

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE SANTA CRUZ

TAISA MIRANDA PINTO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS E ANALGÉSICOS DA AMANTADINA
EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA**

ILHÉUS-BAHIA

2019

TAISA MIRANDA PINTO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS E ANALGÉSICOS DA AMANTADINA
EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA**

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

Área de concentração: Clínica e Sanidade Animal

Orientador: Prof. Dr. Mário Sérgio Lima de Lavor

ILHÉUS-BAHIA

2019

TAISA MIRANDA PINTO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS E ANALGÉSICOS DA AMANTADINA
EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA**

Ilhéus – BA, 15/02/2019

BANCA EXAMINADORA

Mário Sérgio Lima de Lavor – DSc

UESC/DCAA

(Orientador)

Rosana Maria de Oliveira Clark – DSc

UESC/DCAA

Rosa Maria Cabral – DSc

UFLA/DMV

ILHÉUS – BAHIA

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar sempre ao meu lado, principalmente nas horas mais difíceis, cuidando dos meus caminhos e renovando minha Fé a cada dia.

A minha Família, minha mãe, meu pai e meu irmão, por todo o esforço, incentivo, palavras de sabedoria e conselhos.

Ao professor Mário Sérgio L. Lavor pela orientação, pelo carinho, pela paciência e por acreditar no meu potencial e estar sempre disposto a me auxiliar.

A professora Rosana Maria de Oliveira Clark por todo o incentivo durante a graduação, responsável por despertar meu interesse pela área da anestesiologia.

A professora Elisângela Barboza da Silva por estar sempre disposta em ajudar, realizando as cirurgias, por acreditar no meu trabalho e pelo carinho.

Ao professor Alexandre Dias Munhoz e sua equipe do laboratório de hematologia para realização dos exames.

Aos colegas Janaina, Raquel, Alex, Jéssica e Sophia pela colaboração na execução do experimento.

A funcionária e amiga Márcia Souza pela contribuição para realização deste trabalho.

Ao meu grande amigo Daniel e equipe, por ter sempre me incentivado a continuar e especializar na área.

Ao programa de pós-graduação em Ciência Animal.

A UESC pelo apoio financeiro para a pesquisa.

A FAPESB pela bolsa.

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS E ANALGÉSICOS DA AMANTADINA EM GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA

RESUMO

A amantadina possui eficácia no tratamento de distúrbios do sistema nervoso por inibir respostas nos receptores NMDA, podendo apresentar potencial como agente analgésico por bloquear a sensibilização central. Dessa forma, objetivou-se avaliar o efeito preemptivo da amantadina como adjuvante na analgesia pós-operatória da ovariectomia em gatas. Foram utilizadas 20 gatas sem padrão racial definido, com idade entre 1 e 4 anos. Realizou-se avaliação clínica e exames laboratoriais previamente à cirurgia. Os animais foram anestesiados com protocolo anestésico padrão: medicação pré-anestésica com acepromazina (0,03 mg/kg/IM) associado a meperidina (3 mg/kg/IM), indução anestésica com propofol (5mg/kg/IV) seguida de manutenção anestésica de isoflurano. Os animais foram distribuídos em dois grupos (n=10) aleatoriamente e receberam os seguintes tratamentos: GC- protocolo anestésico padrão e cápsulas de placebo por via oral, meia hora antes da MPA; GA – protocolo anestésico padrão, e amantadina (5mg/kg/VO) meia hora antes da MPA. Avaliou-se a presença de efeitos adversos após a administração da cápsula. Os momentos avaliados durante o transoperatório foram: M1 (antes do início do procedimento cirúrgico); M2 (incisão da linha alba); M3 (após pinçamento do primeiro pedículo); M4 (após pinçamento do segundo pedículo); M5 (após ligadura no corpo do útero); M6 (sutura da musculatura abdominal) e M7 (fim da cirurgia). Houve monitoração de: T°, f, SpO₂, ETCO₂, ETIso, FC, PAS. A avaliação da analgesia por meio dos escores foi realizada a cada hora, totalizando 06 horas, após fim da cirurgia. Avaliou-se o grau de analgesia através de duas escalas: Escala Analógica Visual e Escala Multidimensional. Os resultados foram avaliados pelo Teste t-Student, Teste de Mann-whitney e Friedman. Houve uma redução do escore de dor, com menor número de resgate analgésico no GA comparado ao GC. Além disso, nota-se que não houve alteração cardiovascular e respiratória no GA, mantendo-se os parâmetros estáveis no transoperatório. As gatas tratadas com amantadina não apresentaram efeitos adversos. Concluiu-se que a administração da amantadina no pré-operatório foi eficaz para analgesia pós-operatória, promovendo controle da dor e maior conforto ao paciente.

Palavras-chave: Analgesia preemptiva, antagonista receptor NMDA, dor aguda, felinos, sensibilização central.

EVALUATION OF THE ANATOMICAL AND ANALGESIC EFFECTS OF AMANTADINE IN CATS SUBMITTED TO OVARIOHISTERECTOMIA

ABSTRACT

Amantadine has efficacy in the treatment of disorders of the nervous system by inhibiting responses at NMDA receptors and may present potential as analgesic agent by blocking central sensitization. The aim of this study was to evaluate the preemptive effect of amantadine as an adjuvant in postoperative analgesia of ovariohysterectomy in cats. Twenty cats with no defined racial pattern were used, aged between 1 and 4 years. Clinical evaluation and laboratory tests were performed prior to surgery. The animals were anesthetized with standard anesthetic protocol: pre-anesthetic medication with acepromazine (0.03 mg / kg / IM) associated with meperidine (3 mg / kg / IM), anesthetic induction with propofol (5mg / kg / IV) followed by anesthetic maintenance of isoflurane. The animals were randomly assigned to two groups (n = 10) and received the following treatments: GC- standard anesthetic protocol and placebo capsules orally, half an hour before MPA; GA - standard anesthetic protocol, and amantadine (5mg / kg / VO) half an hour before MPA. Adverse effects were evaluated after administration of the capsule. The moments evaluated during the intraoperative period were: M1 (before the beginning of the surgical procedure); M2 (incision of the alba line); M3 (after clamping of the first pedicle); M4 (after clamping of the second pedicle); M5 (after ligation in the body of the uterus); M6 (abdominal muscle suture) and M7 (end of surgery). There was monitoring of: T°, f, SpO₂, ETCO₂, ETIso, FC, PAS. The evaluation of analgesia by means of the scores was performed every hour, totaling 06 hours, after the end of the surgery. The degree of analgesia was evaluated through two scales: Visual Analog Scale and Multidimensional Scale. The results were evaluated by Student's t-Test, Mann-Whitney test and Friedman test. There was a reduction in the pain score, with a lower number of analgesic rescue in GA compared to CG. In addition, it was noted that there was no cardiovascular and respiratory changes in GA, and the parameters were stable in the intraoperative period. Cats treated with amantadine had no adverse effects. It was concluded that pre-operative amantadine administration was effective for postoperative analgesia, promoting pain control and patient comfort.

Keywords: Preemptive analgesia, NMDA receptor antagonist, acute pain, feline, central sensitization.

LISTA DE ABREVIATURAS

CAM- Concentração alveolar mínima

ETCO₂ – Concentração de dióxido de carbono no ar expirado

Etlso – Concentração de isoflurano no final da expiração

µg – Micrograma

FC – Frequência cardíaca

f – Frequência respiratória

GC – Grupo controle

Ga – Grupo amantadina

h – hora

IM – Intramuscular

IV – Intravenoso

kg – Kilograma

mg – Miligrama

min – Minuto

ml – Mililitro

MPA – Medicação Pré-Anestésica

NMDA – N-metil-D-aspartico

OHE - Ovariohisterectomia

PAS – Pressão arterial sistólica

SC – Subcutâneo

SpO₂ – Saturação da oxi-hemoglobina

T° - Temperatura

VO – Via oral

LISTA DE TABELAS

| Tabela | | Página |
|--------|--|--------|
| 1 | Média e desvio padrão de peso, dose do propofol, tempo de cirurgia, tempo de extubação de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA). | 34 |
| 2 | Avaliação de presença ou ausência de vômito, excitação, sedação e dilatação pupilar de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA). | 35 |
| 3 | Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da temperatura (°C) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 36 |
| 4 | Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência respiratória (mov./min.) de gatas submetidas à ovariectomia, Grupo Controle (GC), Grupo Amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 37 |
| 5 | Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da SpO ₂ (%) de gatas submetidas à ovariectomia, Grupo Controle (GC), Grupo Amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 38 |
| 6 | Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da ETCO ₂ (mmHg) de gatas submetidas à ovariectomia, | 39 |

Grupo Controle (GC), Grupo Amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

- 7 Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da concentração de isoflurano no final da expiração de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. 40
- 8 Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência cardíaca (bat./min.) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. 41
- 9 Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial sistólica (mmHg) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. 42
- 10 Medianas (X), intervalos interquartis (IQ) da escala analógica visual de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório. 43
- 11 Medianas (X), intervalos interquartis (IQ) da escala multidimensional de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório. 44
- 12 Número de resgates dos animais e porcentagem quando realizada a avaliação em cada hora através da Escala Multidimensional. 45

LISTA DE QUADROS

| Quadro | | Página |
|--------|---|--------|
| 1 | Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu | 29 |

LISTA DE FIGURAS

| Figura | | Página |
|--------|---|--------|
| 1 | Variação de médias da temperatura (°C) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 36 |
| 2 | Variação de médias da frequência respiratória (mov./min.) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 37 |
| 3 | Variação de médias da SpO ₂ (%) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 38 |
| 4 | Variação de médias da ETCO ₂ (mmHg) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 39 |
| 5 | Variação de médias da concentração de isoflurano no final da expiração de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 40 |
| 6 | Variação de médias da frequência cardíaca (bat./min.) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 41 |
| 7 | Variação de médias da pressão arterial sistólica (mmHg) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos. | 42 |

- | | | |
|----|---|----|
| 8 | Varição de medianas da escala analógica visual de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório. | 43 |
| 9 | Varição de medianas da escala multidimensional de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório. | 44 |
| 10 | Número total de resgates em gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório. | 45 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. OBJETIVOS | 16 |
| 2.1 Geral..... | 16 |
| 2.1 Específicos | 16 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA | 16 |
| 3.1 Fisiopatologia da dor | 16 |
| 3.2 Receptores NMDA..... | 18 |
| 3.3 Dor visceral..... | 19 |
| 3.4 Método de avaliação da dor em gatos..... | 20 |
| 3.5 Tratamento da dor | 22 |
| 3.6 Amantadina | 23 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS | 25 |
| 4.1 Animais..... | 25 |
| 4.2 Grupos Experimentais | 26 |
| 4.3 Preparo do animal e procedimento cirúrgico | 27 |
| 4.4 Avaliação comportamental após administração da cápsula | 27 |
| 4.5 Avaliação transoperatória | 27 |
| 4.6 Avaliação de dor | 28 |
| 4.6.1 Escala Analógica Visual (EAV)..... | 28 |
| 4.6.2 Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu..... | 29 |
| 4.7 Analgesia de resgate | 32 |
| 4.8 Medicação prescrita para pós-operatório | 32 |
| 4.9 Análise estatística..... | 33 |
| 5. RESULTADOS | 34 |
| 6. DISCUSSÃO | 46 |
| 7. CONCLUSÃO | 52 |
| REFERÊNCIAS..... | 53 |
| ANEXOS | 58 |

1. INTRODUÇÃO

A dor foi definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) em 1986, como uma experiência dimensional desagradável que envolve um componente sensorial e emocional que esta associado a lesões reais ou potenciais. Evidenciando que a dor pode ocorrer sem uma lesão aparente, sendo uma experiência subjetiva não facilmente mensurada. A IASP também definiu que a inabilidade de se comunicar verbalmente não elimina a possibilidade do ser estar sujeito às consequências negativas da dor e que, há necessidade de fornecer tratamento adequado a esses pacientes, como nos recém-nascidos e nos animais (MERSKEY & BOGDUK, 1994).

A dor é identificada quando há ameaça de dano aos tecidos, e senti-la é essencial para conseguir manter a integridade do organismo. Quando há uma ameaça, o corpo ativa um circuito de fibras nervosas que são responsáveis pela liberação de mediadores químicos, que levam a informação do sistema nervoso periférico para o sistema nervoso central, ocasionando o mecanismo de interpretação da dor (GAYNOR e MUIR III, 2009).

