padrão celular e citoarquitetura diferente (DINAKAR e STILLMAN, 2016).

A maioria das fibras sensoriais projeta-se do gânglio da raiz dorsal, através da raiz dorsal e da zona de entrada da raiz dorsal. As raízes ventrais também recebem projeções de fibras não mielinizadas provenientes de células do gânglio da raiz dorsal, que estão envolvidas na sensação (incluindo a nocicepção) (APPLEBAUM et al., 1976; BOURNE et al., 2014).

Na zona de entrada da raiz dorsal, grande parte dos axônios mielinizados projeta lateralmente, as fibras de Lissauer (TRAUB e MENDELL, 1988) então se estendem verticalmente neste trato para vários segmentos da coluna vertebral antes de realizar sinapses. Os neurônios de segunda ordem cruzam para o lado oposto, na raiz ventral do canal central da medula espinal (BOURNE et al., 2014).

O corpo celular localizado no gânglio da raiz dorsal faz junção com um nervo craniano ou espinal e entra no tronco encefálico ou na medula espinal, fazendo-se sinapse com um neurônio somatossensorial secundário (DINAKAR, 2016). A informação das fibras nociceptivas ativadas é retransmitida para a medula espinal, os axônios que chegam nas lâminas de Rexed I e II, liberam agentes neuroquímicos como glutamato, peptídeo vasoativo, somatostatina, CGRP e SP. Isso, por sua vez, ativa neurônios nociceptivos liberando glutamato, o que ativa ainda mais os neurônios, tornando os receptores N-

metil-d-aspartato (NMDA) mais sensíveis ao glutamato, num processo chamado sensibilização central (ALMEIDA et al., 2004).

As células da lâmina I de Rexed respondem principalmente a estímulos nocivos e térmicos, é a lâmina mais superficial, e esses axônios se juntam ao trato de espinotalâmico contralateral, recebe grande parte dos estímulos a partir de fibras A- δ e C. A lâmina II corresponde à substância gelatinosa e responde a estímulos nocivos. Os axônios nesta camada recebem informações de células de gânglios de raízes sensoriais dorsais e fibras de fasciculus dorsolaterais descendentes (BABOS et al., 2013; KHALID e TUBBS, 2017).

Em seguida, enviam axônios para as lâminas III e IV de Rexed (esse trato é chamado fasciculus proprius). Lamina II tem altas concentrações de substância P e receptores de opiáceos e é importante na modulação da entrada sensorial. Portanto, essa camada ajuda a determinar qual padrão de sensações seria interpretado como doloroso (BABOS et al., 2013; KHALID e TUBBS, 2017).

Lâminas V e VI estão principalmente envolvidas na propriocepção. Os neurônios da lâmina V recebem informações de A- β , A- δ , e C com informação nociceptiva de órgãos viscerais. Muitas células desta camada projetam para o tronco encefálico e o tálamo através dos tratos contralaterais e ipsilaterais espinotalâmicos. Lamina VII atua como dispositivos elétricos entre o fuso muscular para o mesencéfalo e o cerebelo e pode ser considerada uma zona intermediária. Além disso, todos os neurônios motores viscerais estão localizados na lâmina VII e inervam neurônios nos gânglios autonômicos (BABOS et al., 2013; DINAKAR e STILLMAN, 2016; KHALID e TUBBS, 2017).

Lâminas VIII-IX compreende o corno ventral da medula espinal e contém neurônios motores α , β e γ cujos axônios inervam principalmente músculos estriados ou esqueléticos. Lamina X envolve o canal central e recebe informações semelhantes àsquelas recebidas pelas lâminas I e II. (MUYR III e GAYNOR, 2009; BABOS et al., 2013; KHALID e TUBBS, 2017).

Projeção

Após as interações com os neurônios de projeção no corno dorsal da medula espinal, os axônios dos neurônios de segunda ordem tornam-se parte da constituição do fascículo posterior, formando feixes aferentes que

transmitem os impulsos nociceptivos às estruturas do tronco encefálico e do diencéfalo, incluindo o tálamo, a substância cinzenta periaquedutal, formação reticular da medula, complexo amígdaloide, núcleo septal e hipotálamo, dentre outros (MILLAN, 1999; ALMEIDA et al., 2004).

Os feixes ascendentes formam diferentes tratos nervosos no processamento nociceptivo, os quais atravessam a região medial do tronco encefálico, as vias de maior relevância são formadas pelos tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, e espino-hipotalâmico (MILLAN, 1999; ALMEIDA et al., 2004; MUIR III e GAYNOR, 2009).

Trato espinotalâmico serve como canal principal da transmissão de dor dos nervos periféricos ao córtex. Recebe projeções da lâmina contralateral I e IV a VII, retransmite os componentes motivacionais e afetivos dos estímulos nocivos, possuindo amplos campos receptivos, os quais terminam no tálamo (ZHANG et al., 2000; LENZ et al., 2004; AZIZ e AHMAD, 2006; MUIR III e GAYNOR, 2009).

Trato espinoreticular, se origina principalmente nas lâminas V, VII e VIII, e também nas lâminas I e X, com respostas proporcionais às características nocivas do estímulo, geralmente terminam na porção medular ventral da formação reticular e tálamo, possuem grande campo receptivo, funcionando para ativar mecanismos homeostáticos em centros autônomos do tronco encefálico (BROUCKER et al., 1990; ZHANG et al., 2002; MUIR III e GAYNOR, 2009).

Trato espinomesencefálico, deriva nas lâminas I e V, se projetam em áreas da substância cinza periaquedutal, sistema límbico e hipotálamo, atingem a substância cinzenta periaquedutal na porção mais dorsal apresentando característica excitatória na transmissão nociceptiva aferente (DJOUHRI et al., 1997; ALMEIDA et al., 2004; MUIR III e GAYNOR, 2009).

Trato espino-hipotalâmico é originária das lâminas I, V, X, os neurônios respondem a estimulação nociva e inócua proveniente de músculos, tendões, articulações, pele e vísceras. Projetam informações ao hipotálamo e ao prosencéfalo ventral, e suas projeções podem contribuir para as respostas neuroendócrinas autonômicas, motivacionais-afetivas e alertas, da origem somática e visceral da experiência dolorosa (ZHANG et al., 2002; ALMEIDA et al., 2004; MUIR III e GAYNOR, 2009).

Percepção

Várias áreas distintas no cérebro são responsáveis por integrar, processar e reconhecer as informações sensoriais, comunicando-se via interneurônios produzindo respostas adaptadas e relacionadas a muitas funções (MUIR III e GAYNOR, 2009). A transmissão do estímulo termina no sistema reticular, límbico e córtex cerebral, onde ocorre a percepção, que acontece quase simultaneamente. A interpretação da dor pode ser influenciada por muitos fatores, incluindo, a genética, sexo, experiências de dor passadas e nível de saúde e idade (TORREMOCHA et. al., 2017).

Existem três sistemas que interagem para produzir a percepção da dor: o sistema sensorio-discriminativo (mediado pelo córtex somatossensorial, responsável pela identificação da presença, caráter, localização e intensidade da dor), o sistema afetivo-motivacional (determina os comportamentos de prevenção condicionados de um indivíduo e as respostas emocionais à dor, e é mediada através da formação reticular, sistema límbico e tronco encefálico), e o sistema cognitivo-avaliador (determina comportamento do indivíduo em relação à experiência da dor, mediada através do córtex cerebral) (LOME, 2005).

O tálamo é a área chave para a retransmissão de informações ao córtex somatossensorial. Os axônios que percorrem nos tratos espinotalâmicos laterais e mediais terminam em seus respectivos núcleos lateral e medial e, a partir daí, projeta as informações para áreas corticais, como o sistema límbico (amígdala, hipotálamo, hipocampo, *locus ceruleus*). Estas áreas desempenham vários papéis na percepção da dor e também interagem com outras áreas do cérebro, por exemplo, o cerebelo e os gânglios basais (que são áreas tradicionalmente conhecidas como associadas à função motora em vez de dor) (LENZ et al., 2000; MUIR III e GAYNOR, 2009).

3.1.1 DOR VISCERAL

A dor visceral é a dor que resulta da ativação de nociceptores dos órgãos viscerais torácicos, pélvicos ou abdominais, geralmente vem da distensão, inflamação ou isquemia. A maioria dos órgãos viscerais torácicos e abdominais, exceto o pâncreas, é inervada pelo sistema nervoso parassimpático e simpático. Nos órgãos viscerais, a informação nociva é propagada pelas fibras A- δ e C, os estímulos elétricos de baixa intensidade provocam sensações vagas e náuseas, enquanto os estímulos elétricos de alta intensidade causam dor (KANSAL e HUGHES, 2016).

O vago é o principal nervo parassimpático para as vísceras torácica e abdominal superior, enquanto que as fibras simpáticas provêm do tronco simpático toraco-lombar (T1 a L2 ou podem se estender até L3). A parte inferior do abdômen e a pélvis são fornecidas principalmente por fibras simpáticas e fibras parassimpáticas sacrais (SENGUPTA, 2009).

A sintetização da maioria das fibras simpáticas no tronco simpático e nas fibras mielinizadas pós-ganglionares passa através dos nervos esplênicos para os gânglios (celíacos, mesentéricos superiores e mesentéricos inferiores) e para os órgãos adiante. As fibras, que não se sintetizam na cadeia simpática, fazem sinapse no gânglio perto dos órgãos. As fibras parassimpáticas percorrem primeiro através do nervo vago para depois fazerem sinapse no gânglio perto dos órgãos. Algumas fibras parassimpáticas caminham com as fibras simpáticas (SENGUPTA, 2009; GIAMBERARDINO, 2010; KANSAL e HUGHES, 2016).

As fibras aferentes viscerais gerais conduzem impulsos sensoriais das vísceras, glândulas e vasos sanguíneos para o sistema nervoso central. São células pseudo-unipolares com processos axonais centrais e periféricos, geralmente acompanham as fibras eferentes simpáticas e passam dos receptores no órgão final para o gânglio respectivo. A partir daí eles percorrem através dos nervos esplênicos para o tronco simpático sem sinapsar nos gânglios, passam para o ramo ventral, e fazem sinapse com os nervos espinhais na lâmina V (DAVIS, 2012)

O caminho das fibras aferentes diverge das fibras simpáticas eferentes, à medida que os eferentes vêm através da raiz ventral da coluna vertebral, os aferentes seguem da raiz dorsal no gânglio onde o corpo celular dos aferentes

viscerais está localizado. Eles convergem com as fibras nervosas aferentes somáticas no corno dorsal da medula espinal (dor referida) (DAVIS, 2012; KANSAL e HUGHES, 2016).

A verdadeira dor visceral, geralmente é difusa, mal localizada e dolorida. Tem uma evolução temporal e pode ser difícil de identificar nos estágios iniciais. Pode ser associada a fenômenos autonômicos, como náuseas, vômitos, alterações na pressão arterial e frequência cardíaca, distúrbios e alterações na temperatura corporal. Não há correlação direta entre a intensidade da dor e a extensão da lesão (DAVIS, 2012)

Dor referencial e hiperalgesia é devido à convergência de inervação do órgão visceral, e áreas somáticas nos mesmos neurônios sensoriais da coluna vertebral. Esta dor tipicamente apresenta-se como dor somática profunda, mais nítida e melhor localizada. Pode ser associada à hiperalgesia, ou seja, aumento da sensibilidade aos estímulos dolorosos, que normalmente é confinado aos músculos, mas pode prolongar-se superficialmente ao tecido subcutâneo e à pele. Pode persistir mesmo após os estímulos primários terem cessado (DAVIS, 2012).

3.1.2 RECEPTORES NMDA

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro e medula espinal, exerce seus efeitos pós-sinápticos através de um conjunto diverso de receptores de membrana, ionotrópicos e metabotrópicos. Os receptores ionotrópicos reagem diretamente aos canais iônicos e são divididos em três subclasses: AMPA (ácido a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasolepropiónico), kainato e NMDA (*N*-metil-d-aspartato). Destes, os receptores NMDA (NMDARs) têm papel importante na transmissão sináptica excitadora, plasticidade e neurodegeneração no sistema nervoso central (SNC) (PETRENKO et al., 2003).

Os NMDARs controlam o canal de cations que é altamente permeável aos íons monovalentes e ao cálcio, a ligação simultânea de glutamato e glicina é necessária para a ativação eficiente dos NMDARs, e seus canais são bloqueados por magnésio extracelular e aberto apenas em despolarização

simultânea e ligação agonista. São compostos por subunidades NR1, NR2 (A, B, C e D) e NR3 (A e B) (PETRENKO et al., 2003).

A dor associada ao tecido periférico ou lesão do nervo, envolve a ativação dos NMDARs, sendo que os antagonistas dos mesmos aliviam efetivamente o comportamento relacionado à dor em modelos experimentais (HEWITT, 2000). Lawand et al. (1997), relataram num estudo, onde houve aplicações de injeções locais de glutamato em ratos resultando em comportamentos nociceptivos, que podem ser atenuados pela administração periférica de antagonistas de NMDARs.

A dor aguda é sinalizada pela liberação de glutamato dos terminais centrais dos nociceptores, gerando correntes pós-sinápticas excitatórias em neurônios do corno dorsal de segunda ordem. Isso ocorre principalmente através da ativação de sub-tipos de AMPA e kainato pós-sinápticos e de receptores ionotrópicos de glutamato. A soma de correntes pós-sinápticas excitatórias sub-limiar no neurônio pós-sináptico, acabará resultando em potencial de ação de disparo e transmissão da mensagem de dor para neurônios de ordem superior. Sob estas condições, o subtipo NMDA do canal de glutamato é silencioso, mas no cenário da lesão, a liberação aumentada de neurotransmissores de nociceptores irá despolarizar suficientemente os neurônios pós-sinápticos para ativar os receptores NMDA quiescentes (BASBAUM et al., 2009).

