

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ

JANAINA MARIA XAVIER CORRÊA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E
ANTINOCICEPTIVO DO MAROPITANT EM DIFERENTES DOSES, VIAS E
ASSOCIAÇÕES EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA**

ILHÉUS-BAHIA

2019

JANAINA MARIA XAVIER CORRÊA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E
ANTINOCICEPTIVO DA ADMINISTRAÇÃO DE MAROPITANT EM
DIFERENTES DOSES, VIAS E ASSOCIAÇÕES EM GATAS SUBMETIDAS A
OVARIOHISTERECTOMIA**

Tese apresentada à Universidade Estadual de Santa Cruz, como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Área de concentração: Ciência Animal

Orientador: Profa. Dra. Fabiana Lessa
Silva

Co-orientador: Prof. Dr Mário Sérgio
Lima de Lavor

ILHÉUS-BAHIA

2019

C824

Corrêa, Janaína Maria Xavier.

Avaliação dos efeitos cardiorrespiratórios e antinociceptivo do Maropitant em diferentes doses, vias e associações em gatas submetidas a ovariectomia / Janaína Maria Xavier Corrêa. – Ilhéus, BA: UESC, 2019.

xvi, 91f. : il.; anexos.

Orientador: Fabiana Lessa Silva

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Santa Cruz. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal.

Inclui referências.

1. Inibidores químicos. 2. Receptores de Neurotransmissores. 3. Dor – Tratamento. 4. Nociceptividade. 5. Analgesia. 6. Antagonistas (Efeitos biológicos).
I. Título.

CDD 612.88

JANAINA MARIA XAVIER CORRÊA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E
ANTINOCICEPTIVO DA ADMINISTRAÇÃO DE MAROPITANT EM
DIFERENTES DOSES, VIAS E ASSOCIAÇÕES EM GATAS SUBMETIDAS A
OVARIOHISTERECTOMIA**

Ilhéus – BA, 25/02/2019

Fabiana Lessa Silva – *DSc*
UESC/DCAA
(Orientadora)

Mário Sérgio Lima de Lavor – *DSc*
UESC/DCAA
(Co-orientador)

Juliana Figueira da Silva – *DSc*
Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte

Elisângela Barboza da Silva - *DSc*
UESC/DCAA

Rosana Maria de Oliveira Clark – *DSc*
UESC/DCAA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, aos meus orientadores de mestrado e doutorado e aos animais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus, por ter me dado forças para seguir em frente em todos os momentos difíceis.

Agradeço a minha família, especialmente a minha mãe pelo incentivo constante e esperança, a meu irmão Márcio por ser um amigo e estimular meu crescimento intelectual e a meu irmão Ronan, sua esposa e filhas que me acolheram por tanto tempo,

Agradeço a Rafael, por tanta paciência e amor durante esses anos cansativos e estressantes de estudo todos os dias da semana.

A minha orientadora Fabiana Lessa, que sem sequer pensar aceitou me orientar, obrigada pela oportunidade de crescimento profissional.

Ao meu co-orientador, que confiou em meu trabalho e me proporcionou pesquisar o tema que tanto amo.

Aos meus amigos, em especial a Luciana Carvalho, Paula Elisa, Jeane Martinha, Thaís Nascimento, Priscila Carvalho. Obrigada pela paciência, apoio e carinho. Obrigada aos alunos de iniciação e mestrado, especialmente a Raquel, Jéssica, Brenda, Claire, Alex e Taísa.

Aos funcionários do Hospital Veterinário da UESC pela colaboração e disponibilidade, em especial a Márcia.

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

Ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual de Santa Cruz.

A FAPESB pela concessão de bolsa de estudo, propiciando maior dedicação na execução desse trabalho.

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIOS E ANTINOCICEPTIVO DO MAROPITANT EM DIFERENTES DOSES, VIAS E ASSOCIAÇÕES EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA

RESUMO

O maropitant é um antagonista de receptores NK1 que está presente na via da dor e acredita-se que ele possa ser utilizado para o controle da dor pós-operatória. Objetivou-se avaliar e comparar a administração do maropitant em diferentes doses, vias e associações sobre as variáveis cardiorrespiratórias e no manejo da dor aguda no pós-operatório de gatas submetidas a ovariohisterectomia. O estudo foi conduzido em 140 gatas híginas. Todos os animais receberam um protocolo anestésico padrão, com acepromazina e morfina como medicação pré-anestésica, indução anestésica com propofol e manutenção anestésica com isoflurano. O experimento foi dividido em três etapas. Na primeira etapa, para determinar a melhor dose, as gatas foram divididas em três grupos, com dez animais em cada: controle (GC); maropitant 30 µg/kg/h infusão contínua (GM30); maropitant 100 µg/kg/h infusão contínua (GM100). Na segunda etapa, os animais receberam a melhor dose de maropitant e associações por infusão contínua, sendo divididos em sete grupos com dez animais em cada: controle (GC); maropitant (GM); lidocaína (GL); cetamina (GCE); maropitant com lidocaína (GML); maropitant com cetamina (GMCE); maropitant com lidocaína e cetamina (GMLCE). Na terceira etapa, os animais foram distribuídos em quatro grupos com dez animais em cada: controle epidural com solução salina (GEC), controle epidural com lidocaína (GEL); epidural com maropitant (GEM); epidural com maropitant e lidocaína (GEML). Foram avaliadas no transoperatório as variáveis frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS), pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂), concentração de isoflurano no final da expiração (Etiso), oximetria de pulso (SatO₂) e temperatura esofágica (T). A avaliação pós-operatória foi feita durante seis horas após extubação, utilizando-se Escala Analógica Visual e a Escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos da Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Botucatu. Na primeira etapa do experimento, verificou-se que o uso do maropitant na dose

de 100 µg/kg/h, apresentou melhores resultados, uma vez que os animais necessitaram de menores administrações de resgate analgésico. Na segunda etapa do experimento, os animais dos grupos GL, GM, GCE, GML, GMCE e GMLCE necessitaram de menores administrações de resgate quando comparados aos do GC mas sem efeito sinérgico entre as associações. Na terceira etapa, apenas os grupos GEM e GEML apresentaram maior conforto analgésico quando comparados ao GC. Conclui-se que o maropitant possui atividade antinociceptiva em diferentes vias de administração em gatas submetidas a ovariectomia.

Palavras-chave: antagonista de receptor NK1, dor, nocicepção, resgate analgésico.

EVALUATION OF THE CARDIORRESPIRATORY AND ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF THE MAROPITANT IN DIFFERENT DOSES, ROUTES AND ASSOCIATIONS IN CATS SUBMITTED TO OVARIOHISTERECTOMY

ABSTRACT

Maropitant is an antagonist of NK1 receptors that is present in the pain pathway and is believed to be used to control postoperative pain. The objective was to evaluate and compare the administration of maropitant in different doses, routes and associations on cardiorespiratory variables and in the management of acute pain in the postoperative period of cats submitted to ovariohysterectomy. The study was conducted on 140 healthy cats. All animals received a standard anesthetic protocol, with acepromazine and morphine as pre-anesthetic medication, anesthetic induction with propofol and anesthetic maintenance with isoflurane. The experiment was divided into three stages. In the first stage, to determine the best dose, the cats were divided into three groups, with ten animals in each: control (CG); maropitant 30 µg / kg / h continuous infusion (GM30); maropitant 100 µg / kg / h continuous infusion (GM100). In the second stage, the animals received the best dose of maropitant and associations by continuous infusion, being divided into seven groups with ten animals in each: control (CG); maropitant (GM); lidocaine (GL); ketamine (GCE); lidocaine maropitant (GML); maropitant with ketamine (GMCE); maropitant with lidocaine and ketamine (GMLCE). In the third stage, the animals were divided into four groups with ten animals in each: epidural control with saline solution (GEC), epidural control with lidocaine (GEL); epidural with maropitant (GEM); epidural with maropitant and lidocaine (GEML). The following variables were evaluated during the operation: heart rate (HR), respiratory rate (f), systolic blood pressure (SBP), partial pressure of carbon dioxide at the end of expiration (ETCO₂), isoflurane concentration at the end of expiration (Etiso), pulse oximetry (SatO₂) and esophageal temperature (T). The postoperative evaluation was carried out for six hours after extubation, using the Visual Analogue Scale and the multidimensional Scale to assess postoperative pain in cats at the Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Botucatu. In the first stage of the experiment, it was found that the use of maropitant at a dose of 100 µg / kg / h, showed better results, since the animals

required less administration of analgesic rescue. In the second stage of the experiment, the animals from the GL, GM, GCE, GML, GMCE and GMLCE groups required less rescue administrations when compared to the CG, but without synergistic effect between the associations. In the third stage, only the GEM and GEML groups showed greater analgesic comfort when compared to the CG. It is concluded that maropitant has antinociceptive activity in different routes of administration in cats submitted to ovariohysterectomy.

KEYWORDS: NK1 receptor antagonist, pain, nociception, analgesic rescue.

LISTA DE FIGURAS – CAPÍTULO 1

Figura		Página
1	Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala multidimensional da UNESP-Botucatu de avaliação de dor em gatos após ovariectomia. GC: grupo controle; GM30: grupo maropitant 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; GM100: grupo maropitant 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. * $p<0,05$.	39
2	Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala analógica visual. GC: grupo controle; GM30: grupo maropitant 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; GM100: grupo maropitant 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. * $p<0,05$.	39

LISTA DE FIGURAS – CAPÍTULO 2

Figura		Página
1	Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala multidimensional da UNESP-Botucatu de avaliação de dor em gatos após ovariectomia. GC: grupo controle; GM: Grupo maropitant; GL: grupo lidocaína; GML: grupo lidocaína e maropitant; GCE: grupo cetamina; GMCE: grupo cetamina e maropitant; GMLCE: grupo lidocaína, cetamina e maropitant. * significativo ($p<0,05$) quando comparado com o GC.	50
2	Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala analógica visual. GC: grupo controle; GM: grupo maropitant; GL: grupo lidocaína; GML: grupo lidocaína e maropitant; GCE: grupo cetamina; GMCE: grupo cetamina e maropitant; GMLCE: grupo lidocaína, cetamina e maropitant. * significativo ($p<0,05$) quando comparado com o GC.	51

LISTA DE FIGURAS – CAPÍTULO 3

Figura		Página
1	Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala multidimensional da UNESP-Botucatu de avaliação de dor em gatos após ovariectomia. GEC = grupo epidural controle; GEL = grupo epidural lidocaína; GEM = grupo epidural	63

maropitant; GEML = grupo epidural maropitant e lidocaína.
* $p < 0,05$.

- | | | |
|---|---|----|
| 6 | Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala analógica visual de avaliação de dor em gatos após ovariectomia. GEC = grupo epidural controle; GEL = grupo epidural lidocaína; GEM = grupo epidural maropitant; GEML = grupo epidural maropitant e lidocaína. * $p < 0,05$. | 64 |
|---|---|----|

LISTA DE TABELAS – CAPÍTULO 1

Tabela		Página
1	Peso corporal, tempo de anestesia, tempo de cirurgia, tempo para extubação de gatas submetidas a ovariectomia.	36
2	Variáveis (média \pm desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos observados durante diferentes momentos do procedimento cirúrgico.	37
3	Número de gatas que receberam resgate analgésico de acordo com a Escala multidimensional da UNESP - Botucatu e com a Escala analógica visual.	38

LISTA DE TABELAS – CAPÍTULO 2

Tabela		Página
1	Valores de Frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (f) (média \pm desvio padrão) em gatas submetidas a ovariectomia em diferentes grupos de infusão contínua no transcirúrgico.	49

LISTA DE TABELAS – CAPÍTULO 3

Tabela		Página
1	Variáveis (média \pm desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos observados durante o procedimento cirúrgico.	61

LISTA DE ABREVIATURAS SIGLAS E SÍMBOLOS

AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato
A δ	Alfa delta
A β	Alfa beta
CAM	Concentração alveolar mínima
CEUA	Comitê de ética no uso de animais
EAV	Escala analógica visual
ETCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração
Etiso	Concentração expirada de isoflurano
<i>f</i>	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
G	Gauge
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GC	Grupo controle
GCE	Grupo cetamina
GEC	Grupo epidural controle
GEL	Grupo epidural com lidocaína
GEM	Grupo epidural com maropitant
GEML	Grupo epidural maropitant e lidocaína
GL	Grupo lidocaína
GM	Grupo maropitant
GM30	Grupo maropitant 30 μ g/kg/h
GM100	Grupo maropitant 100 μ g/kg/h
GMCE	Grupo maropitant cetamina
GML	Grupo maropitant lidocaína
GMLCE	Grupo maropitant, lidocaína e cetamina
HV	Hospital Veterinário
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
M1	Antes do início do procedimento cirúrgico
M2	Após incisão da musculatura abdominal

M3	Após pinçamento do pedículo direito
M4	Após pinçamento do pedículo esquerdo
M5	Após ligadura no corpo do útero;
M6	Sutura da musculatura abdominal
M7	Fim da cirurgia
mmHg	Milímetros de mercúrio
MPA	Medicação pré-anestésica
NK1	Receptor de neurocinina 1
NK2	Receptor de neurocinina 2
NK3	Receptor de neurocinina 3
NKA	Neurocinina A
NKB	Neurocinina B
NMDA	N-metil-D-Aspartato
OHE	Ovariohisterectomia
P1	Primeira hora após a extubação
P2	Segunda hora após a extubação
P3	Terceira hora após a extubação
P4	Quarta hora após a extubação
P5	Quinta hora após a extubação
P6	Sexta hora após a extubação
SC	Subcutânea
SP	Substância P
SpO ₂	Oximetria de pulso
T	Temperatura esofágica
UNESP	Universidade Estadual Paulista
V%	Volume por cento
WDR	Neurônios de faixa dinâmica ampla
°C	Graus Celsius

SUMÁRIO

	Pag.	
1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	20
3	REVISÃO DE LITERATURA	20
	3.1 Fisiologia da dor	20
	3.2 A substância P e o receptor NK1	24
	3.3 Maropitant	25
	3.4 Cetamina	27
	3.5 Lidocaína	28
	3.6 Técnicas de analgesia transoperatória	29
	3.7 Avaliação de dor em gatos	30
4	CAPÍTULO I	32
	4.1 Introdução	33
	4.2 Material e Métodos	34
	4.2.1 Análise estatística	36
	4.3 Resultados	37
	4.4 Discussão	41
	4.5 Conclusão	43
5	CAPÍTULO II	44
	5.1 Introdução	45
	5.2 Material e Métodos	46
	5.2.1 Análise estatística	49
	5.3 Resultados	49
	5.4 Discussão	52
	5.5 Conclusão	55
6	CAPÍTULO III	56
	6.1 Introdução	57
	6.2 Material e Métodos	58
	6.2.1 Análise estatística	61
	6.3 Resultados	61

6.4	Discussão	65
6.5	Conclusão	68
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
	REFERÊNCIAS	70
	ANEXOS	82
	ANEXO I Escala multidimensional da UNESP-Botucatu	83
	ANEXO II Escala analógica visual	87
	ANEXO III Termo de consentimento livre e esclarecido	88
	ANEXO IV Certificado do CEUA – capítulo I	89
	ANEXO V Certificado do CEUA – capítulo II	90
	ANEXO VI Certificado do CEUA – capítulo III	91

1 INTRODUÇÃO

Uma nova definição para a dor foi sugerida por Williams e Craig (2016): “a dor é uma experiência angustiante associada a dano tecidual real ou potencial com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais.” Essa definição é adequada tanto para designar a dor em humanos, inclusive aqueles não são capazes de verbalizar suas sensações, quanto em animais, porque considera os aspectos comportamentais, cognitivo e sociais.

A dor possui funções fisiológicas, tais como sinalização de uma lesão ou doença, alteração do comportamento para auxiliar a cicatrização bem como geração de memória, o que ajuda a evitar situações que podem provoca-la. No entanto, quando a dor aguda não é tratada de maneira adequada, pode se tornar crônica, gerando morbidade, perda da qualidade de vida e sofrimento (MELZACK; KATZ, 2013).

O estresse cirúrgico e o tratamento inadequado da dor aguda geram mudanças fisiológicas deletérias no organismo, como taquicardia, vasoconstrição, broncoconstrição, taquipneia e aumento do consumo de oxigênio. Além disso, há aumento da liberação de cortisol e catecolaminas, hiperglicemia, inibição da função de células do sistema imunológico e estados de hipercoagulação no pós-operatório (IWASAKI et al., 2015). No caso de dor crônica, ocorre aumento da liberação de cortisol, glucagon, hormônio antidiurético, aldosterona, angiotensina, hormônio do crescimento, catecolaminas, renina, interleucina-1 e diminuição da liberação de insulina (SIMON et al., 2017).

Muitos dos pacientes veterinários que são submetidos a cirurgias ou são paciente críticos ainda não recebem o tratamento analgésico adequado. Essa falha na identificação da dor no paciente é designada pelo termo oligoanalgesia (SIMON et al., 2017).

Ao longo dos anos a avaliação e o tratamento da dor em animais tem apresentado importância crescente (SIMON et al., 2017). O conhecimento sobre a avaliação e o manejo de dor em cães se encontra mais avançado do que em gatos, provavelmente pelo maior tempo de domesticação e proximidade do homem (REID et al., 2018). O receio de efeitos adversos em gatos, principalmente com a utilização de opioides e anti-inflamatórios não esteroidais,

também constituiu ao longo do tempo um limitante para o fornecimento de analgésicos para esta espécie (LORENA et al., 2014; SIMON et al., 2017). Além disso, o reconhecimento da dor nessa espécie é mais desafiador devido ao comportamento que pode mascarar os sinais de dor (MATHEWS et al., 2014).

Atualmente existem escalas validadas para avaliação de dor em animais como a Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor pós-operatória em gatos e a Escala composta de Glasgow para mensurar dor aguda em gatos (BRONDANI et al., 2011; CALVO et al., 2014; REID et al., 2017). A partir da utilização das escalas de avaliação de dor, as pesquisas de medicamentos analgésicos em gatos se tornaram mais práticas.

A fisiopatologia da dor envolve diversos receptores e substâncias algogênicas, dentre eles a substância P (SP) e seu receptor neurocinina 1 (NK1) desenvolvem um papel importante na transmissão e modulação do estímulo nocivo (GARCIA-RECIO; GASCÓN, 2015). Nessa perspectiva, acredita-se que a inibição da ação da SP através do uso de um antagonista de receptor NK1 seja benéfica para modular o processo inflamatório e nociceptivo da dor, inclusive a dor aguda visceral.

Estudos têm demonstrado que a utilização do maropitant (Cerenia®; Pfizer Animal Health), antagonista seletivo do receptor NK1 em cães e gatos, reduz a concentração alveolar mínima (CAM) de anestésicos inalatórios, sugerindo que tenha ação antinociceptiva (AVILLAR et al., 2012; NIYOM et al., 2013).

Neste contexto, foram formuladas as seguintes hipóteses:

- 1) Como os receptores NK1, alvo do maropitant estão envolvidos na fisiologia da dor, acredita-se que seu uso irá proporcionar efeito antinociceptivo.
- 2) A associação do maropitant, cetamina e lidocaína irá proporcionar efeito antinociceptivo maior em comparação à utilização do maropitant de forma isolada, com mínimos efeitos adversos.
- 3) A utilização do maropitant propicia efeito antinociceptivo pela via epidural associado ou não a lidocaína.
- 4) Verificar se a administração do maropitant irá proporcionar alterações cardiorrespiratórias.

2 OBJETIVO GERAL

Avaliar e comparar a administração do maropitant em diferentes doses e vias e associações sobre as variáveis cardiorrespiratórias e manejo da dor aguda no pós-operatório de gatas submetidas a ovariectomia (OHE).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Fisiologia da dor

A dor é uma experiência subjetiva multidimensional, com componentes sensoriais-discriminativos, afetivo-emocional e cognitivo. Dessa forma, uma avaliação adequada da dor em animais precisa considerar aspectos fisiológicos bem como comportamentais (REID et al., 2018; STEAGALL; MONTEIRO, 2018).