O manejo adequado da dor nos animais tornou-se um componente ético e econômico na moderna prática da medicina veterinária e tem um considerável progresso no desenvolvimento de outros agentes farmacológicos, conhecimento da fisiopatologia e do tratamento de dor e compreensão da importância do cuidado perioperatório, situação que foi negligenciada por muitos anos (KEHLET; DAHL, 2003). Desta forma, a incorporação de protocolos analgésicos no período perioperatório tem atraído a atenção dos médicos veterinários, por conseguir promover uma analgesia eficaz no pré, trans e pós-operatório (MACINTYRE et. al., 2010).

Em gatos, a analgesia é muitas vezes descuidada em decorrência ao pouco conhecimento das particularidades da espécie em relação a dor e metabolismo de fármacos. (TAYLOR & ROBERTSON, 2004). A ovariectomia (OHE) por ser a cirurgia mais comum realizada em felinos serve como modelo para diversos estudos clínicos e experimentais que avaliam a dor pós-operatória nestes animais. O estímulo nociceptivo vinculado a este

tipo de cirurgia pode durar até mais de 24 horas após a procedimento, desta forma a utilização de fármacos analgésicos de forma preemptiva consegue reduzir significativamente a hiperalgesia quando comparada a administração pós-cirúrgica (TEIXEIRA et. al., 2013).

Assim, várias classes de fármacos vêm sendo utilizadas para promover analgesia, administrados tanto de forma preemptiva, analgesia balanceada assim como também em infusões contínua no transoperatório com a finalidade de minimizar os processos neuroplasmáticos na medula espinhal permitindo melhor analgesia no pós-operatório (PASCOE, 2000; TRANQUILLI et al, 2013).

A amantadina, fármaco inicialmente utilizado como um agente antiviral para tratar o vírus da influenza A e eficácia no tratamento da doença de Parkinson, também vem sendo utilizada para controle da dor em decorrência do seu mecanismo de ação, exercendo antagonismo não competitivo dos receptores glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), os quais participam do projeto neurofisiológico da dor (BLANPIED et al. 1997, BLANPIED et al. 2005).

Neste contexto, a hipótese deste projeto, é de que a amantadina por antagonizar de forma não competitiva os receptores NMDA, consegue inibir a transdução nociceptiva alterando diretamente a modulação na medula espinhal, prevenindo possivelmente a sensibilização central, apresente ação antinociceptiva nos processos de dor aguda pós-operatória de origem visceral, promovendo assim adequada analgesia.

2.OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial da administração pré-anestésica da amantadina como adjuvante da analgesia pós-operatória em gatas submetidas à ovariectomia (OHE).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as variáveis clínicas, cardiovasculares e respiratórias de gatas pré-medicadas com amantadina no período transcirúrgico da ovariectomia;

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

Avaliar os possíveis efeitos adversos desencadeados pelo emprego da amantadina em gatos.

3. REVISAO DE LITERATURA

3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOR

Fisiologicamente a dor é nomeada nocicepção que consiste de quatro procedimentos, transdução, transmissão, modulação e percepção, no qual sinais neurais são gerados em resposta a um estímulo nocivo externo (MUIR, 2008). Quando ocorre este estímulo nocivo periféricamente há uma transformação deste estímulo (mecânico, químico ou térmico) em sinais elétricos (potencial de ação) nos nociceptores, que são terminações nervosas livres presentes na pele, sistema osteomuscular e vísceras (transdução), e transmitidos por diferentes tipos de fibras aferentes primárias até à medula espinhal (transmissão), sendo o impulso elétrico processado (modulação) antes de ser projetado até o cérebro que é reconhecido e identificado (percepção) dando origem à dor (MUIR III, 2009; DOWNING, 2011).

Os nociceptores são classificados em três grandes grupos, conforme seu diâmetro, seu grau de mielinização e sua velocidade de condução: Fibras

A δ : possuem diâmetro intermediário (2 a 6 μm), são mielinizadas. Tem velocidade de condução intermediária, modulando a primeira fase da dor: rápida e forte, do tipo picada ou ferroadada e são sensíveis a estímulos mecânicos intensos (mecanorreceptores de alto limiar). Fibras C: possuem pequeno diâmetro (0,4 a 1,2 μm), não são mielinizadas, transportam mais lentamente sinais difusos que transmitem sensações dolorosas, responsáveis pela segunda fase da dor e formam, na periferia, receptores de alto limiar para estímulos térmicos e/ou mecânicos. Fibras A-beta: possuem grande diâmetro (maior que 10 μm), mielinizadas, conduzem muito rapidamente sensações inócuas, como tato, vibração e pressão. (TRANQUILLI, 2013; PISERA, 2005).

Após a injúria tecidual há o desencadeamento do processo inflamatório, no qual há liberação de substâncias alogênicas (prostaglandinas, histamina, bradicinina, leucotrienos, ATP, ion H⁺, glutamato, interleucinas, TNF α) que promovem mudanças químicas nos receptores, aumentando a sensibilidade levando ao fenômeno de hiperalgesia (hipersensibilidade na área da lesão), e ainda causando sensação dolorosa a estímulos que antes eram inócuos (alodínia), podendo também ativar receptores silenciosos, que passam também a responder aos estímulos (STEEDS, 2013; DOWNING, 2011; MEINTJES, 2012).

As fibras aferentes primárias nociceptivas desembocam no corno dorsal da medula espinhal que é dividido em seis laminae. Há uma maior concentração de neurônios nociceptivos nas lâminas mais superficiais do corno dorsal sendo que grande parte conectam-se diretamente as fibras A δ e C, a lâmina marginal (lâmina I) composta em sua maioria de neurônios nociceptivos específicos que respondem a estímulos nociceptivos de auto-limiar e a substância gelatinosa (lâmina II) que é formada quase que exclusivamente por interneurônios, tanto inibitórios quanto excitatórios. É importante citar também os neurônios WDR possui concentração maior na lamina V e respondem a uma gama de estímulos sensoriais, a estímulos inócuos de baixo limiar (TRANQUILLI, 2013; PISERA, 2005).

As informações são transmitidas para regiões supra espinhais através de duas vias: Via neoespinalâmica, constituída pelo trato espinalâmico

(trato nociceptivo mais abundante da medula) via da dor aguda, que se manifesta de forma rápida e a via paleoespinotalâmica constituída do trato espinoreticular, via da dor crônica que se manifesta de forma lenta (STEEDS, 2013; MUIR III, 2009).

O tálamo transfere informação sensitiva para o córtex, o qual tem papel vital na integração da percepção dolorosa. O estímulo doloroso é modulado em diversos níveis do SNC, por meio de sistemas anatômicos e fisiologicamente diferentes, podendo um mesmo estímulo ser percebido de maneira diferente em cada indivíduo. A dor é modulada em sua transmissão ascendente e também descendente (via córtex, tálamo e núcleo da rafe). A substância cinzenta periaquedutal mesencefálica é uma área que circunda o aqueduto cerebral, no qual envolve o sistema de analgesia endógena que apresenta densa concentração de peptídeos e receptores opiáceos, enfatizando sua importância no processo de modulação inibitória da dor (STEEDS, 2013; MEINTJES, 2012).

3.2 RECEPTORES NMDA

O glutamato, importante neurotransmissor excitatório, exerce sua ação através de vários tipos de receptores na maioria das transmissões sinápticas no sistema nervoso central (SNC) (GONDA, 2012). O glutamato se liga e ativa receptores de membrana ionotrópicos e metabotrópicos. Os receptores ionotrópicos são divididos em quatro classes: receptores AMPA, receptores kainatos, receptores NMDA e receptores δ (GLASGOW et al., 2014). Os receptores NMDA possuem importante função na transmissão sináptica excitadora, plasticidade e neurodegeneração no SNC (PETRENKO et al., 2003).

Há dois sistemas de modulação nociceptiva importante, o mediado por receptores NMDA e o por opióides, distribuídos por toda extensão do SNC. Em condições fisiológicas, o receptor NMDA exhibe propriedades biofísicas únicas incluindo alta permeabilidade aos íons monovalentes e ao cálcio, cinética lenta de ativação e desativação e bloqueio dependente de voltagem pelo magnésio. São compostos por subunidades NR1, NR2 (A, B, C e D) e NR3 (A e B) (PETRENKO et al., 2003). Além do glutamato, os receptores NMDA também

requerem a ligação simultânea de glicina como coagonista para uma ativação eficiente (GONDA, 2012; PAOLETTI et. al., 2013).

Os receptores glutamatérgicos NMDA medeiam a neurotransmissão excitatória normal e também excitotoxicidade. Este processo patológico eventualmente desencadeia atividade anormal de glutamato causando uma abertura do canal permitindo alto influxo de cálcio, levando a ativação de enzimas intracelulares que formam radicais livres, que exercem uma ação tóxica nas organelas e membranas celulares causando a morte celular (STAHL, 2008; GONDA, 2012).

Os fármacos que antagonizam o receptor NMDA conseguem bloquear um sítio específico do canal iônico e só é possível ocorrer esse bloqueio no momento que o receptor estiver ativado, isso se dá pela concentração de glutamato na fenda sináptica, pela despolarização da membrana celular e pela concentração de glicina. Pesquisas afirmam que o mecanismo de ação da memantina, também um antagonista de receptores NMDA, é bloquear a condução iônica por oclusão da via de permeação promovendo o fechamento do canal iônico (GONDA, 2012; SONG et. al., 2018).

Dessa forma, pesquisadores indicam que antagonistas destes receptores conseguem retardar a hiperatividade de neurônios no corno dorsal posterior à ativação prolongada de neurônios aferentes primários e assim inibirem o comportamento nociceptivo provocado por lesões nos tecidos, demonstrando a importância do receptor NMDA no processo de sensibilização central (DICKENSON, 1997; GONDA, 2012). Assim há um crescente interesse na busca de fármacos antagonistas específicos de receptores NMDA. No momento, existem dois agentes antagonistas significativos da atividade do NMDA que têm relevância na medicina veterinária: cetamina e amantadina.

3.3 DOR VISCERAL

A dor visceral é originada nos órgãos internos torácicos, abdominais e pélvicos. A maioria destes órgãos são inervados pelo sistema nervoso simpático e parasimpático, exceto o pâncreas (KANSAL e HUGHES, 2016). Na dor visceral há uma maior proporção de fibras C em relação as fibras A, e essa

particularidade faz com que a sensibilidade visceral se diferencie profundamente da dor somática. A dor visceral é mal localizada, por possuir baixa densidade de nociceptores e as fibras aferentes serem bem menos representadas no mapeamento cortical. As vísceras são mais sensíveis a distensão, isquemia e inflamação, apresentando característica difusa e mal localizada (STEEDS, 2013; MEINTJES, 2012)

A dor visceral pode ser difícil de ser identificada inicialmente, podendo inclusive ser apresentada como uma dor em áreas somáticas. Este fenômeno é nomeado de “dor referida”, pela convergência de inervação do órgão visceral e locais somáticos nos mesmos neurônios sensitivos da coluna vertebral. Muitas vezes a dor visceral é apresentada apenas como uma sensação de desconforto e mal-estar, podendo estar associada a fenômenos autonômicos, como náuseas, vômitos, sudorese excessiva, alterações cardiovasculares e distúrbios gastrointestinais. Não possui correlação direta entre a extensão da lesão e a intensidade da dor (KANSAL e HUGHES, 2016; DOWNING, 2011).

3.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA DOR EM GATOS

A avaliação da dor em animais é desafiadora, uma vez que não há verbalização, existindo grande dificuldade em se diferenciar ansiedade, medo, recuperação anestésica do real desconforto doloroso. Todo sistema de avaliação que depende de um observador humano é subjetivo em algum momento e pode resultar em erros ao se implementar a terapia analgésica (ALMEIDA et al., 2010; HELLYER et al., 2007)

Em decorrência da subjetividade da dor, foram criadas escalas descritivas, para quantificar os escores de dor, baseadas nas escalas utilizadas na medicina humana em pediatria. São utilizadas rotineiramente na medicina veterinária três tipos de escalas para avaliação da dor: unidimensionais, que avaliam somente a intensidade da dor; multidimensionais, que acrescentam observação de fatores fisiológicos e comportamentais; compostas, que incluem uma interação com o avaliador (BUFALARI et al., 2007; HELLYER et al., 2007).

