

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ENSAIO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DO BENEFÍCIO DA ADMINISTRAÇÃO PERI-
OPERATÓRIA DE PARACETAMOL EM CÃES SUBMETIDOS A EXTRAÇÃO DENTÁRIA

MARIANA PERES NAVARRO RAIMUNDO

ORIENTADOR(A):
Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho
CO-ORIENTADOR(A):
Mestre José Diogo Gonçalves dos Santos

2019

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ENSAIO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DO BENEFÍCIO DA ADMINISTRAÇÃO PERI-
OPERATÓRIA DE PARACETAMOL EM CÃES SUBMETIDOS A EXTRAÇÃO DENTÁRIA

MARIANA PERES NAVARRO RAIMUNDO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira

VOGAIS:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São
Braz

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADOR(A):

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

CO-ORIENTADOR(A):

Mestre José Diogo Santos

2019

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Mariana Peres Navarro Raimundo

Título da Tese ou Dissertação: Ensaio clínico para avaliação do benefício da administração peri-operatória de paracetamol em cães submetidos a extração dentária

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2019

Designação do curso de
Mestrado ou de
Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 5 de Dezembro de 2019

Assinatura: _____

Agradecimentos

Aos meus pais, um grande obrigado por me apoiarem, por estarem sempre disponíveis, prontos a ajudar nos piores momentos, torcerem por mim e festejarem comigo as minhas vitórias.

Ao meu namorado, por todo o tempo despendido a estudar, pelo apoio incondicional ao longo do curso e da dissertação, por me ter emprestado o Mac e por todas as gargalhadas juntos.

A toda a minha família, por todo o apoio, carinho e acompanhamento nesta etapa da minha vida.

Um especial agradecimento, à minha Tia Teresa, que viverá para sempre nos nossos corações.

Às minhas amigas de longa data, Marta, Inês, Sofia, Alexandra e Susana, por permanecerem comigo após todos estes anos, continuarem sempre a torcer por mim e a aproveitar todos os momentos juntas.

Aos meus amigos de faculdade, Maria, Joana, Francisco, Pedro, Rico, Raquel, Maria João, Catarina, Diogo, turma F, e todos os outros, por todos os momentos em que estudámos juntos, mas também aqueles em que disfrutámos de uma festa ou de um jantar juntos.

Ao meu Padrini, avó e Srs. estudantes e colegas da Universidade de Évora, que estiveram comigo pouco tempo, mas ficaram alguns deles amigos para a vida.

À equipa de Voleibol, obrigada pelo espírito de equipa trespassado.

À minha orientadora, Professora Lisa Mestrinho, por todo o tempo despendido na ajuda da realização desta dissertação.

Ao meu co-orientador, Dr. José Diogo Santos, pela ajuda e pela passagem de conhecimentos de anestesia.

Ao professor Telmo, pela ajuda com a estatística desta dissertação.

À equipa do VetOeiras, que me permitiu evoluir enquanto estudante de Medicina Veterinária, através das competências e aprendizagens que adquiri ao longo do estágio curricular.

E a todos os meus outros amigos, Rui, André, Alex, David, Zuca, Mónica, Raquel...que mesmo não estando sempre presentes, se fazem sentir nos momentos mais importantes.

Aos meus animais preferidos: Tofuzinho, Alex, Misha, Cinza, Amarelinho e Chica.

Ensaio clínico para avaliação do benefício da administração peri-operatória de paracetamol em cães submetidos a extração dentária

Resumo

O paracetamol é um analgésico, antipirético e fraco anti-inflamatório, amplamente utilizado em Medicina Humana e que pode ser utilizado no manejo da dor peri-operatória no cão. Apesar de apresentar uma janela terapêutica reduzida, o seu uso tem aumentado por ter efeitos adversos gastrointestinais e renais negligenciáveis e não possuir efeito antiagregante plaquetário. A hepatotoxicidade ocorre, no entanto, em casos de sobredosagem, o que pode acontecer com alguma facilidade no contexto de uso sem recomendação médico-veterinária.