Nociceção é o processo fisiológico pelo qual o estímulo algico passa pela transdução, transmissão, modulação e projeção, resultando na percepção da dor (LAMONT et al., 2000; FENTON et al., 2015). A palavra dor e nociceção não são sinônimos, enquanto a nociceção é a detecção de estímulos nocivos, a dor é resultante da nociceção associada à percepção consciente somada a fatores afetivos e ambientais (GAYNOR; MUIR III, 2009).

Os nociceptores são terminações nervosas periféricas livres de fibras aferentes primárias presentes na pele e vísceras. Eles captam os estímulos nocivos e inócuos, que podem ser mecânicos, químicos e térmicos. Os estímulos são transformados em sinais elétricos (potenciais de ação) que são transmitidos para o corno dorsal da medula espinal através das fibras nervosas A δ , C e A β (STEEDS, 2009; TRACEY, 2017). As fibras A δ são mielinizadas de médio diâmetro e transmitem de maneira rápida a informação de dor aguda, chamada de primeira dor. As fibras C são amielinizadas, têm diâmetro pequeno e transmitem de maneira lenta os potenciais de ação responsáveis pela segunda dor, descrita como uma sensação de queimação ou ardor. As fibras A β possuem maior diâmetro, têm condução rápida e transmitem os estímulos mecânicos inócuos como o toque e pressão (BASBAUM et al., 2009; TRACEY, 2017).

O corpo celular de neurônios sensoriais periféricos estão nos gânglios da raiz dorsal e são responsáveis por transmitir os potenciais de ação. A

transmissão pós-sináptica de neurônios sensoriais ocorre na medula espinal em regiões do corno dorsal da medula espinal, chamadas lâminas (GAYNOR; MUIR III, 2009; FENTON, 2015). A lâmina marginal (lâmina I) é composta por neurônios nociceptivos específicos, que respondem a estímulo nocivo, liberando glutamato, SP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, encefalina e serotonina. A lâmina marginal também possui neurônios de faixa dinâmica ampla (WDR), que responde a estímulo nocivos e inócuos. A substância gelatinosa (lâmina II) possui interneurônios inibitórios que modulam a projeção dos tratos espinotalâmicos e espinobulbar. O principal neurotransmissor liberado por esses neurônios é o ácido gama-aminobutírico (GABA). Interneurônios inibitórios da lâmina II se estendem para as lâminas I, III e IV. Na lâmina V estão presentes neurônios de projeção para o trato espinotalâmico. Essa lâmina ainda possui neurônios WDR que se projetam para a substância cinzenta periaquedutal, formação reticular e tálamo (STEEDS, 2009; BOURNE et al., 2014). A lâmina X possivelmente está envolvida com a modulação da dor visceral (BOURNE et al., 2014). As fibras C e A δ fazem sinapse com neurônios de projeção (transmitem os sinais elétricos para o mesencéfalo, diencefalo e córtex) e interneurônios (excitatórios ou inibitórios que regulam e modificam a informação nociceptiva), principalmente nas lâminas I e II (KLAUMMAN et al., 2008; BASBAUM et al., 2009).

A transmissão da informação algica no sistema nervoso central ocorre na sinapse entre as fibras aferentes primárias com os interneurônios, neurônios proprioespinais e neurônios de projeção. Os neurônios pré-sinápticos possuem neurotransmissores específicos para os receptores nos neurônios pós-sinápticos da medula espinal (STEEDS, 2009). Os principais neurotransmissores excitatórios são o glutamato, substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e aspartato. Essas substâncias agem em receptores excitatórios pós-sinápticos como o N-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA), cainato e neurocinina (NK). Os primeiros receptores que são ativados são o AMPA, cainato e NK; quando o estímulo doloroso se torna persistente os receptores NMDA são ativados (KLAUMANN et al., 2008; BASBAUM et al., 2009; BELL, 2018).

Em seguida, os neurônios de projeção das vias ascendentes transmitem a informação sensorial para centros supra-espinais através dos tratos

espinotalâmicos e espinoreticular. Os neurônios da via ascendente carreando as informações nociceptivas inervam o tálamo, mesencéfalo, sistema límbico, formação reticular, diencéfalo e córtex cerebral onde ocorre a percepção e formulação de uma resposta (GAYNOR; MUIR III, 2009; STEEDS, 2009; BOURNE et al., 2014).

Existe um sistema de analgesia endógena que compreende as vias descendentes antinociceptivas noradrenérgicas e serotoninérgicas, opioides endógenos e a liberação de neurotransmissores inibitórios como a glicina e o GABA (YOSHIMURA; FURUE, 2006; MCDONALD; LAMBERT, 2007; ELISSON, 2017). Essas vias atuam modificando a liberação de neurotransmissores como GABA e glicina, enquanto os opioides agem em receptores opioides específicos (KLAUMANN et al., 2008)

Após lesão em um tecido, há presença de várias células inflamatórias, como basófilos, mastócitos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos dentre outras, as quais liberam mediadores químicos como histamina, bradicinina e interleucinas. Também são liberadas nos focos de lesão citocinas, substância P, glutamato, fator de necrose tumoral α , fator de crescimento neural, prostaglandinas e serotonina. Essas substâncias atuam de maneira sinérgica e constituem o que é chamado de sopa sensibilizadora. Isso faz com que o limiar de ativação dos nociceptores A β e C diminua e as fibras nervosas aferentes se tornam excitadas, levando ao quadro de hiperalgesia primária caracterizada por dor no local da lesão. Esse processo é conhecido como sensibilização periférica e ativa nociceptores silenciosos de alto limiar das fibras aferentes primárias (LAMONT et al., 2000; BASBAUM, 2009; BELL, 2018).

Com a sensibilização periférica e aumento da excitabilidade das fibras aferentes A β e C, ocorrem mudanças no corno dorsal da medula espinal. Os neurotransmissores inibitórios como GABA e glicina são inibidos, ocorrem mudanças neuroquímicas do receptor NMDA, neurocininas e morte de interneurônios. Devido ao aumento da excitabilidade das fibras A δ e C, aumenta a despolarização pós-sináptica no corno dorsal mediada após ativação do receptor NMDA pelo glutamato e dos receptores da neurocinina pela substância P. Quando estimuladas, as fibras A β passam a transmitir informação dolorosa. Essas mudanças são conhecidas como sensibilização central e levam à hiperalgesia secundária caracterizada por dor ao redor da área lesionada, e

alodinia, quando um estímulo inócuo passa a produzir dor (HELLYER et al., 2012; BELL, 2018).

A dor ainda pode ser classificada como nociceptiva (ou fisiológica), inflamatória e neuropática. A dor nociceptiva induz respostas protetoras para impedir o agravamento da lesão pelo estímulo nocivo (KLAUMANN et al., 2008). A dor inflamatória é resultante de alguma lesão aos tecidos devido a procedimentos cirúrgicos ou trauma, é reversível, cessando com a cicatrização. Se o estímulo for persistente, a dor inflamatória pode se tornar crônica, como no caso da osteoartrite. A dor neuropática foi definida por Treede et al. (2008) como “a dor que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial”. Pacientes com diferentes lesões ou doenças sofrem com dor crônica neuropática que gera debilidade física, estresse emocional e sofrimento (DWORKIN, 2009). A dor do câncer possui características tanto inflamatória quanto neuropática (MCKUNE et al., 2015).

A dor pode ser dividida em dois tipos: aguda e crônica. A dor aguda é temporária, geralmente surge após um evento traumático ou inflamatório, como cirurgia, corte acidental com instrumento cortante e outros tipos de lesões. A dor aguda possui uma função fisiológica de proteção do local lesado, propiciando melhor cicatrização. Já a dor crônica é caracterizada por um processo algico que perdura por um longo período. Esta dor não tem função fisiológica e passa a ter um caráter debilitante, diminuindo a qualidade de vida do paciente. Seja ele humano ou animal, é um desafio por não responder de maneira adequada aos tratamentos convencionais (LAMONT et al., 2000; MAINTJES, 2012; ELLISON, 2017).

A dor ainda pode ser classificada em somática, que surge em tecido tegumentar, músculos e ossos e visceral que ocorre em órgãos abdominais e torácicos. Em medicina veterinária, o conhecimento sobre a dor visceral ainda é escasso (CATANZARO et al., 2016). Em humanos a dor visceral é descrita como mal localizada, difusa, profunda e pontiaguda (ELLISON, 2017). Como é mal localizada, a dor aparentemente surge em outras regiões do corpo, sendo descrita como dor referida. A dor referida ocorre devido à convergência de neurônios sensoriais viscerais e somáticos na medula espinal (SENGUPTA, 2009).

O tratamento da dor é complexo porque os pacientes com dor não respondem da mesma forma aos medicamentos. Além disso, cada indivíduo deve ser tratado de maneira única e de acordo com o tipo de dor que apresenta. Para identificar os tratamentos eficientes para as diversas condições álgicas, são necessários estudos preliminares em modelos experimentais de nocicepção. Em animais domésticos, o modelo de tração ou ligadura do pedículo ovariano em cães e gatos é adequado por produzir estímulo nocivo visceral. Esse modelo pode ser utilizado para testar medicamentos analgésicos para dor visceral aguda em cães e gatos (BOSCAN et al., 2011a; NIYON et al., 2013).

3.2 A substância P e o receptor NK1

A substância P (SP), neurocinina A (NKA) e neurocinina B (NKB) são peptídeos neurotransmissores pertencentes à família das taquicininas (PATACCHINI et al., 2004; GARCIA-RECIO; GASCÓN, 2015). A SP está presente no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico (MISTROVA et al., 2015).

As taquicininas se ligam a receptores de membrana acoplados a proteínas G chamados receptores para taquicininas (NK1, NK2 e NK3) (PENNEFATHER et al., 2004). Cada taquicinina possui maior seletividade por determinado receptor, a substância P tem afinidade pelo receptor NK1, a neurocinina A (NKA) pelo receptor NK2 e a neurocinina B (NKB) pelo receptor NK3 (PATACCHINI et al., 2004).

A substância P atua na modulação da transmissão de dor pela ativação de receptor NK1 (XIAO et al., 2016). Também influencia processos fisiológicos inflamatórios, sensibilidade visceral, no sistema cardiovascular e respiratório, células imunes, cicatrização de feridas, náusea, vômito, no trato intestinal e genitourinário (QUARTARA; MAGGI, 1998; PATACCHINI et al., 2004; GARCIA-RECIO; GASCÓN, 2015).

Na sensibilização central há aumento da liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato e substância P, que ativam os receptores NMDA e NK1, respectivamente. Acredita-se que a ativação do receptor NK1 potencialize a ação excitatória do NMDA e ativação das células da glia, mantendo a excitabilidade neuronal no corno dorsal da medula espinal (MILLAN, 1999).

Os antagonistas de receptores NK1 são administrados aos pacientes humanos principalmente para tratamento de êmese e náusea pós-operatória e em tratamento quimioterápico (QUARTARA; MAGGI, 1998; QUIMBY et al., 2015; XIAO et al., 2016). Em pacientes veterinários, antagonistas de receptores NK1, são utilizados para o tratamento e prevenção de vômito por movimento, por quimioterápicos e por outras causas de vômito (LORENZUTTI et al., 2016; MARTIN-FLORES et al., 2016).

Em estudos feitos com animais os antagonistas de receptor NK1 demonstram atividade antinociceptiva (XIAO et al., 2016). Os nervos aferentes viscerais possuem uma maior quantidade de SP quando comparados com os encontrados na pele (PERRY; LAWSON, 1998). Dessa forma, a SP e o receptor NK1 são importantes no processamento de estímulos nociceptivos viscerais (LAIRD et al. 2000; GAUDREAU; PLOURDE, 2003). A utilização de antagonistas de NK1 pode ser útil no tratamento da dor visceral (NYOM et al.; 2013).

3.3 Maropitant

O maropitant (CereniaTM; Pfizer Animal Health) é um antagonista seletivo e potente do receptor neurocinina tipo 1 (NK1) que bloqueia a atividade da SP no sistema nervoso central e periférico. A sua indicação terapêutica é como antiemético para cães e gatos, estando disponível comercialmente nas formas injetável e comprimido (DE LA PUENTE-REDONDO et al., 2007). A formulação injetável causa dor na aplicação subcutânea (TREPANIER, 2010) devido ao conservante utilizado, o metacresol, a dor pode ser aliviada quando o fármaco é refrigerado (NARISHETTY et al., 2009). Recentemente, outra formulação do maropitant foi criada em que o conservante é o benzil álcool (Prevomax, Le Vet) sendo a aplicação subcutânea desta formulação não dolorosa (DECKERS et al., 2018).

O vômito em cães e gatos pode ser induzido por ação periférica ou central que estimula neurônios no centro do vômito e zona do gatilho quimiorreceptora, presentes na medula oblonga, onde há SP e o receptor NK1 (ELWOOD et al.; 2010; KRAUS, 2017). Estudos mostram que a utilização do maropitant foi efetiva em prevenir o vômito com causas centrais ou periféricas em cães, como náusea e vômito induzidos por quimioterápicos (SEDLACEK et al., 2008; KENWARD et

al., 2017). Em gatos que receberam maropitant antes de morfina e dexmedetomidina, houve menor ocorrência de vômito (MARTIN-FLORES et al., 2016).

Em seres humanos, antagonistas de receptor NK1 (aprepitant e fosaprepitant) são utilizados para tratar a náusea e vômito no pós-operatório e em pacientes submetidos a quimioterapia (GARCIA-RECIO; GASCÓN, 2015). A náusea e vômito pós-operatórios de pacientes humanos submetidos a cirurgias ginecológicas tratados com aprepitant diminuíram e também foi observada redução no uso de analgésicos (KAKUTA et al., 2011).

O receptor NK1 e a SP são encontrados em diversos locais na via da dor, como fibras sensoriais aferentes periféricas, gânglio da raiz dorsal, corno dorsal da medula espinal, projeções ascendentes da dor e áreas do cérebro relacionadas com a percepção da dor (BOSCAM et al., 2011b). Como o NK1 está envolvido na transmissão da dor, a utilização de antagonistas deste receptor pode ter atividade antinociceptiva.

Em estudos nos quais cães foram anestesiados e receberam infusão contínua de maropitant, o fármaco foi capaz de reduzir em 16% a concentração alveolar mínima (CAM) do sevofluorano (AVILLAR et al., 2012). A administração de maropitant por via subcutânea em cães reduziu em 15% a concentração alveolar mínima para bloquear resposta autonômica (CAM-BAR) do sevofluorano (FUKUI et al., 2017). Achados clínicos semelhantes foram encontrados por Niyom et al. (2013), que observaram redução de 15% do requerimento de sevofluorano quando gatas foram submetidas ao pinçamento do pedículo ovariano após a administração de maropitant intravenoso. O requerimento de isofluorano foi menor após a administração de maropitant intravenoso uma hora antes no início da anestesia geral inalatória em cães (OKANO et al., 2015).

Um estudo farmacocinético, determinou a segurança do maropitant, que foi bem tolerado nas doses de 0,5; 1,5; 2,5 e 5 mg/kg após aplicações SC repetidas durante 15 dias em gatos. O maropitant possui meia-vida de 13-17 horas independente da via de administração em gatos. A biodisponibilidade é de 50% por via oral e 100% por via SC (HICKMAN et al., 2008) e tem alta ligação as proteínas plasmáticas e é metabolizado no fígado (PANG 2015).

3.4 Cetamina

A cetamina é um antagonista não competitivo do receptor N-metil D-aspartato (NMDA) para glutamato e também tem ação em receptores opioides μ , δ e κ , receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos e canais de sódio e cálcio (ANNETTA et al., 2005; MION; VILLEVIEILLE, 2013).

A cetamina é um anestésico dissociativo que causa dissociação do sistema tálamo-cortical e límbico gerando hipnose, com efeitos psicodiméticos até perda da consciência, a depender da dose. O reflexo laríngeo é mantido e não causa depressão respiratória, tem efeito simpatomimético e não exerce relaxamento da musculatura esquelética (ANNETTA et al., 2005; SLEIGH et al., 2014). Outra finalidade da cetamina é o tratamento de dor aguda ou crônica com doses subanestésicas, podendo ser administrada por via intramuscular, intravenosa, infusão contínua, via oral e via epidural (HIMMELSEHER; DURIEUX, 2005; QUIBELL et al., 2011).

A cetamina é utilizada em doses baixas para tratamento da dor aguda principalmente no período transcirúrgico. Doses subanestésicas de cetamina em infusão contínua reduzem a sensibilização central e diminuem hiperalgesia e alodinia em cães e gatos (EPSTEIN et al., 2015). Em cães, a cetamina é utilizada principalmente associada a lidocaína e/ou a um opioide em infusão contínua para prevenção da sensibilização central (KAKA et al., 2016), prevenindo a dor crônica no pós-operatório (MATHEWS et al., 2014).

Em gatos a utilização de cetamina reduz a concentração alveolar de isoflurano (PASCOE et al., 2007). A sua associação ao propofol para realização de cirurgias rápidas também é recomendada por produzir anestesia adequada e não ter efeitos adversos (ZONCA et al., 2012; DUKE, 2013). A cetamina também é associada a outros medicamentos para produzir sedação (CREMER; RICCÓ, 2017) e analgesia em gatos (PADILHA et al., 2015; FERNANDEZ-PARRA et al., 2017).

A cetamina pode ser administrada por via intravenosa (bolus e infusão contínua), epidural e intramuscular (IM), também é bem absorvida pela mucosa oral. A concentração plasmática se estabelece em um minuto após administração IV e 10 minutos após IM. O metabolismo da cetamina ocorre no

fígado por enzimas microsossomais hepáticas onde é biotransformada em norcetamina, este metabólito é excretado inalterado pela urina em gatos (BERRY, 2015).

3.5 Lidocaína

A lidocaína exerce sua ação bloqueando canais de sódio, dessa forma impede o potencial de ação e causa bloqueio de fibras motoras e sensoriais (BABOS et al., 2013). É usada em animais e humanos como adjuvante na anestesia geral balanceada, para promover anestesia local, analgesia e também como antiarrítmico (THOMASY; PYPENDOP, 2005; ESTEBE, 2017). A lidocaína é utilizada em bolus, infusão contínua e adesivos transdérmicos para o tratamento de dor aguda e crônica (ESTEBE, 2017).

A infusão contínua ou adesivos transdérmicos de lidocaína são comumente usados para controle de dor aguda no homem (McCARTHY et al., 2010; KANDIL et al., 2017). Em cães, a infusão contínua de lidocaína associada a opioides (fentanil, morfina) e cetamina tem sido utilizada principalmente durante o procedimento cirúrgico como analgesia transoperatória e para reduzir a utilização de analgésicos no pós-operatório (ALVES et al., 2014; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2015; KAKA et al., 2018).

Em um estudo com a administração intravenosa de lidocaína em gatos em diversas concentrações plasmáticas associada a anestesia com isoflurano, houve depressão cardiovascular acentuada quando comparada com a utilização de isoflurano isolado. Esse resultado levou os autores a não recomendarem a utilização de lidocaína na anestesia balanceada em gatos (PYPENDOP; ILKIW, 2005).

Em gatos, a utilização intravenosa de lidocaína não é comum devido aos efeitos cardiovasculares adversos que podem ocorrer (PYPENDOP; ILKIW, 2005; EPSTEIN et al., 2015; ROBERTISON et al., 2018). A intoxicação é resultado de altas concentrações plasmática de lidocaína em gatos podem ser observados nas doses de 8-27 mg/kg. Os sinais clínicos de intoxicação são inicialmente relacionados ao sistema nervoso central e posteriormente do sistema cardiovascular, são eles, letargia, convulsões, inconsciência, hipotensão e bradicardia (PYPENDOP; ILKIW, 2005).

A administração de lidocaína em gatos pela via epidural no espaço lombossacral, sacrococcígeo e coccígeo é segura. Essa técnica é realizada em casos de obstrução uretral, orquiectomia e ovariohisterectomia para produzir anestesia e analgesia (O'HEARN; WRIGHT, 2011; MODAL et al., 2013; DEROSI et al., 2015; FERNANDEZ-PARRA et al., 2017).

A lidocaína é metabolizada no fígado, onde passa por hidroxilação e N-desmetilação gerando dois metabolitos, a monoetilglicinaxilidida e a glicinaxilidida (THOMASY et al., 2005).