3.2 TRATAMENTOS DA DOR

A maioria das síndromes clínicas de dor são complexas e muitas vezes envolvem mais do que um tipo de dor. Pode ser difícil prever os mecanismos que medeiam a dor associada a múltiplos movimentos teciduais e neurais num determinado animal (LAMONT et al., 2000). O objetivo clínico deve ser minimizar a dor patológica debilitante, mantendo os aspectos protetores e adaptativos associados à dor fisiológica. Desta forma, várias estratégias podem ser empregadas para maximizar o sucesso das intervenções terapêuticas (WOOLF e CHONG, 1993).

Um das dessas estratégias é a analgesia preemptiva, inicia-se o tratamento farmacológico antes do insulto acontecer, inibindo assim, os

processos de sensibilização periféricos e centrais (WOOLF e CHONG, 1993; (LUNA, 2006). Outra estratégia essencial envolve a combinação de fármacos e técnicas analgésicas a fim de obter-se efeitos analgésicos aditivos ou sinérgicos benéficos (analgesia multimodal). Com esta abordagem, geralmente podem ser utilizadas doses mais baixas, reduzindo assim os possíveis efeitos colaterais indesejáveis (GLEED e LUDDERS, 2006).

Os procedimentos cirúrgicos estão sempre associados à dor, a qual é precursora de várias alterações fisiopatológicas indesejáveis e deletérias para o organismo, interferindo assim na recuperação clínica pós-operatória do paciente (TRANQUILLI et al, 2014). Os estímulos nociceptivos desencadeiam alterações no sistema hormonal dos animais, induzindo a um aumento do tônus simpático e secreção das catecolaminas, causando dessa forma, elevação da frequência cardíaca, vasoconstrição, aumento da pressão arterial, consumo de oxigênio pelo miocárdio e arritmias (KLEIN, 2004).

A dor normalmente é proporcional ao estímulo, seja esse induzido pela incisão, tipo ou duração da cirurgia. Quando ocorre a sensibilização periférica, esse estado doloroso progride para a fase inflamatória, sendo necessário prevenir, tratar e aliviar (Gurney, 2012). Caso não aconteça a intervenção farmacológica, um estímulo nociceptivo conduzirá uma resposta para o córtex progredindo o estado de dor aguda para dor crônica (MACINTYRE e WALKER, 2010).

Estudos demonstraram que os benefícios de aliviar a dor, proporcionam uma redução da resposta ao estresse e recuperação anestésica, diminuição de substâncias neuroendócrinas como adrenalina, aumento do aporte de oxigênio aos tecidos, maior mobilidade e retorno das funções orgânicas como o cortisol (LASCELLES, 2010).

Independentemente de o procedimento cirúrgico ser cruento ou não, por mais simples que ele seja, requer uma analgesia eficiente e com a aplicação de um protocolo adequado (TRANQUILLI et al, 2014). Portanto, é inevitável uma abordagem terapêutica preventiva eficaz, através de analgesia que consiste na utilização da administração de fármacos analgésicos de ação prolongada, promovendo uma analgesia no pré, trans e pós-operatório (MACINTYRE et al., 2010).

A ovariectomia (OSH) é uma das intervenções cirúrgicas mais frequentemente praticadas na medicina veterinária (FOX et al., 2000), sendo um auxílio de modelo experimental para estudos. Durante uma cirurgia de OSH, há a liberação de um grande estímulo doloroso, sendo atribuído a exposição tecidual e manipulação visceral. É considerada uma intervenção de intensidade de dor de nível médio (BASSO et al., 2014).

Nesse contexto, os medicamentos que podem bloquear a hiperexcitabilidade sensorial incluem anticonvulsivantes, antidepressivos e analgésicos. Eles exercem seus efeitos nos canais de cálcio, canais de sódio, mecanismos de absorção de monoamina e receptores de membrana acoplados à proteína G (DINAKAR e STILLMAN, 2016). Diferentes tipos de dor podem responder melhor a agentes específicos. Por exemplo, a dor neuropática pode responder melhor aos antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina ou anticonvulsivantes. A osteoartrite pode responder melhor aos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) ou tramadol (PASCOE, 2000; TRANQUILLI et al, 2014).

Quando o tecido é danificado, os nociceptores periféricos são ativados essencialmente de forma contínua. Eles produzem produtos químicos dentro e ao redor da área danificada que leva à liberação de citocinas, prostanoídes e fatores de crescimento. Os prostanoídes são alvo de AINEs e medicamentos que visam tratar o componente inflamatório da dor. Além disso, o disparo anormal dos canais de sódio resulta em dor (relacionada ao dano tecidual local e reações inflamatórias). Os bloqueadores dos canais de sódio, como lidocaína são usados para bloquear esse aspecto da nocicepção. O trauma nervoso faz com que o número aumentado de canais de cálcio seja expresso, o que leva à liberação de mais neurotransmissores, como glutamato e substância P (GILRON et al., 2013; GARLAND et al., 2013)

Na medula espinal, a liberação de peptídeos e glutamato provoca a ativação de múltiplos receptores, mas principalmente o receptor NMDA. Isso libera glutamato e, portanto, pode gerar hipersensibilidade da coluna vertebral. Os medicamentos que bloqueiam a excitabilidade são os mais efetivos. Dentre eles, a cetamina trabalha para modular a excitação dirigida pelo receptor NMDA, e a amantadina, diferentemente da cetamina, não possui

efeitos psicotrópicos, sendo preconizada para o tratamento da dor, pelo seu efeito de antagonismo dos NMDARs, o seu uso deve ser associado a outros fármacos, aumentando o potencial analgésico, a exemplo dos opióides (GILRON et al., 2013; GARLAND et al., 2013).

As intervenções não-farmacológicas, como a terapia comportamental cognitiva, as técnicas de atenção plena, a acupuntura, o laser e o ultrassom fisioterápico, também têm capacidades de mitigar a dor (ALLWEILLER, 2016; FREITAS et al., 2016). A acupuntura, baseia-se em técnicas de estímulos mecânicos, podendo ser manual e a eletroacupuntura, que ativam o sistema somatossensorial para estimular uma resposta supressiva à dor. Ainda se destacam as modalidades baseadas em princípios físicos como a crioterapia, a termoterapia por calor, e a terapia eletromagnética pulsada (MATHEWS et al., 2014).

3.2.1 AMANTADINA

A amantadina foi descoberta por químicos da empresa americana Dupont em 1964, descrito como o primeiro fármaco antiviral a ter efeito contra o vírus *Influenza A*. A partir da década de 90, estudos revelaram outro mecanismo de ação da amantadina, ela age exercendo antagonismo não competitivo dos receptores glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), os quais participam do projeto neurofisiológico da dor (BLANPIED et al. 1997, BLANPIED et al. 2005).

Pesquisas indicaram que antagonistas do receptor NMDA, bloqueiam a hiperatividade de neurônios do corno dorsal posterior à ativação prolongada de neurônios aferentes primários, e inibem o comportamento nociceptivo induzido por lesões nos tecidos periféricos ou nervos (DICKENSON, 1997). A amantadina revelou ter eficácia no tratamento dos efeitos extrapiramidais induzidos por drogas e pela doença de Parkinson em humanos (MUIR III e GAYNOR, 2009; PAPICH, 2016).

Para tratamento da doença de Parkinson, seus efeitos são atribuídos a um aumento de dopamina no SNC. Tratar fraqueza muscular em humanos com esclerose múltipla. Também, como antagonista do receptor NMDA, diminuindo a tolerância para outros fármacos analgésicos, a exemplo dos opióides, sendo

utilizado em animais como protocolo de analgesia multimodal (PAPICH, 2016). Está disponível em comprimidos de 100mg e em solução de 10mg/ml. A dose para cães e gatos é de 3 a 5mg/ml, por via oral, uma vez ao dia. Em animais atravessa a barreira hematoencefálica. Nos gatos, a meia-vida é de aproximadamente 6hrs e nos cães 5hrs. A dose tóxica para felinos é de 30mg/kg. Nos cães podem ocorrer sinais clínicos como boca seca, retenção urinária e constipação, numa dose acima de 15mg/kg, além de apresentar efeitos comportamentais acima dessa dosagem (MUIR III e GAYNOR, 2009; PAPICH, 2016).

A amantadina é bem absorvida por via oral, é uma molécula sintética (L-adamantadina) que é rapidamente absorvida por via oral, não sofre metabolização e é excretada quase exclusivamente pela urina (90%), por filtração glomerular e secreção tubular (PAPICH, 2016).

Apesar do mecanismo de ação da amantadina não ser totalmente conhecido, foi sugerido a participação nas vias de dor, se tornando um importante objeto de estudo contínuo. Alguns pesquisadores demonstraram que a administração de amantadina no pré-operatório em pacientes humanos submetidos a prostatectomia radical resultou numa redução significativa no consumo de opióides (SNIJDELAAR et al., 2004).

Todavia, Snijdelaar et al. (2005) não encontraram evidência que indique comprometimento motor induzido pela amantadina nas doses que potencializam a morfina durante a segunda fase do teste de formalina em ratos, não havendo evidência de uma interação farmacocinética entre amantadina e morfina. O estudo teve como objetivo avaliar os possíveis efeitos do pré-tratamento de amantadina na antinocicepção induzida pela morfina em ratos.

Entretanto, Lascelles et al. (2008) apresentaram dados de avaliação, usando a amantadina associado ao meloxicam, como parte de um regime analgésico multimodal para o alívio da dor da osteoartrite canina. Neste estudo, os animais tiveram melhores escores de atividade e claudicação. Os autores concluíram que os cães com osteoartrite continuaram a ter deficiência na mobilidade apesar da terapia com o AINEs, porém a capacidade de se realizar as atividades cotidianas é melhorada pela adição da amantadina.

Além dos estudos no âmbito da participação das vias de dor, Abdelmawgound e Rashwan (2013) concluíram numa pesquisa, demonstrando

que a amantadina por via oral no pré-operatório reduziu o tempo e a dose de indução de propofol, da manutenção anestésica com isoflurano, e analgesia trans-operatória com fentanil, em comparação com o placebo sem efeitos colaterais graves, em pacientes do sexo feminino durante procedimento de abdominoplastia.

Elmawgood et al. (2015), objetivaram testar o efeito da amantadina nas respostas cardiovasculares induzidas pelo torniquete sob anestesia geral. As pressões sistólica e diastólica aumentaram significativamente em ambos os grupos em comparação com os valores basais, porém, o desenvolvimento da hipertensão induzida pelo torniquete foi menor com a amantadina comparado ao placebo. Eles concluíram que a amantadina oral pré-operatória, reduziu a hipertensão induzida pelo torniquete e os requisitos analgésicos pós-operatórios na cirurgia de reconstrução do ligamento cruzado anterior sob anestesia geral.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais

Após submissão e aprovação pelo Comitê de Ética do Uso de Animais (CEUA) número 024/2016 da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) esta pesquisa foi executada de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal.

Foram utilizadas 20 cadelas, sem raça definida, com idade superior a 1,5 anos e inferior a 08 anos, selecionadas através de contato de proprietários atendidos no hospital da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) que se interessaram em realizar ovariectomia eletiva em seus animais.

Os proprietários receberam previamente esclarecimento sobre o delineamento experimental e, em seguida, autorizaram a inclusão do seu animal no estudo por meio do termo de consentimento.

Os animais foram examinados clinicamente e posteriormente, submetidos a exames laboratoriais (hemograma completo, uréia, creatinina,

alanina aminotransferase e fosfatase alcalina). Somente as cadelas saudáveis, dóceis e não prenhes foram selecionadas para o estudo.

Instituiu-se jejum alimentar de 12 horas e de água 02 horas antes da cirurgia.

4.2 Grupos experimentais

A distribuição dos animais nos grupos deu-se de forma aleatória, através de sorteio prévio ao experimento. A administração dos fármacos utilizados, avaliação pré e pós-operatória realizou-se pela mesma pessoa, não ciente dos grupos experimentais.

Os animais foram admitidos 02 horas antes do experimento para avaliação pré-anestésica, na qual foram avaliados, através de monitor multiparamétrico¹, os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação da oxi-hemoglobina, pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, e temperatura corporal através de termômetro digital.

Todos os grupos, os animais receberam meperidina² (3 mg/Kg) por via intramuscular, como medicação pré-anestésica (MPA). Após 10 minutos da MPA, a veia cefálica foi cateterizada e os animais receberam solução de Ringer com Lactato³ na taxa 10 ml/Kg/h até o término do procedimento cirúrgico. Na indução anestésica, administrou-se propofol⁴ na dose de 5 mg/Kg, via intravenosa. Após intubação endotraqueal, a anestesia foi mantida com isoflurano⁵ em 100% de oxigênio (50 ml/kg/min) por meio de ventilação mecânica, $f(10)$, I:E (1:3), PIP (10).

Durante o procedimento cirúrgico, o anestesista tinha a disposição o citrato de fentanila⁶ para resgate analgésico, em ambos os grupos, que era administrado de forma lenta por via IV na dose de 03 mcg/kg. O resgate analgésico foi utilizado nas intercorrências do aumento dos parâmetros de

¹ Monitor multiparamétrico – Marca Mindray, modelo Wato EX-65.

² Cloridrato de petidina injetável, ampola de 50mg/mL, Laboratório União Química.

³ Solução de Ringer com Lactato, 500mL, fabricado por FreseniusKabi Brasil Ltda.

⁴ Propofol 10mg/mL, frasco-ampola 20mL, Laboratório Cristália.

⁵ Isoforine 100% (1mL/mL), solução inalante, frasco 100mL, Laboratório Cristália.

⁶ Cloridrato de fentanila, 50 mcg/ml, Laboratório Hipolabor

pressão arterial sistólica e/ou frequência cardíaca, e em resposta ao estímulo nociceptivo cirúrgico. Nos casos de bradicardia administrou-se atropina⁷ por via IV (0,02 mg/kg).

Distribuiu-se os animais em dois grupos, com 10 animais cada, e receberam os seguintes tratamentos:

Grupo 1: Protocolo anestésico padrão: meperidina² (3 mg/Kg), via intramuscular, como medicação pré-anestésica (MPA), indução anestésica com propofol⁴ na dose de 5 mg/kg, via intravenosa, e a anestesia foi mantida com isoflurano⁵ em 100% de oxigênio (50 ml/kg/min). Esses animais receberam cápsulas placebo.

