

## **Tratamento da dor pós-operatória persistente após ovariectomia em cadelas: estudo comparativo entre tramadol ou maropitant\***

### **Treatment of persistent postoperative pain after ovariectomy in female dogs: a comparative study between tramadol or maropitant**

Richard Barrientos Rossetti<sup>1</sup>, Sandra Mastrocinque<sup>2</sup>, Jeovan Macedo<sup>1</sup>

**Resumo:** Objetivou-se comparar a eficácia analgésica do maropitant e do tramadol em cadelas submetidas à ovariectomia (OH). Foram avaliadas, inicialmente, 33 fêmeas da espécie canina, entre 1 e 12 anos. Precedendo a administração da medicação pré-anestésica, os animais foram avaliados quanto ao comportamento (escalas de DIVAS e forma reduzida de Glasgow) e parâmetros cardiovasculares e respiratórios. Todos os animais receberam acepromazina associado à meperidina na medicação pré-anestésica. A indução anestésica foi realizada utilizando cetamina e propofol e a manutenção da anestesia realizada com isoflurano. Durante a sutura cutânea, todos os animais receberam dipirona e carprofeno 4 mg/kg. Os animais que apresentaram dor pós-operatória (diagnosticada com auxílio das escalas DIVAS e Glasgow) foram divididos aleatoriamente, em 2 grupos, cada um composto de 10 animais, recebendo aleatoriamente maropitant (1mg/kg) ou tramadol (3mg/kg), na forma de medicação complementar. Após o resgate analgésico, a avaliação de dor foi realizada no pós-operatório, a cada hora, durante 5 horas, empregando as mesmas escalas usadas para determinar dor pós-operatória, sendo o avaliador cego ao tratamento. Os valores obtidos foram analisados estatisticamente através de programa computacional, considerando  $p < 0,05$ . Seis animais no grupo GM e 5 animais no grupo GT necessitaram resgate analgésico com morfina (0,3 mg/kg/IM) no decorrer das 5 horas de avaliação. Observou-se consumo médio de 0,034 ml/Kg de morfina para o grupo GM e 0,037 ml/Kg para o grupo GT. Ambos os tratamentos demonstraram baixa eficácia para controle da dor pós-operatória persistente em cadelas submetidas à OH, em vista das elevadas taxas de resgate com morfina.

**Palavras-chave:** Ovariectomia. Maropitant. Tramadol. Analgesia. Cadelas.

**Abstract:** The aim of this study was to compare tramadol or maropitant to treat postoperative pain in female dogs submitted to ovariectomy. Thirty three

\* O presente artigo é o desenvolvimento de uma pesquisa apresentada no XII Encontro de Iniciação Científica do Centro Universitário Barão de Mauá em 2018

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP. Contato: jrgt.rossetti@gmail.com, jehmacedo95@gmail.com

<sup>2</sup> Doutorado em Clínica Cirúrgica Veterinária pela Universidade de São Paulo (USP). Docente do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP. Contato: sandra.mastrocinque@baraodemaua.br

animals (age 1-12 years) were employed in the first phase of the study. Before premedication behavior using DIVAS and Glasgow short form scales, and respiratory and cardiovascular parameters were evaluated. All animals received acepromazine and meperidine in combination for premedication. Propofol (4mg/kg) and ketamine were used for induction of anesthesia. Isoflurane in 100% oxygen was used for anesthesia maintenance in a rebreathing circuit. During skin closure animals received dypirone and carprofen both subcutaneously. Animals presenting postoperative pain (diagnosed by DIVAS and Glasgow short form scales) were randomized divided in two groups of ten dogs each in order to receive maropitant (1mg/kg) or tramadol (3mg/kg) subcutaneously as rescue analgesia. Pain assessment was performed hourly, during five hours, employing DIVAS and short form of the Glasgow composite measure pain scales in a blinded model. Data were statically analyzed by computational program, using Kolmogorov-Smirnov and T test, ANOVA followed by Dunnet test, considering significance level  $p < 0,05$ . Six animals in the maropitant group and five in the tramadol group needed morphine (0,3mg/kg) for rescue analgesia, during the five hours evaluation. The median postoperative morphine consumption was 0,034 ml/Kg for GM and 0,037 ml/Kg for GT. Tramadol and maropitant were not adequate to treat persistent postoperative pain in dogs submitted to ovariohysterectomy, which can be concluded taking consideration the morphine consumption in both groups.