3.6 Técnicas de analgesia transoperatória

Várias técnicas são utilizadas para prevenir ou tratar a dor, dentre elas se destacam a analgesia preventiva e a analgesia multimodal. A analgesia preventiva é realizada antes que ocorra o estímulo nocivo no intuito de prevenir, diminuir ou inibir a sensibilização de neurônios pelo estímulo nocivo resultante de um procedimento cirúrgico (GAYNOR; MUIR III, 2009).

A analgesia multimodal consiste na associação de diferentes classes de fármacos analgésicos e técnicas que atuam em diferentes locais na via da dor. Dessa forma, os medicamentos são escolhidos de acordo com cada paciente, e a analgesia se dá por múltiplos mecanismos de ação e sinergismo entre os medicamentos (CRESPO; MATAMALA, 2017). A analgesia multimodal propicia diminuição ou inibe a nocicepção no paciente no transoperatório, gerando conforto no pós-operatório. Além disso, reduz a dose dos anestésicos e analgésicos utilizados evitando efeitos adversos (LAMONT, 2008; EPSTEIN et al., 2015; MATHEWS et al., 2014).

Os fármacos

Os fármacos e classes farmacológicas comumente administrados em animais para analgesia multimodal no transoperatório são os opioides, cetamina, lidocaína, α_2 -agonistas e maropitant. As vias de administração frequentemente utilizadas são intravenosa (bolus ou/e infusão contínua) e epidural (BERRY, 2015).

A anestesia e a analgesia epidural é segura em cães e gatos. Normalmente o espaço lombossacro é utilizado por fornecer o maior acesso ao espaço epidural (VALVERDE, 2008). Em gatos a medula espinal termina entre a primeira e terceira vértebra sacral, por isso o acesso ao espaço epidural na

região sacrococcígeo é menos provável de perfurar a medula ou administrar o medicamento no espaço subaracnóideo (CREDIE; LUNA, 2018). A administração epidural sacrococcígea de anestésico local não gera bloqueio de membros posteriores e produz anestesia da região perineal, cauda, pênis e uretra por bloquear os nervos pudendo, caudal e pélvico (O'HEARN; WRIGHT, 2011).

3.7 Avaliação de dor aguda em gatos

O manejo da dor deve envolver a identificação, tratamento e avaliação da resposta individual de cada paciente. A avaliação da dor em animais é difícil porque esses não podem se expressar verbalmente, dessa forma, requer atenção do Médico Veterinário sobre vários aspectos como a variação comportamental individual e entre as espécies, bem como gravidade da lesão (EPSTEN et al., 2015). Atualmente a dor é considerada o quinto sinal vital, dessa forma deve ser considerada e identificada durante os atendimentos clínicos e no pós-operatório (HELLYER et al., 2012).

A utilização de medicamentos para o tratamento da dor pós-operatória é fundamental para proporcionar bem-estar aos animais. Contudo, outros aspectos também são importantes para o controle da dor, como reduzir a ansiedade, estresse e o desconforto do ambiente. Assim, cuidados com a higiene do ambiente, barulho, luz e temperatura podem contribuir para aumentar o conforto do paciente (DYSON, 2008).

Dada a complexidade na avaliação da dor em animais e considerando seus componentes fisiológicos e afetivos, foram desenvolvidas várias escalas para avaliação da dor em cães e gatos (EPSTEN et al., 2015). Os gatos não demonstram claramente comportamento associados a dor e mesmo médicos veterinários experientes podem menosprezar a dor nessa espécie (ROBERTSON; TAYLOR, 2004). Alguns sinais comportamentais que sugerem dor em felinos incluem olhos semicerrados, postura encurvada com a cabeça baixa, tentativas de se esconder e permanecerem sentados em silêncio voltados para o fundo da gaiola (ROBERTSON, 2005). Também são alterações indicativas de dor em gatos quando as pupilas estão dilatadas, quando há aumento da salivação, lambeduras incessantes da ferida, vocalização, rosna, agressividade,

podendo morder ou arranhar, além de postura rígida e tensa (CAMBRIDGE et al., 2000).

A Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor pós-operatória em gatos é uma escala específica para essa espécie validada e com sensibilidade e confiabilidade (BRONDANI et al., 2012; BRONDANI et al., 2013a, b; MEROLA; MILLS, 2016). Essa escala é composta por itens fisiológicos (pressão arterial e apetite), por itens comportamentais (postura, atividade, atitude, conforto e vocalização) e reação à palpação da ferida e abdômen/flanco (anexo 1) (BRONDANI et al., 2011).

Para a utilização de resgate analgésico utilizando a Escala multidimensional da UNESP-Botucatu, um estudo determinou a confiabilidade e a pontuação mínima. A administração de analgésico deve ser realizada com pontuação ≥ 8 (26,6 % do escore total) sendo fortemente recomendado o uso de analgésico a partir de 10 pontos (33,3 % do escore total). Os escores para essa escala variam de dor leve (zero até oito pontos), dor moderada (12-21 pontos) e dor intensa (22-29 pontos) (BRONDANI et al., 2013a).

Outra escala utilizada é a Escala Analógica Visual (EAV) (Anexo II), que avalia a intensidade da dor através da observação do animal. Consiste do traçado de uma linha de 100 mm, em que 0 mm corresponde a ausência de dor e 100 mm corresponde à pior dor possível. O avaliador marca a posição que acredita corresponder à dor do animal e, em seguida, mede com auxílio de uma régua (CAMBRIDGE et al., 2000). A literatura sugere que seja administrado o resgate analgésico quando o valor é ≥ 40 mm (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 1998).

4 CAPÍTULO I

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DE UM ANTAGONISTA DE RECEPTOR NK1 (MAROPITANT) EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA

4.1 INTRODUÇÃO

A substância P e seu receptor (NK1) são importantes em várias funções homeostáticas como no processo do vômito, náusea, transmissão de dor, inflamação e resistência vascular (GARCIA-RECIO; GASCÓN, 2015).

Durante a modulação na nocicepção, neurotransmissores excitatórios são liberados, gerando a sensibilização central. O glutamato é o mais importante neurotransmissor e ativa os receptores AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato) e NMDA (N-metil-D-aspartato). A substância P, um neurotransmissor excitatório, ativa receptores NK1, que estão relacionados com o aumento do influxo de cálcio e ativação dos proto-oncogenes C-fos e C-jun (BASBAUM et al., 2009; MAINTJES, 2012; BABOS et al., 2013). A liberação de proto-oncogenes auxilia na persistência da sensibilização central (PACE et al., 2017). Acredita-se que a ativação de NK1 aumenta a atividade excitatória de NMDA (MILLAN, 1999) e aumenta a transmissão dopaminérgica (DESCHAMPS; COUTURE, 2005).

O maropitant é um antagonista de receptor NK1 com indicação clínica para o controle de náusea e vômito em cães (BENCHAOUI et al., 2007; DE LA PUENTE-REDONDO et al., 2007) e gatos (HICKMAN et al., 2008; TREMANIER, 2010; AVILLAR et al., 2012; MARTIN-FLORES et al., 2016). Estudos demonstraram a segurança e farmacocinética da administração oral, subcutânea e intravenosa de maropitant em gatos (HICKMAN et al., 2008). Os efeitos adversos observado foram dor no momento da aplicação e redução da pressão arterial (CULMAN et al., 1995; CLOUTIER et al., 2006; TREMANIER, 2010; BOSCAM et al., 2011b).

Considerando a presença de substância P e seu receptor (NK1) no processo e manutenção da dor, estudos têm pesquisado a redução da concentração alveolar mínima (CAM) e a diminuição do desconforto pós-operatório em cães (MARQUEZ et al., 2015; SWALLOW et al., 2017). O uso do maropitant intravenoso em cães (BOSCAN et al., 2011b) e gatos (NIYOM et al., 2013) reduz a CAM de sevoflurano em 24-30% (dose dependente) e 15%, respectivamente. Receptores NK1 são encontrados no sistema nervoso periférico e medula espinal e estão envolvidos no processamento da dor (BOSCAN et al., 2011b; NIYOM et al., 2013).

O objetivo primário desse estudo foi avaliar o efeito antinociceptivo de duas doses de maropitant após administração por infusão contínua em gatas submetidas a ovariectomia (OHE). Além disso, objetivou-se verificar as alterações cardiovasculares promovidas pelo maropitant durante a cirurgia. A hipótese é de que o uso do maropitant não altera as variáveis cardiovasculares e aumenta o conforto durante o período pós-operatório de gatas submetidas a ovariectomia (OHE).

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Santa Cruz (protocolo 012/14).

Foram utilizadas 30 gatas, com idade de 6-96 meses, as quais foram atendidas no Hospital Veterinário (HV) da Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, Brasil e foram consideradas híginas com base no histórico, avaliação clínica e laboratorial. Foram excluídas do estudo as gatas com sinais clínicos de doença, gestantes, lactantes e indóceis. Os tutores eram devidamente esclarecidos quanto ao procedimento e assinavam um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo III). Os animais eram recebidos no HV no dia anterior à cirurgia de ovariectomia e ficavam alojadas em gaiolas individuais para habituação ao ambiente e com o avaliador. Era realizado jejum alimentar de oito horas e hídrico de duas horas.

Todas as gatas receberam como medicação pré-anestésica (MPA) sulfato de morfina (0,3 mg/kg/IM) (Sulfato de morfina 10 mg/mL; Hipolabor + Sanval) e acepromazina (0,05 mg/kg/IM) (Acepromazina 2%; Syntec), ambas por via intramuscular. Decorridos 15 minutos da MPA, um cateter intravenoso (24 G, Cateter safelet radiopaco, Nipro Medical Corporation Produtos Médicos Ltda.) intravenoso era assepticamente inserido na veia cefálica, sendo iniciada administração de Ringer com lactato (10 ml/kg/h) seguida da indução com propofol (5 mg/kg) (Propotil; Biochimico). Isoflurano (Isoforine; Cristália) foi utilizado para a manutenção anestésica, em um aparelho de anestesia inalatória com vaporizador calibrado (WATO EX-65, Mindray) com circuito sem reinalação e fluxo de 300 ml/kg/min de oxigênio ($FiO_2 = 1,0$).

As gatas foram distribuídas aleatoriamente em três grupos, cada um com 10 animais. Todas as gatas receberam infusão contínua em bomba de infusão (Bomba de Infusão de seringa; Fresenius Kabi Injectomat Agilia). O grupo controle (GC) recebeu um bolus e infusão contínua (10 ml/kg/h) de Ringer lactato; o grupo maropitant 30 (GM30) recebeu um bolus de 1 mg/kg e infusão contínua de 30 µg/kg/h de maropitant; o grupo maropitant 100 (GM100) recebeu bolus de 1 mg/kg e infusão contínua de 100 µg/kg/h de maropitant. O bolus foi administrado antes do propofol e a infusão foi cessada após o término da cirurgia.

Todas as gatas receberam cefalotina sódica (Ceflen; Agila) (30 mg/kg/IV) como antibiótico profilático antes da indução anestésica. Todos os acessos cirúrgicos foram por laparotomia mediana ventral realizada pelo mesmo cirurgião.

Os parâmetros de temperatura esofágica (T), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), oximetria de pulso (SpO_2), concentração de isoflurano expirada (ETiso) e pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ($EtCO_2$) foram monitorados com monitor multiparamétrico (MindrayBeneView T8) durante a cirurgia. A pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada com Doppler ultrassônico (Medmega DV 610) com um manguito de pressão arterial medindo 30-40% da circunferência anterior colocado no terço proximal da região rádio-ulnar. Os parâmetros acima citados foram avaliados nos seguintes momentos: M1: antes do início do procedimento cirúrgico; M2: após a incisão da musculatura abdominal; M3: após o pinçamento do pedículo direito; M4: após o pinçamento do pedículo esquerdo; M5: após a ligadura do corpo do útero; M6: durante a sutura da musculatura abdominal e M7: no final da cirurgia. O anestesiológista responsável pelas avaliações não tinha acesso às informações sobre os grupos aos quais os animais pertenciam.

No pós-operatório, as gatas foram avaliadas por um profissional que também desconhecia os tratamentos realizados durante o transcirúrgico. Foram usadas duas escalas para avaliar a dor pós-operatória nas gatas: a Escala Visual Analógica (EAV) e Escala multidimensional da UNESP - Botucatu para avaliação de dor pós-operatória em gatos (BRONDANI et al., 2013). A avaliação foi feita uma hora (P1), duas horas (P2), três horas (P3), quatro horas (P4) e seis horas (P6) após a extubação. A Escala multidimensional da UNESP - Botucatu para

avaliação de dor pós-operatória em gatos é baseada na observação do comportamento, avaliação física e interação com o paciente. Na EAV, o avaliador marca em uma linha de 100 mm o local que acredita corresponder a dor do animal, sendo que zero corresponde à ausência de dor e 100 mm à pior dor possível. Durante as seis horas de avaliação pós-operatória foi observado ainda se os animais apresentaram salivação e/ou vômito.

Para Escala multidimensional da UNESP-Botucatu de avaliação de dor pós-operatória em gatos, foi realizado resgate analgésico com valores ≥ 11 , que correspondem a 33,3 % do valor da escala, sendo um ponto no qual o alívio da dor é fortemente recomendado (BRONDANI et al., 2013 a). Para a EAV, valores ≥ 40 mm foram considerados para o resgate analgésico (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 1998).

Para o resgate analgésico foi utilizada morfina (0,2 mg/kg/IM). Após a última avaliação (P6), todas as gatas receberam meloxicam (0,2 mg/kg/IM) (Maxicam 0.2%; Ourofino) e as gatas que não receberam resgate analgésico foi administrado 0,2 mg/kg/IM de morfina.

4.2.1 Análise estatística

Todos os dados coletados foram analisados usando o *Prism* para *Windows* (GraphPad Software. La Jolla CA, USA). O tamanho amostral foi baseado em um experimento piloto. Os dados foram testados para uma distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Todos os dados seguiram uma distribuição normal (FC, PAS, *f*, SpO₂, Etiso, T) e foram submetidos a análises de variância, sendo as médias comparadas usando o teste de Bonferroni. Os dados não paramétricos (escalas de avaliação de dor) foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis para comparações entre os grupos. Para todos os testes, o nível de significância foi de 95% ($p < 0,05$).

4.3 RESULTADOS

Após a medicação pré-anestésica, nenhum animal apresentou salivação e vômito. A tabela 1 mostra o peso corporal, tempo de duração da anestesia, tempo de duração da cirurgia e o tempo para extubação dos grupos. Essas variáveis não foram diferentes entre os grupos de tratamento.

Tabela 1: Peso corporal, tempo de anestesia, tempo de cirurgia, tempo para extubação de gatas submetidas a ovariectomia.

Variáveis	GC	GM30	GM100
Peso corporal (kg)	3±0,5	2,9±0,6	2,7±0,6
Tempo de anestesia (min)	36±4,6	35±5,0	39±6,0
Tempo de cirurgia (min)	25±5,6	26±5,6	28±5,0
Tempo para extubação (min)	7±2,9	8±3,7	9±3,1

Valores expressos em média± desvio padrão. GC = grupo controle, GM30 = grupo maropitant 30 µg/kg/h e GM100 = grupo maropitant 100 µg/kg/h

Os valores médios e desvios-padrão dos parâmetros avaliados (FC, PAS, *f*, SpO₂, Etiso, T) estão apresentados na Tabela 2. Houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis FC (M2) e PAS (M2 E M6) entre o GC e o G100. Os valores de EtCO₂ permaneceram entre 35-45 mmHg durante todo o procedimento cirúrgico.

Tabela 2. Variáveis (média \pm desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos observados durante diferentes momentos do procedimento cirúrgico.

Variáveis	Grupos	Momentos						
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC (bpm)	GC	131.4 \pm 19.5	162.3 \pm 33.0 ^A	180.7 \pm 43.3	188.6 \pm 46.7	175 \pm 38.2	163.1 \pm 27.3	163.3 \pm 30.7
	GM30	142.5 \pm 37.8	130.7 \pm 19.0	160.1 \pm 23.0	172.6 \pm 29.2	158.1 \pm 23.2	161.7 \pm 21.3	147.5 \pm 17.4
	GM100	127.2 \pm 9.0	119.5 \pm 8.1 ^A	151.1 \pm 15.2	162.8 \pm 17.2	157.5 \pm 14.7	145.6 \pm 6.0	144 \pm 18.6
PAS (mmHg)	GC	87.1 \pm 23.5	105.5 \pm 23.2 ^A	121.8 \pm 20.0	129.1 \pm 25.0	117.1 \pm 14.7	114.6 \pm 28.6 ^A	106.1 \pm 24.4
	GM30	65.0 \pm 16.6	70.5 \pm 14.3	95.5 \pm 20.1	101.5 \pm 19.8	83.5 \pm 12.3	86.7 \pm 5.6	90.0 \pm 24.0
	GM100	62.5 \pm 12.4	67.7 \pm 13.7 ^A	104.3 \pm 18.9	111.5 \pm 24.1	83.0 \pm 21.0	82.3 \pm 22.9 ^A	78 \pm 15.4
<i>f</i> (mpm)	GC	21.8 \pm 5.5	22.5 \pm 8.3	29.7 \pm 8.3	28.7 \pm 12.6	21.1 \pm 9.9	19.1 \pm 5.6 ^a	20 \pm 5.4
	GM30	26.6 \pm 9.7	23.7 \pm 5.5	28.6 \pm 12.0	29.7 \pm 6.7	32.0 \pm 13.0	28.2 \pm 10.4	29.5 \pm 13.4
	GM100	24.5 \pm 11.9	20.5 \pm 10.8	27.3 \pm 12.0	25.7 \pm 13.2	23.2 \pm 12.4	23.7 \pm 11.1	21.2 \pm 7.9
SpO ₂ (%)	GC	99.4 \pm 0.6	99.5 \pm 0.4	99.5 \pm 0.4	99.2 \pm 0.6	99.4 \pm 0.4	99.2 \pm 0.6	99.5 \pm 0.4
	GM30	99.3 \pm 0.7	98.6 \pm 1.1	98.5 \pm 1.1	98.6 \pm 0.7	98.8 \pm 1.1	98.6 \pm 1.1	99.0 \pm 0.8
	GM100	98.6 \pm 1.1	99.1 \pm 0.9	98.2 \pm 1.3	98.0 \pm 1.6	98.5 \pm 1.6	98.6 \pm 1.3	98.3 \pm 1.1
Etiso (V%)	GC	1.32 \pm 0.1	1.27 \pm 0.1	1.29 \pm 0.2	1.37 \pm 0.1	1.37 \pm 0.2	1.35 \pm 0.1	1.16 \pm 0.2
	GM30	1.20 \pm 0.2	1.27 \pm 0.2	1.27 \pm 0.2	1.32 \pm 0.1	1.40 \pm 0.2	1.30 \pm 0.1	1.13 \pm 0.3
	GM100	1.40 \pm 0.3	1.26 \pm 0.3	1.27 \pm 0.2	1.35 \pm 0.1	1.37 \pm 0.1	1.37 \pm 0.1	1.23 \pm 0.2
T (°C)	GC	36.8 \pm 0.5	36.7 \pm 0.4	36.5 \pm 0.5	36.5 \pm 0.8	36.2 \pm 0.6	36.1 \pm 0.6	36.1 \pm 0.5
	GM30	37.5 \pm 0.4	37.1 \pm 0.2	36.8 \pm 0.4	36.6 \pm 0.3	36.4 \pm 0.3	36.2 \pm 0.3	35.9 \pm 0.3
	GM100	37.3 \pm 0.3	36.9 \pm 0.4	36.7 \pm 0.4	36.5 \pm 0.3	36.2 \pm 0.4	36.1 \pm 0.4	35.7 \pm 0.5

Letras maiúsculas indicam diferença entre os grupos ($p < 0,05$). GC: grupo controle; GM30: grupo maropitant 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; GM100: grupo maropitant 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; 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; M7: no fim da cirurgia. FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; mmHg: milímetros de mercúrio; *f*: frequência respiratória; mpm: movimento por minuto; ETCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração; SpO₂: oximetria de pulso; Etiso: concentração de isoflurano expirada; V%: volume porcento; T: temperatura esofágica; °C: grau Celsius.