Grupo 2: Protocolo anestésico padrão: meperidina² (3 mg/Kg), via intramuscular, como medicação pré-anestésica (MPA), indução anestésica com propofol⁴ na dose de 5 mg/kg, via intravenosa, e a anestesia foi mantida com isoflurano⁵ em 100% de oxigênio (50 ml/kg/min). Esses animais receberam amantadina⁸ (5 mg/kg/VO, meia hora antes da MPA).

4.3 Delineamento experimental

4.3.1 Procedimento cirúrgico

No período trans-operatório, os animais receberam cefalotina sódica⁹ na dose de 30 mg/kg/IV como antibioticoterapia profilática.

Realizou-se o procedimento cirúrgico, pela mesma cirurgia, durante todo o período experimental. Para tanto, a realização da ovariohisterectomia foi realizada através da técnica 3 pinças e incisão mediana, de aproximadamente 05 cm. Foi utilizado fio de poliglactina 910, calibre 2-0, para realização das ligaduras dos pedículos ovarianos, corpo do útero, parede abdominal e redução de espaço morto subcutâneo. Utilizou-se o fio mononylon 2-0 para sutura de pele em padrão simples separado.

No pós-operatório, os animais foram liberados após 06 horas, período correspondente às avaliações de dor. Houve a prescrição farmacológica por via oral de Maxicam (AINE) na dose de 0,1 mg/kg (durante 05 dias), e

⁷ Sulfato de atropina, 0,25 mg/1ml, Laboratório Isofarma

⁸ Mantidan, 100mg comprimido, Laboratório Momenta.

⁹ Cefalotina sódica, frasco-ampola 1000mg, pó injetável, Laboratório Ariston.

Enrofloxacina (antibiótico) na dose de 3 mg/kg (durante 05 dias), e de uso tópico de Digliconato de clorexidina spray. Decorrido 10 dias de pós-operatório, os animais retornaram ao Hospital para retirada de pontos, e última avaliação.

4.3.2 Avaliação transoperatória

Avaliou-se os seguintes momentos durante o transoperatório: M0: antes da MPA; M1: antes do início do procedimento cirúrgico; M2: após incisão da musculatura abdominal; M3: após pinçamento do pedículo esquerdo; M4: após pinçamento do pedículo direito; M5: após ligadura no corpo do útero; M6: sutura da musculatura abdominal e M7: no fim da cirurgia.

No decorrer desses momentos foram monitoradas, através de monitor multiparamétrico¹, as seguintes variáveis: frequência cardíaca (FC); frequência respiratória (f); saturação da oxi-hemoglobina (SatO₂); pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂); concentração de isoflurano no final da expiração (Etiso); temperatura corporal por meio de termômetro esofágico (T). A pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM), foram mensuradas pelo método oscilométrico, sendo o manguito colocado, sobre a artéria mediana, na altura do terço médio do rádio-ulna.

4.3.3 Avaliação de dor e sedação

Avaliou-se os graus de analgesia e sedação nos momentos: T1: uma hora após extubação do animal; T2: 2 horas após extubação; T3: 3 horas após extubação; T4: 4 horas após extubação; T5: 5 horas após extubação; T6: 6 horas após extubação. Para tanto, utilizou-se três escalas:

Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID): Determinada através de uma linha de 100 mm, onde o extremo esquerdo representa que o animal não apresenta sinais de dor e o extremo direito o máximo de dor (TRANQUILLI et al, 2014). As informações registradas na EAVID foram transferidas em fórmula numérica, medindo em milímetros da esquerda para a direita a distância marcada sobre a linha. É uma variação da (escala analógica visual) EAV, apresentando-se com melhorias no caráter de avaliação subjetiva, através da observação do comportamento animal, indicando ao avaliador a

busca pela interação com o animal, bem como, palpação da ferida cirúrgica para melhor classificação da dor.

Escala Composta de Glasgow Modificada (ECGM): Atualmente, é a escala mais apropriada para avaliar dor aguda pós-operatória em cães. Estrutura-se em um questionário preenchido pelo observador, que irá identificar a presença ou ausência de um comportamento, mensurando alguns critérios como: postura, conforto, vocalização, atenção com a ferida, comportamento e resposta em relação aos seres humanos, mobilidade e resposta ao toque, evitando uma falsa interpretação, envolvendo observação à distância quanto à interação com o paciente (TRANQUILLI et al, 2014).

Escala de Taxa Numérica Dimensionamento (NRS): A NRS é derivada da utilização de linhas de 100 mm que foram divididos por 10, e numerada de acordo. O cão deve ser examinado fora da gaiola para uma marcação da dor. Na sedação também pode ser utilizada essa escala, mostrando-se com consciência e estado de alerta a pontuação 0, e inconsciência o valor de 10 (TRANQUILLI et al, 2014).

Sedação:

Avaliou-se a sedação pela Escala Descritiva Simples, nos seguintes escores: 0 - paciente acordado; 1 - paciente pouco deprimido, respondendo a comandos verbais; 2 – paciente deprimido, respondendo a estímulos táteis; 3 – paciente muito deprimido, em sono profundo, somente respondendo a estímulos doloroso.

Avaliação do limiar mecânico nociceptivo:

Para realização do limiar de sensibilidade mecânica, utilizou-se o aparelho de analgesímetro digital¹⁰. Esse aparelho possui um transdutor de pressão, conectado a um contador digital de força expressa em gramas (g). O contato do transdutor de pressão à área primária e secundária da ferida cirúrgica foi realizado, através de uma ponteira de polipropileno adaptada. Avaliou-se as cadelas deitadas para que evitasse o estresse e agitação das mesmas durante a realização do teste. Em cada animal, realizou-se uma

¹⁰ Analgesímetro digital, Insight Equipamentos, modelo EFF-301

pressão, aplicada em 03 pontos primários com 03 repetições em cada ponto, adjacente à ferida cirúrgica; e em 03 pontos secundários com 03 repetições em cada ponto, afastado 03 cm da ferida cirúrgica. Considerou-se respostas positivas, às quais o animal demonstrou, qualquer alteração física em relação à pressão realizada com o aparelho. O valor da força em gramas foi registrado, e considerado como limiar de sensibilidade mecânica. Todo o processo foi realizado em 06 momentos (a cada hora, durante o período de avaliação após o procedimento cirúrgico).

Analgesia de resgate

Nas avaliações de analgesia, através das escalas utilizadas no período pós-cirúrgico, na ECGM um aumento maior que 50%, os animais receberam terapia de resgate. Utilizou-se morfina¹¹ na dose de 0,2 mg/kg. Os pacientes após a última avaliação foram medicados antes de serem liberados, foi aplicado por via IM Maxicam (0,2 mg/kg), Tramadol (5 mg/kg) e Dipirona (25 mg/kg)

Avaliação da ferida cirúrgica e cicatrização

Foi entregue ao proprietário, um questionário para avaliar o comportamento diário do animal em relação à ferida cirúrgica, período correspondente a 10 dias seguintes à cirurgia. Para tanto, utilizou-se as seguintes manifestações de comportamentos: (1) Usa a boca e os dentes na área da ferida, puxando os pontos; (2) Lambe a área da ferida; (3) Olha em direção a área da ferida; (4) Usa a pata para coçar a área da ferida; (5) Não manifesta nenhuma atenção a ferida cirúrgica ou área adjacentes.

Observou-se o processo de cicatrização no 10º dia (retorno do animal para retirada dos pontos), observou-se possíveis complicações como edema, inflamação, infecção, deiscência e rejeição de pontos, por meio da escala descritiva simples, da seguinte forma: (0) Ótima cicatrização (1) Boa cicatrização, mas com formação de crostas e pequena reação inflamatória (2) cicatrização regular, com saída de pelo menos um ponto, mas sem deiscência

¹¹ Dimorf, 10 mg/ml, Laboratório Cristália

(3) cicatrização ruim, com saída de vários ou todos os pontos e conseqüente ocorrência de deiscência parcial ou total.

Análise estatística

Utilizou-se o delineamento inteiramente casualizado. Os resultados foram submetidos ao teste de comparação das médias pelo Teste t-Student. Para as variáveis que não seguiram a distribuição, foi utilizado teste não paramétrico de Mann-whitney e Friedman. Para todos os testes, o nível de significância foi de 5%.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O atual estudo contou com a inclusão de 20 cadelas, submetidas à ovariectomia eletiva, realizada no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), sem raça definida, peso médio de $11,6 \pm 7,2$, com idade superior a 1,5 anos e inferior a 08 anos.

A escolha da intervenção cirúrgica e dos animais como modelo experimental, baseou-se por ser um procedimento amplamente utilizado em estudos analgésicos em cães, gatos e animais de laboratório, uma vez que é uma cirurgia que produz uma dor pós-operatória de leve a moderada (SLINGSBY et al., 2011; MORGAZ et al., 2013). Gonzalez et al. (2000) concluíram que este tipo de intervenção cirúrgica foi útil e aplicável para avaliação da analgesia preemptiva em ratos, sendo eficiente no estudo do mecanismo e tratamento para este tipo de dor.

Nos dois grupos, a intubação ocorreu com facilidade. Sendo que no GA o consumo de propofol foi em média de $5,4 \pm 1,2$ e no GC $6,8 \pm 1,9$ mg/kg (na tabela 1). O período de cirurgia no GA foi de $39,8 \pm 12,2$ e no GC de $34,5 \pm 8,9$ minutos. E o tempo de extubação $7,9 \pm 5,1$ e $9,8 \pm 4,9$ minutos no GC e GA, respectivamente, sem diferença entre eles.

Todos os animais foram operados pela mesma cirurgiã, dessa forma diminuindo os fatores externos que pudessem influenciar de alguma forma na resposta de dor, mantendo o período cirúrgico similar entre os grupos estudados e não ultrapassando 60 minutos, tempo médio comumente empregado para realização de OSH em cadelas (CASSU et al., 2008). Da

mesma forma decorreu com o avaliador que desconhecia o tratamento a que o animal pertencia.

Quanto ao grau de sedação, observou-se sedação leve. Após extubação 3 animais (15%) apresentaram sialorreia, sendo que, um animal do GC de forma intensa, e 02 do GA de forma moderada. Não houve diferença estatística entre os grupos.

Dezenove cadelas se mostraram tranquilas durante a preparação cirúrgica, nos momentos que incluíram a tricotomia da região abdominal e colocação de cateter, bem como durante as 06 horas de avaliação. Uma cadela do GA apresentou-se estressada desde o primeiro momento de avaliação (M0). Fato este, que pode ter decorrido devido o animal estar num ambiente que não lhe era familiar, ambiente hospitalar, alterando assim, o seu comportamento habitual (MUIR III e GAYNOR, 2009).

Houve necessidade de resgate analgésico trans-cirúrgico (citrato de fentanila 3 mcg/kg) em 40% dos pacientes estudados (20% do GC e 20% do GA), devido a intercorrências de aumento dos parâmetros de pressão arterial sistólica e/ou frequência cardíaca, e em resposta ao estímulo nociceptivo cirúrgico. Foram 15% os que apresentaram bradicardia, 10% do GC e 5% do GA), sendo administrado atropina (0,02 mg/kg).

TABELA 1 – Dose do propofol, tempo de cirurgia e extubação, e intercorrências anestésicas de cadelas pré – medicadas com amantadina (GA) ou placebo (GC), submetidas à ovariectomia.

	GC	GA
Dose de propofol	6,8 ± 1,9	5,4 ± 1,2
Tempo de cirurgia	34,5 ± 8,9	39,8 ± 12,2
Tempo de extubação	7,9 ± 5,1	9,8 ± 4,9
Intercorrências anestésicas	Sialorreia (01), bradicardia (01)	Sialorreia (02), bradicardia (02)

TEMPERATURA RETAL (TR)

Houve significância estatística na temperatura retal em alguns momentos entre si. No GC e no GA o M0 e M1 diferenciaram-se dos demais momentos, o declínio mais significativo da temperatura foi no M7 do GC. Não foi observada diferença estatística na comparação entre os grupos estudados (Tabela 2 e Figura 1).

A redução da temperatura retal ao longo do período trans-cirúrgico produziu uma hipotermia discreta (35°), considerada quando a temperatura fica abaixo de 37° (KUKANICH e CLARK, 2012). Ocorre constantemente durante a anestesia geral, por diversos fatores como efeitos adversos dos agentes anestésicos, diminuição do metabolismo, exposição de vísceras/abertura de cavidades, e exposição do paciente à baixa temperatura da sala cirúrgica (AMANTE et al., 2012).