O objetivo desta dissertação consistiu em avaliar a eficácia analgésica do paracetamol em cães submetidos a extração dentária. Para tal, foi realizado um estudo clínico prospetivo, aleatório e cego, no contexto de procedimentos de extração dentária. Os animais foram divididos em dois grupos, de acordo com a administração ou não de paracetamol. As variáveis recolhidas foram os parâmetros de monitorização anestésica, as pontuações de dor obtidas através da escala de dor de Melbourne às 0 horas, 2 horas e 4 horas e uma escala de dor numérica de 0 a 10 após 24 horas.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de dor às 0 e às 2 horas ($p=0.783$) nem entre as escalas de dor às 2 e às 4 horas ($p=0.254$), para todos os animais. Quanto à diferença de escalas de dor entre o grupo de controlo e o grupo do paracetamol, não se observaram diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos momentos estudados: às 0 horas ($p=0.199$), 2 horas ($p=0.813$), 4 horas ($p=0.193$), e 24 horas ($p=0.745$). Nenhum dos animais necessitou de resgate analgésico. Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para a frequência cardíaca máxima ($p=0.036$) e a pressão diastólica mínima ($p=0.021$), no período intra-operatório. Observou-se ainda efeito de interação ($p=0.017$) entre as variáveis Grupo e Tempo, verificando-se um decréscimo da dor média no grupo do paracetamol, de 4.2 às 0 horas para 2.4 às 4 horas. No grupo controlo observou-se um aumento do nível médio de dor de 2.4 às 0 horas para 3.8 às 4 horas.

Não foi possível concluir acerca do benefício analgésico do paracetamol integrado no manejo da dor perioperatória em cães submetidos a extração dentária, devido ao erro de tipo 2 associado à amostra pequena. No entanto, o decréscimo da dor no grupo do paracetamol sugere que este fármaco poderá ser útil como adjuvante analgésico em cães submetidos a extrações dentárias.

Palavras-chave: paracetamol, dor, analgesia multimodal, extração dentária.

Clinical trial to evaluate the benefit of perioperative administration of paracetamol to dogs undergoing dental extraction

Abstract

Paracetamol is an analgesic, antipyretic and weak anti-inflammatory, commonly used in human medicine and it may be used to manage perioperative pain in dogs. It has a small therapeutic window, but its use has been increasing since it has negligible gastrointestinal and renal adverse effects and it doesn't have platelet anti-aggregation effect. Hepatotoxicity is possible in cases of overdose, especially used without veterinary prescription.

The main goal of this dissertation is to evaluate the analgesic efficiency of paracetamol in dogs submitted to dental extraction. We realized a prospective, random and blind clinical trial, in the context of dental extractions. The animals were divided in two groups, according to the administration or not of paracetamol. The variables collected were: anesthesia parameters, pain scores obtained from Melbourne pain scale at 0 hours, 2 hours and 4 hours and one numeric pain scale between 0 and 10 after 24 hours.

The results obtained showed no significant statistical difference between the levels of pain at 0 and 2 hours ($p=0.783$) and the scales between 2 and 4 hours ($p=0.254$), for all animals. As to the difference of the pain's level between control group and paracetamol group, there were no significant statistical difference at any of the studied moments: 0 hours ($p=0.199$), 2 hours ($p=0.813$), 4 hours ($p=0.193$) and 24 hours ($p=0.745$). None of the animals needed analgesic rescue. There was significant statistical difference between groups on the maximum heart rate ($p=0.036$) and minimum diastolic pressure ($p=0.021$), during the surgery. There was as well an interaction effect ($p=0.017$) between Group and Time. There was a decrease from 4.2 (0 hours) to 2.4 (4 hours) of the average pain level in the paracetamol group. In the control group there was an increase of the average pain level, from 2.4 (0 hours) to 3.8 (4 hours).