A FC do GM 30 não diferiu significativamente dos demais grupos, mas o GM100 teve uma redução significativa da FC quando comparado ao GC no momento M2 ($p=0,0001$).

A PAS do grupo que recebeu 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de maropitant reduziu quando comparada com o grupo controle durante a infusão contínua nos momentos M2 e M6 ($p=0,01$).

Quando foi feita a comparação do escore de dor entre os grupos, verificou-se que os animais do GM100 receberam menor quantidade de resgate baseado na Escala multidimensional da UNESP-Botucatu de avaliação de dor pós-operatória em gatos ($p=0,0087$) (Figura 1) e na EAV ($p=0,0019$) (Figura 2) em relação aos animais do GC em todos os momentos avaliados. Porém, quando foi feita a comparação entre os grupos G100 e GM30 bem como quando se comparou os grupos GM30 e GC, a necessidade de resgate não foi significativamente diferente. Menos animais necessitaram de resgate nos grupos que receberam maropitant em comparação ao grupo controle (Tabela 3).

Tabela 3: Número de gatas que receberam resgate analgésico de acordo com a Escala multidimensional da UNESP - Botucatu e com a Escala analógica visual.

	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	Total
GC	3	5	2	0	0	10/10 (100%)
GM30	2	2	1	1	1	7/10 (70%)
GM100	0	3	0	0	0	3/10 (30%)

A tabela inclui a primeira administração de resgate analgésico. GC: grupo controle; GM30: grupo maropitant 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; GM100: grupo maropitant 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

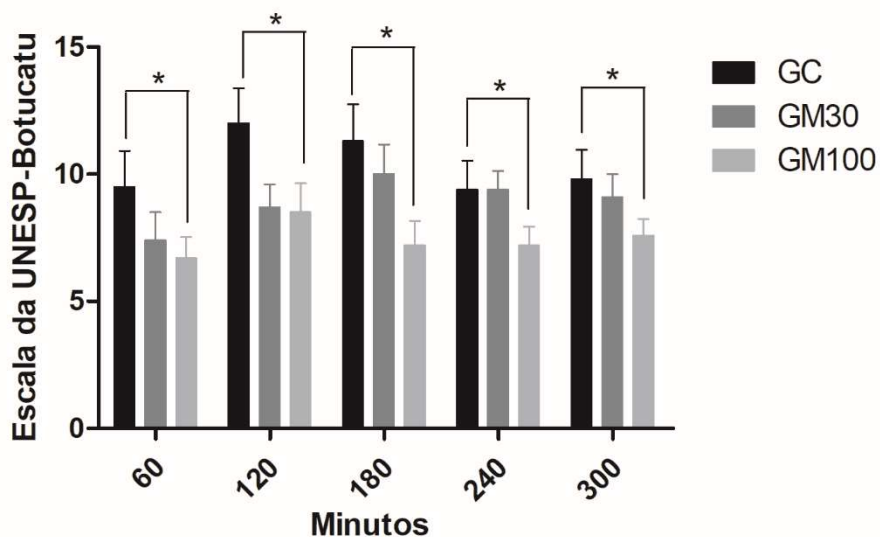


Figura 1: Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala multidimensional da UNESP - Botucatu de avaliação de dor em gatos após ovariectomia. GC: grupo controle; GM30: grupo maropitant 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; GM100: grupo maropitant 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. * $p < 0,05$

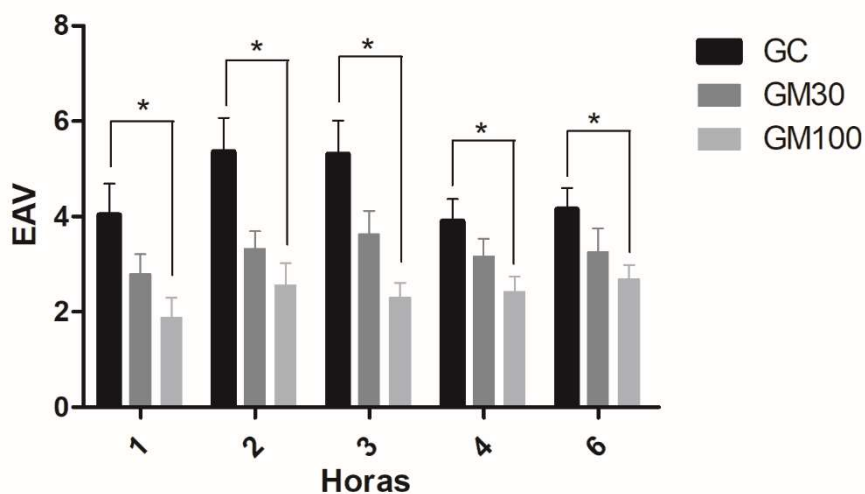


Figura 2. Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala analógica visual. GC: grupo controle; GM30: grupo maropitant 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; GM100: grupo maropitant 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. * $p < 0,05$

Os animais não apresentaram salivação ou vômito durante as seis horas de avaliação no período pós-operatório.

4.4 DISCUSSÃO

Até o momento, este é o primeiro estudo que avaliou a dor pós-operatória em gatas submetidas a OHE tratadas com maropitant em infusão contínua durante a cirurgia. Neste estudo, os resultados sugerem que o maropitant em altas taxas de infusão contínua promoveu ação antinociceptiva nesses animais.

A dose de maropitant para o bolus foi selecionada após experimento piloto, no qual foi observado que a dose de 1 mg/kg causou menor redução da PAS comparada à dose de 5 mg/kg. Além disso, a dose de 1 mg/kg é segura para felinos (HICKMAN et al., 2008; QUIMBY et al., 2016). Este é o primeiro estudo utilizando infusão contínua de maropitant em gatos, as doses de 30 e 100 µg/kg/h foram escolhidas com base em estudos prévios realizados com cães (BOSCAN et al., 2011b).

Neste estudo, a FC foi significativamente reduzida no grupo que recebeu dose elevada de maropitant em infusão contínua durante o momento M2 (após a incisão na musculatura). Nenhuma redução da FC foi observada em estudos prévios feitos com administração por infusão contínua e epidural de maropitant em cães e bolus em gatos (BOSCAN et al., 2011b; AVILLAR et al., 2012; NIYOM et al., 2013).

A redução da PAS foi observada em dois momentos durante a cirurgia, quando houve comparação entre os grupos GC e GM100. Como a substância P está envolvida na regulação do sistema cardiovascular (DESCHAMPS; CULTURE, 2005), o maropitant pode ter induzido a diminuição da pressão sanguínea. A redução da PAS também foi observada por outros autores, que verificaram a redução da pressão arterial após a administração em bolus de maropitant (BOSCAN et al., 2011b; NIYOM et al., 2013). Em outro estudo, redução da pressão arterial de 10-20 mmHg em cães foi observada 10 minutos após a administração de 5 mg/kg de maropitant, mas a mudança na pressão arterial não foi notada com infusão contínua de 150 µg/kg/h (AVILLAR et al., 2012). Em um estudo que comparou o uso do maropitant com a morfina na medicação pré-anestésica em cães submetidos à OHE, o grupo que recebeu maropitant exibiu diminuição da FC e PAS durante a estimulação cirúrgica (MARQUEZ et al., 2015), conforme foi observado neste estudo.

As taquicininas (substância P, neurocinina A e neurocinina B) estão envolvidas no controle autonômico da pressão arterial e da frequência cardíaca (GARCIA-RECIO; GASCÓN, 2015). A injeção intracerebroventricular de agonistas de taquicininas em ratos promove aumento da pressão arterial e da FC devido ao aumento da transmissão dopaminérgica (DESCHAMPS; COUTURE, 2005). Maiores concentrações de maropitant foram encontradas no cérebro de gerbis, demonstrando que o maropitant atravessa a barreira hematoencefálica bloqueando centralmente os receptores NK1 (DE LA PUENTE-REDONDO et al., 2007). O uso do maropitant, um antagonista seletivo dos receptores NK1, pode ter reduzido a PAS e a FC pelo bloqueio dos receptores NK1, conseqüentemente dificultando a ação da substância P. Assim, sugere-se que o bloqueio do receptor NK1 pelo maropitant pode ter aumentado o limiar nociceptivo e causado a diminuição da FC e PAS por ação no sistema nervoso central e periférico. Apesar de haver uma leve alteração no sistema cardiovascular, não inviabiliza a utilização do maropitant, visto que seu efeito antinociceptivo justifica o uso.

A redução da CAM do isoflurano não foi avaliada neste estudo, entretanto, outros autores demonstraram a redução da CAM do sevoflurano em cães e gatos com a utilização de maropitant (BOSCAN et al., 2011b; NIYOM et al., 2013; MARQUEZ et al., 2015; FUKUI et al., 2017). Observou-se maior redução da CAM do isoflurano em cães com altas doses de maropitant, sugerindo efeito dose-dependente (OKANO et al., 2015).

A redução de 24-30% na CAM do sevoflurano foi observada com o uso de maropitant durante estímulo de ligadura do pedículo ovariano, sugerindo que este antagonista do receptor NK1 tem importante atividade antinociceptiva no estímulo visceral (BOSCAN et al., 2011b). O efeito antinociceptivo de um antagonista de receptor NK1 (sendide) em ratos foi demonstrado após teste da formalina (SAKURADA et al., 1995). A substância P e o receptor NK1 são encontrados em terminações neurais periféricas e centralmente na medula espinal, vias sensoriais ascendentes e estruturas cerebrais contribuindo para o processo nociceptivo (PERRY; LAWSON, 1998; GARCIA-RECIO; GASCÓN, 2015). Há uma maior quantidade de substância P em neurônios aferentes viscerais do que em neurônios aferentes somáticos (PERRY; LAWSON, 1998),

o que pode explicar o efeito antinociceptivo do maropitant neste estudo com estímulo de dor visceral.

Em um estudo que comparou o uso do maropitant à morfina na medicação pré-anestésica em cães submetidos à OHE, todos os grupos necessitaram de resgate analgésico, mas os animais que receberam o maropitant tiveram uma melhor recuperação (MARQUEZ et al., 2015). A ativação de receptores NK1 no corno dorsal por um agonista seletivo do receptor NK1 promove hiperalgisia devido à sensibilização de neurônios nociceptivos. Em vista disso, medicamentos que são antagonistas dos receptores NK1 podem ser úteis no tratamento da dor (KHASABOV et al., 2017).

Embora o antagonista de receptor NK1 tenha falhado em promover analgesia clínica em humanos (HILL, 2000), o uso do aprepitant (antagonista de receptor NK1) reduziu náusea e vômito no pós-operatório e aumentou a tolerância a dor em pacientes que passaram por laparotomia ginecológica (KAKUTA et al., 2011). O maropitant reduziu a incidência de náuseas e vômitos em gatos que receberam morfina e dexmedetomidina (MARTIN-FLORES et al., 2016). Neste estudo, salivação e vômito não foram observados em nenhum dos grupos. Dessa forma, animais tratados com maropitant, especialmente em altas doses, podem ter se beneficiado de um efeito antiemético, contribuindo para melhorar o conforto pós-operatório e redução da quantidade de resgate analgésico necessário.

4.5 CONCLUSÃO

O maropitant na dose de 100 µg/kg/h diminuiu o número de doses de resgate analgésico necessárias durante as seis horas de avaliação pós-cirúrgica. Os resultados sugerem que os gatos que receberam 100 µg/kg/h exibiram maior conforto durante o período pós-operatório, pois exigiram doses de resgate analgésicas postergadas e menores.

5 CAPÍTULO II

**EFEITO ANTINOCICEPTIVO PÓS-OPERATÓRIO DA INFUSÃO CONTÍNUA
DE LIDOCAÍNA OU CETAMINA ASSOCIADA OU NÃO AO MAROPITANT
EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA**

5.1 INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos geram estímulos nocivos que, se não prevenidos, podem alterar a neuroplasticidade da medula espinal e gerar sensibilização central. Estão envolvidos nesse processo diversos neurotransmissores excitatórios e receptores no corno dorsal da medula espinal. Dessa forma, procuram-se estratégias para impedir a sensibilização central e melhorar o manejo da dor aguda pós-operatória (MUIR; WOOLF, 2001).

A analgesia multimodal consiste no uso de diferentes medicamentos analgésicos, normalmente em baixas doses, que atuam por diferentes mecanismos na via da dor (LAMONT, 2008; LEMKE; CREIGHTON, 2010; STEAGALL; MONTEIRO, 2013; BERRY, 2015). A utilização da associação de fentanil ou morfina, lidocaína e cetamina é comumente utilizada em cães para controle da dor durante os procedimentos cirúrgicos e também no período pós-operatório (AGUADO et al., 2011; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2015).

A lidocaína bloqueia canais de sódio impedindo a progressão do potencial de ação e gerando bloqueio sensitivo e motor. Pode ser utilizada em anestesia local e como analgésico através de infusão contínua em cães e humanos, sendo nesta última forma utilizada para o tratamento de dor aguda pós-operatória (ESTEBE, 2017; KANDIL et al., 2017). Em gatos a lidocaína não é utilizada com frequência em infusão contínua ou bolus intravenoso, principalmente pelo risco de intoxicação (PYPENDOP; ILKIW, 2005; EPSTEIN et al., 2015).

A cetamina é um anestésico dissociativo que bloqueia receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA), sendo atualmente usada em baixas doses para tratamento de dor em cães (SLEIGH et al., 2014). Sendo que essas doses subanestésicas diminuem a sensibilização central e alodinia em cães e gatos (EPSTEIN et al., 2015).

O maropitant é um antagonista seletivo e potente do receptor neurocinina 1 (NK1) no sistema nervoso central e periférico. Este fármaco impede a ativação do receptor NK1 pela substância P, sendo recomendado como antiemético para cães e gatos (DE LA PUENTE-REDONDO et al., 2007; MARTIN-FLORES et al., 2016; KENWARD et al., 2017). Como a substância P e seu receptor NK1 são importantes na modulação da dor, possivelmente o bloqueio deste receptor pode

proporcionar efeito antinociceptivo (XIAO et al., 2016), sendo que tal efeito já foi demonstrado na espécie felina (Corrêa et al., 2019).

A utilização de associações de analgésicos por infusão contínua não é comum na espécie felina, principalmente pelo risco de intoxicação e também por aumento do período de recuperação. Por outro lado, a preocupação com a dor na medicina veterinária aumenta continuamente, fazendo com que novas técnicas de analgesia multimodal sejam avaliadas em todas as espécies. Os trabalhos de bolus seguindo de infusão contínua de maropitant, lidocaína e cetamina são escassos em felinos, acredita-se que a administração destes fármacos isolados ou associados possa causar efeito antinociceptivo em gatas submetidas a ovariohisterectomia.

O objetivo deste estudo foi comparar o efeito analgésico do maropitant associado ou não a cetamina e/ou lidocaína em infusão contínua no período pós-operatório de gatas submetidas a ovariohisterectomia (OHE) e também a segurança da lidocaína na analgesia multimodal em gatos.

5.2 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) (protocolo 017/15).

Foram utilizadas setenta gatas com $2,2 \pm 1,3$ anos de idade (6 meses a 5 anos). A higidez foi constatada por realização de exame clínico e exames laboratoriais (hemograma, avaliação renal e hepática), sendo que apenas animais sem alterações foram utilizados. Todos os proprietários deram consentimento por escrito para a participação no estudo. Os animais foram alojados em gaiolas individuais no Hospital Veterinário da UESC no dia anterior à cirurgia de ovariohisterectomia. O jejum alimentar preconizado foi de oito horas e o hídrico de duas horas.

Todas as gatas foram pré-medicadas com acepromazina (0,05 mg/Kg) (acepromazina 2%; Syntec, Brasil) e morfina (0,3 mg/Kg) (sulfato de morfina 10 mg/mL; Hipolabour + Sanval, Brasil), ambas pela via intramuscular. Um cateter 24 G (Cateter safelet radiopaco, Nipro Medical Corporation Produtos Médicos Ltda.) foi inserido na veia cefálica decorridos 20 minutos da medicação pré-anestésica. Logo após a colocação do cateter foi realizada a indução anestésica

com propofol (5 mg/kg) (Propotil, BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda, Brazil) e posterior início da fluidoterapia com solução de Ringer com lactato (Fresenius Kabi Brazil Ltda) na taxa de 10 mL/Kg/h. Após a indução os animais foram intubados (tubo endotraqueal número 3,0 ou 3,5) e posteriormente iniciou-se o fornecimento de oxigênio (300 ml/kg/h) e isoflurano (1,5 Vol.%) (Isoforine, Cristália Prod. Químicos Farmacêutica Ltda, Brazil), em circuito sem reinalação de gases. Como antibioticoterapia profilática, foi utilizada cefalotina (30 mg/kg) (Ceflen; Agila, Brazil) antes do início da cirurgia. Os animais foram posicionados em decúbito dorsal, sendo realizada a antisepsia no local da cirurgia. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

As gatas foram aleatoriamente divididas em sete grupos (n=10):

- Grupo controle (GC): bolus (1 ml) + infusão contínua (10 mL/Kg/h) de Ringer com lactato.
- Grupo maropitant (GM): bolus (1 mg/Kg) + infusão contínua de maropitant (1,67 µg/Kg/min).
- Grupo lidocaína (GL): bolus (1,5 mg/Kg) + infusão contínua de lidocaína (50 µg/Kg/min).
- Grupo lidocaína e maropitant (GML): bolus (1,5 mg/Kg de lidocaína + 1 mg/Kg de maropitant) + infusão contínua de lidocaína e maropitant (50 µg/Kg/min e 1,67 µg/Kg/min respectivamente).
- Grupo cetamina (GCE): bolus (1 mg/Kg) + infusão contínua de cetamina (10 µg/Kg/min).
- Grupo cetamina e maropitant (GMCE): bolus (1 mg/Kg de cetamina + 1 mg/Kg de maropitant) + infusão contínua de cetamina e maropitant (10 µg/Kg/min e 1,67 µg/Kg/min respectivamente).
- Grupo lidocaína, cetamina e maropitant (GMLCE): bolus (1,5 mg/Kg de lidocaína + 1 mg/Kg de cetamina + 1 mg/Kg de maropitant) + infusão contínua de lidocaína, cetamina e maropitant (50 µg/Kg/min; 10 µg/Kg/min e 1,67 µg/Kg/min respectivamente).

A dose calculada em mg/kg dos medicamentos, a ser infundida como bolus foi diluída em solução de Ringer com lactato (volume final 01 mL) e administrado por via intravenosa (manualmente) no período de um minuto, sendo realizado sequencialmente no caso de mais de um fármaco envolvido

(GLM, GCEM e GLCEM). Após o término da administração do bolus os animais foram induzidos e imediatamente após a indução iniciou-se a infusão contínua de um ou mais fármacos, o maropitant sempre foi infundido sozinho e a lidocaína e cetamina juntas na mesma seringa, mas no mesmo acesso venoso. Todos os medicamentos utilizados na infusão contínua foram diluídos (Ringer com lactato) até se chegar em um volume final de 20 mL. As infusões contínuas foram mantidas até o fim da cirurgia com auxílio de duas bombas de infusão de seringa (Bomba de infusão Fresenius Kabi Injectomat Agilia).

Foram avaliados os seguintes parâmetros: temperatura esofágica (T), frequência respiratória (f), frequência cardíaca (FC), oximetria de pulso (SpO_2), concentração expirada de isoflurano (Etiso) e pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ($EtCO_2$), todos obtidos através de monitor multiparâmetros (Mindray Bene View T8) com capnografia. A pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada por meio do Doppler ultrassônico vascular (Doppler Vascular portátil; Medmega DV 610).

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

A avaliação de dor foi realizada apenas no período pós-operatório, sempre pelo mesmo avaliador (desconhecia o tratamento realizado), sendo iniciada uma hora após a extubação e se repetindo a cada hora, durante o período de seis horas. Foram utilizadas duas escalas de avaliação de dor: a Escala visual analógica (EAV) e a Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor pós-operatória em gatos (BRONDANI et al., 2013).