Dentre as escalas unidimensionais destaca-se a escala analógica visual (EAV), amplamente utilizada na avaliação de dor em animais. É um sistema de

pontuação semiobjetivo utilizado para quantificar a intensidade da dor. Consiste de uma linha reta na horizontal de 100 mm de comprimento, que descreve a intensidade dolorosa, no qual o extremo esquerdo representa ausência de dor e o extremo direito representa a pior dor possível. (GAYNOR & MUIR, 2009). Essa escala muito utilizada na medicina é preenchida pelo próprio paciente, enquanto que na medicina veterinária depende de um observador para identificar e interpretar comportamentos de dor no animal, dessa forma há alteração na precisão em decorrência da variabilidade entre observadores (HOLTON , 2001). Uma variação da EAV é a escala análoga visual interativa e dinâmica, que além da observação das alterações comportamentais incluem a interação física com o paciente bem como a palpação da ferida cirúrgica para melhor classificação da dor (LASCELLES et al., 1997).

Ao considerar a complexidade da dor, conclui-se que os sistemas simples, subjetivos e unidirecionais não são ideais para a mensuração e quantificar a dor. Dessa forma, sistemas multidimensionais, adaptados da medicina humana, quantificam não somente a intensidade, como também os componentes sensoriais e emocionais da dor, gerando uma avaliação com maior precisão (HELLYER et al., 2007).

A dor em gatos foi negligenciada por muito tempo. Entretanto, nos últimos anos esse perfil vem sendo mudado, dando maior atenção à dor nos felinos. Para conseguir identificar e mensurar a dor nesta espécie, foi criada e já validada, no ano de 2012, a Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliar a dor pós-operatória em gatos (BRONDANI et.al., 2012). Essa escala comporta 10 itens: pressão arterial, postura, conforto, atividade, atitude, miscelânea de comportamentos, reação à palpação da ferida cirúrgica, reação à palpação do abdome/flanco, vocalização e apetite. Cada item da escala é constituído por 4 níveis descritivos pontuados em 0, 1, 2 e 3, no qual “0” representa normalidade ou não alteração e “3” a mais pronunciada alteração. O somatório de pontos pode ser classificado em dor leve (0 – 8 pontos), dor moderada (9 – 21 pontos) e dor intensa (22 – 30 pontos). O resgate analgésico pode ser realizado a partir da pontuação de 8, entretanto sabe-se que acima de 11 há uma maior certeza para a realização do resgate analgésico, pois nessa pontuação há a presença de dor moderada

(BRONDANI et.al., 2012). Dessa forma, tanto a EAV quanto a escala Multidimensional de Botucatu são adequadas para uma avaliação de dor pós-operatória segura e precisa em gatos.

3.5 TRATAMENTO DA DOR

É fundamental proporcionar uma analgesia adequada para todo paciente que é submetido a um procedimento cirúrgico, de forma que além de promover seu bem-estar geral também consiga uma melhor recuperação pós-operatória (HELLEBREKERS, 2002). Todo procedimento cirúrgico está associado a um estímulo doloroso que promove várias alterações fisiopatológicas indesejáveis ao organismo que acaba interferindo na recuperação do paciente (TRANQUILLI et al, 2013).

Na prática clínica, o objetivo é minimizar a dor, e para isso devem ser empregadas várias estratégias para atenuá-la. Uma dessas estratégias pode ser a analgesia multimodal que se baseia em uma combinação de fármacos e técnicas a fim de promover efeitos analgésicos sinérgicos, reduzindo as doses e conseqüentemente os possíveis efeitos adversos. A analgesia preemptiva ou preventiva, no qual o tratamento analgésico é iniciado antes do estímulo nocivo acontecer, ou seja, antes da estimulação aos nociceptores associados ao procedimento de dor, inibindo assim, os processos de sensibilização periféricos e centrais (TRANQUILLI et al, 2013; MACINTYRE et al., 2010).

Dessa forma, faz com que a medula espinhal não sofra processos neuroplasmáticos que resultam na hipersensibilização periférica e central (MUIR; WIESE; MARCH, 2003). A abordagem de um protocolo anestésico adequado e eficiente são determinantes para diminuir respostas somáticas e autonômicas da reexposição a estímulos nociceptivos, além de reduzir os efeitos adversos de cada fármaco, reduzindo também a ansiedade e o estresse, para assim garantir conforto e bem-estar ao paciente (KEHLET; DAHL, 2003).

Dentre os fármacos analgésicos mais utilizados destacam-se os opióides, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e anestésicos locais. Os agonistas alfa2 adrenérgicos além de promover analgesia também conseguem

proporcionar boa sedação e relaxamento muscular. Outros fármacos com potencial analgésico incluem os antidepressivos e antagonistas de receptores NMDA (ROBERTSON, 2009).

3.6 AMANTADINA

A amantadina foi reconhecida inicialmente como o primeiro agente antiviral a ter efeito contra o vírus da *Influenza A*. Somente na década de 90 foi descoberta sua utilidade no tratamento clínico da doença de Parkinson. Embora inicialmente acreditasse que sua eficácia no tratamento de distúrbios do sistema nervoso fosse causada por efeitos no sistema dopaminérgico, constatou-se que é proporcionada por agir antagonizando de forma não competitiva receptores glutamatérgicos do tipo NMDA (BLANPIED et al. 2005).

Os fármacos antagonistas dos receptores NMDA conseguem bloquear o receptor em um sítio específico do canal iônico e esse bloqueio só acontece quando o receptor está ativado. A concentração de glutamato que regula esta ativação na fenda sináptica, através da despolarização da membrana celular e concentração de glicina. Dentre os fármacos classificados como antagonistas do rNMDA, a cetamina apresenta uma rápida cinética de interação com o receptor, podendo desfazer o bloqueio rapidamente, possuindo menor chance de neurotoxicidade e degeneração neurológica (CHIZH, 2007; BLANPIED et al. 2005).

A amantadina está disponível em concentrações de 100mg (comprimido) e em solução de 10mg/ml. A dose para animais de companhia varia de 3 a 5mg/kg, por via oral, a cada 24 horas. Nos cães e gatos atravessa a barreira hematoencefálica. A dose tóxica para felinos é de 30mg/kg, sendo que em cães alguns sinais clínicos de intoxicação já começam a aparecer com 15mg/kg (MUIR III e GAYNOR, 2009). Podem ser observados anormalidades do ritmo cardíaco, aumento de pressão arterial, edema pulmonar, podendo ocorrer alguns efeitos no SNC como agitação, comportamento agressivo, contratura muscular, anormalidades da marcha, tremores, sonolência e coma, além de exacerbações de crises convulsivas em pacientes epiléticos. O aumento da temperatura corporal também já foi observado em casos de superdosagem. A amantadina apresenta rápida absorção por via oral, não

sofre metabolização hepática, 90% de sua excreção se faz pelos rins, possui tempo de meia vida entre 11 e 15 horas, podendo ter uma variação de 7 a 37 horas, podendo ter concentração máxima entre 1 e 4 horas (PAPICH, 2016; GOODMAN & GILMAN, 2012).

A amantadina consegue estabilizar o fechamento do canal de íons do receptor NMDA (AIYER, et. al., 2017). Dessa forma, por ser um antagonista não competitivo do receptor de NMDA pode ser útil para diminuir a dor e os requisitos analgésicos pós-cirúrgico, impedindo a hiperalgesia aguda induzida por opióides, possivelmente por impedir a sensibilização central (AIYER, et. al., 2017). Snijdelaar e colaboradores (2004) afirmaram que a amantadina oral pré-operatória foi associada com menor requisito de morfina pós-operatória em pacientes humanos submetidos a prostatectomia radical. Entretanto em 2005, Snijdelaar e colaboradores não encontraram evidências que indicassem o comprometimento motor induzido pela amantadina nas doses que potencializam a morfina, realizado durante a segunda fase do teste de formalina em ratos, afirmando não haver interação farmacocinética entre amantadina e morfina.

Lascelles e colaboradores (2008) afirmaram que o uso da amantadina associado ao tratamento com AINE, como parte de um tratamento analgésico multimodal, melhorou a capacidade de práticas de locomoção cotidiana em cães com osteoartrite refratária.

A memantina é um derivado da amantadina que também bloqueia os receptores de NMDA de forma não competitiva (AIYER, et. al., 2017). Em um estudo realizado por Morel e colegas (2016), que avaliaram a memantina em pacientes com dor neuropática pós-mastectomia, relataram que três meses após a cirurgia o grupo tratado com memantina apresentou significativamente menos dor que o grupo placebo, onde apenas 5% necessitaram de tratamento com opióide para neuropatia em comparação com 30% do grupo placebo.

Rashwan & Abdelmawgound (2013) concluíram que a administração oral de amantadina no pré-operatório conseguiu reduzir o tempo e dose de indução com propofol, anestesia trans-operatória e necessidade de analgésicos, em comparação com o grupo placebo, durante cirurgia de abdominoplastia em pacientes do sexo feminino.

Dessa forma, é necessário compreender melhor as propriedades antinociceptivas da amantadina na dor aguda pós-operatória, já que seu mecanismo de ação consegue inibir a transdução nociceptiva alterando diretamente a modulação na medula espinhal, prevenindo possivelmente a sensibilização central. Entretanto mais pesquisas são necessárias, mais estudos clínicos e experimentais, para ganhar maior conhecimento sobre seu mecanismo bem como o uso clínico, uma vez que é compreendida a sua eficácia no tratamento de dor crônica.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais

Após submissão e aprovação pelo Comitê de Ética do Uso de Animais (CEUA) do protocolo de número 004/17 da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) esta pesquisa foi executada de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal.

Foram utilizadas 20 gatas, sem padrão racial definido, com idade superior a 1 ano e inferior a 4 anos, com peso entre 2,5kg e 4kg, dóceis, selecionadas através de contato de proprietários atendidos no hospital da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) que tiveram interesse em realizar ovariectomia eletiva em seus animais.

Os proprietários receberam previamente esclarecimento sobre o delineamento experimental e, em seguida, autorizaram a inclusão do animal no estudo por meio do termo de consentimento (anexo 1).

Os animais foram examinados clinicamente e posteriormente, submetidos a exames laboratoriais (hemograma) e ultrassonografia, em caso de suspeita de gestação. Somente as gatas saudáveis, dóceis e não prenhes foram selecionadas para o estudo.

4.2 Grupos experimentais

A distribuição dos animais nos grupos foi de forma aleatória, por meio de sorteio prévio ao experimento e a avaliação pré e pós-operatória foram sempre realizadas pelos mesmos avaliadores não cientes do fármaco utilizado. Foi instituído jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas antes da cirurgia.

Uma hora antes do experimento foi realizada a avaliação pré-anestésica, na qual avaliou-se: frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura corporal através de termômetro digital.

Em todos os grupos, os animais receberam protocolo anestésico padrão: acepromazina¹ (0,03 mg/Kg) e meperidina² (3 mg/Kg), via intramuscular, como medicação pré-anestésica (MPA). Após 20 minutos da MPA, a veia cefálica foi cateterizada e os animais receberam solução de Ringer com Lactato³ na taxa 6 ml/Kg/h até o término do procedimento cirúrgico. Na indução anestésica, administrou-se propofol⁴ na dose de 5 mg/Kg, via intravenosa. Após intubação endotraqueal, a anestesia foi mantida com isoflurano⁵ em 100% de oxigênio (500 ml/kg/min) por meio de um sistema sem reinalação. Inicialmente, foi fornecido 1,0 V% de isoflurano⁶ e nos casos onde houve uma elevação de 20% da frequência cardíaca e/ou pressão arterial, a concentração foi aumentada para 1,5 V%.

Os animais foram distribuídos em dois grupos (n=10) e receberam os seguintes tratamentos:

Grupo GC: Os animais receberam cápsulas placebo 30 minutos antes do início do protocolo anestésico padrão conforme citado anteriormente.

Grupo GA: Os animais receberam amantadina⁶ 5mg/kg, por via oral, 30 minutos antes do início do protocolo anestésico padrão.

¹ Acepran® 2mg/mL, Laboratório Vetnil, Louveira – São Paulo, Brasil.

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

³ Solução Ringer com Lactato 500 mL, Fresenius Kabi Brasil Ltda.

⁴ Propofol® 1%, Bio Chimico®, Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda, Cordovil – Rio de Janeiro, Brasil.

⁵ Isoflurano®, solução inalatória, Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda, Penedo/Itatiaia – Rio de Janeiro, Brasil.

⁶ Mantidan®, 100mg comprimido, Laboratório Momenta.