TABELA 2 – Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da temperatura retal (°C) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	x	38,9 ^{abA}	36,9 ^{baA}	36,4 ^{caA}	36,4 ^{caA}	36,2 ^{caA}	36 ^{cdA}	35,8 ^{deA}	35,4 ^{eaA}
	s	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4
	CV(%)	1,3	1,3	1,6	1,6	1,4	1,4	1,4	1,1
GA	x	39 ^{aA}	37,1 ^{baA}	36,7 ^{caA}	36,5 ^{cdA}	36,4 ^{cdA}	36,3 ^{deA}	36,9 ^{efA}	35,7 ^{faA}
	s	0,9	0,5	0,6	0,5	0,6	0,6	0,4	0,4
	CV(%)	2,3	1,3	1,6	1,4	1,6	1,6	1,1	1,1

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey (p<0,05)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey (p<0,05)

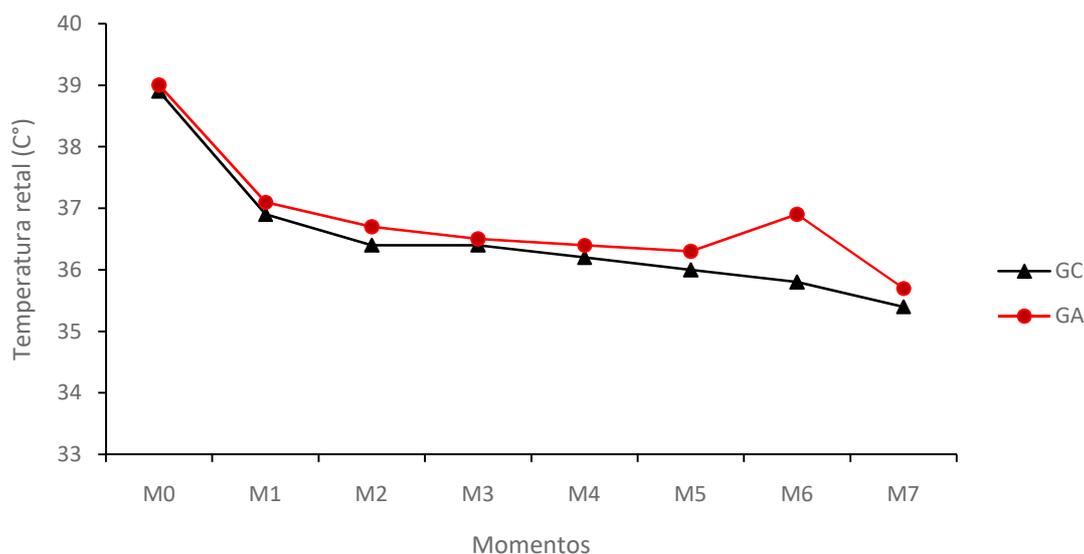


FIGURA 1 – Variação dos valores médios da temperatura retal (°C) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

Não houve significância entre os grupos, porém a comparação entre os momentos demonstrou que no GC aconteceu uma redução da FC no M3 e M5. No GA, manteve-se uniformemente em todos os momentos, porém, apresentando uma discreta elevação no M3, diferenciando dos outros momentos (Tabela 3 e Figura 2).

TABELA 3 – Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da frequência cardíaca (bat/min) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	x	124,5 ^{aA}	124,9 ^{aA}	128,1 ^{aA}	115,7 ^{acA}	107,8 ^{acA}	96,9 ^{bcA}	109 ^{acA}	112,1 ^{acA}
	s	26,4	26,7	16,3	12,8	16	22,1	17,4	23,7
	CV(%)	21,2	21,4	12,7	11,1	14,9	22,9	16	21,1
GA	x	122 ^{aA}	124,3 ^{aA}	120 ^{aA}	129,2 ^{abA}	109,4 ^{aA}	103 ^{acA}	102,9 ^{aA}	113,4 ^{aA}
	s	16,2	25,1	22,4	27,3	19,8	20,5	22,5	13,3
	CV(%)	13,3	20,2	18,7	21,1	18,1	19,9	21,4	11,8

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

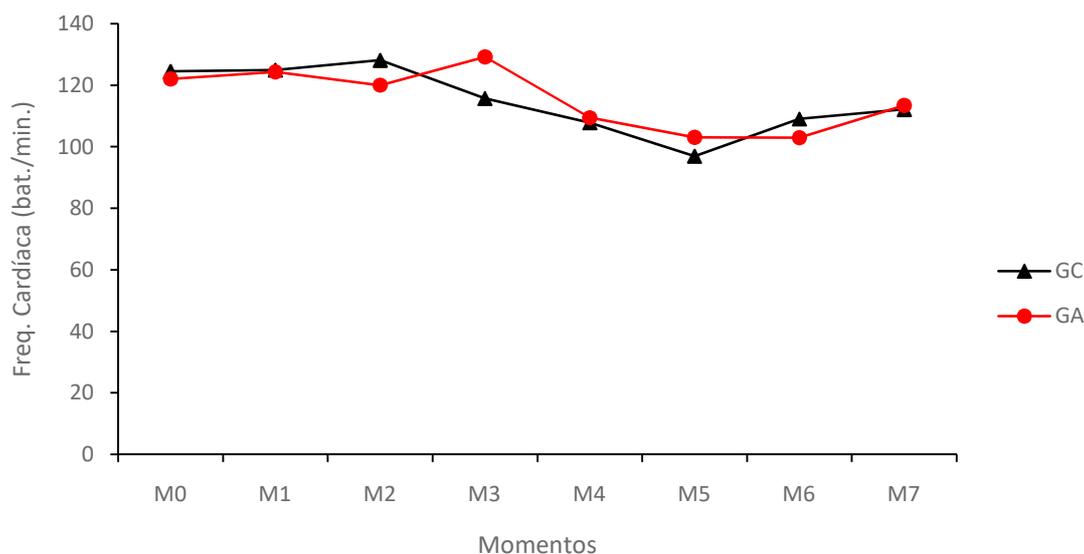


FIGURA 2 – Variação dos valores médios da frequência cardíaca (bat/min) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

Entre os grupos a PAS manteve-se distinta, e procedeu de forma similar em todos os momentos estudados nos grupos (Tabela 4 e Figura 3).

TABELA 4 – Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da pressão arterial sistólica (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	x	83,6 ^{aA}	91,3 ^{aA}	74,6 ^{aA}	128,6 ^{aA}	122,9 ^{aA}	115,8 ^{aA}	100,1 ^{aA}	122 ^{aA}
	s	37,3	33,1	57,1	55,2	53,3	44,7	61,5	75,2
	CV(%)	44,6	36,2	76,5	42,9	43,4	38,6	61,4	61,6
GA	x	112,9 ^{aA}	106,9 ^{aA}	116,5 ^{aA}	122,9 ^{aA}	107,5 ^{aA}	98,8 ^{aA}	94,1 ^{aA}	109,1 ^{aA}
	s	23,3	33,6	53,1	72,7	61	57	37,5	43,8
	CV(%)	20,6	31,4	45,6	59,1	56,7	57,7	39,8	40,1

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

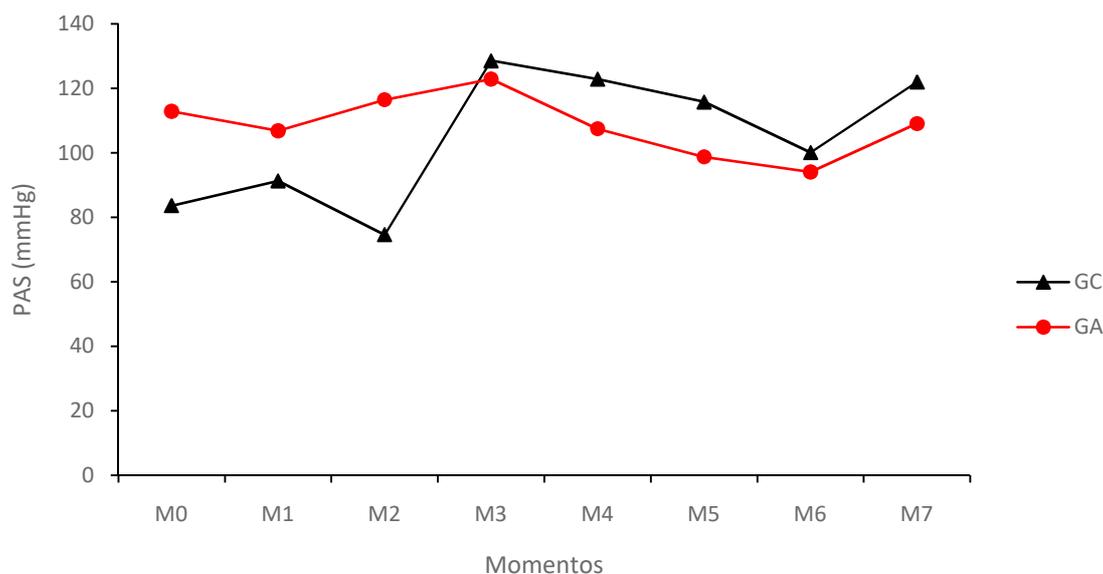


FIGURA 3 – Variação dos valores médios da pressão arterial sistólica (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM)

A comparação entre grupos não revelou diferença entre eles. Da mesma forma ocorreu entre os momentos nos dois grupos (Tabela 5 e Figura 4).

TABELA 5 – Valores de médias (\bar{x}), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da pressão arterial média (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	\bar{x}	59,3 ^{aA}	60,7 ^{aA}	40,9 ^{aA}	88,7 ^{aA}	89,4 ^{aA}	79,5 ^{aA}	64,5 ^{aA}	84,9 ^{aA}
	s	36,6	43,5	39,6	55,1	51,1	43,1	47,3	66,3
	CV(%)	61,7	71,7	96,8	62,1	57,1	54,2	73,3	78,1
GA	\bar{x}	77,2 ^{aA}	68,4 ^{aA}	71 ^{aA}	76,2 ^{aA}	70,5 ^{aA}	63,1 ^{aA}	66,6 ^{aA}	71,1 ^{aA}
	s	32,5	40,2	43	56,6	51,1	47	43,7	41
	CV(%)	42,1	58,8	60,6	74,3	73,1	74,5	65,6	57,7

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

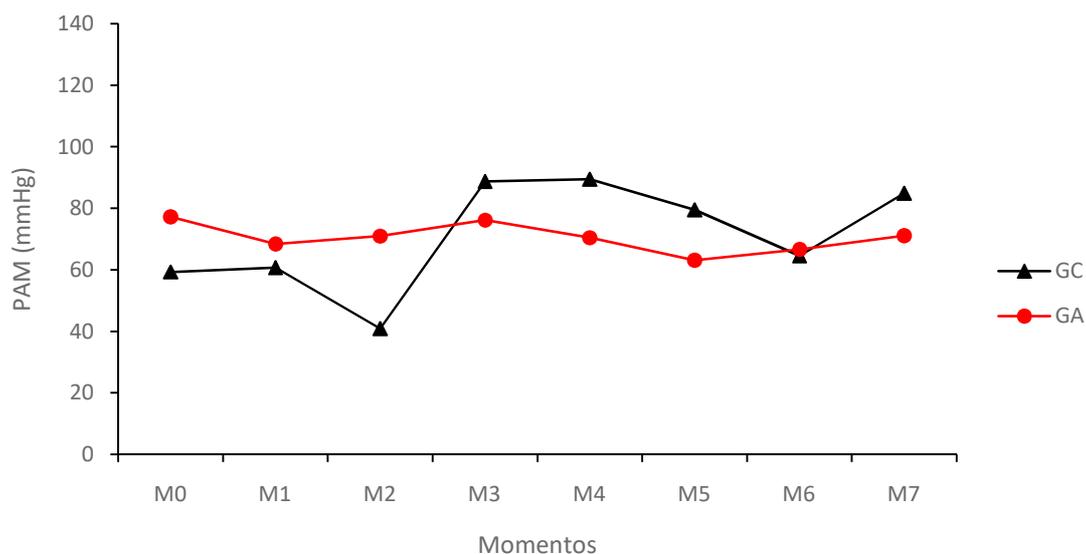


FIGURA 4 – Variação dos valores médios da pressão arterial média (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)

Não houve significância estatística entre os grupos, tampouco entre os momentos nos GC e GA (Tabela 6 e Figura 5).

TABELA 6 – Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da pressão arterial diastólica (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	x	54,5 ^{aA}	41,6 ^{aA}	40 ^{aA}	81,2 ^{aA}	74,4 ^{aA}	69,8 ^{aA}	55,3 ^{aA}	71,9 ^{aA}
	s	34	19,1	45,3	51	45,6	39,5	39,8	53,3
	CV(%)	6,4	45,9	13,2	62,8	56,6	56,6	72	74,13
GA	x	70,8 ^{aA}	52,4 ^{aA}	56,4 ^{aA}	65,5 ^{aA}	57,2 ^{aA}	53,8 ^{aA}	49,1 ^{aA}	59,8 ^{aA}
	s	29,4	35,1	33,8	49,5	40,8	41	28,3	35
	CV(%)	41,5	67	59,9	75,6	71,3	76,2	57,6	58,5

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

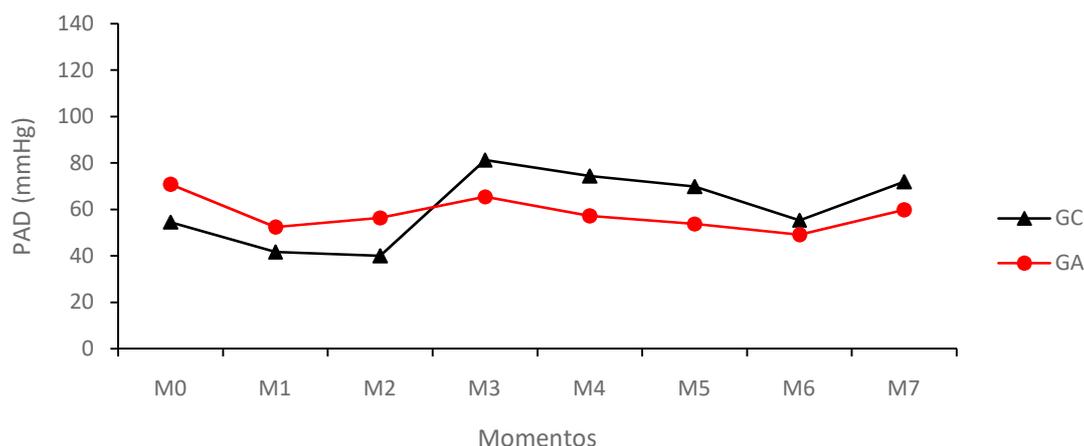


FIGURA 5 – Variação dos valores médios da pressão arterial diastólica (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

Em relação ao sistema cardiovascular, neste estudo, foi possível observar diferença estatística em dois momentos (M3 e M5) no GC, na média houve apenas uma leve redução na FC no M3 tornando-se um pouco mais acentuada em M5. Essa diminuição nos parâmetros pode ser considerada um efeito normal devido à depressão geralmente ocasionada pelos anestésicos gerais utilizados.

Os resultados corroboram com Massone (2011) que destaca os valores médios considerados fisiológicos para a espécie, variando de 100 a 160 bpm em pequenos animais. Em relação da mensuração da PA, foi aferida por meio não invasivo. Não houve diferenças nas médias entre momentos nos grupos e entre grupos, os valores de PAS (100-160), PAM (80-120) E PAD (60-100), permaneceram dentro dos considerados fisiológicos para espécie (TRANQUILLI et al, 2014).