Sempre que o valor obtido na Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para Avaliação de Dor Pós-operatória era ≥ 11 (BRONDANI et al., 2013) e/ou EAV era ≥ 40 mm (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 1998) foi realizado resgate analgésico com 0,2 mg/Kg de morfina (sulfato de morfina 10 mg/mL; Hipolabour + Sanval, Brasil) pela via intramuscular. Ao final do período de avaliação (seis horas) foi administrado 0,2 mg/Kg de meloxicam (Maxicam 0.2%; Ourofino, Brasil) em todas as gatas.

5.2.1 Análise estatística

Todos os dados coletados foram analisados utilizando o *Prism* para *Windows* (GraphPad Software. La Jolla CA, USA). Os dados foram testados para uma distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Todos os dados seguiram uma distribuição normal (FC, PAS, *f*, SpO₂, Etiso, T) e foram submetidos a análises de variância, sendo as médias comparadas usando o teste de Bonferroni. Os dados não paramétricos (escalas de avaliação de dor) dos grupos foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis para comparações entre os grupos. Quando esses grupos foram comparados ao grupo controle, foi utilizado o teste T e o teste exato de Fisher foi utilizado para comparar a quantidade de resgates. Para todos os testes, o nível de significância foi de 95% ($p < 0,05$).

5.3 RESULTADOS

Após a medicação pré-anestésica nenhum dos animais apresentou vômito e salivação. O período de duração dos procedimentos anestésico e cirúrgico e também o tempo para extubação foram similares entre os grupos, sendo $35,4 \pm 1,2$ min, $25,3 \pm 0,9$ min e $8,8 \pm 1,1$ min para tempo de anestesia, tempo de cirurgia e tempo para extubação respectivamente. O peso corporal dos animais também não apresentou diferenças significativas entre grupos, sendo de $2,9 \pm 0,2$ Kg.

A frequência cardíaca dos animais do GC foi maior nos momentos de ligadura dos pedículos ovarianos em comparação aos animais dos grupos GML, GMCE e GMLCE. O GM apresentou maior FC em comparação a GML e GMCE em alguns momentos. O GL não apresentou diferenças estatísticas entre grupos (Tabela 1). A *f* foi maior nos grupos GC, GM e GL em comparação aos grupos GMCE, GMLCE e GCE (Tabela 1).

Os parâmetros PAS, SpO₂, EtCO₂, Etiso e T não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos. Essas variáveis apresentaram os seguintes valores mínimos e máximos: PAS variou entre 55 e 133 mmHg. A SpO₂ variou entre 97 e 100 %. A EtCO₂ variou entre 35 e 45 mmHg. A Etiso variou entre 1 e 2 V%. A T variou entre 36 e 38,8 °C.

Tabela 1: Valores de Frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (*f*) (média ± desvio padrão) em gatas submetidas a ovariectomia em diferentes grupos de infusão contínua no transcirúrgico.

Variáveis	Grupos	Momentos						
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC (bpm)	GC	159,5±20,8	160±23,1	201,7±24,6	195,1±23,5	182,5±22,1	170,5±24,6	169±20,1
	GM	162,2±22,2	155±20,2	181±20,8#	188,3±12,7#	176,6±19,8	171,5±21,9	179,8±17,3#
	GL	145,8±23,2	156,8±25,9	175,5±28,0	177,8±30,3	167,2±25,5	164,5±28,0	163,7±27,7
	GCE	161,0±24,3	147,6±17,0	172,8±16,2	176,5±16,9	171,0±18,1	169,1±20,3	164,6±20,4
	GML	135,8±9,6	126,5±7,3*	160,5±17,5*	169,8±20,9	158,1±17,1	151,0±13,6	132,5±16,4*#
	GMCE	139,1±15,9	137,5±21,5	158,7±26,7*#	164,2±18,4*#	155,7±21,2*	149,2±17,2	133,1±13,3*
	GMLCE	155,1±23,3	152,5±25,6	173,5±16,9*	177,5±18,5	174,3±12,6	165,0±17,4	153,5±11,6
	<i>f</i> (mpm)	GC	25,3±6,5	27,1±10,0	28,8±10,6	30,5±10,6	29,0±11,8	26,6±10,2
GM		39,1±10,2#	30±9,5#	32±11,7#	32,8±10,6#	27,6±12,4#	29±11,9#	27,7±13,3#
GL		29,5±4,7•	30,5±5,6•	29,5±5,2•	28,2±8,1	25,7±8,5	25,2±8,4	27,0±7,6
GCE		17,5±9,3#•	17,7±7,2#•	18,5±8,6#•	17,7±8,1A	18,0±9,1	17,2±8,1	20±10,3
GML		24,0±8,5	16,2±5,8	20,2±7,2	18,0±7,3A	18,2±8,2	15,7±7,5	15,5±6,2
GMCE		22,7±8,8#	19,7±9,8•	18,7±10,8*#•	18,2±7,8*#•	15,2±7,2*#•	13,5±9,9*#•	11,6±6,6*#•
GMLCE		22,2±10,3#	16,2±8,3*#•	19,5±9,8#•	18,7±8,7*#•	19,2±12,1	18,2±12,0	18,2±9,7

* diferença significativa em relação ao GC; # diferença significativa entre GM e os grupos de tratamento; • diferença significativa entre GL e grupos de tratamento. bpm: batimentos por minuto; mpm: movimento por minuto.

Os animais de GC (28 resgates) necessitaram de maior quantidade de resgates analgésicos no período pós-operatório em relação aos demais grupos estudados (resgates: GM: 3; GL: 9; GCE: 11; GML: 14; GMCE: 17; GMLCE: 15) ($p < 0,05$).

Os escores de dor foram menores no GM quando comparados ao GC em todos os momentos de avaliação com as escalas utilizadas. O GM não diferiu dos demais grupos que receberam os tratamentos com lidocaína ou cetamina e as associações em todos os momentos. Os demais grupos foram diferentes estatisticamente do GC nos seguintes momentos de acordo com as duas escalas: GL (2, 3); GML (3, 4); GCE (2, 3); GMCE (3 e 4); GMLCE (2) ($p < 0,05$) (Figura 1 e 2).

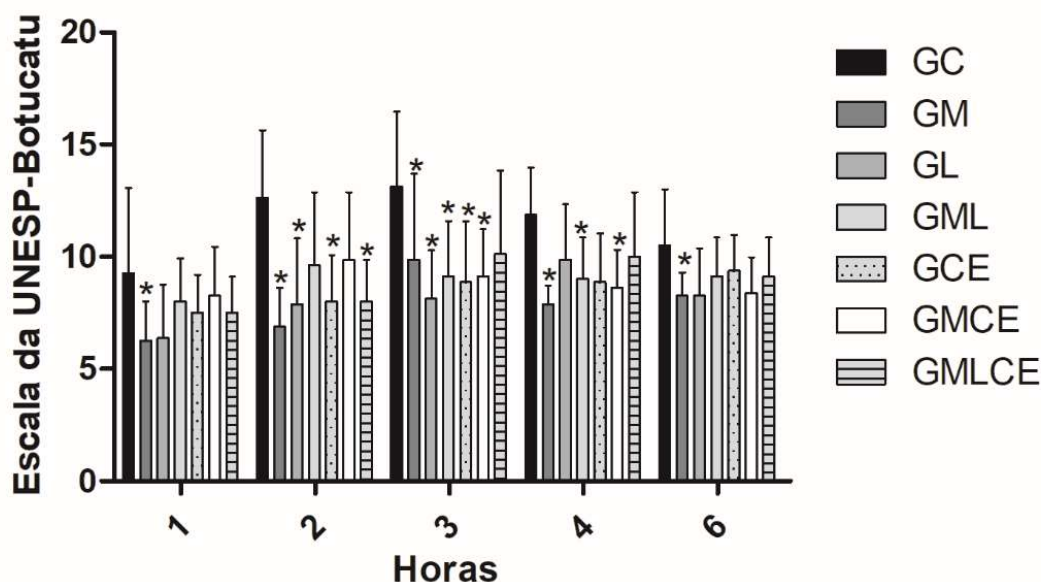


Figura 1: Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala multidimensional da UNESP-Botucatu de avaliação de dor em gatos após ovariectomia. GC: grupo controle; GM: Grupo maropitant; GL: grupo lidocaína; GML: grupo lidocaína e maropitant; GCE: grupo cetamina; GMCE: grupo cetamina e maropitant; GMLCE: grupo lidocaína, cetamina e maropitant. * significativo ($p < 0,05$) quando comparado com o GC.

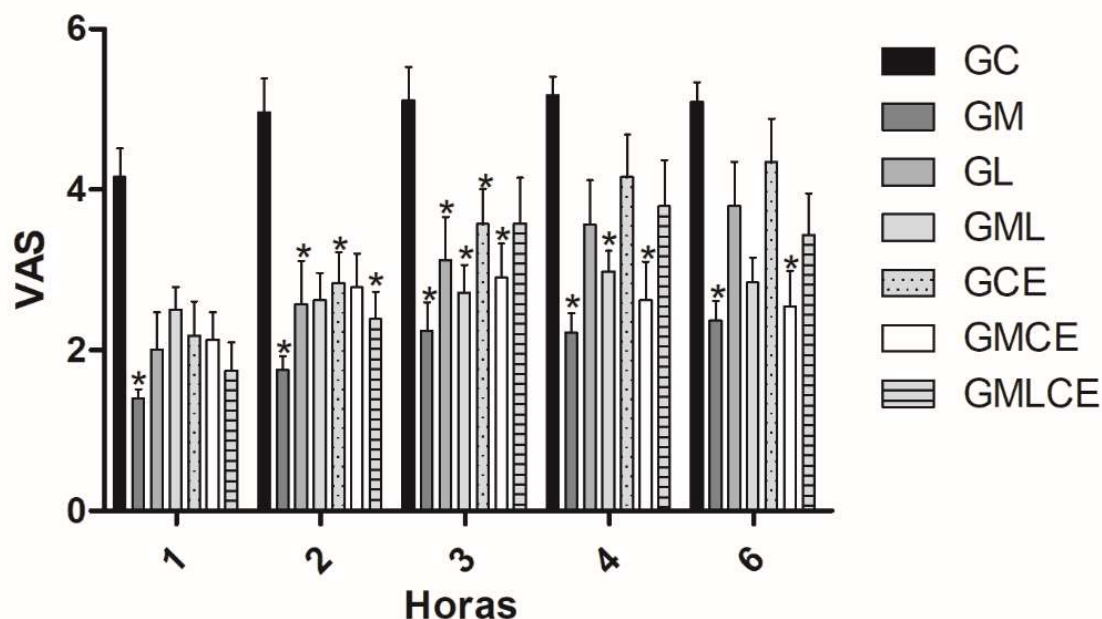


Figura 2: Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala analógica visual. GC: grupo controle; GM: grupo maropitant; GL: grupo lidocaína; GML: grupo lidocaína e maropitant; GCE: grupo cetamina; GMCE: grupo cetamina e maropitant; GMLCE: grupo lidocaína, cetamina e maropitant. * significante ($p < 0,05$) quando comparado com o GC.

5.4 Discussão

As doses utilizadas de maropitant (bolus e infusão contínua) foram baseadas na literatura (CORRÊA et al., 2019). A dose de bolus de lidocaína foi extrapolada da dose utilizada na espécie canina (GUTIERREZ-BLANCO et al., 2013; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2015; MORAN-MOÑOZ et al., 2017; VALVERDE et al., 2004), porém a dose utilizada na infusão contínua foi reduzida pela metade em comparação a dose utilizada em cães (GUTIERREZ-BLANCO et al., 2013; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2015; MORAN-MOÑOZ et al., 2017; VALVERDE et al., 2004). Esta redução foi realizada pelo fato de alguns autores não recomendarem a lidocaína para a espécie felina (BROMLEY, 2012; PYPENDOP; ILKIW; 2005). As doses de cetamina foram reduzidas quando comparada a um estudo em gatos (PASCOE et al., 2007) e em cães (GUTIERREZ-BLANCO et al., 2013; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2015), pois doses mais altas podem gerar aumento de PAS e FC na espécie felina (PASCOE et al., 2007).

Os grupos que receberam associações dos medicamentos (maropitant, lidocaína, cetamina) apresentaram menor FC e f quando comparados ao GC,

principalmente nos momentos de tração dos pedículos ovarianos, e também em comparação a GM e GL em alguns momentos experimentais. A tração e ligadura do mesovário promove estímulo nocivo, resultando em aumento de frequência cardíaca e respiratória devido à resposta do sistema nervoso autônomo (BOSCAM et al., 2011 a, b). No presente estudo, a redução da resposta autonômica durante a cirurgia no momento de maior estímulo nociceptivo indica que houve diminuição da resposta simpática ao estímulo cirúrgico devido ao efeito antinociceptivo dos fármacos utilizados.

O GC e o GL obtiveram valores semelhantes de FC e f , mostrando que a infusão contínua de lidocaína não interfere com tais parâmetro (VALVERDE et al., 2004; GUTIERREZ-BLANCO et al., 2013; MORAN-MOÑOZ et al., 2017).

Os animais que receberam lidocaína isolada ou associada a outros fármacos apresentaram estabilidade na frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória. Tais achados discordam dos observados por Pypendop e Ilkiw (2005), que observaram acentuada depressão do sistema cardiovascular na espécie felina, e por isso não recomendam a utilização da lidocaína intravenosa na anestesia balanceada em gatos. A diferença de resultados pode estar atrelada as doses de bolus e infusão contínua utilizadas, que foi três vezes menor para infusão contínua ($50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ X $161 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) e também inferior para o bolus ($1,5 \text{ mg}/\text{Kg}$ X $2,2 \text{ mg}/\text{Kg}$) sendo que doses mais baixas podem acarretar menores alterações cardiorrespiratórias.

No presente estudo a FC e PAS não foram alteradas pela utilização de cetamina, concordando com os achados de Gutierrez-Blanco et al. (2013) e discordando de Pascoe et al., (2007), que verificaram aumento de ambas variáveis após infusão contínua com cetamina na espécie felina. É importante ressaltar que as doses utilizadas nesses estudos (2 e $6 \text{ mg}/\text{kg}$ – bolus; e 46 e $115 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ – infusão contínua) foram maiores em relação às utilizadas nesse estudo. Boscan et al. (2005) também observaram aumento da FC e PAS após infusão contínua de cetamina na espécie canina, sendo que utilizaram doses superiores as utilizadas no presente estudo. A infusão contínua de baixas doses de cetamina, principalmente utilizadas para analgesia, não causa efeitos deletérios na FC e PAS, nem depressão respiratória em cães e gatos (BROMLEY, 2012).

As infusões contínuas de maropitant, cetamina, lidocaína e as associações não modificaram os valores de SpO₂, T e ETCO₂. Concordando com os achados na literatura (GUTIERREZ-BLANCO et al., 2013; MORAN-MOÑOZ et al., 2017) em infusão contínua de lidocaína em cães e para infusão contínua de cetamina ou maropitant em gatos ou cães (PASCOE et al., 2007; AVILLAR et al., 2012; NIYOM et al., 2013; FUKUI et al., 2015; CORRÊA et al., 2019).

Todos os tratamentos (GM, GL, GCE, GML, GMCE e GMLCE) tiveram efeito analgésico quando comparados ao GC. Demonstrando que os fármacos isolados ou associados diminuíram a dor devido a redução da quantidade de resgates analgésicos e menores escores das escalas para avaliação da dor. A lidocaína e a cetamina são medicamentos indicados para o manejo da dor aguda resultante de procedimentos cirúrgicos em cães (EPSTEIN et al., 2015), mas em gatos a administração intravenosa desses fármacos ainda é incipiente (EPSTEIN et al., 2015; ROBERTISON et al., 2018). O maropitant, devido ao seu antagonismo de receptor NK1 presente nas vias da dor, tem demonstrado efeito antinociceptivo em gatas (CORRÊA et al., 2019) e anti-inflamatório em ratos (TSUKAMOTO et al., 2018).

A sinalização nociceptiva gerada em procedimentos cirúrgicos causa neuroplasticidade no corno dorsal da medula espinal e sensibilização central, quando medicamentos analgésicos não são utilizados (MUIR; WOOLF, 2001; LATREMOLIERE; WOOOF, 2009). A sensibilização central é resultado da excitabilidade de neurônios aumentada e persistente, principalmente de fibras C e múltiplos mecanismos envolvendo neurotransmissores excitatórios, seus receptores e canais iônicos. Dentre eles se destacam os neurotransmissores, Substância P e glutamato, e seus receptores, NK1 e NMDA, respectivamente (HERRERO et al., 2000). A utilização de medicamentos na analgesia multimodal impede a ativação desses receptores, conseqüentemente evitando a sensibilização central, promovendo conforto no período pós-operatório e prevenindo o desenvolvimento de dor crônica (ADRIAN et al., 2017). A lidocaína altera a geração e transmissão do impulso nociceptivo (BABOS et al., 2013), a cetamina bloqueia os receptores NMDA (MUIR; WOOLF, 2001) e o maropitant bloqueia receptores NK1 (DE LA POENTE REDONDO et al., 2007), justificando o efeito antinociceptivo observado neste estudo.

A infusão contínua de maropitant ou lidocaína ou cetamina isoladas promoveram efeito antinociceptivo, porém não foi observado sinergismo no presente estudo. Porque não houve diferença estatística entre a administração dos medicamentos isolados com a associação. Em cães, a utilização de infusão contínua de cetamina e lidocaína isoladas ou associadas entre elas ou a outros fármacos também proporcionou efeito antinociceptivo e diminuição do requerimento analgésico (GUTIERREZ-BLANCO et al., 2015; KAKA et al., 2016).

Os resultados dessa pesquisa, demonstraram que a cetamina produziu efeito antinociceptivo isolada, provavelmente porque a administração em bolus seguida de infusão contínua durante todo o procedimento cirúrgico conseguiu manter níveis plasmáticos adequados. Em um estudo que utilizou a cetamina (0,5 mg/kg) na medicação pré-anestésica em gatas concluiu que esse fármaco isolado não produziu analgesia satisfatória no período pós-operatório (PADILHA et al., 2015). Acreditamos que a utilização de uma única dose pode não ser suficiente para manter a concentração plasmática adequada, e que o fato de utilizarmos infusão contínua melhorou essa questão. Em cães, níveis plasmáticos muito baixos de cetamina são ineficientes para promover efeito antinociceptivo (BERGADANO et al., 2009; KAKA et al., 2016).

O maropitant promoveu efeito analgésico neste estudo (CORRÊA et al., 2019) no período pós-operatório de gatas submetidas a ovariohisterectomia semelhante ao observado com lidocaína e cetamina utilizados isoladamente.

Conclusão

A infusão contínua de maropitant, lidocaína e cetamina isoladamente na espécie felina gera efeito antinociceptivo no período pós-operatório de ovariohisterectomia, porém a associação destes fármacos não aumenta esse efeito, e por este motivo não é vantajosa. Dessa forma, os resultados encontrados nessa pesquisa são muito importantes para a utilização desses medicamentos na analgesia multimodal em gatos. Principalmente para demonstrar que a lidocaína não gerou efeitos adversos ou outro tipo de alteração que indique intoxicação, sendo segura na espécie felina.

6 CAPÍTULO III

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTINOCICEPTIVO DO MAROPITANT E DA ASSOCIAÇÃO MAROPITANT - LIDOCAÍNA PELA VIA EPIDURAL EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA

6.1 INTRODUÇÃO

A utilização de analgésicos pela via epidural é vantajosa pela proximidade do local de ação e baixas doses requeridas (CASTRO et al., 2009). Tanto a anestesia quanto a analgesia em cães e gatos pelo espaço epidural são seguras e podem ser utilizadas tanto em procedimentos cirúrgicos eletivos quanto em animais em estado crítico (DEROSSI et al., 2015; FERNADEZ-PARRA et al., 2017; ROBERTSON; TAYLOR, 2004; VALVERDE, 2008). Alguns fármacos são utilizados com a finalidade de analgesia, como os agonistas α_2 -adrenérgicos e a cetamina, no entanto, os fármacos utilizados com maior frequência ainda são os opioides (VALVERDE, 2008). Em gatos com obstrução uretral, a administração de lidocaína por via epidural sacrococcígea tem demonstrado excelente conforto para o paciente, com menor risco de perfuração da medula espinal ou aplicação subaracnóidea (O'HEARN; WRIGHT, 2011).