**Keywords:** Ovariohysterectomy. Maropitant. Tramadol. Analgesia. Dogs.

Recebimento: 08/11/2020

Aprovação: 14/12/2020

## INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos, o trauma e as doenças sistêmicas acarretam dor com frequência em animais. Apesar disto, muitos veterinários ainda a subestimam e acredita-se que apenas 40% dos animais submetidos a intervenções cirúrgicas recebam analgésicos de maneira adequada. Sabe-se, que qualquer estímulo que seja doloroso para o homem também o será para os animais, visto que os mesmos possuem todos os componentes anatômicos e fisiológicos envolvidos no processamento da dor (NATALINI, 2007; FANTONI; MASTROCINQUE, 2015). A ovariohisterectomia (OH) é um procedimento cirúrgico eletivo frequentemente realizado nas clínicas e Hospitais veterinários, o qual consiste na exérese de ovários e útero (BALTHAZAR *et al.*, 2013).

A dor é um fenômeno complexo a qual envolve participação de grande número de centros, vias nervosas e neurotransmissores centrais e periféricos para que ocorra o processamento do estímulo nocivo. A sensação dolorosa

provocada por injúria tecidual ou doença é o efeito da interação de mecanismos bioquímicos, fisiológicos e psicológicos (TEIXEIRA, 2009).

O primeiro passo para o reconhecimento da dor é a transformação dos estímulos dolorosos em um impulso elétrico o qual será transmitido da periferia para o sistema nervoso central. O nociceptor é a porção especializada das fibras nervosas (A delta e C) que é capaz de detectar e conduzir o estímulo doloroso (TEIXEIRA, 2009). A atividade dos nociceptores é modulada por várias substâncias químicas, denominadas algogênicas, presentes nos tecidos e liberadas em decorrência de processos inflamatórios, traumáticos e/ou isquêmicos. Quando há lesão tecidual, os neutrófilos atraem os monócitos, que se diferenciam em macrófagos, ocorrendo o aumento da sensibilidade dos nociceptores aos estímulos mecânicos e térmicos devido ao impacto da produção e liberação destes mediadores por células não neuronais, como leucócitos, mastócitos, plaquetas e por moléculas livres nos vasos sanguíneos. Dentre as substâncias algogênicas podemos citar: acetilcolina, as prostaglandinas, a histamina, a serotonina, a bradicinina, o leucotrieno, a substância P, a tromboxana, o fator de ativação plaquetária e os íons potássio. As substâncias algogênicas são responsáveis pela hiperalgesia (sensibilidade exacerbada) termomecânica e pela vasodilatação observada em lesões traumáticas, inflamatórias e isquêmicas. Quando ocorrem processos inflamatórios, diversos receptores que se encontram silenciosos em condições normais são ativados, especialmente os relacionados às fibras C, podendo ocorrer dor persistente ou aumento da resposta diante de determinados estímulos ou redução do seu limiar (LAMONT, 2008).

Estímulos repetidos em fibras C ampliam sinais sensoriais em neurônios espinhais, enviando mensagens para o sistema nervoso central. Lesões na periferia ocasionam plasticidade em estruturas supra-espinhais através da ativação de tipos específicos de receptores para o glutamato, contribuindo para o fenômeno de sensibilização central. Após o trauma tissular ocorre liberação de neurotransmissores, tais como substância P, somatostatina, peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina, neurocinina-A, glutamato e aspartato. Os mesmos irão ativar gerar potenciais pós-sinápticos excitatórios e

dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA. Os peptídeos, a substância P e o peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina (CGRP) ligam-se as neurocininas do tipo NK-1 e NK-2, enquanto as neurotrofinas possuem como receptores as tirocinases tipo A e B (trkA, trkB). Quando ocorre liberação de aminoácidos excitatórios, peptídeos e neurotrofinas interagem com receptores específicos, ativando segundos mensageiros, como a AMPc, PKA, PKC, fosfotidilinositol, fosfolipase C, fosfolipase A2. Com isto, há a abertura de canais de cálcio, e, produção de prostaglandinas e óxido nítrico. Tais substâncias migram do espaço intracelular em direção à fenda sináptica culminando com a liberação de glutamato, aspartato e substância P (ROCHA *et al.*, 2007).

A partir do anteriormente citado, pode-se notar a importância da substância P e sua ligação com a neurocinina no que tange ao processamento do estímulo nocivo e a da sensibilização dos nociceptores.

A dor cirúrgica não tratada de forma adequada cria sofrimento desnecessário, colocando os pacientes em risco, aumentando a mortalidade e morbidade pós-operatória. Os processos dolorosos acarretam uma série de alterações fisiológicas que podem ser gravemente deletérias. A diminuição na ingestão de água e comida levam a perda de peso, catabolismo proteico e até desidratação. Estes sinais são muito importantes para auxiliar o profissional a reconhecer a adequação do protocolo de analgesia. A dor interfere sobremaneira no eixo neuroendócrino com aumento nos níveis de aldosterona (causando retenção de sódio e desequilíbrio hidroeletrolítico), cortisol (levando a hiperglicemia) e catecolaminas (responsáveis por alterações cardíacas como arritmias e aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio). A longo prazo, podem haver consequências importantes da dor aguda pós-operatória persistente. Sabe-se, que em humanos a dor aguda cirúrgica é seguida de dor crônica em 10 a 50% dos pacientes que se submeteram a intervenções cirúrgicas comuns e algumas evidências sugerem que o controle ineficaz da dor aguda pós-operatória pode estar associado a dor crônica pós-operatória. Em aproximadamente 2-10% destes pacientes a dor é severa (KEHLET, 2006).

O controle adequado da dor pós-operatória, portanto, é essencial para melhor recuperação do paciente e para que se previna a dor crônica. Os analgésicos mais comumente empregados após procedimentos abdominais são os anti-inflamatórios não esteroidais, a dipirona e os opioides.

O tramadol, (+) cis 2-[(dimetilamino) metil] – 1(3-metoxifenil) – ciclohexanol hidrocloridrato, é um análogo sintético da codeína e se apresenta como mistura racêmica de dois enantiômeros, (+)-tramadol e (-)-tramadol (PROSSER *et al.*, 1997). O mecanismo de ação analgésica deste fármaco ainda não se encontra totalmente elucidado. Seus efeitos se distinguem dos demais agentes opioides agonistas do receptor  $\mu$  pois sua afinidade por este receptor é baixa, mediante ação do enantiômero (+). Seu metabólito, o O-desmetiltramadol, tem afinidade muito mais pronunciada por este receptor (DUTHIE, 1998). Os mecanismos que contribuem para a ação do tramadol incluem inibição da recaptação de norepinefrina e serotonina, propiciando analgesia via bloqueio de impulsos na medula espinhal. A contribuição desta maior atividade monoaminérgica à capacidade analgésica do tramadol foi baseada no fato de seus efeitos antinociceptivos serem bloqueados na via intratecal pela ioimbina (antagonista de agentes  $\alpha_2$ -agonistas), no homem (DESMEULES *et al.*, 1996).

No que tange ao emprego do tramadol em cães e gatos ainda há escassez de estudos que comprovem sua eficácia nestas espécies. Yazbek *et al.* (1999), em estudo que comparou a analgesia profilática deste agente com aquela produzida pelo antiinflamatório não esteroidal flunixin-meglumine em cães que sofreram intervenções ortopédicas, verificaram resultado bastante satisfatório em relação ao controle da dor no grupo tratado com o tramadol, o qual apresentou menores escores de dor, avaliada pela escala de analogia visual. O grupo tratado com tramadol apresentou, entretanto, maiores escores de sedação.