Embora estatisticamente não demonstrasse diferença nas médias da PAS, PAM, e PAD no M2 do GC, observou-se uma hipotensão no referido momento, o qual coincide com a administração do citrato de fentanila. Segundo Muir III e Gaynor (2009) o uso da referida medicação no trans-operatório pode causar leve hipotensão e seus efeitos não excedem 30 minutos após um bolus IV.

FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (FR)

Confrontando os dois grupos, não ocorreu diferença estatística entre eles. Nos dois grupos, a FR no M0 estava elevada e acima dos valores fisiológicos para a espécie, provavelmente por causa do estresse e ansiedade dos animais (BRAGG et al., 2015), já nos demais momentos equipararam-se os valores, isso porque os animais foram mantidos na ventilação mecânica, objetivando manter aos níveis de dióxido de carbono arterial normal, foi instituída a FR de 10 respirações por minuto, e a relação I:E de 1:3 (TRANQUILLI et al., 2014). (Tabela 7 e Figura 6).

TABELA 7 – Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da frequência respiratória (mov/min) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	x	87,2 ^{aa}	10,2 ^{ba}	9,8 ^{ba}	9,8 ^{ba}	9,6 ^{ba}	9,8 ^{ba}	9,8 ^{ba}	10,6 ^{ba}
	s	49,5	1,1	1,1	1,1	1,3	1,1	1,5	4,2
	CV(%)	56,8	11,1	11,5	11,5	13,1	11,6	11,6	39,8
GA	x	102,8 ^{aa}	12,4 ^{ba}	10,6 ^{ba}	10,4 ^{ba}	10,4 ^{ba}	10,4 ^{ba}	10,7 ^{ba}	13,1 ^{ba}
	s	63,9	5,6	1,0	0,8	0,8	0,8	1,9	8,5
	CV(%)	62,1	44,8	9,0	8,1	8,1	8,1	17,6	64,8

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

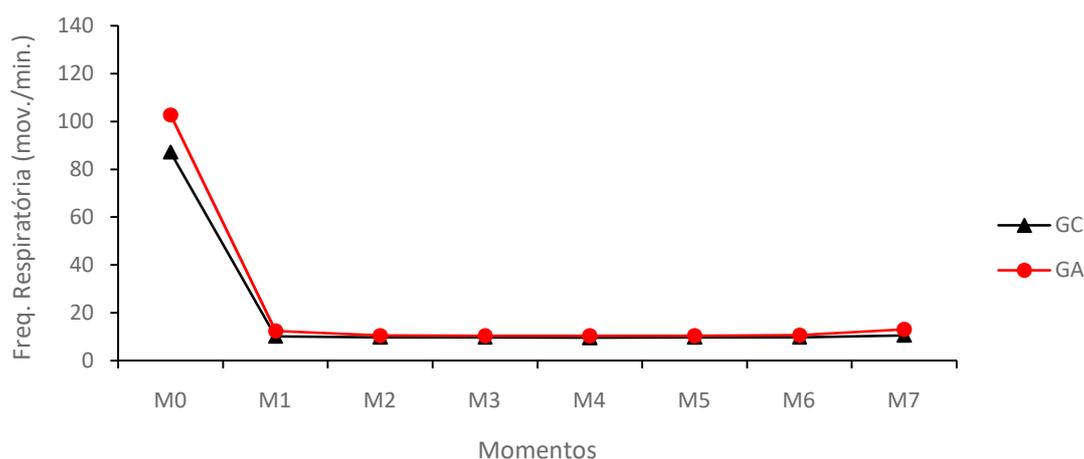


FIGURA 6 – Variação dos valores médios da frequência respiratória (mov/min) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

SATURAÇÃO DA OXI-HEMOGLOBINA (SATO₂)

A SatO₂ comportou-se da mesma forma nos dois grupos estudados. Durante todo o período experimental, os valores permaneceram acima de 90% (valor basal). Da mesma forma apresentou-se em todos os momentos, com exceção do M0 no GC, comparando aos demais momentos no grupo (Tabela 8 e Figura 7). A instituição da ventilação mecânica logo após a indução anestésica foi fator preponderante para obtenção destes resultados, confirmando que o regime ventilatório estava adequado em relação à proporção de oxigênio necessária para uma boa oxigenação arterial (HELAYEL et al., 2001).

TABELA 8 – Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da SatO₂ (%) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	x	92,4 ^{aA}	98,9 ^{bA}	98,9 ^{bA}	98,9 ^{bA}	98,2 ^{bA}	97,7 ^{bA}	98 ^{bA}	98,5 ^{bA}
	s	4,1	1,1	1,4	0,7	1,5	2,6	1,9	1,1
	CV(%)	4,3	1,1	1,4	0,7	1,5	2,6	1,9	1,1
GA	x	92,5 ^{aA}	98,7 ^{aA}	98,1 ^{aA}	98 ^{aA}	98,4 ^{aA}	98,7 ^{aA}	96 ^{aA}	99,4 ^{aA}
	s	4,3	1,2	1,1	2,1	1,5	1,3	9,5	1,4
	CV(%)	4,6	1,2	1,1	2,1	1,5	1,3	9,9	1,4

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey (p<0,05)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey (p<0,05)

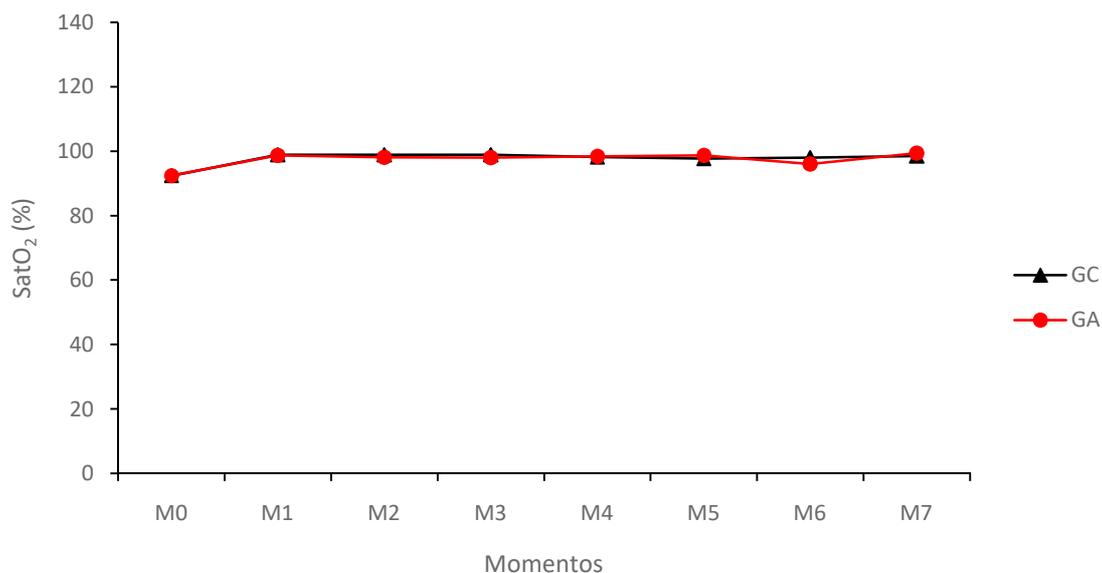


FIGURA 7 – Variação dos valores médios da saturação da oxi-hemoglobina (%) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

PRESSÃO PARCIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO NO FINAL DA EXPIRAÇÃO (ETCO₂)

Observou-se significância no M0 do GA aos demais momentos, uma leve redução dos níveis de ETCO₂, não existiram desigualdades entre os grupos (Tabela 9 e Figura 8). Essa redução possivelmente se deu pela hiperventilação (elevação da FR) por causa do estresse dos animais. Nos outros momentos regularizou-se, pois os animais foram mantidos na ventilação mecânica para manutenção da normocapnia (35 – 45 mmHg), regularizando os efeitos hemodinâmicos e cardiovasculares, pois os mesmos podem ser influenciados por uma oxigenação inadequada a influência da ventilação espontânea (TRANQUILLI et al., 2014).

TABELA 9 – Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da ETCO_2 (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	x	30,8 ^{aA}	33,1 ^{aA}	33 ^{aA}	32,6 ^{aA}	30,5 ^{aA}	34,6 ^{aA}	32,5 ^{aA}	29,3 ^{aA}
	s	6,6	6,8	8,1	4,2	4,6	7,2	7,3	4,4
	CV(%)	21,4	20,5	24,5	12,9	15,1	20,8	22,5	15,1
GA	x	25,8 ^{aA}	32,9 ^{bA}	33 ^{bA}	34,3 ^{bA}	34,1 ^{bA}	34,3 ^{bA}	35,3 ^{bA}	31,4 ^{bA}
	s	7,4	5,3	8,8	8,8	8,1	8,4	5,4	4,7
	CV(%)	28,7	16,1	26,7	25,6	23,7	24,5	15,3	14,9

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

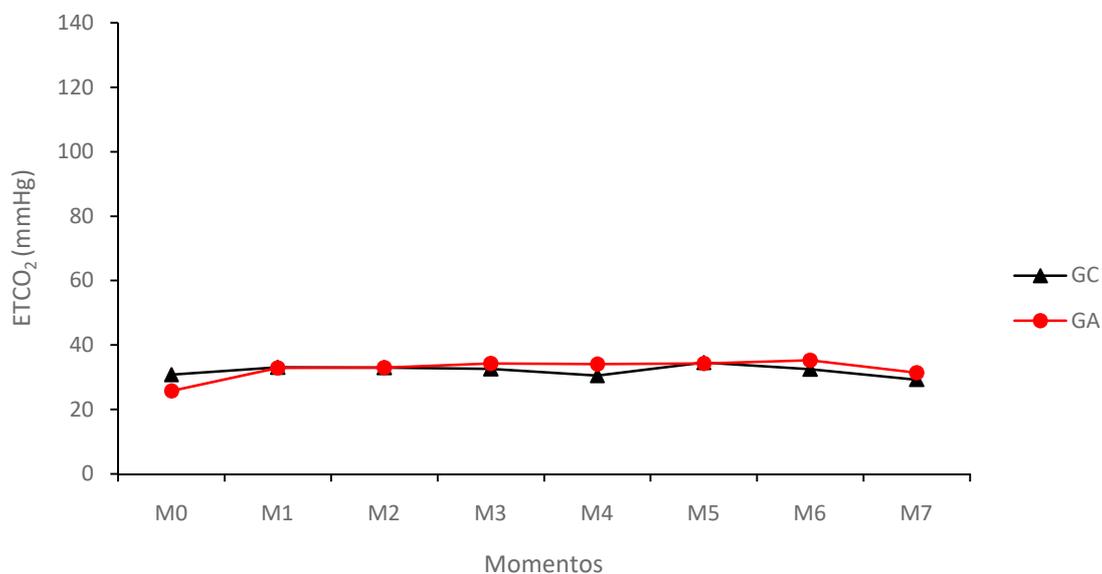


FIGURA 8 – Variação dos valores médios da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

CONCENTRAÇÃO DE ISOFLURANO NO FINAL DA EXPIRAÇÃO (ETISO)

A comparação entre momentos revelou-se inalterada ao longo do tempo no GC. No GA manteve-se estabilizada do M2 ao M5, M6 e M7 (Tabela 10 e Figura9). Corroborando com Rashwan (2013) que concluiu no seu estudo com pacientes do sexo feminino durante procedimento de abdominoplastia, que a amantadina por via oral no pré-operatório reduziu o fornecimento do agente inalatório isoflurano na manutenção anestésica, em comparação com o placebo sem efeitos colaterais graves.

TABELA 10 – Valores de médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV%) da ETiso (%) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
GC	x	0 ^{aA}	1,2 ^{bA}	1,3 ^{bA}	1,3 ^{bA}	1,3 ^{bA}	1,2 ^{bA}	1,2 ^{bA}	1,2 ^{bA}
	s	0	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4
	CV(%)	0	50	38,5	38,5	38,5	33,3	41,7	33,3
GA	x	0 ^{aA}	1,1 ^{abA}	1,5 ^{acA}	1,4 ^{acA}	1,4 ^{acA}	1,3 ^{acA}	1,3 ^{bcA}	1,2 ^{bcA}
	s	0	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	CV(%)	0	27,3	6,7	7,1	7,1	7,7	7,7	8,3

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

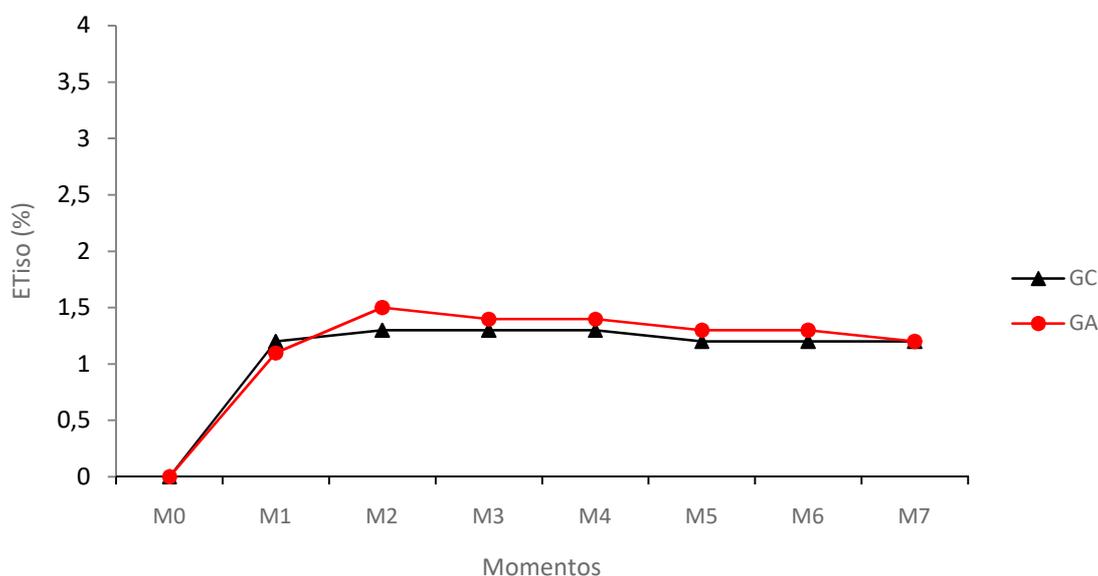


FIGURA 9 – Variação dos valores médios da concentração de isoflurano no final da expiração (%) dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em sete momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

Além dos parâmetros fisiológicos, utilizaram-se escalas visuais, numéricas e descritivas para avaliar graus de sedação e dor, e o analgesímetro digital para limiar mecânico nociceptivo.