Embora os opioides sejam os analgésicos mais utilizados, eles podem causar efeitos adversos, como depressão cardiorrespiratória. Dessa forma, estudos buscam outros fármacos, como antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina e antieméticos, que possam ser utilizados para o tratamento da dor (ADRIAN et al., 2017; CASHMORE et al., 2009; EPSTEIN et al., 2015; MATHEWS et al., 2014; STEAGALL et al., 2017). Dentre esses fármacos, pode-se citar o maropitant, que é um antiemético utilizado clinicamente em cães e gatos (HICKMAN et al., 2008; KRAUS, 2013). Ele é um antagonista seletivo e potente do receptor neurocinina 1 (NK1) no sistema nervoso central e periférico (DE LA PUENTE-REDONDO et al., 2007). O receptor NK1 e a substância P estão envolvidos na modulação da dor e processo inflamatório, assim o bloqueio deste receptor pode gerar um efeito antinociceptivo (GARCIA-RECIO; GASCÓN, 2015; QUARTARA; MAGGI, 1998; PATACCHINI et al., 2004; XIAO et al., 2016).

O maropitant administrado em bolus com ou sem infusão contínua reduziu a concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano e sevoflurano em cães e gatos (AVILLAR et al., 2012; FUKUI et al., 2017; NIYOM et al., 2013; OKANO et al., 2015). Além disso, um estudo recente demonstrou uma redução significativa de resgates analgésicos no pós-operatório de gatas submetidas a

ovariohisterectomia quando recebiam maropitant em infusão contínua durante o período transanestésico (CORRÊA et al., 2019).

Os trabalhos com aplicação de maropitant pela via epidural são escassos, mas acredita-se que sua utilização pela via epidural possa causar efeito antinociceptivo em gatas submetidas a ovariohisterectomia eletiva. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi determinar se a administração de maropitant e a associação maropitant-lidocaína pela via epidural sacrococcígea promove efeito antinociceptivo em gatas submetidas a ovariohisterectomia.

6.2 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Santa Cruz - UESC (protocolo 08/18).

Quarenta gatas, com $3,7 \pm 2,6$ anos de idade (seis meses a 8 anos de idade), e pesando $2,8 \pm 0,36$ kg (2,4 a 3,7 Kg de peso vivo) foram admitidas para ovariohisterectomia (OHE) eletiva no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). Os proprietários foram esclarecidos e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aceitando a participação no estudo. Para inclusão no estudo as gatas deveriam ter peso acima de dois quilos e serem dóceis, além disso não eram aceitos animais gestantes. Os animais não poderiam apresentar nenhuma contraindicação para realização de punção epidural, tais como fratura pélvica, dermatite e obesidade. Foi realizado hemograma e dosagens bioquímicas antes do início do experimento, sendo que apenas animais sem alterações clínicas e/ou laboratoriais foram incluídos no estudo.

Os animais foram internados 24 horas antes do procedimento cirúrgico, para adaptação ao ambiente e ao avaliador. O jejum alimentar foi de oito horas e o hídrico de duas horas. O anestesista era responsável por todos os procedimentos (anestesia inalatória e epidural sacrococcígea), e o mesmo cirurgião foi responsável por todos os procedimentos cirúrgicos.

As gatas foram aleatoriamente divididas em quatro grupos de tratamento (n=10). Em todos os grupos, o volume final administrado por via epidural sacrococcígea foi de 0,25 ml/kg. O grupo epidural controle (GEC) recebeu apenas

solução fisiológica (Cloreto de sódio 0,9%, Fresenius Kabi Brazil Ltda), o grupo epidural lidocaína (GEL) recebeu 3 mg/kg de lidocaína sem vasoconstritor (Cloridrato de lidocaína 2%, Hipolabor Farmacêutica, Brazil), o grupo epidural maropitant (GEM) recebeu 1 mg/kg de maropitant (Cerenia®, Zoetis, Brasil) e o grupo epidural lidocaína e maropitant (GEML) recebeu 3 mg/kg de lidocaína sem vasoconstritor e 1 mg/kg de maropitant, sempre pela via epidural sacrococcígea.

Após avaliação clínica, as gatas foram pré-medicadas com acepromazina (0,05 mg/kg) (Acepromazine 2%, Syntec, Brazil) e morfina (0,3 mg/kg) (Morphine sulfate 10mg/mL; Hipolabor Sanval, Brazil), ambas aplicadas pela via intramuscular. Decorridos 15 minutos da medicação pré-anestésica foi realizada a tricotomia do local da cirurgia e da região sacrococcígea. Um cateter intravenoso 24 G (Cateter safelet radiopaco, Nipro Medical Corporation Produtos Médicos Ltda.) foi inserido de maneira asséptica na veia cefálica para administração de fluidoterapia (Ringer lactato, 10 ml/kg/h) (Fresenius Kabi Brazil Ltda). A indução anestésica foi realizada com propofol (5 mg/kg) (Propotil, BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda, Brazil). Após a indução os animais foram intubados (tubo endotraqueal número 3,0 ou 3,5) e posteriormente iniciou-se o fornecimento de oxigênio (300 ml/kg/h) e isoflurano (1,5 Vol.%) (Isoforine, Cristália Prod. Químicos Farmacêutica Ltda, Brazil), em circuito sem reinalação de gases. Como antibioticoterapia profilática, foi utilizada cefalotina (30 mg/kg) (Ceflen; Agila, Brazil) antes do início da cirurgia.

Após estabilização dos animais, os mesmos foram posicionados em decúbito esternal e o espaço sacrococcígeo foi palpado e identificado, sendo em seguida realizada a antisepsia da região, que foi posteriormente coberta com campo cirúrgico estéril. Uma agulha 26 G (Agulhas BD Precision Glide™) foi inserida no espaço entre a vértebra sacral e a primeira vértebra coccígea para administração do tratamento correspondente ao grupo. Para verificar o posicionamento correto da agulha observou-se a sucção da gota na agulha, a resistência durante a aplicação e o relaxamento do esfíncter anal após a aplicação, sendo este último observado apenas nos animais dos grupos GEL e GEML, pela presença da lidocaína no grupo.

Os seguintes parâmetros foram avaliados durante o procedimento cirúrgico, com auxílio do monitor multi-parâmetros (LifeWindow™ LW9xVet): frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura esofágica (T),

pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂) e oximetria de pulso (SpO₂). A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida com doppler vascular (Doppler Vascular portátil Medmega DV 610), utilizando-se para tanto um manguito medindo 30-40% da circunferência da região rádio-ulnar do animal. Os parâmetros fisiológicos foram avaliados em diferentes momentos, sendo: M1 - antes do início do procedimento cirúrgico (valores basais); M2 - após incisão da musculatura abdominal; M3 - após pinçamento do pedículo ovariano direito; M4 - após pinçamento do pedículo ovariano esquerdo; M5 - após ligadura no corpo do útero; M6 - sutura da musculatura abdominal e M7- fim do procedimento cirúrgico.

O anestesiista e o responsável pela avaliação da dor no período pós-operatório desconheciam o tratamento administrado em cada animal.

As avaliações de dor no período pós-operatório começaram uma hora após a extubação e continuaram a cada hora durante 6 horas. Foram utilizadas duas escalas para avaliação de dor: a Escala Visual Analógica (EAV) e a Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação da dor pós-operatória em gatos. Após a avaliação de dor, os animais eram estimulados a se movimentarem pela sala de avaliação e observados durante dois minutos para verificar se havia perda de motricidade, sendo caracterizados conforme o seguinte score: 0 - função motora normal. 1 - Incoordenação motora leve, o gato tem dificuldade em manter uma posição em pé; 2 - bloqueio motor moderado, gato está reclinado, com movimento de membros posteriores; 3 - Bloqueio motor completo, gato está em decúbito esternal, sem movimento dos membros posteriores (HERMETO et al., 2015).

O resgate analgésico com morfina (0,2 mg/kg/IM) foi feito quando o valor da EAV era ≥ 40 mm (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 1998) e/ou quando a Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para Avaliação de Dor Pós-operatória era ≥ 11 (BRONDANI et al., 2013). No final da última avaliação (6 horas após a extubação), foi administrado 0,2 mg/kg/IM de meloxicam (Maxicam 0.2%; Ourofino, Brazil) em todas as gatas.

6.2.1 Análise estatística

Todos os dados coletados foram analisados usando o *Prism* para Windows (GraphPad Software. La Jolla CA, USA). Os dados foram testados para uma distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Todos os dados seguiram uma distribuição normal (FC, PAS, *f*, SpO₂, Etiso, T) e foram submetidos a análises de variância, sendo as médias comparadas usando o teste de Bonferroni. Os dados não paramétricos (escalas de avaliação de dor) foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis para comparações entre os grupos e ao teste de Wilcoxon para comparações entre pares. Para todos os testes o nível de significância foi de 95% ($p < 0,05$).

6.3 RESULTADOS

O peso corporal ($2,9 \pm 0,3$ Kg), tempo de duração da anestesia ($41,9 \pm 5,5$ min), tempo de duração da cirurgia ($24,5 \pm 2,7$ min) e o tempo para extubação ($5,3 \pm 2,2$ min) não apresentou diferença estatística entre os grupos estudados. No período pós-operatório nenhum animal apresentou perda de motricidade completa nos membros posteriores. Nenhuma das gatas exibiu salivação ou vômito durante o período experimental em nenhum dos tratamentos.

Durante o procedimento cirúrgico a FC do grupo GEML foi menor que a do grupo GEM ($p < 0,05$) nos momentos M1, M2, M4 e M5, entre os outros grupos não houve diferença estatisticamente significativa. O Etiso foi maior no GEC em alguns momentos em comparação à GM (M4), GEL (M4 e M5) e GELM (M4, M5, M6 e M7) ($p < 0,05$). Os parâmetros FR, PAS, T, ETCO₂ e SpO₂ não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos, se mantendo no intervalo de normalidade para a espécie (Robertson et al., 2018) (Tabela 1).

Tabela 1: Variáveis (média \pm desvio padrão) dos parâmetros fisiológicos observados durante o procedimento cirúrgico.

Variáveis	Grupos	Momentos						
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
FC (bpm)	GEC	156,6 \pm 27,7	145,8 \pm 24,2	187,3 \pm 23,3	187,1 \pm 26,2	178,8 \pm 19,1	172,7 \pm 20,3	174,7 \pm 17,3
	GEL	161,0 \pm 31,6	155,2 \pm 31,6	161,1 \pm 31,8	179,7 \pm 19,2	167,3 \pm 17,8	161 \pm 15,5	161,7 \pm 22,6
	GEM	166,1 \pm 23,0*	162,7 \pm 24,9*	178,6 \pm 22,5	180,1 \pm 25,0*	176,2 \pm 15,0*	173,7 \pm 25,5	168,1 \pm 23,2
	GEML	132,7 \pm 15,7*	130,9 \pm 35,8*	168,5 \pm 39,0	159,5 \pm 29,5*	154,3 \pm 27,5*	148,3 \pm 18,4	146,9 \pm 29,1
PAS (mmHg)	GEC	75,2 \pm 14,6	83,9 \pm 8,8	116,5 \pm 34,5	117,6 \pm 30,7	103,8 \pm 21,3	98,3 \pm 13,5	104,0 \pm 11,6
	GEL	77,7 \pm 16,6	74,1 \pm 8,4	97,7 \pm 17,5	101,9 \pm 17,3	93,2 \pm 15,6	94,9 \pm 20,1	112,2 \pm 30,9
	GEM	83,1 \pm 19,1	72,5 \pm 14,3	96,0 \pm 21,5	107,1 \pm 21,5	103,5 \pm 31,6	94,2 \pm 16,9	95,7 \pm 11,3
	GEML	86,6 \pm 19,3	82,5 \pm 7,6	98,1 \pm 26,3	103,6 \pm 29,5	89,0 \pm 23,3	89,7 \pm 19,6	91,0 \pm 13,3
<i>f</i> (mpm)	GEC	30,3 \pm 11,1	28,6 \pm 11,4	29,8 \pm 11,5	27,5 \pm 12,1	29,4 \pm 12,6	24,0 \pm 10,5	25,6 \pm 9,8
	GEL	32,0 \pm 9,2	24,8 \pm 3,8	29,1 \pm 5,1	27,1 \pm 7,8	25,7 \pm 9,3	20,7 \pm 7,6	23,7 \pm 8,1
	GEM	30,3 \pm 6,3	26,7 \pm 7,4	28,3 \pm 7,9	25,5 \pm 6,2	23,7 \pm 7,6	22,3 \pm 6,2	21,2 \pm 6,3
	GEML	28,4 \pm 11,3	24,6 \pm 9,5	26,0 \pm 9,5	27,2 \pm 8,6	24,1 \pm 8,9	20,8 \pm 7,6	22,4 \pm 8,4
ETCO ₂	GEC	40,1 \pm 4,7	41,3 \pm 6,2	40,9 \pm 5,6	39,0 \pm 4,3	40,8 \pm 6,6	40,4 \pm 5,8	39,9 \pm 5,7
	GEL	31,8 \pm 8,0	33,4 \pm 9,5	33,8 \pm 8,5	34,2 \pm 8,6	34,5 \pm 8,3	33,9 \pm 9,5	33,2 \pm 8,1
	GEM	33,7 \pm 6,0	35,6 \pm 6,3	35,5 \pm 5,0	35,7 \pm 5,7	34,4 \pm 4,5	35,4 \pm 4,7	36,2 \pm 4,5
	GEML	34,4 \pm 5,5	36,3 \pm 7,4	36,1 \pm 6,9	35,4 \pm 7,0	36,6 \pm 7,1	37,6 \pm 5,8	35,7 \pm 4,4
SpO ₂ (%)	GEC	97,8 \pm 1,9	98,9 \pm 1,4	98,7 \pm 0,9	99,0 \pm 1,1	98,8 \pm 1,0	99,2 \pm 0,9	99,2 \pm 0,7
	GEL	98,4 \pm 1,4	98,6 \pm 1,6	99,3 \pm 0,5	98,9 \pm 0,6	98,8 \pm 1,0	99,1 \pm 0,7	98,4 \pm 1,3
	GEM	98,5 \pm 1,3	97,1 \pm 2,7	98,4 \pm 2,0	99,1 \pm 1,1	98,8 \pm 1,4	99,4 \pm 0,7	99,0 \pm 1,7
	GEML	98,3 \pm 1,5	99,1 \pm 1,2	99,3 \pm 1,1	99,4 \pm 0,9	98,7 \pm 1,1	99,2 \pm 0,9	99,3 \pm 1,0

Continuação

Variáveis	Grupos	Momentos						
		M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Etiso (V%)	GEC	1,2±0,2	1,3±0,3	1,5±0,2	1,6±0,2*	1,6±0,3*	1,3±0,2*	1,2±0,1*
	GEL	1,3±1,2	1,2±1,1	1,1±0,1	1,1±0,2*	1,0±0,1*	1,0±1,1*	0,9±0,1*
	GEM	0,9±0,14	1,2±0,09	1,1±0,1	1,2±0,2*	1,2±0,2	1,1±0,1	0,9±0,1
	GEML	1,1±0,2	1,1±0,1	1,2±0,2	1,1±0,1*	1,1±0,2*	0,9±0,2*	0,8±0,1*
T (°C)	GEC	37,7±0,5	37,4±0,5	37,2±0,6	37,0±0,6	37,0±0,7	37,0±0,7	37,0±0,7
	GEL	37,0±0,7	36,8±0,8	36,6±0,7	36,3±0,7	36,1±0,8	35,8±0,9	35,5±0,9
	GEM	37,1±0,9	37,1±0,8	36,9±0,9	36,8±1,0	36,6±0,9	36,5±1,0	36,7±1,0
	GEML	37,2±0,7	37,0±0,8	36,6±1,0	36,5±1,0	36,2±1,1	36,1±1,2	36,0±1,3

* diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$). GEC = grupo epidural controle, GEL = grupo epidural lidocaína, GEM = grupo epidural maropitant, GEML = grupo epidural lidocaína e maropitant. FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; mmHg: milímetros de mercúrio; *f*: frequência respiratória; mpm: movimento por minuto; $ETCO_2$: pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração; SpO_2 : oximetria de pulso; Etiso: concentração de isoflurano expirada; V%: volume por cento; T: temperatura esofágica; °C: grau Celsius.

Houve diferença significativa ($p < 0,05$) na quantidade de resgate analgésico em comparação com o GEC (20 resgates totais), com GEL (10 resgates totais), GEM (11 resgates) e GELM (10 resgates totais).

Os escores de dor foram menores no GEM quando comparado com GEC ($p < 0,05$) no segundo momento de avaliação nas duas escalas de dor utilizadas (Figura 1 e Figura 2). O GEML obteve menores escores de dor com relação ao GEC ($p < 0,05$) no segundo e terceiro momento de avaliação nas duas escalas de dor utilizadas (Figura 1 e Figura 2).

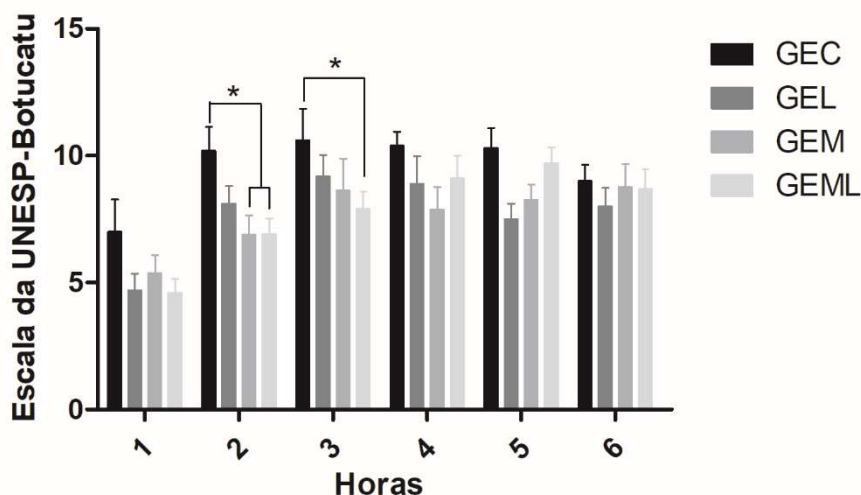


Figura 1: Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala multidimensional da UNESP-Botucatu de avaliação de dor em gatos após ovariectomia. GEC = grupo epidural controle; GEL = grupo epidural lidocaína; GEM = grupo epidural maropitant; GEML = grupo epidural maropitant e lidocaína. * $p < 0,05$.

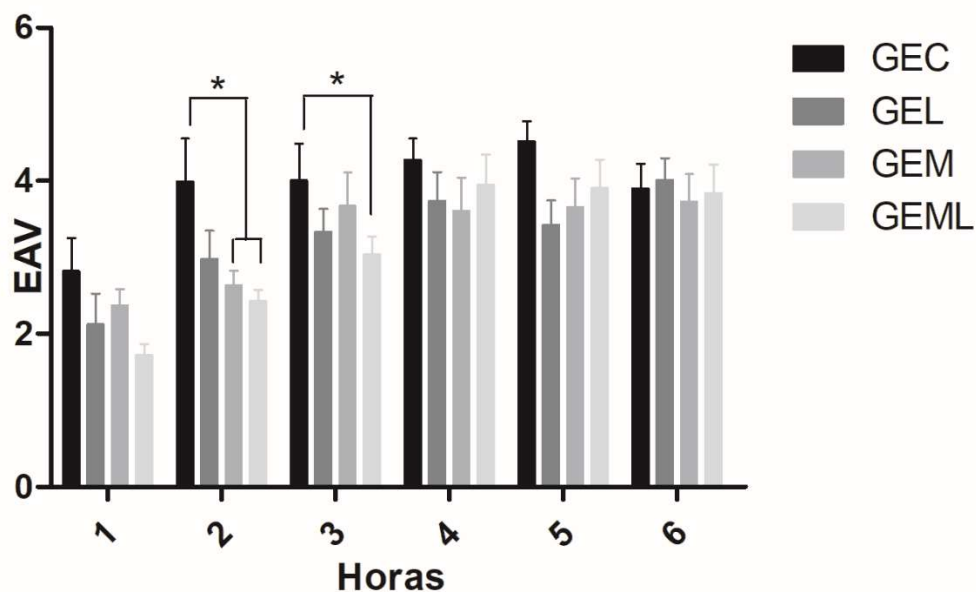


Figura 2: Média \pm erro médio padrão dos escores da Escala analógica visual de avaliação de dor em gatos após ovariectomia. GEC = grupo epidural controle; GEL = grupo epidural lidocaína; GEM = grupo epidural maropitant; GEML = grupo epidural maropitant e lidocaína. * $p < 0,05$.