Ao comparar a utilização profilática do tramadol com morfina, em cadelas, para controle da dor após ovariosalpingohisterectomia, Mastrocinque e Fantoni (2003) puderam observar que ambos os agentes produziram analgesia satisfatória, redução dos requerimentos de isoflurano no período

trans-operatório e baixos índices de sedação ou outros efeitos adversos nos períodos trans e pós-operatório.

Os efeitos analgésicos da associação de tramadol, cetamina e lidocaína em comparação com o tramadol empregado isoladamente, para controle da sensibilização central em cadelas submetidas à ovariectomia foram estudados por Kaka *et al.* (2018). Os autores constataram que a associação, em detrimento ao tramadol isolado foi o tratamento mais eficaz no modelo estudado.

Os agentes tradicionais podem ser combinados aos adjuvantes, os quais são fármacos que foram desenvolvidos com propósito diverso ao tratamento da dor e se mostraram capazes de promover efeitos analgésicos (MUIR, 2014) minimizando consumo de opioides no período pós-operatório, o que torna possível minimiza efeitos adversos dos mesmos (WAGNER *et al.*, 2002). Os fármacos adjuvantes podem ser empregados para tratar a dor pós-operatória persistente, a qual não responde bem ao tratamento convencional. Dentre os agentes adjuvantes podemos citar os anticonvulsivantes, a cetamina, e os antidepressivos tricíclicos.

Além dos adjuvantes anteriormente citados, o citrato de maropitant pode ser uma alternativa para controle da dor. Trata-se de um antagonista seletivo dos receptores da neurocinina-1 (NK1), desenvolvido para efeito anti-emético de ação central para medicina veterinária. Este fármaco bloqueia a ação da substância P no sistema nervoso central e periférico. O receptor em questão também está envolvido com a fisiopatologia da dor e por isso pode ser utilizado como adjuvante anestésico em cães (MARQUEZ *et al.*, 2015).

Marquez *et al.* (2015) estudaram de forma comparativa os efeitos analgésicos e cardiorespiratórios do maropitant ou da morfina em cadelas submetidas à ovariectomia. Os autores puderam observar que as frequências cardíacas e pressão arterial sofreram menores elevações no grupo que recebeu maropitant. Adicionalmente, o grupo tratado com o adjuvante apresentou escore de dor menor no momento da extubação e se alimentou mais precocemente. Os estudos ainda são bastante escassos, e apenas uma pesquisa avaliou a segurança do maropitant para o sistema cardiovascular. Tal

trabalho avaliou, o potencial arritmogênico e distúrbios de repolarização do citrato de maropitant empregado com intuito de reduzir o consumo anestésico em cadelas submetidas à ovariectomia. Concluiu-se que o citrato de maropitant não provoca arritmias ou distúrbios de condução miocárdica na dose de 1mg/kg usado como adjuvante anestésico (FRANCIELLI *et al.*, 2016). A capacidade do maropitant de reduzir o consumo de anestésico halogenado foi estudado em felinos por Nyiom, et al (2013). Os autores relataram que na dose de 1mg/kg, o citrato de maopitant reduziu em 15% a concentração do sevofluorano em gatas, durante a ligadura do pedículo ovariano.

## **OBJETIVO**

Avaliar eficácia analgésica do citrato de maropitant, tendo o tramadol como comparação, em cadelas submetidas à ovariectomia, apresentando dor persistente após emprego de carprofeno e dipirona no pós-operatório imediato.