It was not possible to conclude if the paracetamol has analgesic benefits on pain control of dogs submitted to dental extraction, because of the small population. But the decrease of the pain's level in the paracetamol group shows that is possible that the paracetamol is useful as an adjuvant on pain control to dogs submitted to dental extraction.

Keywords: paracetamol, pain, analgesia, dental extraction.

Índice Geral

Agradecimentos	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice Geral.....	vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Abreviaturas.....	xi
I. Relatório de estágio.....	1
II. Revisão Bibliográfica	4
1. Introdução	4
2. Nocicepção e Vias da Dor	5
3. Considerações gerais sobre a dor dentária	10
4. Analgesia Sistémica	12
4.1 Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)	12
4.2 Opióides	12
4.3 Outros Analgésicos	14
5. Anestesia Loco-regional	17
III. Ensaio clínico para avaliação do benefício da administração peri-operatória de paracetamol em cães submetidos a extração dentária.....	20
1. Materiais e Métodos	20
1.1 Desenho de estudo	20

1.2	Objetivo	20
1.3	Amostra	20
1.3.1	Critérios de inclusão	20
1.3.2	Critérios de exclusão	20
1.4	Avaliação pré-operatória	20
1.5	Procedimentos	20
1.6	Randomização	21
1.7	Variáveis	21
1.8	Estatística	23
1.9	Aprovação Ética.....	23
2.	Resultados	24
2.1	Caraterização da amostra	24
2.2	Monitorização Anestésica.....	25
2.3	Monitorização de níveis de dor	28
3.	Discussão.....	32
4.	Conclusão	35
IV.	Referências Bibliográficas	36
V.	Anexos	41

Lista de Figuras

Figura 1. Distribuição do número de horas por serviço no VetOeiras	1
Figura 2. Síntese de prostaglandinas (adaptada de (Graham et al., 2013))	14
Figura 3. Escala de dor de Melbourne	22
Figura 4. Evolução temporal das médias das escalas de dor dos dois grupos	30
Figura 5. Efeito de interação entre Grupo e Tempo (Output do programa R)	30
Figura 6. Gráfico da distribuição de níveis de dor às 24h	31

Lista de Tabelas

Tabela 1. Procedimentos médico-cirúrgicos assistidos	2
Tabela 2. Características dos aminoésteres	18
Tabela 3. Características das aminoamidas	19
Tabela 4. Parâmetros dos animais em repouso	24
Tabela 5. Distribuição dos dados dos animais do ensaio	25
Tabela 6. Dados da monitorização anestésica	26
Tabela 7. Distribuição dos parâmetros da monitorização anestésica	27
Tabela 8. Níveis de dor às 0h, 2h, 4h e 24h	28
Tabela 9. Distribuição dos níveis de dor às 0h, 2h, 4h e 24h	29
Tabela 10. Distribuição dos níveis de dor às 24h	31

Lista de Abreviaturas

5-HT3- 5-Hidroxitriptamina₃

AINEs- Anti-inflamatórios não esteróides

AMPA- Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

ATP- Adenosina trifosfato

ASA- *American Society of Anesthesiologists* (Sociedade Americana de Anestesiologistas)

bpm- batimentos por minuto

C- nervo espinhal cervical

COX- cicloxigenase

COX-1- cicloxigenase-1

COX-2- cicloxigenase-2

COX-3- cicloxigenase-3

CTZ- zona de gatilho quimiorrecetora

DOP- δ -opióide péptido

DPO- *Double Pelvic Osteotomy* (Osteotomia Dupla Pélvica)

DUO- *Distal Ulnar Osteotomy* (Osteotomia Distal da Ulna)

EtCO₂- Dióxido de carbono no fim da expiração

FC- Frequência cardíaca

Fe²⁺- Ferro

FiCO₂- Fração inspirada de dióxido de carbono

FQ- recetor opióide nociceptina/orfanina

FR- Frequência respiratória

GABA- ácido gama-aminobutírico

H⁺- Hidrogénio

IASP- *International Association for the Study of Pain* (Associação Internacional para o Estudo da Dor)