6.4 DISCUSSÃO

A dose de lidocaína foi escolhida de acordo com um estudo desenvolvido por Hermeto et al. (2015), no qual foi feita administração epidural de 3 mg/Kg de lidocaína em gatos para avaliação de analgesia. A dose de 1 mg/kg de maropitant foi escolhida baseada em um estudo realizado em cães para avaliação da CAM de sevoflurano após administração epidural de maropitant (AVILLAR et al., 2012).

Nesse estudo não foram observadas diferenças estatísticas entre GEC e GEM para os parâmetros FC, PAS e T, concordando com os achados de Avillar et al., (2012), após a administração de maropitant pela via epidural em cães.

A administração epidural de lidocaína não alterou os parâmetros fisiológicos estudados, corroborando os resultados de outros autores após a utilização de lidocaína pela via epidural em gatos (HERMETO et al., 2015; LAWAL; ADENTUNJI, 2009; FERNANDEZ-PARRA et al., 2017). DeRossi et al. (2015), após a epidural na região lombossacra com 4 mg/kg (0,25 ml/kg) de lidocaína em gatos, observou redução de FC, f , T e PAS, porém essas variáveis permaneceram dentro de valores clinicamente aceitáveis para a espécie. A

diferença entre os resultados obtidos no presente estudo em relação ao observado por DeRossi et al. (2015) provavelmente se deve ao local de administração da lidocaína e a dose empregada.

A administração de lidocaína ou a sua associação com o maropitant, reduziu a quantidade necessária de isoflurano. A redução da concentração de isoflurano expirado (Etiso) nos grupos de tratamento reflete o efeito antinociceptivo dos medicamentos utilizados (BOSCAN et al., 2011b).

Até o momento, este é o primeiro estudo que avalia a dor pós-operatória em gatas submetidas à OHE tratadas com maropitant administrado pela via epidural sacrococcígea. Os resultados sugerem que o uso do maropitant isolado ou associado a lidocaína possui atividade antinociceptiva por esta via quando comparado com a administração de solução salina. Neste estudo, a associação de lidocaína e maropitant ou a utilização desses medicamentos de maneira isolada, foram semelhantes na redução do requerimento de resgate analgésico no período pós-operatório.

A lidocaína é frequentemente utilizada como anestésico local em cães e gatos para diversos procedimentos cirúrgicos, com rápido início de bloqueio, porém com curta duração (ROBERTSON; TAYLOR, 2004; VALVERDE, 2008). O grupo que recebeu apenas lidocaína (GEL) e maropitant isoladamente (GEM) necessitaram de resgate analgésico com duas horas no período pós-operatório, enquanto o grupo que continha maropitant e lidocaína (GEML) iniciou os resgates com três horas. DeRossi et al. (2015) ao avaliar a utilização de lidocaína pela via epidural, também observaram que os animais que receberam apenas lidocaína precisaram de resgate analgésico com duas horas no período pós-operatório. Esses resultados são semelhantes em cadelas submetidas à OHE que receberam apenas lidocaína pela via epidural lombossacra (HERMETO et al., 2017).

A duração da anestesia proporcionada pela lidocaína epidural sem vasoconstritor é cerca de 37 a 53 minutos, podendo ter duração de até 90 minutos com vasoconstritor (ADENTUNJI et al., 2002; HERMETO et al., 2015; LAWAL; ADENTUNJI, 2009). A utilização da lidocaína isolada não proporciona analgesia adequada para o período pós-operatório, por isso a necessidade de associar ou utilizar outros medicamentos (DEROSSI et al., 2015; HERMETO et al., 2017). Os valores significativamente menores observados em GEML nas

escalas de dor (Figura 1 e Figura 2), com duas e três horas ajudam a comprovar a necessidade de associação de outro fármaco a lidocaína, uma vez que a lidocaína isoladamente (GEL) não foi capaz de ocasionar essa diminuição.

A lidocaína bloqueia de maneira inespecífica as fibras sensoriais e motoras (BABOS et al., 2013; ESTEBE, 2017), enquanto o maropitant bloqueia os receptores NK1 para substância P. Os receptores NK1 estão presentes no corno dorsal da medula espinal modulando a transmissão do estímulo nocivo e também em fibras sensoriais periféricas envolvidas na transmissão de estímulo nocivo (BOSCAN et al., 2011b; NYIOM et al., 2013; XIAO et al., 2016). A ação antinociceptiva do maropitant semelhante a lidocaína, provavelmente esteja relacionada ao bloqueio dos receptores de NK1 na medula espinal. Visto que o efeito do maropitant é comparável ao da lidocaína, a vantagem da utilização do maropitant seria a seletividade pelo receptor NK1.

Apesar do efeito similar indicado pela análise estatística, o grupo GEML recebeu o primeiro resgate com três horas de avaliação, ou seja, a necessidade de requerimento analgésico foi prolongada nesse grupo, no mínimo em 1 hora, possivelmente por um efeito de potencialização entre a lidocaína e maropitant, já que os grupos com fármacos isolados (GEL e GEM) apresentaram o primeiro resgate com 2 horas de avaliação.

Avillar et al. (2012) administrou 1 mg/kg de maropitant pela via epidural em cães para avaliar a CAM do sevoflurano mas não observou alteração. O maropitant administrado por outras vias promoveu redução da CAM de anestésicos inalatórios em cães e gatos, sugerindo efeito antinociceptivo (BOSCAN et al., 2011b; MARQUEZ et al., 2015; NIYOM et al., 2013; SWALLOW et al., 2017). A administração por bolus e infusão contínua reduziu a utilização de analgésicos no período pós-operatório em gatas submetidas a ovariectomia (CORRÊA et al., 2019). O efeito antinociceptivo do maropitant em gatas submetidas à OHE encontrado no período pós-operatório no presente estudo provavelmente se deve à ampla expressão de substância P e seu receptor NK1 na medula espinhal envolvidos no processamento da dor (GARCIA-RÉCIO; GASCÓN, 2015).

O bloqueio de receptores NK1 reduz a sensibilização central que ocorre após procedimentos cirúrgicos. Alguns estudos demonstraram que pacientes humanos que receberam antagonistas de NK1, tiveram menor uso de

analgésicos (KAKUTA et al., 2011) e alívio de dor e alodinia (DULIN et al., 2017; GARCIA-RÉCIO; GASCÓN, 2015). Além disso, estudos em ratos demonstraram diminuição da tolerância a opioides e aumento da atividade antinociceptiva com a utilização de fosaprepitant (PRASOON et al. 2016). Dessa forma, apesar dos tratamentos serem semelhantes, em uma avaliação clínica a utilização de maropitant seria mais vantajosa, visto que é seletivo para o bloqueio de receptor NK1 e tem efeito antinociceptivo semelhante a lidocaína.

6.5 Conclusão

A administração epidural sacrococcígea de lidocaína e maropitant isolados proporcionaram efeito antinociceptivo semelhante no período pós-operatório. Enquanto o maropitant associado a lidocaína postergou o resgate analgésico em uma hora, comprovando que a associação foi sinérgica aumentando o período de início de resgate analgésico e diminuindo o escore nas escalas de dor utilizadas.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O maropitant é um antagonista do receptor NK1 que bloqueia a ação da SP no sistema nervoso central e periférico. A SP e o receptor NK1 estão envolvidos no controle autonômico da PAS e na modulação da transmissão de dor, possivelmente esses mecanismos justificam a redução da PAS e efeito antinociceptivo do maropitant. Com esse estudo verificamos que o maropitant na dose de bolus de 1 mg/kg seguida da infusão contínua de 100 µg/kg/h gerou redução da pressão arterial sistólica, que em alguns animais necessitou da utilização de fármacos vasoativos. Quando a infusão na mesma dose de maropitant foi associada à cetamina e/ou à lidocaína em infusão contínua, a alteração em PAS não foi relevante. Dessa forma, ao ser utilizar o maropitant em infusão contínua em gatos durante procedimentos cirúrgicos, recomenda-se monitoração cuidadosa da PAS.

A partir desse trabalho sugere-se a utilização do maropitant em protocolos analgésicos durante procedimentos cirúrgicos devido à ação antinociceptiva verificada pelas vias intravenosa e epidural. Contudo, como não houve efeito sinérgico nas associações do maropitant com lidocaína e cetamina testadas pela via intravenosa, sugere-se a realização de novos estudos com outras doses de cetamina e lidocaína, a fim de estabelecer doses efetivas desses fármacos para gatos.

A administração do maropitant pela via epidural produziu efeitos similares a administração de lidocaína. A vantagem do maropitant em relação a lidocaína é o bloqueio seletivo de fibras sensitivas.

Com os estudos realizados observamos que o maropitant pode ser recomendado para a utilização tanto por infusão contínua quanto pela via epidural em gatas.

REFERÊNCIAS

ADETUNJI, A.; ADEWOYE, C. O.; AJADI, R. A. Comparison of epidural anaesthesia with lidocaine or xylazine in cats. **The Veterinary Journal**, v. 163, p. 335-336, 2002.

ADRIAN, D. et al. Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. **The Veterinary Journal**, v. 230, p. 52-61, 2017.

AGUADO, D.; BENITO, J.; SEGURA, I. A. G. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine-ketamine in combination with either morphine or fentanyl. **The Veterinary Journal**, v. 189, p. 63-66, 2011.

AI-GIZAWIY, M. M.; RUDÉ, E. P. Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.31, p.164-74, 2004.

ALVES, I.P.G. et al. Analgesic comparison of systemic lidocaine, morphine or lidocaine plus morphine infusion in dogs undergoing fracture repair. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 29, n.4, p. 241-251, 2014.

ANNETTA, M. G. et al. Ketamine: New indications for na old drug. **Current Drug Targets**, n. 6, p. 789-794, 2005.

AVILLAR, B. M. et al. Effect of epidural end intravenous use of the neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.39, p. 201-205, 2012.

BABOS, M. B. et al. Pathophysiology of pain. **Disease-a-Month**, v. 59, p. 330-358, 2013.

BASBAUM, A. I. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, v. 139, p. 267-284, 2009.

BELL, A. The neurobiology of acute pain. **The Veterinary Journal**, v. 237, p. 55-62, 2018.

BENCHAOUI, H. A. et al. Efficacy of maropitant for preventing vomiting associated with motion sickness in dogs. **Veterinary Record**, v. 161, p. 444-447, 2007.

BERGADANO, A. et al. Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. **The Veterinary Journal**, v. 182, p. 252-260, 2009.

BERRY, S. H. Analgesia in the perioperative period. **Veterinary Clinics: Small Animal**, 2015.

BOSCAN, P. et al. A dog model to study ovary, ovarian ligament and visceral pain. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 3, p.260-266, 2011. a

BOSCAN, P. et al. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 12, p.1576-79, 2011. b

BOSCAM, P. et al. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n. 12, 2005.

BOURNE, S.; MACHADO, A. G.; NAGEL, S. J. Basic anatomy and physiology of pain pathways. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 25, n.4, p. 629-638, 2014.

BRONDANI, J. T.; LUNA, S. P. L.; PADOVANI, C. R. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. **American Journal Veterinary Research**, v. 72, n.2, p. 174-183, 2011.

BRONDANI, J. T. et al. Validade e responsividade de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, p.1529-1538, 2012.

BRONDANI, J. T. et al. Confiabilidade e pontuação mínima relacionada à intervenção analgésica de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, p.153-62, 2013. a

BRONDANI, J. T. et al. Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale assessing postoperative pain in cats. **Veterinary Research**, v. 143, n.9, 2013. b

BRONLEY, N. Analgesic constant rate infusions in dogs and cats. **Companion Animal Practice**, v. 34, p. 512-516, 2012

CALVO, G. et al. Development of a behavior-based measurement tool with defined intervention level for assessing acute pain in cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, p. 622-629, 2014.

CAMBRIDGE, A. J. et al. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.17, n.5, p. 685-690, 2000.

CASHMORE, R. G. et al. Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. **Australian Veterinary Journal**, v. 87, n. 1, p. 45-50, 2009.

CASTRO, D. S. et al. Comparison between the analgesic effects of morphine and tramadol delivered epidurally in cats receiving a standardized noxious stimulation. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 948-953, 2009.

CATANZARO, A. et al. Preliminary study on attitudes, opinions and knowledge of Italian veterinarians with regard to abdominal visceral pain in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, p. 361-370, 2016.

CLOUTIER, F. et al. Upregulation of tachykinin NK-1 and NK-3 receptor binding sites in the spinal cord of spontaneously hypertensive rat: impact on the autonomic control of blood pressure. **British Journal Pharmacology**, v. 148, p.25–38, 2006.

CORREA, J.M.X.; SOARES, P.C.L.; NIELLA, V. R.; COSTA, B.A.; FERREIRA, M.S.; SILVA JUNIOR, A.C.; SENA, A.S.; SAMPAIO, K.O.O.R.; SILVA, E.B.; SILVA, F.L.; LAVOR, M.S. Evaluation of the antinociceptive effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in cats undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Medicine International**. (2019).

CREDIE, L.; LUNA, S. The use of ultrasound to evaluate sacrococcygeal epidural injections in cats. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 59, p. 143-146, 2018.

CREMER, J.; RICCO, C. H.; Cardiovascular, respiratory and sedative effects of intramuscular alfaxolone, butorphanol and dexmedetomidine compared with ketamine, butorphanol and dexmedetomidine in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p.1-7, 2017.

CRESPO, M. M.; MATAMALA, A. M. Avances farmacológicos em el manejo multimodal de la analgesia perioperatoria. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 64, n. 8, p. 467-471, 2017.

CULMAN, J. et al. Effects of the tachykinin NK1 receptor antagonist, RP 67580, on central cardiovascular and behavioural effects of substance P, neurokinin A and neurokinin B. **British Journal Pharmacology**, v. 114, p.1310–1316, 1995.

DECKERS, N. et al. Comparison of pain response after subcutaneous injection of two maropitant formulations to beagle dogs. **Veterinary Record Open**, v. 5, n.1, p.1-5, 2018.

DE LA PUENTE-REDONDO, V. et al. The neurokinin-1 antagonist activity of maropitant, an antiemetic drug for dogs, in a gerbil model. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, p. 281-287, 2007.

DERROSSI, R. et al. Postoperative pain control in cats: clinical trials with pre-emptive lidocaine epidural co-administered with morphine or methadone. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 11, p. 1-7, 2015.

DESCHAMPS, K.; COUTURE, R. The ventral trigeminal area as a putative target for tachykinins in cardiovascular regulation. **British Journal of Pharmacology**, v. 145, p. 712-727, 2005.

DYSON, D. H. Perioperative pain management in veterinary patients. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 38, p. 1309-1327, 2008.

DULIN, J. D. et al. Fosaprepitant for the management of refractory pain in a patient with cancer-related dermatomyositis. **Journal of Palliative Medicine**, v.12, n. 20, p. 1415-1419, 2017.

DUKE, T. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 54, p. 276-282, 2013.

DYSON, D. Perioperative pain management in veterinary patients. **Veterinary Clinics: Small Animal**, v. 38, p.1309-1327, 2008.

DWORKIN, R. H. Introduction: recommendations for the diagnosis, assessment, and treatment of neuropathic pain. **The American Journal of Medicine**, v.122, p. 51-52, 2009.

ELLISON, D. L. Physiology of pain. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v.29, n.4, p. 397-406, 2017.

ELWOOD, C. et al. Emesis in dogs: a review. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, p. 4-22, 2010.

ESTEVE, J. P. Intravenous lidocaine. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 31, n.4, p. 513-521, 2017.

EPSTEIN, M. et al. AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 51, p. 67-84, 2015.

FENTON, B .W.; SHIH, E.; ZOLTON, J. The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. **Pain Management**, v. 5, n.4, p. 297-317, 2015.

FERNANDEZ-PARRA, R. et al. Comparison of intratesticular lidocaine, sacrococcygeal epidural lidocaine and intravenous methadone in cats undergoing castration: a prospective, randomized, investigator-blind clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, n.2, p. 356-363, 2017.

FUKUI, S. et al. Interaction between maropitant and carprofen on sparing of the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 79, n.3, p.502-508, 2017.

GARCIA-RECIO, S.; GÁSCON, P. Biological and pharmacological aspects of the NK1-Receptor. **BioMed Research International**, p.2-14, 2015.

GASSEL, A. et al. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.227, p.1937-44, 2005.

GAUDREAU, G.A.; PLOURDE, V. Role of tachykinin NK1, NK2 and NK3 receptors in the modulation of visceral hypersensitivity in the rat. **Neuroscience Letters**, v. 351, p. 59-62, 2003.

GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual do controle da dor em medicina veterinária**. 2.ed. São Paulo: MedVet, 2009. p.78-109.

GUTIERREZ-BLANCO, E. et al. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 6, p. 599-609, 2013.

GUTIERREZ-BLANCO, E. et al. Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 3, p. 309-318, 2015.

HELLYER, P. W. et al. **Lumb & Jones Anesthesiologia e Analgesia Veterinária**. Roca. 2012. p. 38-49.

HERMETO, L. C. et al. Potentiation of epidural lidocaine by co-administering tramadol by either intramuscular or epidural route in cats. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 79, p. 214-220, 2015.

HERMETO, L. C. et al. The effect of epidurally administered dexamethasone with lignocaine for post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. A dose-response study. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 32, n.3, p. 307-318, 2017.

HERRERO, J. F.; LAIRD, J. M . A.; LOPEZ-GARCIA, J. A. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? **Progress in Neurobiology**, v. 61, p. 169-203, 2000.

HICKMAN, M. A. Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia™) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, p.220-29, 2008.

HILL, R. NK1 (substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans? **Trends Pharmacological Sciences**, v.21, p.244-46, 2000.

HIMMELSEHER, S.; DURIEUX, M. Ketamine for perioperative pain management. **Clinical Concepts and Commentary**, v. 102, n. 1, p. 211-220, 2011.

IWASAKI, M. et al. Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. **Acta AnaesthesiologicaTaiwanica**, v. 53, p. 99-104, 2015.

KAKA, U. et al. Serum concentration of ketamine and antinociceptive effects of ketamine and ketamine-lidocaine infusions in conscious dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 12, n.1, p. 1-10, 2016.

KAKA, U. et al. Pre-emptive multimodal analgesia with tramadol and ketamine-lidocaine infusion with tramadol and ketamine-lidocaine infusion for suppression of central sensitization in a dog model of ovariohysterectomy. **Journal of Pain Research**, v. 11, p. 743-752, 2018.

KANDIL, E.; MELIKMAN, E.; ADINOFF, B. Lidocaine infusion: A promising therapeutic approach for chronic pain. **Journal Anaesthesia & Clinical Research**, v. 8, n.8, p. 1-29, 2017.

KAKUTA, N. et al. Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures. **The Journal Medical Investigation**, v. 58, p. 246-51, 2011.

KHASABOV, S.G. et al. Hyperalgesia and sensitization of dorsal horn neurons following activation of NK-1 receptors in the rostral ventromedial medulla. **Journal of Neurophysiology**, v.118, p.2727-44, 2017.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v.13, n. 1, p. 1-12, 2008.

KENWARD, H. et al. Anti-nausea effects and pharmacokinetics of ondansetron, maropitant and metoclopramide in a low-dose cisplatin model of nausea and vomiting in the dog: a blinded crossover study. **BMC Veterinary Research**, v.13, n.2 44, p.1-12, 2017.

KRAUS, B. L. H. Efficacy of maropitant in preventing vomiting in dogs premedicated with hydromorphone, **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n.1, p. 29-34, 2013.