## **METODOLOGIA**

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

Portanto, avaliaram-se inicialmente 33 fêmeas da espécie canina, entre 1 e 12 anos, submetidas à OH. Precedendo a administração da medicação pré-anestésica, os animais foram avaliados quanto ao comportamento (através das escalas de DIVAS e forma reduzida de Glasgow, as mesmas empregadas no período pós-operatório) e parâmetros cardiovasculares e respiratórios. Todos os animais receberam acepromazina (0,03 mg/Kg) associado à meperidina (4 mg/Kg) na medicação pré-anestésica pela via intramuscular. Após 15 minutos, a veia cefálica fora cateterizada e Ringer Lactato infundido na velocidade de 5ml/kg/hora. A indução anestésica foi feita quinze minutos após a medicação pré-anestésica

utilizando dose subanestésica de cetamina (0,5 mg/Kg) e propofol (4 mg/Kg) pela via intravenosa para indução. Ato contínuo, o animal foi intubado e a manutenção da anestesia feita com isoflurano, em 100% de oxigênio, em circuito semi-fechado.

O procedimento realizado foi a ovariectomia, através da técnica padrão, sempre pelo mesmo cirurgião. Durante a realização da sutura cutânea, todos os animais receberam dipirona, na dose de 25mg/kg, e carprofeno 4 mg/kg, ambos por via subcutânea. Após a recuperação anestésica, os animais foram avaliados com relação à dor pós-operatória, após minutos do término da cirurgia fazia-se a avaliação de dor e os animais que apresentassem escores de dor  $\geq 6$  para forma reduzida de Glasgow e/ou  $\geq 3$  para a escala DIVAS foram divididos aleatoriamente, em 2 grupos, sendo cada um composto de 10 animais cada, sendo um grupo tratado com tramadol na dose de 3mg/kg, por via subcutânea (GT) e o outro tratado com maropitant na dose de 1mg/kg, por via subcutânea (GM). A partir deste resgate analgésico, os pacientes continuaram a ser avaliados para obtenção dos escores de dor, a cada hora, durante 5 horas, empregando as mesmas escalas usadas para determinar dor pós-operatória imediata (DIVAS e forma reduzida da escala de Glasgow), sendo o avaliador encoberto ao tratamento.

Em todos os animais foram avaliados: tempo cirúrgico, frequência cardíaca por meio do monitor multiparamétrico Dixtal®, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média através do aparelho oscilométrico PetMap® e escore de sedação (VAS), durante as 5 horas de período pós-operatório.

Os valores obtidos foram analisados estatisticamente através de programa computacional, sendo submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov, teste T não pareado e ANOVA seguido pelo teste de Dunnett, considerando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento da dor pós-operatória persistente foi alvo do estudo em questão. Sabe-se que a dor que persiste após procedimentos cirúrgicos pode acarretar dor crônica e interfere na qualidade da recuperação dos pacientes (KEHLET *et al.*, 2006).



Optou-se pela investigação da eficácia analgésica do maropitant, pois a busca por fármacos adjuvantes que possam contribuir para potencialização da analgesia de outros agentes como os anti-inflamatórios, por exemplo, é uma crescente na medicina e na medicina veterinária. O tramadol foi empregado como agente para comparação, pois é um dos opioides mais utilizados na medicina veterinária, em cães e gatos.