IL-1- Interleucina-1

IL-6- Interleucina-6

IM- intramuscular

ISO- isoflurano

IV- intravenosa

K⁺- potássio

KOP- κ -opióide péptido

m- mínimo

M- máximo

MIMV- Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
min.- minutos
mmHg- milímetros de Mercúrio
MOP- μ -opióide péptido
NK- *Natural Killers*
NMDA- N-metil D-aspartato
N/OFQ- recetor opióide nociceptina/orfanina
NOP- recetor opióide nociceptina/orfanina
OVH- Ovariohisterectomia
PaCO₂- Pressão parcial de dióxido de carbono
PAG- *Periaqueductal Gray Matter* (Substância cinzenta periaqueductal)
PAM- Pressão arterial média
PAUL- *Proximal Abducting Ulnar Osteotomy*
PD- Pressão diastólica
PGG2- Prostaglandina G2
PGH2- Prostaglandina H2
PGHS- *Prostaglandin H2 Synthetase* (sintetase da prostaglandina H2)
PS- Pressão sistólica
RAS- *Reticular Activating System* (Sistema de Ativação Reticular)
rpm- respirações por minuto
SC- subcutânea
SNC- Sistema Nervoso Central
SpO₂- Saturação de oxigénio
T^a- temperatura corporal
TNF- α - *Tumor Necrosis Factor* (Factor de Necrose Tumoral- α)
TPLO- *Tibial Plateau Leveling Osteotomy*
WDR- *Wide Dynamic Range* (Largo espectro dinâmico)

I. Relatório de estágio

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) foi realizado no Hospital Veterinário Central da Linha de Cascais - VetOeiras e no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária, perfazendo um total de 8 meses.

O VetOeiras possui uma equipa multidisciplinar e muito profissional que inclui auxiliares, enfermeiros e médicos veterinários com interesses particulares em múltiplas áreas. Este hospital dispõe de serviços de consultas médicas de animais de companhia, consultas de animais exóticos, vacinação, medicina felina, medicina preventiva, medicina dentária, dermatologia, oftalmologia, internamento, unidade de doenças infecciosas, análises laboratoriais, ecografia, radiografia, eletrocardiograma, anestesiologia, cirurgia de tecidos moles, artroscopia, endoscopia, diagnóstico precoce de displasia da anca e da displasia do cotovelo, ortopedia, fisioterapia e reabilitação, domicílios e urgências 24 horas (h).

A cada semana era atribuído um serviço (cirurgia, internamento ou consultas) a cada estagiário, de manhã ou de tarde. A distribuição do número de horas por cada serviço pode ser observada na Fig. 1.

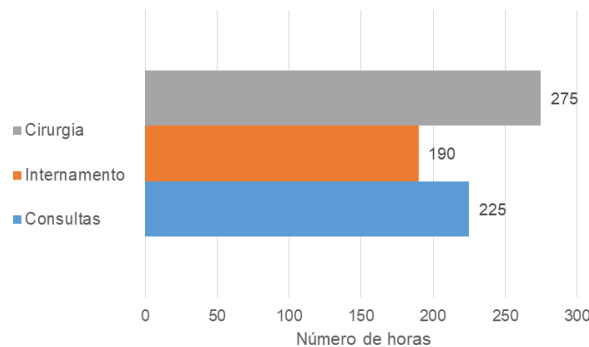


Figura 1. Distribuição do número de horas por serviço no VetOeiras

No serviço de cirurgia, as funções de um estagiário consistiam, entre outras, em receber o animal, preparar a fluidoterapia a administrar e escolher o cateter necessário. Caso o animal não tivesse ainda realizado as análises pré-cirúrgicas, procedia-se à colheita de sangue e realizavam-se as análises no laboratório. Posteriormente, preparavam-se e administravam-se as medicações pré-cirúrgicas necessárias, como antibiótico e anti-inflamatório. Depois de o médico administrar a pré-medicação cirúrgica, preparava-se a medicação necessária à indução de anestesia e selecionava-se um tubo endotraqueal adequado ao animal. A realização da intubação endotraqueal era realizada por um médico ou pelos estagiários, sendo a última sob vigilância. Posteriormente à intubação, o animal era preparado, realizando-se a tricotomia e antissepsia da zona. Seguidamente, realizava-se o transporte do animal para o bloco, o seu