ESCALA DESCRITIVA SIMPLES (EDS)

A Escala Descritiva Simples, foi empregada para avaliar a sedação 10 minutos após a MPA, sendo a classificação feita através de escores. No atual estudo, não foram observadas diferenças significativas dos escores entre grupos, tampouco entre tempos. A sedação foi apreciada pela observação do animal e o grau de interação e resposta do mesmo com o ambiente. Apesar de não ter havido significância, foi observado sedação leve nos animais, isto pode ter ocorrido porque a EDS não é uma escala sensível, onde se emprega somente quatro categorias, podendo desprezar algumas informações quanto ao grau de sedação (MUIR III e GAYNOR, 2009).

TABELA 11 – Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala Descritiva Simples (EDS) de sedação, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		T1	T2	T3	T4	T5	T6
GC	Md	0,5 ^{aA}	0 ^{aA}				
	IQ	1	0	0	0	0	0
GA	Md	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}
	IQ	0	0	0	0	0	0

ESCALA ANALÓGICA VISUAL INTERATIVA E DINÂMICA (EAVID) DE DOR E SEDAÇÃO

TABELA 12 – Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) de dor, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		T1	T2	T3	T4	T5	T6
GC	Md	36,5 ^{aA}	45,5 ^{aA}	46,2 ^{aA}	49,5 ^{aA}	47 ^{aA}	48,7 ^{aA}
	IQ	34,5	26,8	16,3	16,8	8,4	22,5
GA	Md	36,7 ^{aA}	33,7 ^{aA}	37,7 ^{aA}	33,5 ^{aA}	30 ^{aB}	24,2 ^{aB}
	IQ	12,6	16,1	29,6	34,6	21,5	20,5

TABELA 13 – Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) de sedação, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		T1	T2	T3	T4	T5	T6
GC	Md	2,2 ^{aA}	0 ^{aA}				
	IQ	6,5	0	0	0	0	0
GA	Md	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}
	IQ	4,5	0	0	0	0	0

O preenchimento da EAVID dor (Tabela 12) e sedação (Tabela 13) antecederam a EGCM, com intuito da sua marcação não ser influenciada pelas respostas do questionário da EGCM.

Com relação à sua representatividade, a EAVID sedação, não demonstrou diferenças estatísticas entre os tempos e grupos. Entretanto, a EAVID dor verificou-se aumento significativo, nos graus de dor, na quinta e sexta hora do GC em relação ao GA. Não houve diferença significativa entre os tempos nos grupos.

Esta escala foi um incremento para o avaliador cego responder o questionário da ECGM. Apesar de ter havido aumento do escore de dor, a analgesia de resgate só foi instituída quando o somatório da pontuação da ECGM ultrapassou o valor de 5 pontos (50%).

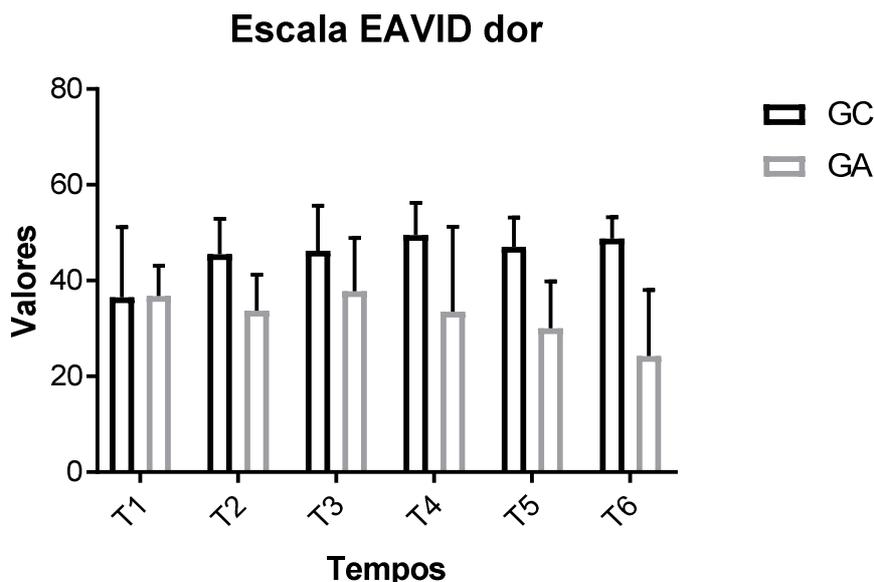


FIGURA 10 – Variação dos valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) de dor, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

ESCALA DE TAXA NUMÉRICA DIMENSIONAMENTO (TND)

TABELA 14 – Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala de Taxa Numérica Dimensionamento (TND), dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		T1	T2	T3	T4	T5	T6
GC	Md	0,3 ^{aA}	0 ^{aA}				
	IQ	3,2	0	0	0	0	0
GA	Md	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}	0 ^{aA}
	IQ	0,4	0	0	0	0	0

Esta escala serviu como auxílio para quantificação do escore de consciência (estado de alerta) e inconsciência do paciente. Não houve representatividade entre momentos nos grupos, muito menos entre eles.

ESCALA COMPOSTA DE GLASGOW MODIFICADA (ECGM)

A avaliação através da ECGM foi realizada a partir do preenchimento de um questionário, contendo duas etapas: uma observação do comportamento do animal à distância sem o contato comunicativo, e uma participativa inserindo estímulos para provocar uma resposta do paciente. Essa escala apresenta exatidão, diminuindo os riscos de erros do avaliador (TALLANT et al., 2016)

Houve diferenciação estatística entre tempos e grupos. No GC o escore de dor no T1 foi menor que os demais tempos, evidenciando a necessidade de analgesia de resgate. Enquanto, que no GA o T5 diferenciou somente do T6, apesar de também ter havido necessidade de analgesia, este só foi necessário nos dois últimos tempos (Tabela 15 e Figura 11).

Sbiacheski et al. (2017), observaram melhores resultados por essa escala, por haver o mínimo de interferência do avaliador, pois não há como desconstituir o questionário inerente ao comportamento animal, comparada às escalas EAVID E TND.

TABELA 15 – Valores de medianas (Md) da Escala Composta de Glasgow Modificada (ECGM), dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		T1	T2	T3	T4	T5	T6
GC	Md	2,4 ^{aA}	4 ^{bA}	4,2 ^{bA}	3,8 ^{bA}	4,4 ^{bA}	3,7 ^{bA}
GA	Md	3,7 ^{aA}	3,6 ^{aA}	3,2 ^{aA}	4 ^{aA}	2,6 ^{bB}	3,2 ^{aA}

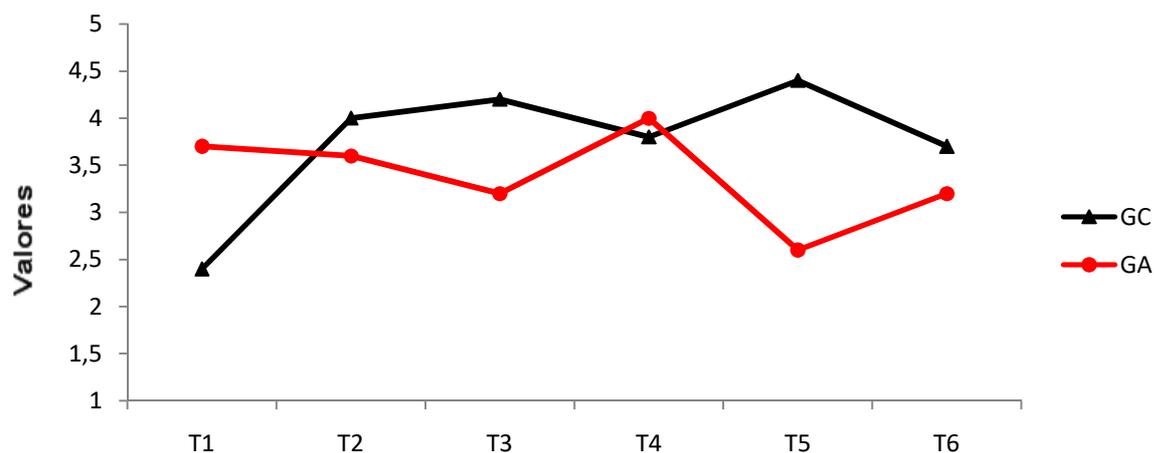


FIGURA 11 – Variação dos valores de medianas (Md) da Escala Composta de Glasgow Modificada (ECGM), de **Tempo** controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

LIMIAR NOCICEPTIVO MECÂNICO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO

Dentre os parâmetros de limiar mecânico nociceptivo, houve significância entre os grupos no T6, o valor do GA foi maior q o GC. Não houve diferença no limiar mecânico nociceptivo entre os momentos nos grupos (Tabela 16 e Figura 12).

Muir III e Gaynor (2009) relatam que a hiperalgesia primária (sensibilização periférica) é o incremento da resposta aos impulsos térmicos e mecânicos no local da ferida cirúrgica, que ativam as fibras aferentes primária através da sinalização e redução do limiar nociceptivo. E a hiperalgesia secundária, é a intensificação dessa resposta promovida pela sensibilização central. As fibras C são ativadas, pela sensibilização periférica progredindo a percepção local da dor.

Lascelles et al. (2008) obtiveram dados positivos quanto ao estudo relacionado ao uso da amantadina associado ao meloxicam (analgesia multimodal) para o alívio da dor da osteoartrite canina. Neste estudo, os animais tiveram melhores escores de atividade e claudicação. Os resultados do trabalho de Nimal et. al. (2016) corroboram com Lascelles et al. (2008), seu estudo foi com o uso da amantadina e carprofeno numa urso panda, para o alívio da claudicação do membro traseiro esquerdo devido à osteoartrite..

Todavia, Snijdelaar et al. (2005) não encontraram evidência que indique interação farmacocinética entre amantadina e morfina no pré-tratamento de amantadina na antinocicepção induzida pela morfina em ratos.

TABELA 16 – Valores de medianas (Md) do limiar mecânico primário, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

Limiar mecânico	Grupos	Tempos					
		T1	T2	T3	T4	T5	T6
Primário	GC	122,7 ^{aA}	123,6 ^{aA}	104,6 ^{aA}	108,8 ^{aA}	86,8 ^{aA}	104,1 ^{aA}
	GA	126,2 ^{aA}	132,7 ^{aA}	118,1 ^{aA}	103,4 ^{aA}	103,3 ^{aA}	136,8 ^{aB}

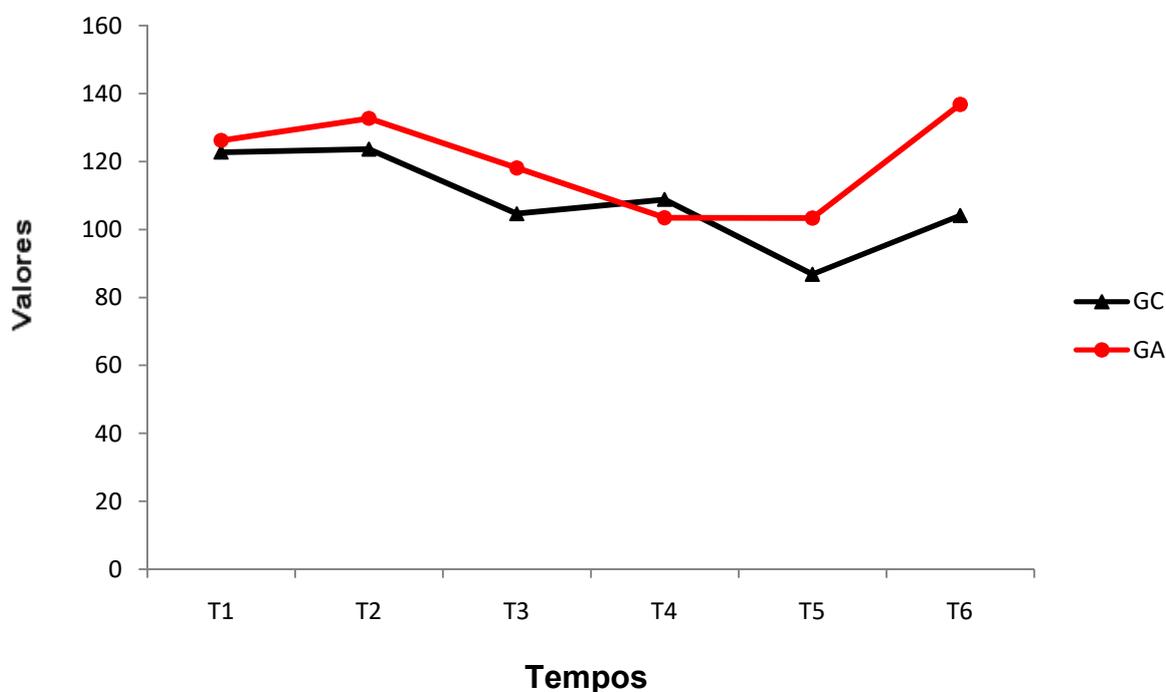


FIGURA 12 – Variação de medianas (Md) do limiar mecânico primário, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

TABELA 17 – Valores de medianas (Md) do limiar mecânico secundário, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

Limiar mecânico	Grupos	Tempos					
		T1	T2	T3	T4	T5	T6
Secundário	GC	140,1 ^{aA}	153,3 ^{aA}	149,5 ^{aA}	159,5 ^{aA}	161,2 ^{aA}	172,3 ^{aA}
	GA	167,6 ^{aA}	166,5 ^{aA}	157,6 ^{aA}	132,1 ^{aA}	141,8 ^{aA}	174,2 ^{aA}