4.3 Preparo do animal e procedimento cirúrgico

Foi administrado como antibioticoterapia, cefalotina sódica⁷ (30 mg/kg) por via intravenosa, logo após a indução anestésica. Seguido da realização da tricotomia e antissepsia da região abdominal, iniciou-se a cirurgia que foi realizada pela mesma cirurgiã durante todo o período experimental. A ovariectomia teve incisão mediana, de aproximadamente 5 cm, foi utilizado fio de poliglactina 910⁸, calibre 2-0, para realização das ligaduras dos pedículos ovarianos, coto uterino, e redução de espaço morto subcutâneo. O fio mononylon 2-0⁹ foi utilizado na sutura da parede abdominal e da pele. A retirada de pontos foi no 10^o dia após procedimento.

Os ovários e útero retirados foram armazenados em formol a 10% para estudos futuros.

4.4 Avaliação comportamental após administração da cápsula

Foi observado o comportamento do animal após a administração do comprimido (placebo ou amantadina¹) antes da realização da MPA (durante 30 minutos). Observou-se a presença ou ausência de: vômito, excitação, sedação e dilatação pupilar.

4.5 Avaliação transoperatória

Os momentos avaliados durante o transoperatório foram: M1: antes do início do procedimento cirúrgico; M2: após incisão da linha alba; M3: após pinçamento do primeiro pedículo; M4: após pinçamento do segundo pedículo; M5: após ligadura no coto uterino; M6: sutura da musculatura; M7 fim da cirurgia.

No decorrer desses momentos foram monitoradas, através de monitor multiparamétrico¹⁰, as seguintes variáveis: frequência cardíaca (FC); frequência

⁷ Ceflen®, cefalotina sódica, Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda, Campos dos Goytacazes – Rio de Janeiro, Brasil.

⁸ Vicryl®, 30 mm, 3/8, 75 cm, esterilizado Raio Gama, Technofio Ace Indústria e Comércio Ltda, Goiânia – Goiás, Brasil.

⁹ Fio de sutura Nylon 2-0, monofilamento preto, 30mm, 3/8, 45 cm, esterilizado Raio Gama Ieto, Technofio Ace Indústria e Comércio Ltda, Goiânia – Goiás, Brasil.

¹⁰ Monitor Multiparamétrico, T8 Beneveev, Mindray Medical International Limited.

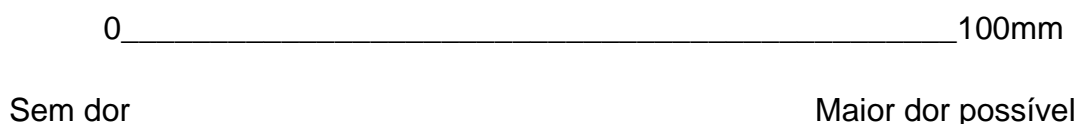
respiratória (f); saturação da oxi-hemoglobina (SpO₂); pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂); concentração de isoflurano no final da expiração (Etiso); temperatura corporal por meio de termômetro esofágico (T). A pressão arterial sistólica (PAS) aferida por método indireto utilizando doppler ultrassônico¹².

4.6 Avaliação de dor

Os graus de analgesia foram avaliados nos seguintes momentos: T0: 1 hora antes da medicação pré-operatória; T1: uma hora após o término da cirurgia; T2: 2 horas após o término da cirurgia; T3: 3 horas após o término da cirurgia; T4: 4 horas após o término da cirurgia; T5: 5 horas após o término da cirurgia; T6: 6 horas após o término da cirurgia. Para as avaliações de dor utilizou-se as escalas: Escala Analógica Visual (EAV) e Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu

4.6.1 Escala Analógica Visual (EAV)

É uma escala utilizada frequentemente para avaliação de dor em felinos, graduada de 0 a 100 mm. A maior dificuldade desta escala é que a mesma é subjetiva para vários observadores na ausência de um critério específico ou objetivo para a avaliação da dor (MITCH & HELLYER, 2009; BRONDANI et al., 2012).



¹² Doppler ultrassônico vascular veterinário pastilha, Medmega DV-610.

4.6.2 Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu

Escala comportamental para avaliação da dor aguda, pós-operatória baseada em sinais comportamentais específicos representando a dor no gato. O observador identifica a presença ou ausência de um comportamento, mensurando alguns critérios como: postura, conforto, atividade, atitude, miscelânea de comportamentos, reação à palpação da ferida cirúrgica, reação à palpação do abdome/flanco, pressão arterial, apetite e vocalização. Esses termos descrevem comportamentos individuais especificamente definidos.

Quadro 1- Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu

| Parâmetros | Alteração psicomotora | Peso |
|------------|--|------|
| Postura | O gato está em uma postura considerada natural para a espécie e com seus músculos relaxados (ele se movimenta normalmente). | 0 |
| | 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). | 1 |
| | 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. | 2 |
| | O gato altera frequentemente sua posição corporal na tentativa de encontrar uma postura confortável. | 3 |
| Conforto | O gato está confortável, acordado ou adormecido, e receptivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou se interessa pelos arredores). | 0 |
| | O gato está quieto e pouco receptivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelos arredores). | 1 |
| | 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. | 2 |
| | 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. | 3 |

| | | |
|------------------------------|---|------------------|
| | | |
| Atividade | 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). | 0 |
| | O gato se movimenta mais que o normal (dentro da gaiola ele se move continuamente de um lado a outro). | 1 |
| | 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). | 2 |
| | 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). | 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> | A B C D |
| | Presença do estado mental A | 0 0 1 2 |
| | Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E | 1 1 2 |
| | Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E | 1 2 |
| | Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E | 3 |
| 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> | |

| | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|-------------|
| | Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes | 0 1 2 | 0 |
| | Presença de um dos comportamentos acima descritos | 1 2 | 1 |
| | Presença de dois dos comportamentos acima descritos | 1 | 2 |
| | Presença de três ou de todos comportamentos acima descritos | | 3 |
| Parâmetros | Proteção da área dolorosa | | Peso |
| 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 |
| Parâmetros | Variáveis fisiológicas | | Peso |
| 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 |

| Parâmetro | Expressão vocal da dor | Peso |
|-------------|--|------|
| 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 |

Fonte: BRONDANI et al., 2012.

4.7 Analgesia de resgate

Nas avaliações de analgesia, com a utilização das escalas no período pós-cirúrgico, quando foi observado na EAV 33% (LASCELLES, 1995 e 1998) da pontuação máxima e/ou na Escala Multidimensional de Botucatu um valor igual ou superior a 11 pontos, os animais recebiam terapia de resgate com 1 mg/kg/IM de meperidina³.

Após a última avaliação, para todos os animais foram administrado 4 mg/kg/IM de tramadol¹¹, 0,2 mg/kg/IM de meloxicam¹² e 25 mg/kg/IM de dipirona¹³.

4.8 Medicação prescrita para o pós-operatório

Foi prescrito para analgesia complementar meloxicam¹³ na dose de 0,1mg/kg via oral a cada 24 horas por 4 dias. Cefalexina¹⁴ 30mg/kg por via oral, a cada 12 horas por 7 dias. E para uso tópico o digliconato de clorexidina spray, para aplicar sobre a ferida cirúrgica a cada 24 horas por 10 dias

¹¹ Cloridrato de tramadol 100mg/2mL, União Química Farmacêutica Nacional S/A, Pouso Alegre - Minas Gerais, Brasil e Cloridrato de Tramadol 50mg, 10 Comprimidos, EMS, Brasil.

¹² Maxicam 2% injetável 50 ml, Ourofino Saúde Animal Ltda, Cravinhos - São Paulo, Brasil e Maxicam 0,5 mg, 10 comprimidos, Ourofino Saúde Animal Ltda, Cravinhos - São Paulo, Brasil.

¹³ Santidor (dipirona monoidratada) 1g/2MI, via IM/IV, Santisa Laboratório Farmacêutica S.A., Bauru - São Paulo, Brasil.

¹⁴ Cefalexina - suspensão oral de 250 mg/5 mL (100mL), Brasil.

4.9 Análise estatística

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

5. RESULTADOS

No período pré-operatório foi possível observar que os animais de ambos os grupos apresentavam-se inquietos e agitados durante a avaliação no M0 (antes da MPA), causando assim, elevação dos parâmetros de frequências respiratória e cardíaca, dado comum de ser observado, pois os animais estavam em um ambiente estranho.

Não foram encontradas variações significativas entre os grupos em relação ao peso, dose de propofol, tempo de cirurgia e tempo de extubação (Tabela 1).

Tabela 1- Média e desvio padrão de peso, dose do propofol, tempo de cirurgia, tempo de extubação de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA).

| | GC | GA |
|----------------------------------|-------------|-------------|
| Peso (kg) | 2,8 ± 0,44 | 2,7 ± 0,38 |
| Dose do Propofol (mg/kg) | 5,2 ± 0,63 | 5,6 ± 1,24 |
| Tempo de cirurgia (min.) | 25,3 ± 4,27 | 24,6 ± 1,17 |
| Tempo de extubação (min.) | 7,2 ± 1,32 | 7 ± 1,33 |

Foi possível observar que em ambos os grupos não houve alteração destes parâmetros.

Não foi observada a presença de sinais comportamentais após a administração da cápsula para ambos os grupos (tabela 2).

Tabela 2- Avaliação de presença ou ausência de vômito, excitação, sedação e dilatação pupilar de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA).

| | GC | GA |
|--------------------------|-----------|-----------|
| Vômito | Ausente | Ausente |
| Excitação | Ausente | Ausente |
| Sedação | Ausente | Ausente |
| Dilatação pupilar | Ausente | Ausente |

TEMPERATURA (T)

A temperatura corporal dos animais se comportou de forma semelhante entre os grupos estudados. No entanto, dentro de cada grupo houve diferença significativa com declínio dos valores no decorrer dos momentos (Tabela 3 e Figura 1).

Tabela 3– Médias (\bar{x}), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da temperatura ($^{\circ}\text{C}$) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

| | | M0 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|-----------|-------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|
| GC | X | 38,67 ^{abA} | 37,86 ^{bA} | 37,43 ^{ca} | 37,15 ^{dcA} | 36,9 ^{deA} | 36,71 ^{etA} | 36,52 ^{etA} | 36,32 ^{etA} |
| | S | 0,34 | 0,56 | 0,61 | 0,64 | 0,70 | 0,83 | 0,88 | 1,07 |
| | CV(%) | 0,89 | 1,48 | 1,63 | 1,73 | 1,90 | 2,26 | 2,42 | 2,95 |
| GA | X | 38,66 ^{abA} | 37,55 ^{bA} | 37,09 ^{bcA} | 36,93 ^{ca} | 36,65 ^{cdA} | 36,45 ^{deA} | 36,22 ^{d^{eA}} | 35,95 ^{eA} |
| | S | 0,23 | 0,53 | 0,49 | 0,46 | 0,66 | 0,88 | 1,14 | 1,29 |
| | CV(%) | 0,59 | 1,42 | 1,33 | 1,24 | 1,80 | 2,42 | 3,14 | 3,59 |

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

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

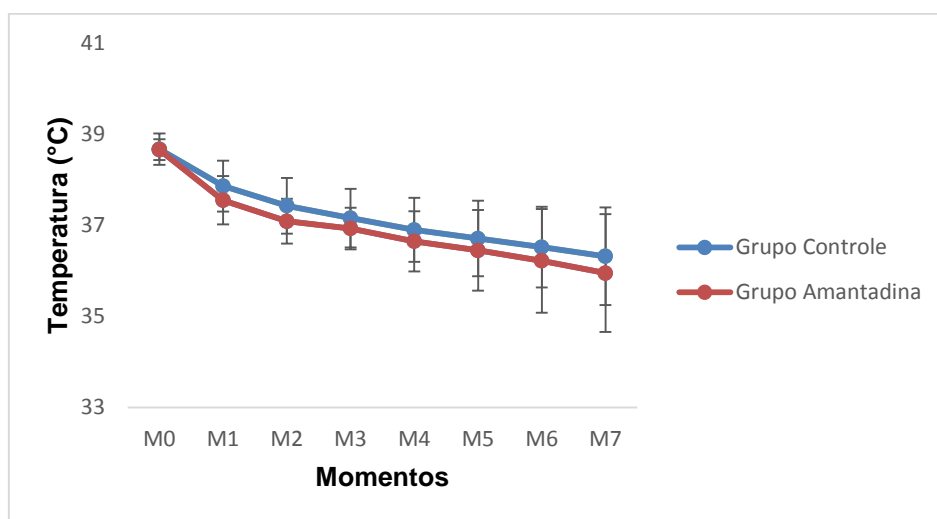


Figura 1- Variação de médias da temperatura ($^{\circ}\text{C}$) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (f)

Não houve diferença entre os grupos, entretanto tanto no grupo controle quanto no grupo amantadina foram observadas diferenças estatísticas entre o M0 e demais momentos (Tabela 4 e Figura 2).