posicionamento e preparação (fluidoterapia, desinfecção da zona). Conforme a cirurgia, poderíamos ser ajudantes de cirurgião ou estávamos junto de um enfermeiro a monitorizar a anestesia. Após a cirurgia, acompanhava-se o animal até ao raio-x se necessário, sendo depois levado para o internamento. Neste último, realizava-se a extubação do animal, exame físico e era garantida a sua monitorização por uma pessoa alocada ao internamento. A Tabela 1 indica o número de cirurgias assistidas, como ajudante de cirurgião ou anestesista.

Tabela 1. Procedimentos médico-cirúrgicos assistidos

Cirurgia	Quantidade
Biópsia de linfonodo retrofaríngeo	1
Biópsia de cólon cirúrgica	1
Gastrotomia	1
Cistotomia para remoção de cálculos	1
Esplenectomia	1
Correção de hérnia discal cervical	1
Dartoplastia de anca	1
Remoção de prótese de anca	1
<i>Double Pelvic Osteotomy (DPO)</i>	1
Correção de luxação de tarso com fixador externo	1
Correção de fratura de fémur	2
<i>Distal Ulnar Osteotomy (DUO)</i>	2
Cirurgia de catarata	2
Remoção de tumor abdominal	2
Biópsia de estômago	3
Gastroscoopia para remoção de corpo estranho	3
Resseção da cabeça e colo do fémur	3
<i>Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO)</i>	3
Mastectomia	3
Extração dentária	3
Correção de luxação de patela	4
Destartarização	6
Castração	7

Ovariohisterectomia (OVH)	8
Exérese de neoformação cutânea	8
<i>Proximal Abducting Ulnar Osteotomy</i> (PAUL)	9
Artroscopia do cotovelo	13
Total	89

No serviço de internamento havia um grande contacto com todos os animais internados. O trabalho consistia na alimentação dos animais, limpeza das suas boxes, passeios dos cães, realização de exames físicos, ajustes das taxas de fluidoterapia nas máquinas de infusão, monitorização pós-cirúrgica dos animais, administração de medicações, colheita de sangue, realização de análises laboratoriais, radiografias e discussão dos casos dos animais em questão com o médico de internamento.

Na consulta e serviço externo, foi possível acompanhar as consultas de medicina geral e das diferentes especialidades: ortopedia, dermatologia, comportamento, oftalmologia, ecografia (abdominal, torácica quando aplicável e ecocardiografia), endocrinologia, exóticos e fisioterapia. Para além da assistência, era possível realizar análises laboratoriais, radiografias e ir buscar medicação.

Aos fins-de-semana, o trabalho era direccionado um pouco a todos os serviços: internamento, consultas e cirurgias.

Neste estágio consegui compreender o funcionamento de um hospital veterinário, tive contacto com vários animais e os seus tutores e adquiri competências e conhecimento nas diversas áreas da clínica de animais de companhia.

No Hospital Escolar o estágio consistiu no acompanhamento de procedimentos cirúrgicos efetuados pelo serviço de estomatologia, no âmbito dos trabalhos que conduziram à presente dissertação de mestrado.