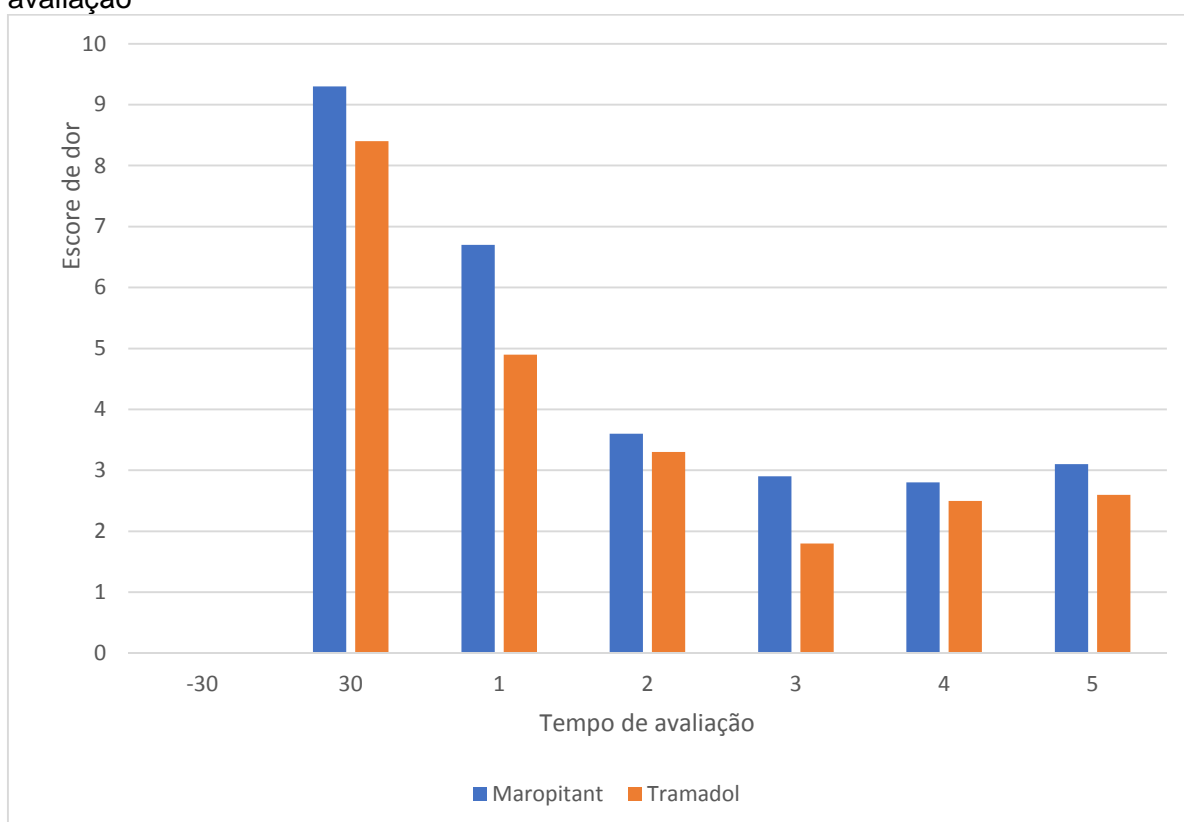
A avaliação de dor em cães e gatos é tarefa difícil e requer treinamento, além de escalas validadas para a espécie. As escalas de Glasgow, forma reduzida e DIVAS são atualmente muito empregadas pois atenderem a essas premissas.

Os escores de dor não diferiram entre GM e GT (Figuras 1 e 2). Seis animais no grupo tratado com maropitant e 5 animais no grupo que recebeu tramadol necessitaram resgate analgésico com morfina (0,3 mg/kg/IM) no decorrer das 5 horas de avaliação. Com isso, observou-se consumo de 0,034 ml/Kg de morfina para o GM e 0,037 ml/Kg para o GT. Pode-se imaginar que a taxa de resgate foi elevada, mesmo mediante a administração de carptofeno e dipirona, porém cabe lembrar, que segundo a escada da dor, descrita pela OMS, procedimentos que cursam com dor moderada normalmente necessitam da associação destes agentes com opioides (LAMONT, 2008).