Tabela 4– Médias (\bar{x}), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência respiratória (mov./min.) de gatas submetidas à ovariectomia, Grupo Controle (GC), Grupo Amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

| | | M0 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|-----------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| GC | X | 63,2 ^{aA} | 24,8 ^{bA} | 26 ^{bA} | 28,7 ^{bA} | 28,7 ^{bA} | 28,6 ^{bA} | 25,1 ^{bA} | 24,4 ^{bA} |
| | S | 7,66 | 6,23 | 9,57 | 9,63 | 10,32 | 9,57 | 10,47 | 8,30 |
| | CV(%) | 12,12 | 25,12 | 36,8 | 33,55 | 35,95 | 33,46 | 41,72 | 34,03 |
| GA | X | 61,3 ^{aA} | 22,5 ^{bA} | 20,2 ^{bA} | 21,5 ^{bA} | 22,3 ^{bA} | 20,9 ^{bA} | 19,4 ^{bA} | 21 ^{bA} |
| | S | 4,81 | 6,49 | 9,61 | 9,02 | 10,03 | 10,91 | 7,96 | 9,25 |
| | CV(%) | 7,84 | 28,82 | 47,59 | 41,96 | 44,99 | 52,19 | 41,04 | 44,05 |

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

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

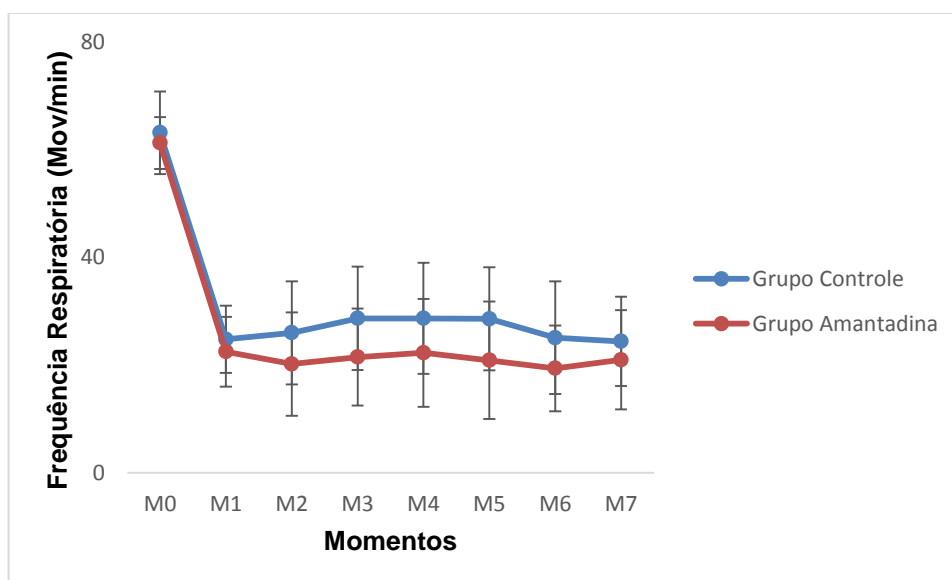


Figura 2- Variação de médias da frequência respiratória (mov./min.) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

SATURAÇÃO DA OXI-HEMOGLOBINA (SpO₂)

A SpO₂ comportou-se da mesma forma em ambos os grupos estudados. Os valores permaneceram, durante todos os momentos avaliados, acima de 95% (Tabela 5 e Figura 3).

Tabela 5– Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da SpO₂ (%) de gatas submetidas à ovariectomia, Grupo Controle (GC), Grupo Amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

| | | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|-----------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| GC | X | 98,3 ^{aA} | 98,4 ^{aA} | 99,1 ^{aA} | 98,8 ^{aA} | 98,9 ^{aA} | 99,2 ^{Aa} | 99,7 ^{aA} |
| | S | 1,89 | 1,96 | 1,60 | 1,55 | 1,66 | 1,55 | 0,48 |
| | CV(%) | 1,92 | 1,99 | 1,61 | 1,57 | 1,68 | 1,56 | 0,48 |
| GA | X | 98,8 ^{aA} | 98,3 ^{aA} | 99,5 ^{aA} | 99 ^{aA} | 98,7 ^{aA} | 98,8 ^{Aa} | 98,5 ^{aA} |
| | S | 1,62 | 2,26 | 0,71 | 0,82 | 1,34 | 1,93 | 2,12 |
| | CV(%) | 1,64 | 2,30 | 0,71 | 0,82 | 1,36 | 1,96 | 2,15 |

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

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

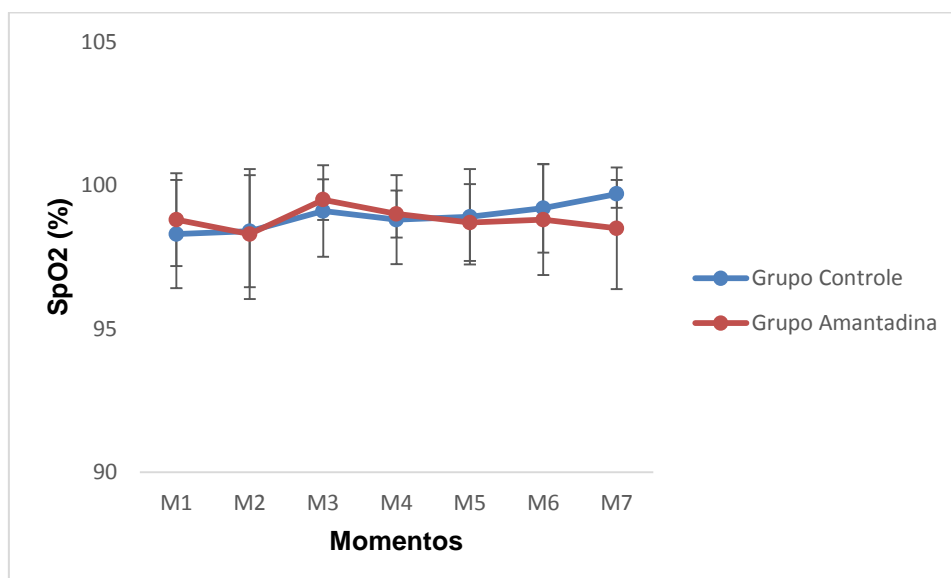


Figura 3- Variação de médias da SpO₂ (%) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

CONCENTRAÇÃO DE DIÓXIDO DE CARBONO NO AR EXPIRADO (ETCO₂)

O parâmetro ETCO₂ não apresentou diferença significativa entre os grupos, mas dentro do grupo amantadina houve diferença entre os momentos avaliados (Tabela 6 e Figura 4).

Tabela 6– Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da ETCO₂ (mmHg) de gatas submetidas à ovariectomia, Grupo Controle (GC), Grupo Amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

| | | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|-----------|--------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| GC | X | 32 ^{aA} | 30,6 ^{aA} | 31,4 ^{aA} | 34,2 ^{aA} | 34,4 ^{aA} | 34,8 ^{Aa} | 31,4 ^{aA} |
| | S | 11,51 | 8,08 | 6,43 | 7,56 | 7,50 | 8,04 | 6,91 |
| | CV(%) | 35,97 | 26,41 | 20,47 | 22,11 | 21,81 | 23,11 | 22,02 |
| GA | X | 32,6 ^{aA} | 36 ^{acA} | 39,6 ^{bcA} | 40,8 ^{bcA} | 39,8 ^{bcA} | 36,8 ^{acA} | 38,8 ^{acA} |
| | S | 8,44 | 10,27 | 9,63 | 10,62 | 8,50 | 5,36 | 10,73 |
| | CV(%) | 25,90 | 28,53 | 24,33 | 26,02 | 21,35 | 14,56 | 27,66 |

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

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

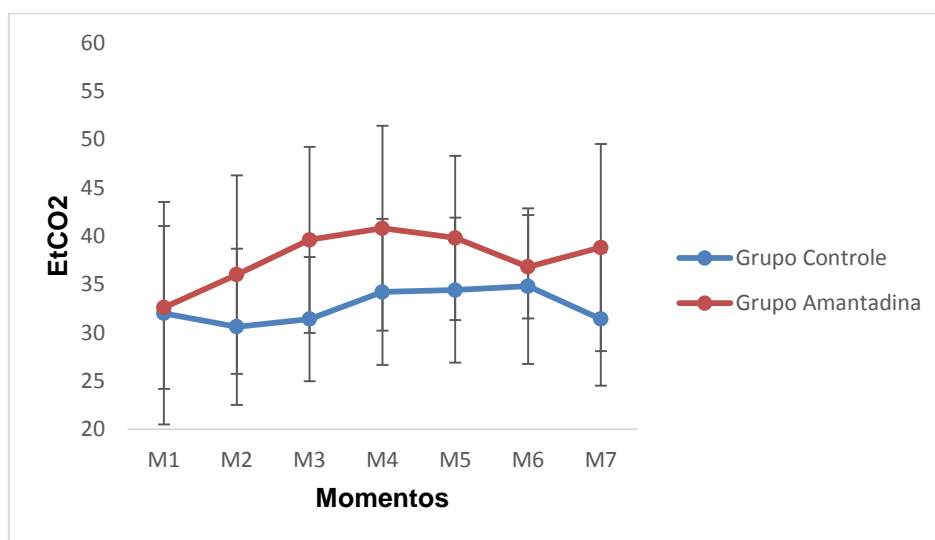


Figura 4- Variação de médias da ETCO₂ (mmHg) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

CONCENTRAÇÃO DE ISOFLUORANO NO FINAL DE EXPIRAÇÃO (Etiso)

Não foi observada diferença significativa entre os grupos durante os momentos avaliados. Entretanto, foi observado que dentro do GC e GA houve diferença em M7 em relação aos outros momentos, no qual foi reduzida a concentração do anestésico inalatório (Tabela 7 e Figura 5).

Tabela 7– Médias (\bar{x}), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da concentração de isofluorano no final da expiração de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

| | | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|-----------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| GC | X | 1,43 ^{aA} | 1,32 ^{aA} | 1,39 ^{aA} | 1,46 ^{aA} | 1,48 ^{aA} | 1,27 ^{aA} | 0,71 ^{bA} |
| | S | 0,27 | 0,20 | 0,26 | 0,24 | 0,40 | 0,25 | 0,26 |
| | CV(%) | 18,66 | 15,48 | 18,40 | 16,21 | 26,80 | 19,66 | 36,03 |
| GA | X | 1,43 ^{aA} | 1,36 ^{aA} | 1,33 ^{aA} | 1,35 ^{aA} | 1,4 ^{aA} | 1,29 ^{aA} | 0,79 ^{bA} |
| | S | 0,15 | 0,24 | 0,15 | 0,19 | 0,23 | 0,23 | 0,18 |
| | CV(%) | 10,45 | 18,01 | 11,40 | 14,25 | 16,44 | 17,85 | 22,99 |

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

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

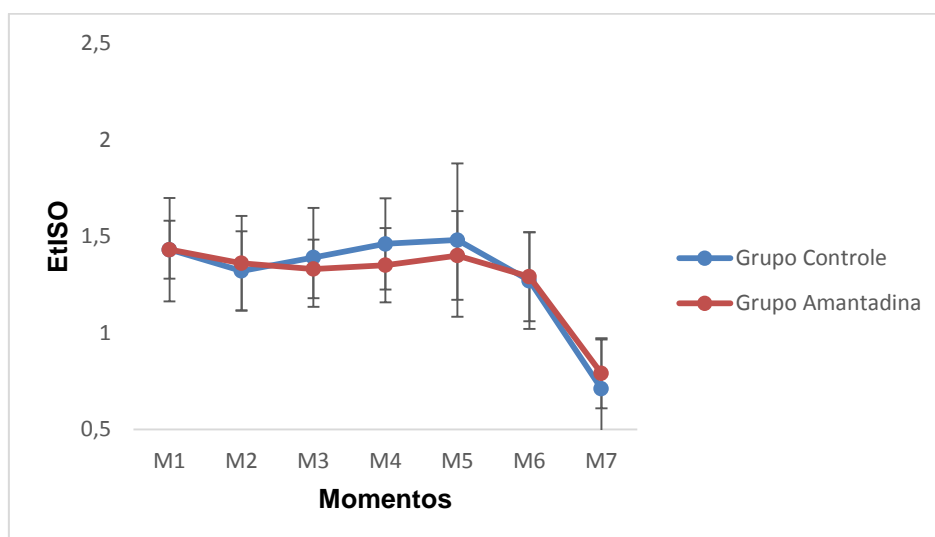


Figura 5- Variação de médias da concentração de isofluorano no final da expiração de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

A comparação entre grupos mostrou que o GA apresentou valores inferiores ao GC no M6. Dentro de ambos os grupos houve diferença significativa dos valores no decorrer dos momentos (tabela 8 e figura 6).