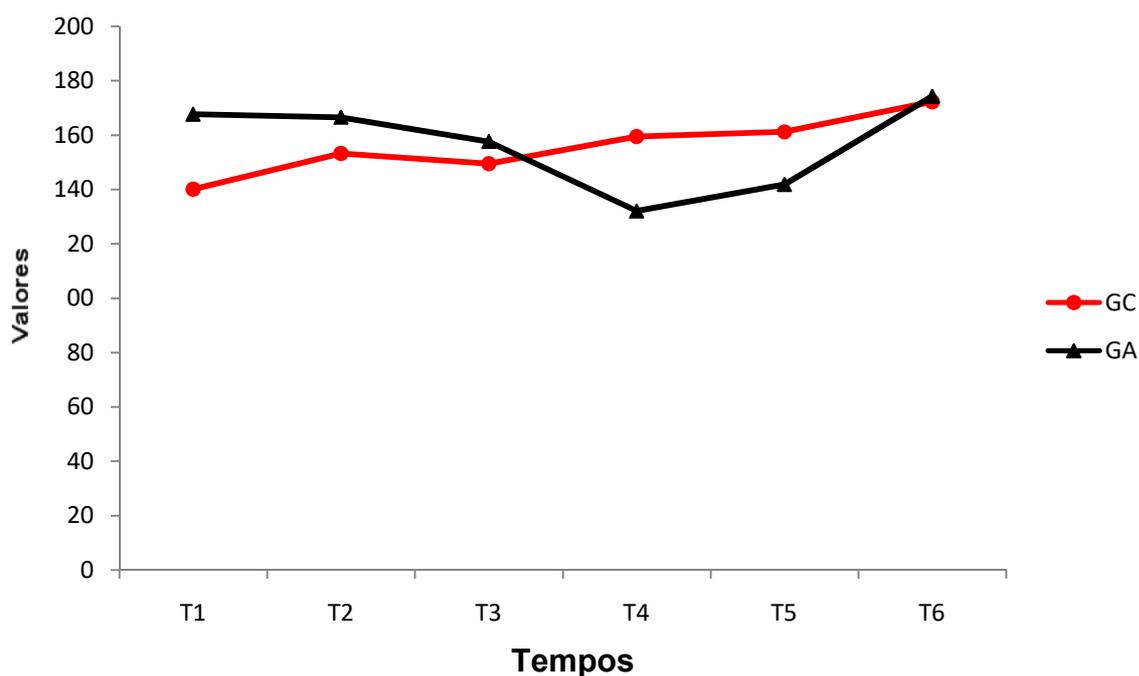


FIGURA 13 – Variação de medianas (Md) do limiar mecânico secundário, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis tempos, em cadelas submetidas à ovariectomia

NÚMERO DE RESGATES

TABELA 18 – Número de resgates de animais e % quando realizada a avaliação em cada hora através da Escala Composta Modificada de Glasgow (ECMG)

Grupo	Escala	1 hora		2 hora		3 hora		4 hora		5 hora		6 hora	
		Animais	%	Animais	%								
GC (n=10)	ECMG	1	10	2	20	5	50	1	10	2	20	0	0
GA (n=10)	ECMG	1	10	2	20	1	10	3	30	0	0	0	0

Nº DE ANIMAIS RESGATADOS

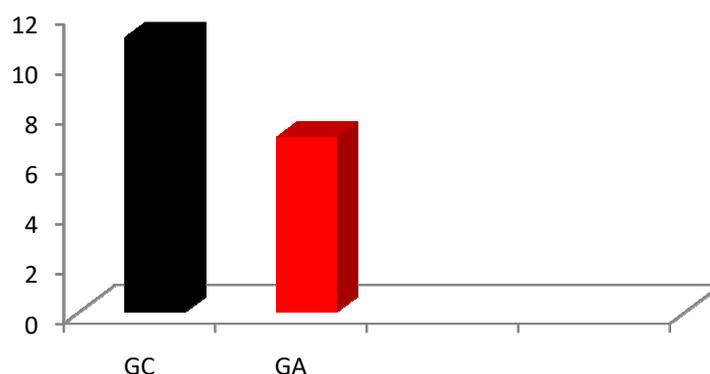


FIGURA 14 – Total de resgates dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

Estatisticamente o GC precisou de mais resgates analgésicos comparado ao GA. Há necessidade do resgate quando identificada através do resultado da ECMG ultrapassar a soma de 05 pontos, foi realizado no decorrer das avaliações pós-operatória, para tal, foi utilizado morfina (opióide) por via IM. Os resultados deste estudo corroboram com as pesquisas de Elmawgood et al. (2015), que concluíram que a amantadina oral pré-operatória reduziu os requisitos analgésicos pós-operatórios, na cirurgia de reconstrução do ligamento cruzado anterior sob anestesia geral.

AValiação DA FERIDA CIRúRGICA DO 1º AO 10º DIA

TABELA 19 – Valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da avaliação da ferida cirúrgica do 1º ao 10º dia, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
GC	Md	3 ^{aA}	3 ^{aA}	3 ^{aA}	3,5 ^{aA}	4,5 ^{aA}	5 ^{aA}				
	IQ	0,75	1	1,75	2	2	1,75	0,75	0	0	0
GA	Md	5 ^{aB}	5 ^{aB}	5 ^{aB}	5 ^{aB}	5 ^{aA}	5 ^{aA}	5 ^{aA}	5 ^{aA}	5 ^{aA}	5 ^{aA}
	IQ	2,5	0,75	0,75	0	0	0	0	0	0	0

Avaliação da ferida cirúrgica do 1º ao 10º dia

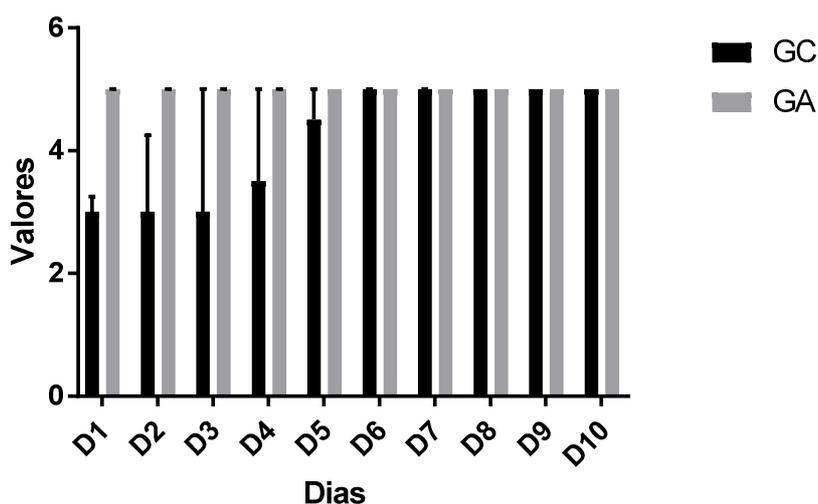


FIGURA 15 – Variação dos valores de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da avaliação da ferida cirúrgica do 1º ao 10º dia, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

Avaliação da ferida cirúrgica e cicatrização no 10º dia

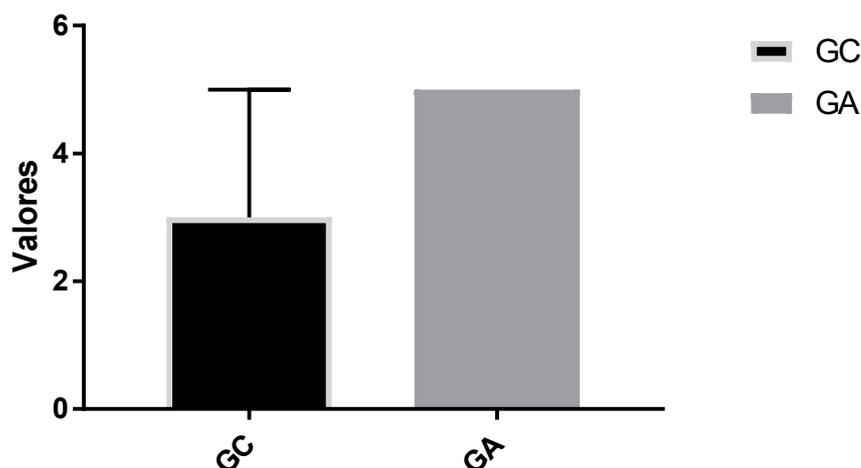


FIGURA 16 – Variação de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da avaliação da ferida cirúrgica e cicatrização no 10º dia, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

ESCALA DESCRITIVA SIMPLES (EDS) DA CICATRIZAÇÃO NO 10º DIA

Escala EDS - cicatrização 10º dia

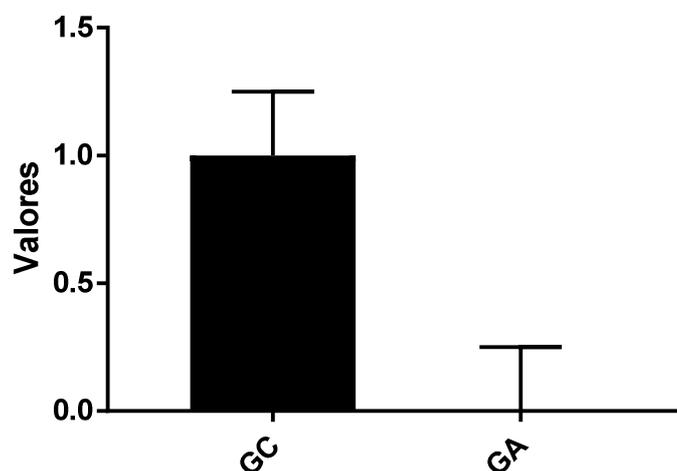


FIGURA 17 – Variação de medianas (Md) e intervalos interquartil (IQ) da Escala Descritiva Simples (EDS) da cicatrização no 10º dia, dos grupos controle (GC) e amantadina (GA), analisados em seis momentos, em cadelas submetidas à ovariectomia

Durante as avaliações das feridas cirúrgicas do 1º ao 10º dia, os proprietários puderam participar efetivamente nas avaliações. Foram respondidos questionários sobre o comportamento do animal em relação à ferida.

Houve significância estatística dos dias 1º ao 4º dias entre os grupos, observou-se que no GA, os animais não manifestaram atenção alguma à ferida cirúrgica ou áreas adjacentes. Ao contrário do GC, que eles tanto olhavam em direção à ferida, quanto usavam a pata para coçá-la.

No 10º dia, que correspondia à retirada dos pontos, o avaliador observou o comportamento do animal em relação à ferida, antes do procedimento de retirada. Em ambos os grupos, os animais não manifestaram atenção alguma à ferida.

Na EDS, o GC variou entre boa cicatrização e cicatrização regular. Enquanto que no GA houve ótima cicatrização, possivelmente pela amantadina interferir no processo inflamatório contribuindo na cicatrização.

6. CONCLUSÕES

Considerando os resultados do presente estudo é possível concluir que: A administração da amantadina no pré-operatório foi eficaz para analgesia pós-operatória melhorando o conforto do paciente e diminuindo o requerimento de resgates analgésicos. A amantadina promoveu estabilidade cardiorrespiratória nas cadelas submetidas a OSH.

REFERÊNCIAS

ABDELMAWGROUND, A.; RASHWAN, S. Effect of preoperative oral amantadine on intraoperative anesthetic and analgesic requirements in female patients during abdominoplasty. **Egyptian Journal of Anaesthesia**. v.29, p. 7-11, 2013.

ALLVEILER, S. I. How to Improve Anesthesia and Analgesia in Small Mammals. **The veterinary clinics of North America Exotic animal practice**. v.19, p. 361-377, 2016.

ALMEIDA, T. F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. **Brain research**. v.1000, p. 40-56, 2004.

AMANTE, L. N.; SLOMOCHENSKI, L. A.; TEIXEIRA, M. G. P. N.; BERTONCELLO, K. C. G. Ocorrência de hipotermia não planejada em sala de recuperação anestésica. **Biblioteca virtual em saúde**. v.14, p. 211-215, 2012.

ANDRADE, S. F.; CASSU, R. N. Analgésicos. In **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, p. 98-113, 2008.

APPLEBAUM, M. L.; CLIFTON, G. L.; COGGESHALL, R. E.; COULTER, J. D.; VANCE, W. H.; WILLS, W. D. Unmyelinated fibres in the sacral 3 and caudal 1 ventral roots of the cat. **The Journal of Physiology**. v.256, p. 557-572, 1976.

ARONOFF, G. M. What do we know about the pathophysiology of chronic pain? **Medical Clinics**. v.100, p. 31-42, 2016.

AZIZ, C. B. A.; AHMAD, A. H. The Role of the Thalamus in Modulating Pain. **The Malaysian Journal of Medical Sciences**. v.13, p. 11-18, 2006.
BABOS, M. B.; GRADY, B.; WISNOFF, W.; MCGHEE, C. Pathophysiology of pain. **Disease-a-Month**. v.59, p. 330-358, 2013.

BASBAUM, A. I.; BAUTISTA, D. M.; SCHERRER, G.; JULIUS, D. Review Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. **CellPress**. v.139, p. 267-284, 2009.

BASSO, P. C.; RAISER, A. G.; BRUN, M. V.; MÜLLER, D. C. M.; LUKARSEWSKI, R.; SERAFINI, G. M. C.; FREITAS, G. C.; DUTRA, L. H.; MARCONATO, F. Ovariosalpingo-histerectomia em cadelas: comparação da dor e análises cardiorrespiratória, pressórica e hemogasométrica nas abordagens convencionais. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.66, n.5, 2014.

BISHOP, G. H.; LANDAU, W. M. Evidence for a Double Peripheral Pathway for Pain. **Science**. v.128, p. 712-713, 1958.

BLANPIED, T. A.; BOECKMAN, F. A.; AIZENMAN E. Trapping channel block of NMDA activated responses by amantadine and memantine. **Journal Neurophysiol.** v.23, 309 p., 1997.