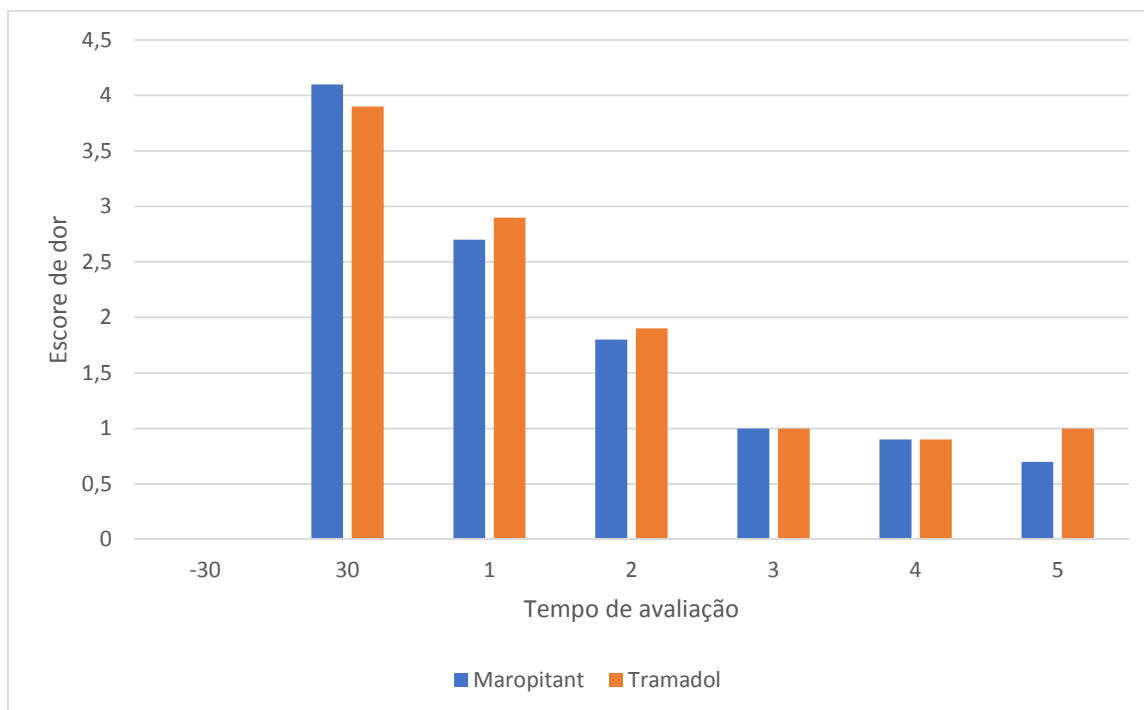
Mastrocinque e Fantoni (2003) observaram eficácia similar entre morfina e tramadol para controle da dor em cadelas submetidas à ovariectomia. Cabe ressaltar que a administração dos opioides foi profilática no estudo supracitado, diferente do emprego após o início do quadro algico, como no estudo aqui apresentado. Ambos não apresentaram a eficácia analgésica esperada para controlar dor pós-operatória persistente, visto que muitos animais ainda apresentaram dor, e necessitaram de complementação da analgesia com um opioide potente, a morfina. Acredita-se, portanto, que o momento da administração possa ter contribuído para a menor efetividade, e talvez a administração preventiva dos agentes poderia ter proporcionado melhor resultado. A prevenção da sensibilização central, através da analgesia preventiva, de fato, é a melhor estratégia, como descrito por diversos autores (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; KEHLET *et al.*, 2006; KAKA *et al.*, 2018).

Houve um efeito de tratamento ( $p = 0,037$ ) com relação a frequência cardíaca, onde grupo tratado com tramadol apresentou valor maior de frequência cardíaca ( $116,24 \pm 3,86$ ) que grupo que recebeu maropitant ( $103,97 \pm 3,86$ ), porém, sem interação tempo x tratamento. Tal resultado vem corroborar com os resultados obtidos por Marquez *et al.* (2005), os quais observaram menores valores de frequências cardíaca no grupo tratado com maropitant, em comparação com um opioide. Não houve diferença significativa com relação ao tempo cirúrgico, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média, entre grupos. Tais achados demonstram que os agentes estudados são seguros para o sistema cardiovascular, com poucos efeitos adversos, como observado por Mastrocinque e Fantoni (2003), com relação ao tramadol em cães e Francielli *et al.* (2016).