Tabela 8– Médias (\bar{x}), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência cardíaca (bat./min.) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

| | | M0 | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|-----------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| GC | X | 209,2 ^{aA} | 157,2 ^{bA} | 153,1 ^{bA} | 192,2 ^{cA} | 184,4 ^{cdA} | 172,7 ^{dA} | 163 ^{bA} | 162,6 ^{bA} |
| | S | 15,41 | 18,04 | 22,32 | 28,90 | 30,34 | 25,37 | 26,58 | 23,51 |
| | CV(%) | 7,3 | 11,5 | 14,6 | 15,03 | 16,45 | 14,7 | 16,3 | 14,45 |
| GA | X | 205,2 ^{aA} | 153,6 ^{bA} | 145,4 ^{bA} | 170,6 ^{cA} | 174,8 ^{cA} | 166,8 ^{bcA} | 161,6 ^{bcB} | 157,8 ^{bcA} |
| | S | 18,48 | 18,82 | 27,70 | 27,48 | 22,89 | 20,67 | 18,36 | 23,49 |
| | CV(%) | 9 | 12,25 | 19,05 | 16,1 | 13,1 | 12,4 | 11,36 | 14,9 |

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

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

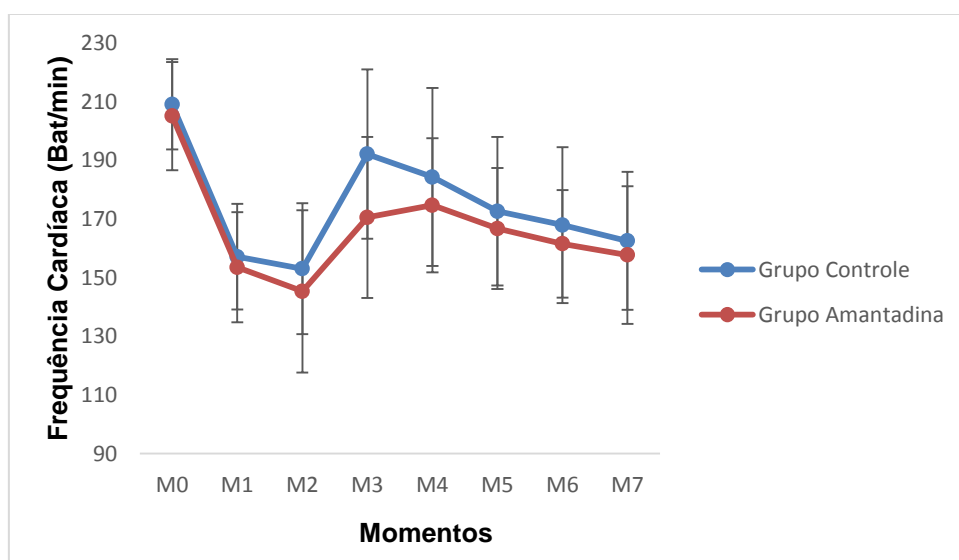


Figura 6- Variação de médias da frequência cardíaca (bat./min.) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

Não foi observada diferença estatística entre os grupos, no entanto houve diferença entre os momentos de ambos os grupos (Tabela 9 e Figura 7).

Tabela 9– Médias (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial sistólica (mmHg) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

| | | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|-----------|--------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| GC | X | 65,2 ^{aA} | 79,1 ^{acA} | 112,5 ^{bdA} | 121,4 ^{bA} | 99,1 ^{cdA} | 93,4 ^{cdA} | 99,8 ^{cdA} |
| | S | 10,53 | 17,50 | 44,82 | 35,49 | 16,86 | 14,34 | 7,07 |
| | CV(%) | 16,15 | 22,13 | 39,84 | 29,23 | 17,01 | 15,35 | 7,08 |
| GA | X | 80 ^{aA} | 83,3 ^{aA} | 114,9 ^{bcA} | 126,4 ^{acA} | 106,4 ^{acA} | 96,9 ^{acA} | 107,3 ^{acA} |
| | S | 21,91 | 15,83 | 37,57 | 35,71 | 25,35 | 22,36 | 35,00 |
| | CV(%) | 27,39 | 19,00 | 32,70 | 28,25 | 23,83 | 23,07 | 32,62 |

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

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

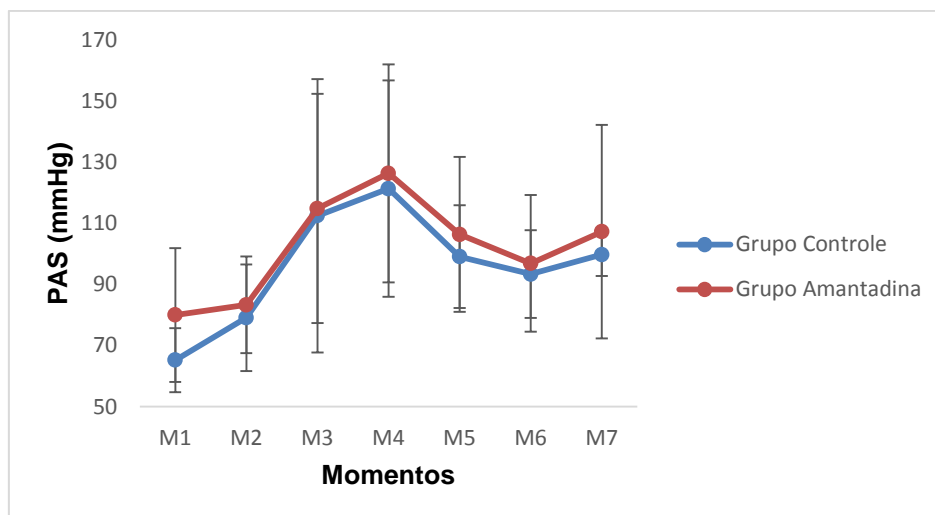


Figura 7- Variação de médias da pressão arterial sistólica (mmHg) de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas em sete momentos.

ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV)

Foi observado diferença estatística entre os grupos, entre os períodos T2 a T6, onde GA apresentou menores valores de mediana em relação a GC (Tabela 10 e Figura 8).

Tabela 10– Medianas (X), intervalos interquartis (IQ) da escala analógica visual de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório.

| | | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|-----------|-----------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| GC | X | 40 ^A | 47,5 ^A | 46 ^A | 53 ^A | 48 ^A | 47,5 ^A |
| | IQ | 34-47,75 | 41,25-54,5 | 40,5-53,25 | 39,25-56,5 | 40,25-55 | 41,75-59,25 |
| GA | X | 34 ^A | 36 ^B | 36 ^B | 39 ^B | 39 ^B | 37,5 ^B |
| | IQ | 31-39 | 31,75-45,25 | 29,5-39,75 | 33,75-50 | 33,25-47,25 | 32-51,25 |

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

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

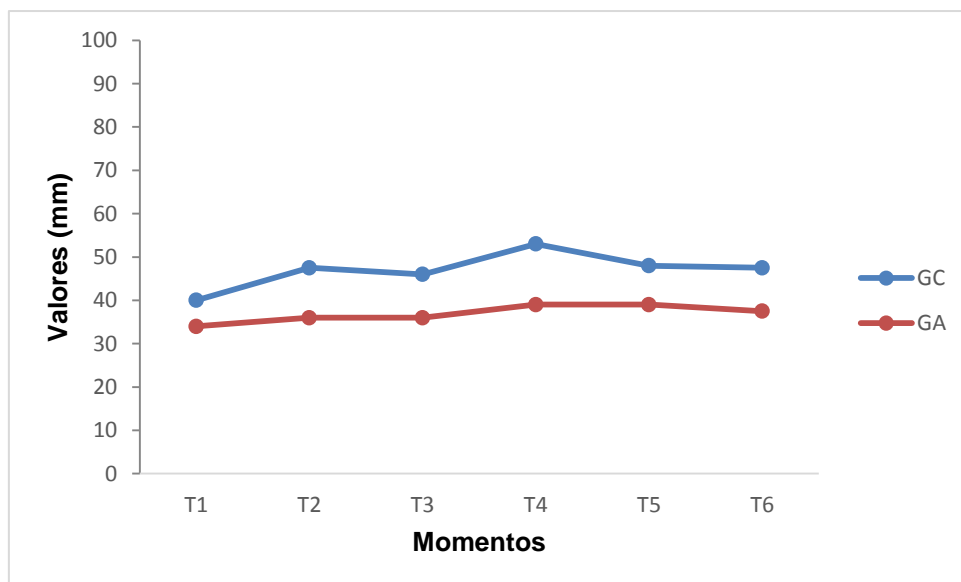


Figura 08- Variação de medianas da escala analógica visual de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório.

ESCALA MULTIDIMENSIONAL

Foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos em T2, T3, T4 e T5 (Tabela 11 e Figura 9).

Tabela 11– Medianas (X), intervalos interquartis (IQ) da escala multidimensional de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório.

| | | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 |
|-----------|-----------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|
| GC | X | 7 ^A | 11 ^A | 11 ^A | 10 ^A | 10,5 ^A | 9 ^A |
| | IQ | 4,75 - 10,75 | 6,5 - 13,25 | 8,25 - 13 | 8,5 - 13,25 | 8 - 12,25 | 7 - 10,75 |
| GA | X | 5 ^A | 6,5 ^B | 7 ^B | 8 ^B | 8 ^B | 8,5 ^A |
| | IQ | 3 - 5,5 | 5,75 - 11,75 | 4,75 - 10,25 | 7,5 - 9,5 | 7,5 - 9,25 | 7,0 - 10,0 |

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

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

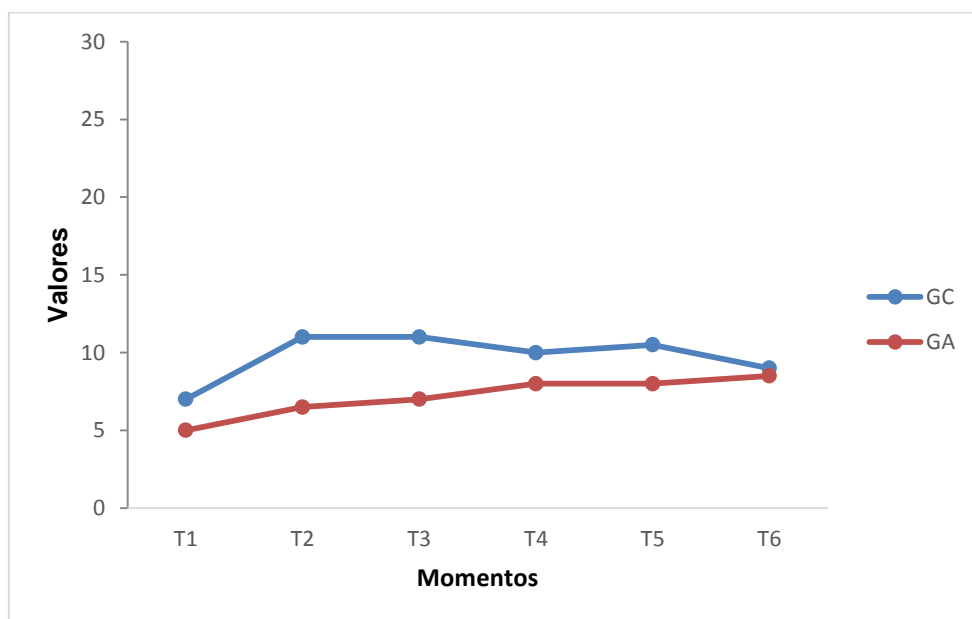


Figura 09- Variação de medianas da escala multidimensional de gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório.

NÚMERO DE RESGATES ANALGÉSICOS

Estatisticamente o GC precisou de mais resgates analgésicos comparado ao GA. Houve necessidade do resgate quando identificado através do resultado da escala multidimensional o somatório igual ou superior a 11 pontos. Para tal, foi utilizado meperidina (opióide) por via IM. Sendo possível observar que na 2^o, 4^o e 6^o hora metade dos animais do GA receberam resgate em comparação ao GC (Tabela 12, figura10).