BLANPIED, T. A.; CLARKE R. J.; JOHNSON, J. W. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. **Journal Neuroscience.** v.25, 312 p., 2005.

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

BOURNE, S.; MACHADO, A. G.; NAGE, S. J. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. **Neurosurgery Clinics of North America.** v.25, p. 629-638, 2014.

BRADESI, S. Role of spinal cord glia in the central processing of peripheral pain perception. **Neurogastroenterology and motility.** v.5, p. 499-511, 2010.

BRAGG, R.F.; BENNETT, J.S.; CUMMINGS, A.; QUIMBY, J.M. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic variables in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association.** v.246, p. 212-215, 2015.

BRIDGESTOCK, C.; RAE, C. P. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine.** v.14, p. 480-483, 2013.

BROUCKER, T. D.; CESARO, P.; WILLER, J. C.; LE BARS, D. Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinothalamic tract. **Brain: a journal of neurology.** v.113, p. 1223-1234, 1990.

CASSU, R. N.; STEVANN, H.; KANASHIRO, C.; MENEZES, L. M. B.; LAPOSY, C. B. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de ovariossalpingo-histerectomia em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v.60, n.4, 2008.

DAVIS, M. P. Drug Management of Visceral Pain: Concepts from basic research. **Pain Research and Treatment.** v.12, 2012, 18p.

DEVOR, M. Unexplained peculiarities of the dorsal root ganglion. **Pain.** v.6, p. 27-35, 1999.

DICKENSON, A. Mechanisms of central hypersensitivity: excitatory amino acid mechanisms and their control. **The pharmacology of Pain.** p.167-210, 1997.

DINAKAR, P.; STILLMAN, A. M. Pathogenesis of Pain. **Seminars in Pediatric Neurology.** v.23, p. 201-208, 2016.

DJOUHRI, L.; MENG, Z.; BROWN, A. G.; SHORT, A. D. Electrophysiological evidence that spinomesencephalic neurons in the cat may be excited via spinocervical tract collaterals. **Experimental brain research**. v.116, p. 477-484, 1997.

ELISSON, D. L. Physiology of Pain. **Critical Care Nursing Clinics of North America**. v.29, p. 397-406, 2017.

ELMAWGOOD, A. A.; RASHWAN, S.; RASHWAN, D. Tourniquet-induced cardiovascular responses in anterior cruciate ligament reconstruction surgery under general anesthesia: Effect of preoperative oral amantadine. **Egyptian Journal of Anaesthesia**. v.31, p. 29-33, 2015.

FREITAS, A. T. G de; LEMONICA, L.; FAVERI, J. de; PEREIRA, S.; BEDOYA, H. Preemptive Analgesia with Acupuncture Monitored by c-Fos Expression in Rats. **Journal of acupuncture and meridian studies**. v.9, p. 16-21, 2016.

GALVAN, A.; KUWAJIMA, M.; SMITH, Y. Glutamate and gaba receptors and transporters in the basal ganglia: what does their subsynaptic localization reveal about their function?. **Neuroscience**. v.143, p. 351-375, 2006.

GARLAND, E. L. Pain Processing in the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathways. **Primary Care: Clinics in Office Practice**. v.39, p. 561-571, 2012.

GIAMBERARDINO, M. A.; CONSTANTINI, R.; AFFAITATI, G.; FABRIZIO, A.; LAPENNA, D.; TAFURI, E.; MEZZETI, A. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. **Pain**. v.151, p. 307-322, 2010.

GILRON, I.; JENSEN, T. S.; DICKENSON, A. H. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. **The Lancet Neurology**. v.12, p. 1084-1095, 2013.

GLEED, R. D.; LUDDERS, J. W. Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals. **International Veterinary Information Service**. 2006. Disponível em: [www. ivis.org.br](http://www.ivis.org.br), em 01.01.2018.

GONZALEZ, M. I.; FIELD, M. J.; BRAMWELL, S.; MCCLEARY, S.; SINGH, L. Ovariohysterectomy in the rat: a model of surgical pain for evaluation of preemptive analgesia? **Pain**. v.88, p. 79-88, 2000.

GOTTSCHALK, A.; SCHROEDER, F.; UFER, M.; ONCU, A.; BUERKLE, H.; STANDL, T. Amantadine, a N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist, Does Not Enhance Postoperative Analgesia in Women Undergoing Abdominal Hysterectomy. **Anesthesia and analgesia**. v.93, p. 192-196, 2001.

- GURNEY, M. A. Pharmacological options for intra- operative and early postoperative analgesia: an update. **Journal of Small Animal Practice**. p. 377–386, 2012.
- HELAYEL, P. E.; FILHO, G. R. O.; MARCON, L.; PEDERNEIRAS, F. H.; NICOLODI, M. A.; PEDERNEIRAS, S. G. Gradiente SpO₂ - SaO₂ Durante Ventilação Mecânica em Anestesia e Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.51, p. 305-310, 2001.
- HEWITT, D. J. The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain. **The clinical journal os pain**. v.16, p. 73-79, 2000.
- HUDSPITH, M. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**. v.17, p. 425-430, 2016.
- KANSAL, A.; HUGHES, J. Visceral Pain. **Anesthesia and Intensive Care Medicina**. v.17, p. 543-547, 2016.
- KHALID, A. S.; TUBBS, R. S. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain Monitoring. **Cureus**. v.9, p. 1754, 2017.
- KLEIN, B. G. Fisiologia do sistema cardiaco. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária. 3ª ed. Rio de Janeiro**, Ed. Guanabara Koogan, p. 579, 2004.
- KUKANICH, B.; CLARK, T. P. The history and pharmacology of fentanyl: relevance to a novel, long-acting transdermal fentanyl solution newly approved for use in dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**. v.35, p. 3-19, 2012.
- LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Physiology of pain. **Veterinary Clinics: Small Animal Praticce**. v.30, p. 703-728, 2000.
- LASCELLES, B. D. X. Expert commentary on post-operative analgesia in the dog: comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. **Journal of Small Animal Practice**, p. 46-47, 2010.
- LASCELLES, B. D.; GAYNOR J.; SMITH, E. S. Evaluation of amantadine as part of a multimodal analgesic regimen for the alleviation of refractory canine osteoarthritis pain. **Journal Veteterinay Intern Medicine**. v. 22, 53 p., 2008.
- LAWAND, N. B.; WILLIS, W. D.; WESTLUND, K. N. Excitatory amino acid receptor involvement in peripheral nociceptive transmission in rats. **European journal of pharmacology**. v.324, p. 169-177, 1997.
- LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S. W. Animal models of nociception. **Pharmacological Reviews**. v. 53, p. 597-652, 2001.

LENZ, F. A.; LEE, J. I.; GARONZIK, I. M.; ROWLAND, L. H.; DOUGHERTY, P. M.; HUA, S. E. Plasticity of pain-related neuronal activity in the human thalamus. **Progress in brain research**. v.129, p. 259-273, 2000.

LENZ, F. A.; NIRIT, W.; SHINJI, O.; CHRISTOPHER, L.; GREENSPAN, J. D. The role of the thalamus in pain. **Supplements to Clinical Neurophysiology**. v.57, p. 50-61, 2004.

LOME, B. Acute pain and the critically ill trauma patient. **Critical care nursing quarterly**. v.28, p. 200-207, 2005.

LUNA, S. P. L. Dor, analgesia e bem estar animal. **ANAIS - I Congresso Internacional de Conceitos em Bem-estar Animal**. p. 16-18, 2006.

MACINTYRE, P. E.; WALKER, S. M. The scientific evidence for acute pain treatment. **Current opinion in anesthesiology**. v.23, p. 623-628, 2010.

MASSONE, F. Planos Anestésicos. **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas Texto e Atlas**. Guanabara Koogan, 6ªed., p.33-36, 2011.

MATHEWS, K.; KRONEN, P. W.; LASCELLES, D.; NOLAN, A.; ROBERTSON, S.; STEAGALL, P.; WRIGHT, B.; YAMASHITA, K. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, p. E10-E68, 2014.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of Chronic Pain. **International Association for the Study of Pain**. v.210, p. 194, 1994.

MILLAN, M. J. The induction of pain: na integrative review. **Progress in Neurobiology**. v.57, p. 161-164, 1999.

MORGAZ, J.; NAVARRETE, R.; MUÑOZ, P. R.; DOMINGUES, J. M.; FERNANDEZ, J. A. S.; GOMEZ, R. J. V.; GRANADOS, M. M. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Science**. v.95, p. 278-282, 2013.

MORONE, N. E.; WEINER, D. K. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education. **Clinical Therapeutics**. v.35, p. 1728-1732, 2013.

MUIR III, W. W.; GAYNOR, J. S.; Fisiologia e fisiopatologia da dor. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2ª ed. Editora MedVet, p.13-41, 2009.

MUIR III, W. W.; GAYNOR, J. S.; Outras drogas utilizadas para o tratamento da dor. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2ª ed. Editora MedVet, p.266-267, 2009.

NAGY, I.; MAGGI, C. A.; DRAY, A.; WOOLF, C. J.; URBAN, L. The role of neurokinin and N-methyl-D-aspartate receptors in synaptic transmission from capsaicin-sensitive primary afferents in the rat spinal cord in vitro.

Neuroscience. v.52, p. 1029-1037, 1993.

NIMAL, F. B.; WU, E.; CISSY K. B. A.; MARTELLI, P.; KHONG, L. F.; LARSON, K. Management of osteoarthritis in a giant panda (*ailuropoda melanoleuca*) with multimodal therapy including amantadine sulphate. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**.v.47, p. 325-328, 2016.

PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. **Nature Reviews neuroscience**. v.14, p. 383-400, 2013.

PAPICH, M. G. Amantadine. **Saunders Handboo of Veterinary Drugs**. p. 24-25, 2016.

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

PERL, E. R. Ideas about pain, a historical view. **Nature reviews Neuroscience**. v.8, p. 71-80, 2007.

PETRENKO, A. B.; YAKAMURA, T.; BABA, H.; SHIMOJI, K. The role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. **Anesthesia and Analgesia**. v.97, p. 1108-1116, 2003.

SARITAS, Z. K.; SARITAS, T. B.; PAMUK, K.; KORKMAZ, M.; YAPRAKCI, M. V.; YILMAZ, O.; DEMIRKAN, I. Evaluation of preemptive dexketoprofen trometamol effect on blood chemistry, vital signs and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Bratislavske lekarske listy**. v.116, p. 191-195, 2015.

SBIACHESKI, D. T.; KARLINSKI, C. R.; CRUZ, F. S. F.; COLET, C. F.; ROSA, M. B. Qualidade analgésica de metadona administrada por via oral em cadelas submetidas a ovh. **Evento: XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA SALÃO DO CONHECIMENTO UNIJUI 2017**. Acessado em

<https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/viewFile/7999/6731> 02.01.2018

SCHAIBLE, H. G. Peripheral and central mechanisms of pain generation. **Handbook of experimental pharmacology**. v.17, p. 3-28, 2007.

SENGUPTA, J. N. Visceral pain: the neurophysiological mechanism. **Handbook of experimental pharmacology**. v.194, p. 31-74, 2009.

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, J. C.; MURRELL, J. C. A study to evaluate buprenorphine at 40 mcg kg⁽⁻¹⁾ compared to 20 µg kg⁽⁻¹⁾ as a post-operative analgesic in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.38, p. 584-593, 2011.
- SNIJDELAAR, D. G.; KOREN G.; KATZ J. Effects of perioperative oral amantadine on postoperative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study. **Anesthesiology**. v.41, p. 100-134, 2004.
- SNIJDELAAR, D. G.; RIJN, C. M. V.; VINKEN, P.; MEERT, T. F. Effects of pre-treatment with amantadine on morphine induced antinociception during second phase formalin responses in rats. **Pain**. v.119, p. 159-167, 2005.
- STEEDS, C. E. The anatomy and physiology of pain. **Surgery**. v.34, p. 55-59, 2016.
- TALLANT, A.; AMBROS, B.; FREIRE, C.; SAKALS, S. Comparison of intraoperative and postoperative pain during canine ovariohysterectomy and ovariectomy. **The Canadian Veterinary Journal**. v.7, p.741-746, 2016.
- TEIXEIRA, M. J. Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor. **Jornal Brasileiro de Oclusão**. v.1, n.4, p. 329-334, 2001.
- TORREMOCHA, D. C.; CLASCÁ, F.; NÚÑES, A. Posterior Thalamic Nucleus Modulation of Tactile Stimuli Processing in Rat Motor and Primary Somatosensory Cortices. **Frontiers in Neural Circuits**. v.11, p. 69-74, 2017.
- TRACEY, I.; MANTYH, P. W. The cerebral signature for pain perception and its modulation. **Neuron**. v.55, p. 377-391, 2007.
- TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K. A. Dor: conceitos e manejo. **Lumb e Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ª Ed. São Paulo: Ed. Roca, p. 51-54, 2014.
- TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K. A. Monitoração de pacientes anestesiados. **Lumb e Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ª Ed. São Paulo: Ed. Roca, p. 588-589, 2014.
- VIÑUELA, F. I.; JONES, E.; WELSH, E.M. Pain mechanisms and their implication for management of pain in farm and companion animals. **Veterinary Journal**. v.174, p. 227-239, 2007.

WOOLF, C. J.; CHONG, M. S. Preemptive analgesia – Treating post operative pain by preventing the establishment of central. **Anesthesia and Analgesia**. v.77, p. 363-379, 1993.

ZHANG, X.; HONDA, C. N.; GIESLER, G. J. JR. Position of spinothalamic tract axons in upper cervical spinal cord of monkeys. **Journal of neurophysiology**. v.84, p. 1180-1185, 2000.

ZHANG, X.; GOKIN, A. P.; GIESLER, G. J. JR. Responses of spinothalamic tract neurons in the thoracic spinal cord of rats to somatic stimuli and to graded distention of the bile duct. *Brain: a journal of neurology*. **Brain: a journal of neurology**. v.19, P. 5-17, 2002.