KRAUS, B. L. H. Spotlight on the perioperative use of maropitant citrate. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 8, p. 41-51, 2017.

LAIRD, J. M. A. et al. Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin nk1 receptor gene. **Neuroscience**, v. 78, n.2, p. 345-352, 2000.

LAMONT, L. A. Multimodal pain management in veterinary medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 38, p. 1173-1186, 2008.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W.J. Physiology of pain. **Management of pain**, v.30, n 4, p.703-728, 2000.

LANTREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. **The Journal of Pain**, v. 10, n. 9, p. 895-926, 2009.

LAWAL, F. M.; ADENTUNJI, A. A comparison of epidural anaesthesia with lignocaine, bupivacaine and a lignocaine-bupivacaine mixture in cats. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 80, n. 4, p. 243-246, 2009.

LEMKE, K. A.; CREIGHTON, C. M. Analgesia for anesthetized patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 70-82, 2010.

LORENA, S. E. R. S. et al. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.41, p. 82-89, 2014.

LORENZUTTI, A. M. et al. Evaluation of the antiemetic efficacy of maropitant in dogs medicated with morphine and acepromazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n 2, p. 195-198, 2016.

MAINTJES, A. R. An overview of the physiology of pain for the veterinarian. **The Veterinary Journal**, v. 193, p. 344-348, 2012.

MARTIN-FLORES, M. et al. Effects of maropitant in cats receiving dexmedetomidine and morphine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 248, p.1257-61, 2016.

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

MATHEWS, K. et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA global pain council members and co-authors of this document. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, n 6, p. 10-68, 2014.

McCARTHY, G. C.; MEGALLA, S. A.; HABIB, A. S. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. **Drugs**, v. 70, n.9, p.1149-1163, 2010.

McDONALD, J.; LAMBERT, D. G. Opioid mechanisms and opioid drugs. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, v.9, p. 33-37, 2007.

MCKUNE, C.M. et al. Nociceção e dor. In: TRANQUILLI, W.J. THURMON, J.C. GRIMM, K.A. **Lumb& Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. Roca. 2012. p. 38-49.

MELZACK, R.; KATZ, J. **Pain**, v.4, p.1-15, 2013.

MEROLA, I.; MILLS, D.S. Systematic review of the behavioural assessment of pain in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n.2, p. 60-76, 2016.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, p. 1-164, 1999.

MION, G.; VILLEVIEILLE, T. Ketamine pharmacology: Na Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 19, n. 6, p. 370-380, 2013.

MISTROVA, E.; KRUZLIAK, P.; DVORAKOVA, M. C. Role of substance P in the cardiovascular system. **Neuropeptides**, v.58, p. 41-51, 2016.

MODAL, E. R. et al. Intratesticular and subcutaneous lidocaine alters the intraoperative haemodynamic responses and heart rate variability in male cats undergoing castration. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. 40, p.63-73, 2013.

MORAN-MUÑOZ, R. et al. Cardiovascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. **Canadian Veterinary Journal**, v. 58, n. 7, p. 729-734, 2017.

MUIR, W. W.; WOOLF, C. J. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 219, n. 10, p. 1346-1356, 2001.

NARISHETTY, S. T. et al. Effect of refrigeration of the antiemetic Cerenia (maropitant) on pain on injection. **Veterinary Therapeutics Archive**, v. 10, n. 3, p.93-102, 2009.

NIYOM, S. et al. Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p.435-31, 2013.

O'HEARN, A. K.; WRIGHT, B. D. Coccygeal epidural with local anesthetic for catheterization and pain management in the treatment of feline urethral obstruction. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 21, n.1, p. 50-52, 2011.

OKANO, K.; KIMURA, T.; EDAMURA, K. Dose-dependent isoflurane-sparing effect of maropitant in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v.14, n.4, p. 95-99, 2015.

PACE, M. M. et al. Nociceptor plasticity: A closer look. **Journal of Cellular Physiology**, v. 9999, p.1-15, 2017.

PADILHA, V. S. et al. Avaliação da analgesia pós-operatória da metadona, da cetamina ou da sua associação em gatos submetidas à ovarioossalpingo-histerectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n.2, p. 372-380, 2015.

PANG, D. S. Anesthetic and analgesic adjunctive drugs. In: GRIMM, K.A. et al. *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The fifth editions of Lumb and Jones*(p.283). Wiley. Edition of Kindle. 2015

PASCOE, P. et al. The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 31-39, 2007.

PATACCHINI, R. et al. Newly discovered tachykinins raise new questions about their peripheral roles and the tachykinin nomenclature. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 1, p.1-3, 2004.

PENNEFATHER, J. N. et al. Tachykinins and tachykinin receptors: a growing Family. **Life Sciences**, n.74, p.1445-1463, 2004.

PERRY, M. J.; LAWSON, S. N. Differences in expression of oligosaccharides, neuropeptides, carbonic anhydrase and neurofilament in rat primary afferent neurons retrogradely labelled via skin, muscle or visceral nerves. **Neuroscience**, v. 85, n.1, p. 293-310, 1998.

PRASOON, P. et al. Role of fosaprepitant, a neurokinin type 1 receptor antagonist, in morphine-induced antinociception in rats. **Indian Journal of Pharmacology**, n. 48, v. 4, p. 394-398, 2016.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Assessment of the hemodynamic effects of lidocaine administered IV in isoflurane-anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n. 4, p. 661-668, 2005. a

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of osoflurane in cats. **Anesthesia & Analgesia**, v. 1, n. 100, p. 97-101, 2005. b

QUARTARA, L.; MAGGI, C. A. The tachykinin NK1 receptor. Part II: distributivo and pathophysiological roles. **Neuropeptides**, v. 1, n. 32 p.1-49, 1998.

QUIBELL, R. et al. Ketamine. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 41, n. 3, p. 640-649, 2011.

QUIMBY, J. M. et al. Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.17, p.692-97, 2016.

REID, J.; NOLAN, A. M.; SCOTT, E. M. Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. **The Veterinary Journal**, v. 236, p. 72-79, 2018.

ROBERTSON, S.A. Managing pain in feline patients. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 35, p. 129-146, 2005.

ROBERTSON, S. A. et al. AAFP Feline anesthesia guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, p.602-634, 2018.

ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. M. Pain management in cats – past, present and future. Parte 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.6, p. 321-333, 2004.

SAKURADA, T. et al. The neurokinin-1 receptor antagonist, sendide, exhibits antinociceptive in the formalin test. **Pain**, v.60, p.175-80, 1995.

SEDLACER, H. S. et al. Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, p. 533-537, 2008.

SENGUPTA, J. N. Visceral pain: The neurophysiological mechanism. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 194, p. 31–74, 2009.

SIMON, B. T. et al. The lack of analgesic use (oligoanalgesia) in small animal practice. **Journal of Small Animal Practice**, v. 9999, p. 1-12, 2017.

SLEIGH, J. et al. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. **Trends in Anaesthesia and Critical Care**, v. 4, p.76-81, 2014.

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. **Veterinary Record**, v. 143, p. 185-189, 1998.

STEAGALL, P. V.; MONTEIRO, B. P. Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 8, p. 737-743, 2013.

STEAGALL, P. V. et al. Perceptions and opinions of Canadian pet owners about anaesthesia, pain and surgery in small animals. **Journal of Small Animal Practice**, p. 1-9, 2017.

STEAGALL, P. V.; MONTEIRO, B. P. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1-10, 2018.

STEENDS, C.E. The anatomy and physiology of pain. **Surgery**, v. 27, p. 507-511, 2009

SWALLOW, A. et al. The effect of maropitant on intraoperative isoflurane requirements and postoperative nausea and vomiting in dogs: a randomized clinical trial. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, p.785-93, 2017.

TREPANIER, L. A. Acute vomiting in cats Rational treatment selection. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 225-30, 2010.

TOBIAS, K. M.; HARVEY, R. C.; BYARLAY, J.M. A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 390-98, 2006.

THOMASY, S. M. et al. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide, after intravenous administration of lidocaine to awake and isoflurane-anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.66, n.7, p. 1162-1166, 2005.

TRACEY, W. D. Jr. Nociception. **Current Biology**, v.27, n.4, p. 129-133, 2017.

TREEDE, R. D. et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **American Academy of Neurology**, v. 70, n. 18, p. 1630-1635, 2007.

TREPANIER, L. Acute vomiting in cats. Rational treatment selection. **Journal of Medicine and Surgery**, v.12, p. 225-230, 2010.

TSUKAMOTO A, OHGODA M, HARUKI N, HORI N, INOMATA T. The anti-inflammatory action of maropitant in a mouse model of acute pancreatitis. **J. Veterinary Medicine and Science**, v.80, n.3, 492–498, 2018.

VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v.38, p. 1205-1230, 2008.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T.J.; HERMÁNDEZ, J. DAVIES. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs, v.31, p. 264-271, 2004.

WILLIAMS, A. C.; CRAIG, K, D. Updating the definition of pain. **Pain**, v.157, n. 11, p. 2420-2423, 2016.

XIAO, J. et al. Neurokinin 1 and opioid receptors: relationships and interactions in nervous system. **Translational Perioperative and Pain Medicine**, v.1, n.3, p. 11-21, 2016.

YOSHIMURA, M.; FURUI, H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 101, p. 107-117, 2006.

ZONCA, A. et al. Pharmacokinetics of ketamine and propofol combination administered as ketofol via continuous infusion in cats. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, p.1-8, 2012.

ANEXOS

ANEXO I

Escala multidimensional de avaliação de dor pós-operatória em gatos

	Subescala 1: ALTERAÇÃO PSICOMOTORA (0-15)	
Postura	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está em uma postura considerada natural para a espécie e com seus músculos relaxados (ele se movimenta normalmente). • O gato está em uma postura considerada natural para a espécie, porém seus músculos estão tensos (ele se movimenta pouco ou está relutante em se mover). • O gato está sentado ou em decúbito esternal com suas costas arqueadas e cabeça abaixada; ou o gato está em decúbito dorsolateral com seus membros pélvicos estendidos ou contraídos. • O gato altera frequentemente sua posição corporal na tentativa de encontrar uma postura confortável. 	0
		1
		2
		3
Conforto	<ul style="list-style-type: none"> • O gato está confortável, acordado ou adormecido, e receptivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou se interessa pelos arredores). • O gato está quieto e pouco receptivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelos arredores). • O gato está quieto e “dissociado do ambiente” (mesmo se estimulado ele não interage com o observador e/ou não se interessa pelos arredores). O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola. • O gato está desconfortável, inquieto (altera frequentemente a sua posição corporal) e “dissociado do ambiente” ou pouco receptivo quando estimulado. O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola 	0
		1
		2
		3
Atividade	<ul style="list-style-type: none"> • O gato se movimenta normalmente (se mobiliza prontamente quando a gaiola é aberta; fora da gaiola se movimenta de forma espontânea após estímulo ou manipulação). • O gato se movimenta mais que o normal (dentro da gaiola ele se move continuamente de um lado a outro). • O gato está mais quieto que o normal (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retornar; fora da gaiola se movimenta um pouco após estímulo ou manipulação). • O gato está relutante em se mover (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retornar; fora da gaiola não se movimenta mesmo após estímulo ou manipulação). 	0
		1
		2
		3

Atitude	<p>Observe e assinale a presença dos estados mentais listados abaixo:</p> <p>A - Satisfeito: O gato está alerta e interessado no ambiente (explora os arredores); amigável e interagindo com o observador (brinca e/ou responde a estímulos). * O gato pode inicialmente interagir com o observador por meio de brincadeiras para se distrair da dor. Observe com atenção para diferenciar distração, de brincadeiras de satisfação.</p> <p>B - Desinteressado: O gato não está interagindo com o observador (não se interessa por brincadeiras ou brinca um pouco; não responde aos chamados e carinhos do observador).* Nos gatos que não gostam de brincadeiras, avalie a interação com o observador pela resposta do gato aos chamados e carinhos.</p> <p>C - Indiferente: O gato não está interessado no ambiente (não está curioso; não explora os arredores). * O gato pode inicialmente ficar receoso em explorar os arredores. O observador deve manipular o gato (retirá-lo da gaiola e/ou alterar sua posição corporal) e encorajá-lo a se movimentar.</p> <p>D - Ansioso: O gato está assustado (tenta se esconder ou escapar) ou nervoso (demonstra impaciência e geme ou rosna ou sibila ao ser acariciado e/ou quando manipulado).</p> <p>E - Agressivo: O gato está agressivo (tenta morder ou arranhar ao ser acariciado e/ou quando manipulado).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença do estado mental A. • Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E. • Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E. • Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E. 	<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>D</p> <p>E</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
Miscelânea de comportamentos	<p>Observe e assinale a presença dos comportamentos listados abaixo:</p> <p>A - O gato está deitado e quieto, porém movimenta a cauda.</p> <p>B - O gato está contraindo e estendendo os membros pélvicos e/ou o gato está contraindo os músculos abdominais (flanco).</p> <p>C - O gato está com os olhos parcialmente fechados (olhos semicerrados).</p> <p>D - O gato está lambendo e/ou mordendo a ferida cirúrgica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes. • Presença de um dos comportamentos acima descritos. • Presença de dois dos comportamentos acima descritos. • Presença de três ou de todos os comportamentos acima descritos. 	<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>D</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>

Subseção 2: PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA (0-6)		
Reação à palpação da ferida cirúrgica	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada).	0
	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada, porém ele reage quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	1
	• O gato reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima da ferida cirúrgica, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação da ferida cirúrgica.	3
Reação à palpação do abdome/flanco	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada). O abdome/flanco não está tenso.	0
	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado, porém ele reage quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	1
	• O gato reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima do abdome/flanco, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação do abdome/flanco.	3

Subescala: VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS (0-6)		
Pressão arterial	• 0% a 15% acima do valor pré-operatório.	0
	• 16% a 29% acima do valor pré-operatório.	1
	• 30% a 45% acima do valor pré-operatório.	2
	• > 45% acima do valor pré-operatório.	3
Apetite	• O gato está comendo normalmente.	0
	• O gato está comendo mais que o normal.	1
	• O gato está comendo menos que o normal.	2
	• O gato não está interessado no alimento.	3

Subescala: EXPRESSÃO VOCAL DA DOR (0-3)		
Vocalização	• O gato está em silêncio; ou ronrona quando estimulado; ou mia interagindo com o observador; porém não rosna, geme ou sibila.	0
	• O gato ronrona espontaneamente (sem ser estimulado ou manipulado pelo observador).	1
	• O gato rosna ou geme ou sibila quando manipulado pelo observador (quando a sua posição corporal é alterada pelo observador).	2
	• O gato rosna ou geme ou sibila espontaneamente (sem ser estimulado e/ou manipulado pelo observador)	3
SCORE TOTAL (0-30)		

Diretrizes para o uso da escala

Inicialmente observe o comportamento do gato sem abrir a gaiola. Verifique se ele está em descanso (decúbito ou sentado) ou em movimento; interessado ou desinteressado no ambiente; em silêncio ou vocalizando. Examine a presença de comportamentos específicos (item “miscelânea de comportamentos”). Abra a gaiola e observe se o animal prontamente se movimenta para fora ou hesita em sair. Aproximesse do gato e avalie sua reação: amigável, agressivo, assustado, indiferente ou vocaliza. Toque no gato e interaja com ele, observe se está receptivo (se gosta de ser acariciado e/ou demonstra interesse por brincadeiras). Se o gato hesitar em sair da gaiola, incentive-o a se mover por meio de estímulos (chamando-o pelo nome e acariciando-o) e manipulação (alterando sua posição corporal e/ou retirando-o da gaiola). Observe se fora da gaiola o gato se movimenta espontaneamente, ou de forma reservada ou reluta em se mover. Ofereça alimento palatável e observe sua resposta.* Para finalizar, coloque gentilmente o gato em decúbito lateral ou esternal e registre a pressão arterial. Observe a reação do animal quando o abdome/flanco é inicialmente tocado (apenas deslize os dedos sobre a área) e na sequência gentilmente pressionado (aplique com os dedos uma pressão direta sobre a área). Aguarde alguns minutos, e execute o mesmo procedimento para avaliação da reação do gato à palpação da ferida cirúrgica. * Para a avaliação do apetite no pós-operatório imediato, inicialmente ofereça uma pequena quantidade de alimento palatável (por exemplo, ração úmida enlatada) logo após a recuperação anestésica. Neste momento a maioria dos gatos irá comer normalmente, independente da presença ou ausência de dor. Aguarde um pequeno período, ofereça alimento novamente e observe a reação do animal.

ANEXO II**Escala analógica visual**

ANEXO III
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____,

RG: _____ CPF: _____ endereço:

autorizo a participação da minha gata, nome _____, fêmea, idade _____, peso _____, raça _____ no projeto de pesquisa intitulado: “Avaliação dos efeitos cardiorrespiratórios e antinociceptivo da administração de maropitant em diferentes doses e vias em gatas submetidas a ovariectomia”.

Estou ciente que o animal será submetido à anestesia geral inalatória, anestesia local epidural, coleta de líquido por meio de punção do espaço sub-aracnóideo e a cirurgia de ovariectomia. Autorizo a administração de todos os medicamentos que sejam necessários para realização do experimento.

Informo que tenho ciência de que procedimentos caracterizados como urgência/emergência que venham a ocorrer em decorrência de complicações do procedimento cirúrgico/anestésico ao qual o animal será submetido deverão ser realizados a critério médico-veterinário e sua realização está, desde já, autorizada.

Fui informado(a) de maneira clara e detalhada dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos que serão realizados e dos riscos inerentes e esclareci as minhas dúvidas.

Sei que posso, em qualquer momento, solicitar novas informações a aluna de doutorado Médica Veterinária Janaina Maria Xavier Corrêa e ao Professor Mário Sérgio Lima de Lavor pelo telefone (73) 3680-5525.

Data: ____ / ____ / _____

Assinatura do responsável legal pelo animal

ANEXO IV



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)

CERTIFICADO

Certificamos que o **Protocolo nº 012/14**, relativo ao projeto intitulado **“Avaliação do efeito antinociceptivo do maropitant em gatas submetidas a ovariosterectomia.”**, do **Dr. Mário Sérgio Lima de Lavor**, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pela **Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA – UESC)**, e foi aprovado no dia **25/08/2014**.

Este certificado é válido por 03 (três) anos, a partir da data de sua emissão.

Ilhéus, 25 de agosto de 2014.


Prof. Guilherme Rosemberg C. Queiroz
Presidente do CEUA - UESC
Cád.: 73.333.462-1

ANEXO V



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)

CERTIFICADO

Certificamos que o **Protocolo nº 017/15**, relativo ao projeto intitulado **Avaliação dos efeitos cardiorrespiratórios e antinociceptivos da infusão contínua de maropitant associado ou não a cetamina ou lidocaina em gatas submetidas a ovariectomia**, do **Dr. Mário Sérgio Lima de Lavour**, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pela **Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA – UESC)**. Este Protocolo foi aprovado dia 09/07/2015. Este certificado é válido por 02 (dois) anos, a partir da data de sua emissão.

Ilhéus, 17 de julho de 2015.

Prof. Guilherme Rosenbery G. Queiroz
Presidente do CEUA - UESC
Cf. 73.333.462-1

ANEXO VI



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)

ETHICAL CERTIFICATE

We hereby certify that the protocol nº 08/2018, related to the project entitled **“Evaluation of cardiorespiratory and antinociceptive effects of maropitant administration by different routes in cats undergoing ovariohysterectomy”**, under the supervisors of Professor **Mário Sérgio Lima de Lavor**, is in agreement with the **Ethics Committee in Animal Experimental (CEUA-UESC)**, and was approved in April 27, 2018.

This certificate expire in April 27, 2021.

Ilhéus, April 27, 2018

Rosana Maria de Oliveira
Clark CEUA - UESC

Universidade Estadual de Santa Cruz – UESC

Campus Prof. Soane Nazaré de Andrade,

Km 16 – Rodovia Ilhéus/Itabuna – CEP: 45.662-000. Ilhéus – Bahia – Brasil

*Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) – Telefax: (73) 3680-5319 –
ceuauesc@gmail.com*