Tabela 12- Número de resgates dos animais e porcentagem quando realizada a avaliação em cada hora através da Escala Multidimensional.

| GRUPO | 1 hora | | 2 horas | | 3 horas | | 4 horas | | 5 horas | | 6 horas | |
|----------------------|---------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|
| | Animais | % | Animais | % | Animais | % | Animais | % | Animais | % | Animais | % |
| GC (n=10) | 2 | 20% | 6 | 60% | 5 | 50% | 4 | 40% | 5 | 50% | 2 | 20% |
| GA (n=10) | 0 | 0% | 3 | 30% | 2 | 20% | 2 | 20% | 0 | 0% | 1 | 10% |

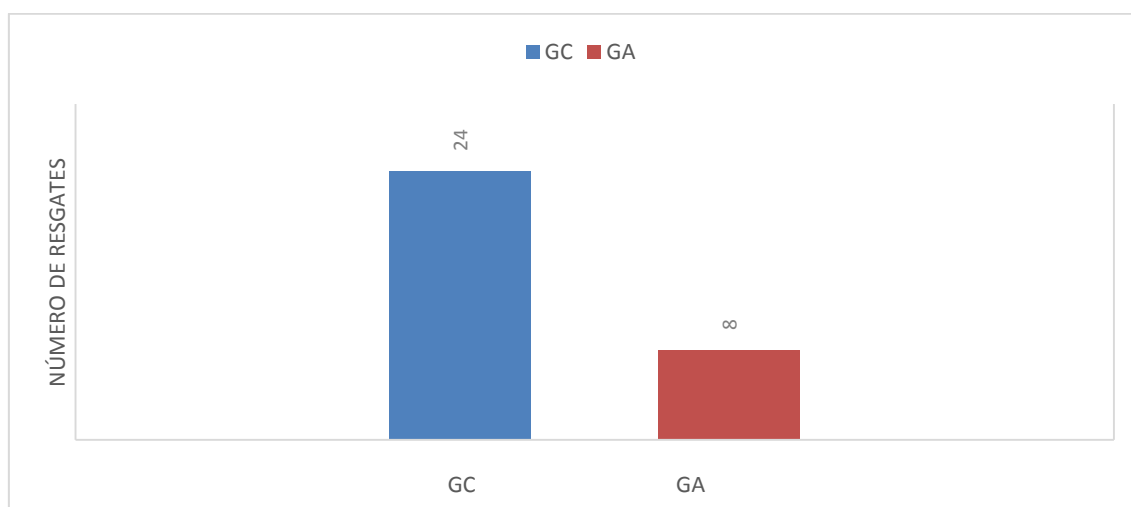


Figura 10- Número total de resgates em gatas submetidas à ovariectomia, grupo controle (GC), grupo amantadina (GA) avaliadas nos seis momentos de avaliação do pós-operatório.

6. DISCUSSÃO

Neste estudo foi realizada a OHE a qual é uma intervenção cirúrgica capaz de promover dor moderada tanto por estímulo somático quanto visceral, e assim sendo há necessidade de uma anestesia balanceada com analgesia preemptiva e/ou multimodal, fazendo associação de fármacos para prevenir e tratar a dor no paciente cirúrgico. A OHE é o procedimento cirúrgico mais realizado em felinos, servindo como um modelo para vários estudos experimentais que avaliam a dor clínica nesta espécie (TEIXEIRA et al., 2013; GOLDBERG & SHAFFRAN, 2015).

Na analgesia preemptiva é administrado fármacos analgésicos antes da ocorrência da injúria tecidual, inibindo o processo de sensibilização periférica e central. Essa estratégia é utilizada para conseguir minimizar a dor pós-operatória, reduzindo o período de recuperação do paciente, entretanto não é um método que elimina a necessidade de outros fármacos analgésicos no período pós-operatório (LUNA, 2006). As vantagens da utilização de opióides na MPA já estão consolidadas em se tratando de OHE eletiva para analgesia no trans e no pós-operatório imediato. Dessa forma o que se almejou nessa pesquisa foi avançar nos estudos acerca da melhora analgésica com a utilização de um novo fármaco. A amantadina foi escolhida por ser um antagonista de receptores NMDA com a possível capacidade de bloquear a sensibilização central. A metodologia de utilizar a amantadina de forma via oral meia hora antes da MPA deu-se por ser um fármaco de rápida absorção por essa via, tendo sua concentração plasmática máxima entre 1 e 4 horas, tempo suficiente entre o intervalo de administração e realização do procedimento cirúrgico. E ainda por possuir meia vida entre 11 e 15 horas, é adequado para o tempo de avaliação analgésica adotada nesta pesquisa, que foi de 6 horas pós cirúrgica (PAPICH, 2016; GOODMAN & GILMAN, 2012). Foi avaliado também a ocorrência de alguns efeitos adversos e sinais de sedação após a administração da amantadina, assim como afirma Robertson (2009). Entretanto na dose utilizada de 5mg/kg, nesta pesquisa não houve presença desses efeitos nas gatas.

Atualmente a amantadina é utilizada no tratamento da doença de Parkinson, e não há estudos que demonstrem seu potencial antinociceptivo em

OHE em gatas. Daí surge o pioneirismo desse estudo clínico ao utilizar a amantadina preemptiva como agente adjuvante de analgesia.

Em relação aos sinais clínicos, a redução da temperatura corporal em ambos os grupos estudados no decorrer dos momentos avaliados em comparação aos valores basais, ocorreu devido a anestesia geral, pela redução do metabolismo e dos mecanismos hipotalâmicos termorregulatórios, assim como também ao processo de antissepsia, a abertura da cavidade abdominal, a utilização de fluidoterapia em temperatura ambiente acabam por contribuir para a redução da temperatura corpórea (HASKINS, 2007; LUMB & JONES, 2013). Apesar da utilização da meperidina na MPA, que pode levar a um quadro de hipertermia relatada por opióides em gatos, o mesmo não foi observado (ROBERTSON, 2009).

A elevada frequência respiratória observada em M0, diferindo estatisticamente dos demais momentos (M1 até M7), em ambos os grupos pode ser atribuída a excitação inerente ao manuseio pré-operatório. De acordo com Feitosa (2008), os valores de FR dentro do padrão de normalidade para a espécie felina pode variar entre 20 e 40mpm, entretanto os fármacos anestésicos conseguem deprimir a função respiratória (NATALINI, 2007). Desta forma foi observado a partir de M1 (GC e GA) logo após a indução anestésica com propofol, que proporciona depressão respiratória dose dependente, e em seguida com o isoflurano nos momentos seguintes (todo transcirúrgico) por sua ação depressora generalizada no SNC (FANTONI & CORTOPASSI, 2010; NATALINI, 2007; LUMB & JONES, 2013).

Os valores de SpO₂ e ETCO₂ não foram avaliados no tempo basal devido à dificuldade de avaliação através do equipamento utilizado já que os animais estavam conscientes. Natalini (2007) afirma que os valores normais para animais que recebem oxigênio a 100% são de 98-100%. Dessa forma, todas as gatas apresentaram valores dentro da normalidade para este parâmetro, ou seja, não houve interferência na oxigenação desses animais. Em relação ao ETCO₂, ambos os grupos mantiveram o parâmetro dentro da normalidade para a espécie. Entretanto, sabe-se que os anestésicos inalatórios podem promover elevação dos valores de ETCO₂ em decorrência da depressão respiratória provocada, o que não foi observado no presente estudo, apesar dos animais permanecerem sob ventilação espontânea (REGALIN et

al., 2014). Sendo, podemos afirmar que a amantadina não interferiu nos parâmetros respiratórios nestas gatas.

Inicialmente a concentração de isoflurano utilizada foi a necessária para manter os animais em plano cirúrgico de acordo com os critérios de Guedel e verificou-se que no último momento (M7) de ambos os grupos houve diferença estatística em relação aos demais momentos, no qual foi requerida menor quantidade de anestésico inalatório para a manutenção dos animais em plano anestésico adequado, em decorrência do menor estímulo cirúrgico (CREDIE et al., 2010). Estudos afirmam que a amantadina por via oral no pré-operatório conseguiu reduzir o fornecimento do agente anestésico inalatório isoflurano no decorrer do tempo, em comparação com o placebo (RASHWAN, 2013). Entretanto, nesta pesquisa, não houve necessidade de aumento da concentração do anestésico inalatório no transcirúrgico em ambos os grupos, ou seja, a amantadina não interferiu nesse parâmetro.

Em relação aos parâmetros cardiovasculares, é possível observar que tanto a FC quanto a PAS, apesar de não apresentarem diferença estatística significativa entre os grupos, observa-se uma diferença clínica em M3 e M4, que se deve ao maior estímulo doloroso desses momentos (pinçamento de pedículos ovarianos). Entretanto, a frequência cardíaca, em ambos os grupos, apesar da variação, não foi extrapolado o limite de normalidade para a espécie, considerado entre 100 - 200bpm durante todo o transoperatório (Muir III, 2012).

A pressão arterial sistólica em felinos conscientes deve estar em torno de 125 mmHg. No entanto, em pacientes anestesiados esse valor pode estar abaixo em decorrência dos efeitos adversos causados pelos anestésicos gerais. Considerando pacientes hipotensos aqueles que apresentarem valores de PAS abaixo de 80 mmHg durante a anestesia (BROWN et al., 2007; NATALINI, 2007). Tanto no GC como no GA em M1 e M2 foi notado valores inferiores do recomendado para espécie, caracterizando uma leve hipotensão. Esta redução da PAS nesses momentos pode ser considerada devido a utilização da acepromazina, que atua como potencializador farmacológico dos anestésicos gerais, sendo seu principal efeito adverso o bloqueio alfa-adrenérgico, causador de hipotensão dose-dependente (NUNES et al., 1995). Assim como também, deve-se considerar o efeito do propofol, na utilização para indução anestésica, que pode levar a diminuição da pressão arterial

sistêmica com leve aumento da frequência cardíaca, fato possivelmente associado à diminuição da atividade simpática pelo anestésico geral intravenoso, conforme relato de outros autores (SHORT & BUFALARI, 1999; Amengual *et al.*, 2013.).

É preciso citar ainda em relação a PAS, que apesar de não haver diferença estatística entre os grupos em M3 e M4, momento de maior estímulo nociceptivo durante a cirurgia, é perceptível uma diferença clínica entre os grupos nestes momentos. Dessa forma, nota-se que o grupo que recebeu amantadina teve valores menores em relação ao controle, enfatizando seu efeito analgésico adjuvante. Sendo relevante realçar que o fármaco não interferiu na função cardiovascular, assim como relatado em estudos recentes que utilizaram a amantadina pré-operatória para analgesia pós-operatória adjuvante em cadelas submetidas a OHE (SENA, 2018).

Em gatos, os opióides devem ser o fundamento da maioria dos protocolos de analgesia para dor aguda. Os opióides são mais vantajosos quando aplicados de forma preemptiva, antes da cirurgia, podendo dessa forma diminuir, mas não impedir de forma total a sensibilização central. Os animais que recebem esses fármacos antes da cirurgia apresentam menor escore de dor quando comparados a animais que recebem opióides no pós-operatório. Outra vantagem observada em pacientes que utilizam essa técnica é o menor requerimento de anestésicos inalatório no transcirúrgico, conseqüentemente ocasionado maior estabilidade cardiorrespiratória, como o que foi observado em ambos os grupos desse estudo que receberam meperidina de opióide na MPA, além de demonstrar que a amantadina não interferiu nesses parâmetros. Em gatos, este efeito é menos aparente que nos cães, mas é clinicamente importante (ROBERTSON, 2009).

A dor aguda pós-operatória apresenta-se em níveis máximos em 16 horas reduzindo dentro de 24 horas (BASBAUM *et al.*, 2009; GAYNOR; MUIR III, 2009). A meperidina tem seu desempenho analgésico por pouco mais de 1 a 2 horas. É uma boa escolha de fármaco para procedimentos de curta duração, além de raramente provocar vômito em gatos, característica de grande relevância já que se administrou a amantadina anteriormente VO. Dessa forma, utilizou-se 6 horas de pós-operatório como tempo de avaliação com o intuito de evidenciar alterações agudas promovidas pela ação dos

fármacos administrados de forma preemptiva, sendo um fator limitante, esse tempo reduzido de avaliação (ROBERTSON, 2009).