**Figura 1** – Médias dos escores de dor obtidos através da escala de Glasgow (forma reduzida) nos animais tratados com maropitant ou tramadol nos diferentes tempos de avaliação



**Figura 2** - Médias dos escores de dor obtidos através da escala de analogia visual dinâmica interativa nos animais tratados com maropitant ou tramadol nos diferentes tempos de avaliação



## CONCLUSÃO

Ambos os tratamentos demonstraram baixa eficácia para controle da dor pós-operatória persistente em cadelas submetidas à OH, em vista das altas taxas de resgate com morfina, contribuindo para ressaltar a necessidade de terapia multimodal preventiva.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

BALTHAZAR DA SILVEIRA, C. P.; MACHADO E. A. A.; SILVA W. M. C.; MARINHO, T. C. M. S.; FERREIRA, A. R. A.; BURGER, C. P.; COSTA NETO, J. M. Estudo retrospectivo de ovariosalpingo-histerectomia em cadelas e gatas atendidas em Hospital Veterinário Escola no período de um ano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 2, p. 335-340, 2013.

DESMEULES, J. A.; PIGUET V.; COLLART L.; DAYER, P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, n. 1, p. 7-12, 1996.

DUTHIE, D.J.R. Remifentanil and tramadol. **British Journal of Anaesthesia**, v.81, p.51-57, 1998.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia da Dor. In: JERICÓ, M.M.; KOGIKA, M.M.; NETO, J.P.A. (Orgs.). **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 104-111.

FRANCIELLI, A.; FREITAS, G.C.; GONÇALVES, G.F.; CHAMPION T. Efeitos cardiovasculares do uso de citrato de maropitant em cães. In: **Anais da VI Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica da UFFS**, Chapecó, 2016.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. Overview of drug administered to treat pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. (Orgs) **Handbook of Veterinary Pain Management**. 3. ed. Nova York: Elsevier Health Sciences, 2014.

KAKA, U.; NOR-ALIMAH, R.; ABUBAKAR, A. GOH, Y. M.; FAKUZARI, S.; OMAR, M.A. CHEN, H.C. Pre-emptive multimodal analgesia with tramadol and ketamine-lidocaine infusion for suppression of central sensitization in a dog model of ovariohysterectomy **Journal of Pain Research**, v. 11, p. 743-752, 2018.

KEHLET H.; JENSEN T. S.; WOOLF C. J. Persistent surgical pain: risk factors and prevention. **The Lancet**, v. 367, p. 1618-1625, 2006.

LAMONT, L. A. Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. **Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1173-86, 2008.

MARQUEZ, M.; BOSCAN, P; WEIR, P. M.; VOGEL, P.; TWEDT, D. C. Comparison of NK-1 Receptor Antagonist (Maropitant) to Morphine as a Pre-Anaesthetic Agent for Canine Ovariohysterectomy. **Plos One**; v. 10, n.10, 2015.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in dogs submitted to ovariosalpingohysterectomy. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v.30, n.4, p.220-228, 2003

NATALINI C.C. Terapêutica e controle da dor em animais. In: NATALINI, C.C. (Org.). **Teoria e técnicas em anestesiologia veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 230-248.

NYIOM, S.; BOSCAN, P.; TWEDT, E. M.; MONNET, E.; EICKHOFFL, J. C. Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum

alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 425, 2013.

PROSSER, D.P.; DAVIS, A.; BOOKER, P.D.; MURRAY, A. Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 79, p. 293-296, 1997.

ROCHA, A.P.C.; KRAYCHETE, D.C.; LEMONICA; L.; CARVALHO, L.R.; BARROS, G.A.M.; GARCIA, J.B.S.; SAKATA, R.K. Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 1, p. 94-105, 2007.

TEIXEIRA, M.J. Fisiopatologia da dor. In: NETO, A. O.; COSTA, C. M. C.; SIQUEIRA, J. T. T.; TEIXEIRA, M. J. (Orgs.). **Dor: princípios e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2009. p.145-176.

WAGNER, A. E.; WALTON, J. A.; HELLYER, P. W.; GAYNOR, J. S.; MAMAET, K. R. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 1, p. 72-75, jul. 2002.

YAZBEK, K. V.; FANTONI, D. T.; MACHADO, A.; MATSUMADA, E. I.; ALMEIDA, T. I. Estudo comparativo entre o tramadol e flunixin meglumine no controle da dor pós-operatória em cães. In: **Anais do XX Congresso Brasileiro da Associação de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais**, Águas de Lindóia (SP), 7-11 ago. 1999.