Pode-se afirmar que os dois sistemas de modulação nociceptiva de maior relevância são mediados por receptores NMDA e opióides, que estão distribuídos por todo o sistema nervoso central. Dessa forma, como sabe-se que a amantadina possui ação inibitória nesses receptores NMDA e já vem sendo utilizada em associação com outros fármacos analgésicos tradicionais para tratar dor crônica e a sensibilização central, como no estudo realizado por Lascelles e colaboradores (2008), haveria a possibilidade desse fármaco atuar também na dor aguda pós-operatória para constituir protocolos multimodais de analgesia como fármaco adjuvante (BECKMAN, 2013; RIEDEL e NEECK, 2001). Em um estudo realizado por Emik e colaboradores (2016), foi constatado o efeito benéfico da memantina, fármaco com mecanismo de ação semelhante a amantadina, em dor aguda em ratos.

Segundo Brondani (2012), métodos de avaliação acurados é fundamental para se alcançar um manejo adequado da dor. As escalas utilizadas devem ter validade, responsividade e confiabilidade estabelecidas para que seja uma ferramenta precisa.

A escala multidimensional foi utilizada com êxito na avaliação de dor aguda após procedimento cirúrgico em estudo baseado no comportamento e fisiologia específica para a espécie felina, composta por avaliação de alterações psicomotoras, proteção da área dolorosa, variações fisiológicas e expressão vocal de dor (BRONDANI, 2012). Dessa forma, é uma escala importante para as avaliações por ser mais completa, resultando em dados mais consistentes, por ter mínima interferência do avaliador, pois não há como desconstituir o questionário inerente ao comportamento animal (BRONDANI, 2012).

O preenchimento da EAV, um sistema de pontuação semiobjetivo utilizado para quantificar a intensidade da dor (GAYNOR & MUIR, 2009), antecedeu a Escala Multidimensional, com intuito de sua marcação não ser influenciada pelas respostas do questionário da mesma, sendo um auxílio para o avaliador cego.

Através da utilização de ambas as escalas foi possível observar que o GA teve menor necessidade de resgates analgésicos em comparação ao GC,

demonstrando uma significativa redução de dor aguda pós-operatória. Os resultados deste estudo confirmam as pesquisas de Elmawgood et al. (2015), que concluíram que a amantadina administrada no pré-operatório conseguiu reduzir o requerimento de resgates analgésico no pós-cirúrgico de reconstrução do ligamento cruzado anterior, assim como corroboram com os estudos de Rashwan & Abdelmawgound (2013) que concluíram que a administração oral de amantadina no pré-operatório também conseguiu reduzir a necessidade de resgates analgésicos, em comparação com o grupo placebo, em cirurgia de abdominoplastia em pacientes do sexo feminino.

7. CONCLUSÃO

Pode-se concluir a partir dos resultados:

- A utilização da amantadina de forma preemptiva não causou alterações cardiovasculares e respiratórias no período transcirúrgico de OHE nas gatas.
- Foi observado um melhor conforto pós-operatório das gatas que utilizaram a amantadina e um efetivo controle da dor, observando eficácia na técnica de analgesia multimodal para realização de OHE em gatas, pois tiveram menor requerimento de resgates analgésicos.
- A amantadina, na dose administrada, não promoveu efeitos adversos nas gatas.

REFERÊNCIAS

AIYER R., MEHTA N., GUNGOR S., GULATI. A. Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. **Review article**. Clin J Pain. Volume 00, Number 00 p. 1-18. Copyright ©. 2017.

ALMEIDA, R.M.; ESCOBAR, A.; MAGUILNIK, S. Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine tramadol delivery epidurally in dogs following orchiectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 37, n. 6, p. 542–549, 2010.

BASBAUM, A. I., BAUTISTA, D. M., SCHERRER, G., & JULIUS, D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. **Cell**, v.139(2), 267–284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028 (2009).

BECKMAN, B. Anesthesia and pain management for small animals. **Vet. Clin. Small. Anim.**, v. 43, p. 669-688, 2013.

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

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

BRONDANI J.T. et al. Validade e responsividade de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.64, n.6, p.1529-1538, 2012.

BROWN, S. et al. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.21, n.3, p.542-548. 2007.

BUFALARI, A.; ADAMI, C.; ANGELI, G.; SHORT, C.E. Pain assessment in animals. **Veterinary Research Communications**. Amsterdam, v. 31, n. 1, p. 55–58, 2007.

CHIZH, B.A. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-Daspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. **Journal of Psychopharmacology**, Oxford, v.21, n. 3, p. 259-271, 2007.

CREDIE, R.G.; TEIXEIRA NETO, F.J.; FERREIRA, T.H.; AGUIAR, A.J.A.; RESTITUTTI, F.C.; CORRENTE, J.E. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 240-249, 2010.

DICKENSON, A. Mechanisms of central hypersensitivity: excitatory amino acid mechanisms and their control. **Besson, J.M.** (eds) The pharmacology of Pain. Berlin: Springer Verlag, p. 167-210, 1997.

DOWNING, R. Pain Management for Veterinary Palliative Care and Hospice Patients, The Veterinary clinic of North America. **Small Animal practice**, New York, v. 41, n.3, p. 531–550, 2011.

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

EMIK U., UNAL Y., ARSLAN, M., DEMIREL, C. B. The effects of memantine on recovery, cognitive functions, and pain after propofol anesthesia. **Revista brasileira de anestesiologia**. Elsevier.2016.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2.ed. São Paulo: Roca. 2010. 620p.

FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: A arte do Diagnóstico**. 2.ed. São Paulo: Roca. 735p., 2008.

GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2.ed. São Paulo: MedVet, p. 643, 2009.

GLASGOW N.G. et al. Molecular bases of NMDA receptor subtype dependent properties. **J Physiol** v.593, p.83-95, 2014.

GOLDBERG M. E.; SHAFFRAN N. Pain Management for Veterinary Technicians and Nurses, IN: MCNERNEY T.; FARRY T. **Surgical Pain Management**, c. 4 by John Wiley & Sons, Inc., p.93-114, 2015.

GONDA, X. Basic Pharmacology of NMDA Receptors. **Current Pharmaceutical Design**, San Francisco, v.18, n. 5, p. 1558-1567, 2012.

GOODMAN & GILMAN, BRUNTON, L.L.. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

HASKINS, S.C. Monitoring Anesthetized Patients. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A Lumb & Jones **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Iowa: Blackwell Publishing,. p.533-560, 2007.

HELLEBREKERS, L. J. Dor em Animais. São Paulo: **Manole**, p. 69-79, 2002.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. Pain and its management. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia**. Fourth edition, Oxford: Blackwell Publishing, p. 31-57, 2007.

HOLTON, L.; REID, J. SCOTT, E. M.; PAWSON, P.; NOLAN, A. Development of a behavior-based scale to measure acute pain in dogs. **The Veterinary Records**. London, v. 148, n. 17, p. 525-531, 2001.

KANSAL, A.; HUGHES, J. Visceral Pain. **Anesthesia and Intensive Care Medicina**. v.17, p. 543-547, 2016.

KEHLET, H.; DAHL, J. B. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. **The Lancet**, London, v. 362, n. 9399, p. 1921-1928, 2003.

LASCELLES, B. D.; CAPNER, C. A.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. **Veterinary Records**, London, v. 145, n. 4, p. 601-604, 1997.

LASCELLES, B. D.; GAYNOR J.; SMITH, E. S. Evaluation of amantadine as part of a multimodal analgesic regimen for the alleviation of refractory canine osteoarthritis pain. **Journal Veterinay Intern Medicine**. v. 22, 53 p., 2008.

LUMB & JONES. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. State Avenue, Ames, USA: Blackwell Publishing.. 1096p. 2013.

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

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

MEINTJES, R. A. An overview of the physiology of pain for the veterinarian. **The Veterinary Journal**, London, v. 193, n. 2, p. 344-348, 2012.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. **IASP** Press, Seattle, 1994.

MITCH, P.M.; HELLYER, P.W. Métodos objetivos e categóricos para avaliar a dor e a analgesia. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. **Manual do controle da dor em medicina veterinária**. 2.ed. São Paulo: MedVet, p.78-109, 2009.

MOREL V., JOLY D., VILLATTE C., et al. Memantine before mastectomy prevents post-surgery pain: a randomized, blinded clinical trial in surgical patients. **PLoS One**. V.11, 2016.

MUIR III, W.W. Physiology and pathophysiology of pain. In: Gaynor JS, Muir WW, editors. **Handbook of veterinary pain management**. 2nd edition, Mosby Elsevier, St Louis, p. 14, 2009.

MUIR, W. W. Physiology And Pathophysiology Of Pain. **Of Veterinary Pain Management**. 2ª ed. Missouri: Mosby An Affiliate Of Elsevier, p.13-41, 2008.

MUIR, W. W.; WIESE, A. J.; MARCH, P. A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isofurane. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 64, n. 9, p. 1155-1160, 2003.

NATALINI, C. C. **Teorias e técnicas em anestesiologia veterinária**. 1.ed. Porto Alegre: Artmed. 293p., 2007.

NUNES, N., POMPERMAYER, L. G., PIROLO, J. et al. Emprego do metaraminol no bloqueio da hipotensão induzida pela levomepromazina em

cães. **Brazilian Journal Veterinary Research and Animal Science**, v. 32, n. 2, p.120 - 124, 1995.

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

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

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

PETRENKO A.B., YAMAKURA T., BABA H., et al. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. **Anesth Analg**. v.97, p.1108-16, 2003.

PISERA, D. Fisiologia da dor. In: OTERO, P. E. **Avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Paulo: Interbook, p. 30-75, 2005.

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

REGALIN, D.; MORESCO, M.; SASSO, V. P.; TOCHETO, R.; OLESKOVICZ, N. Efeitos cardiovasculares e analgésicos da administração epidural de ropivacaína isolada ou associada à morfina, em felinos. **Ciencia Rural Santa Maria**, v.44, n.12, 2014.

RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociception, pain and antinociception: current concepts. **Zeitschrift für Rheumatologie**, v.60, n. 6, p. 404-415, 2001.

ROBERTSON S. A., GAYNOR, S. J.; MUIR III, W. W. **Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária**. 2ª ed. São Paulo: MedVet, 415p, 2009.

SENA, A. S. et al. Efeito preemptivo da amantadina como adjuvante na analgesia pós-operatória de ovariectomia em cão. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Santa Cruz, Ciências agrárias, Ilhéus - Bahia, p. 71. 2018.

SHORT, C. E., BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 29, p. 747–777, 1999.

SNIJDELAAR, D. G.; KOREN G.; KATZ J. Effects of perioperative oral amantadine on postoperative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study. **Anesthesiology**. v.41, p. 100-134, 2004.

SNIJDELAAR, D. G.; RIJN, C. M. V.; VINKEN, P.; MEERT, T. F. Effects of pretreatment with amantadine on morphine induced antinociception during second phase formalin responses in rats. **Pain**. v.119, p. 159-167, 2005.

SONG X., JENSEN M., JOGINIV., STEIN R. A., LEE C. H., MCHAOURAB H. S., SHAW D. E. Mechanism of NMDA receptor channel block by MK-801 and memantine. **Letterin: Nature International journal of science**, 2018.

STAHL S. M. Stahl's Essential Psychopharmacology: **NeuroscientificBasis and Practical Applications**. Third Edition: cambridge University Press; 2008.

STEEDS, C. E. The anatomy and physiology of the pain. **Surgery**, Oxford, v. 31, n. 2, p. 49-53, 2013.

TAYLOR P.M. & ROBERTSON S.A. Pain management in cats –Past, present and future. Part 1. The cat is unique. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.6, p.313-320, 2004.

TEIXEIRA L.R., LUNA S.P.L., TAFFAREL M.O., LIMA A.F.M., SOUSA N.R., JOAQUIM J.G.F. & FREITAS P.M. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v.197, p.794-799, 2013.

TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K. A. Dor: conceitos e manejo. Lumb e Jones **Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ª Ed. São Paulo: Ed. Roca, p. 51-54, 2013.

ANEXOS

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____

_____, autorizo a participação da minha gata, nome _____, no projeto de pesquisa intitulado: "Avaliação dos efeitos clínicos e analgésicos da amantadina em gatas submetidas a ovariectomia".

Estou ciente que o animal será submetido à cirurgia de ovariectomia e receberá, conforme sorteio aleatório prévio, um dos seguintes tratamentos analgésicos: protocolo padrão de analgesia ou protocolo padrão de analgesia com cápsula de amantadina no período pré-operatório.

Autorizo a administração de meperidina se necessário.

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 ao Professor Mário Sérgio Lima de Lavor pelo telefone (73) 3680-5525.

Nome do Proprietário:

_____ RG: _____ Telefone: _____

_____ Endereço: _____

_____.

Assinatura do proprietário (a).