II. Revisão Bibliográfica

1. Introdução

A dor é definida como um estado, no qual um indivíduo experiencia e reporta desconforto severo ou uma sensação desconfortável (Kumar & Elavarasi, 2016). Os cinco processos principais envolvidos na via da dor são: transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção

O controlo de dor é importante pois permite redução da dose de anestésicos administrados e dos seus efeitos adversos, bem como melhor recuperação e conforto do paciente. Para tal, deve-se optar por uma analgesia multimodal com recurso a associação de analgésicos sistémicos com diferentes mecanismos de ação e técnicas de analgesia regional.

A doença periodontal é a doença da cavidade oral mais comum em cães idosos e o seu tratamento envolve geralmente a extração dentária. Este procedimento é doloroso, sendo recomendado a realização de bloqueios de nervo maxilar e nervo mandibular. Para além destes, deve-se administrar analgésicos sistémicos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

O paracetamol possui ação antipirética e analgésica. É um fármaco considerado seguro nas doses recomendadas, sem os efeitos gastrointestinais e anti-agregante plaquetário de alguns dos AINEs. A hepatotoxicidade é rara em doses terapêuticas, sendo a dose recomendada no cão 10 mg/kg (miligrama/quilograma), por via intravenosa.

O objetivo desta dissertação é avaliar a eficácia analgésica do paracetamol em cães submetidos a extração dentária, através da monitorização anestésica e realização de escalas de dor no pós-operatório.

2. Nociceção e Vias da Dor

Segundo a *International Association for the Study of Pain (IASP)*, a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a lesão efetiva ou potencial dos tecidos (Bosmans et al., 2009). Anatomicamente pode ser classificada em somática ou visceral e em termos temporais em aguda ou crônica (Lemke, 2004). A dor somática é a que afeta a pele, as mucosas, bem como os músculos, ossos, tendões e ligamentos (Dunckley et al., 2005; Lewis, 1938). A dor visceral, que afeta as vísceras, é mais difusa e sensível a distensão e contração da musculatura lisa, a isquemia ou a estímulos químicos como inflamação (Klaumann, Wouk, & Sillas, 2008). A dor aguda é normalmente autolimitante e a crônica prolonga-se para além do tempo esperado para a resolução da lesão, durando mais do que três meses (Lamont, Tranquilli, & Grimm, 2000). Pode ser classificada ainda em inflamatória, associada a trauma e inflamação de tecidos, ou neuropática, por lesão de nervos. A dor perioperatória pode ser considerada fisiológica ou patológica. A primeira é experienciada num curto período de tempo, é uma dor aguda e bem localizada, tem função de proteção e é necessário um estímulo nocivo de alta intensidade. Contudo, a dor patológica requer um estímulo de baixo limiar, é difusa, debilitante e prolongada, ocorrendo após trauma severo e persistente (Lemke, 2004). Esta última tende a persistir mesmo depois da resolução dos processos inflamatórios (Bosmans et al., 2009).

Os cinco processos principais envolvidos na via da dor são: transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção (Muir, 2009). De uma forma simplificada, a via nociceptiva é constituída por um neurónio aferente de primeira ordem, localizado à periferia que faz a transdução do estímulo e o transmite ao corno dorsal da medula espinhal. A este nível ocorre a modulação e os neurónios de segunda ordem projetam os sinais para os neurónios localizados na medula, ponte, mesencéfalo, tálamo e hipotálamo. Destes, os neurónios de terceira ordem ou supraespinhais irão então transmitir os sinais para áreas subcorticais e corticais onde a dor vai ser percebida (Lemke & Creighton, 2010).

A transdução consiste nos processos de reconhecimento e transformação dos estímulos externos nocivos em sinais elétricos, que ocorrem nas terminações nervosas ou nociceptores dos neurónios nociceptivos (Lemke, 2004).

Estão descritas quatro classes de nociceptores ou recetores da dor: mecânicos, térmicos, polimodais e silenciosos (Lemke, 2004). Estes são ainda classificados em recetores de baixo ou alto limiar, conforme o limite mínimo de estímulo necessário para se transmitirem potenciais de ação. Logo, quanto menor o limiar, maior a sua sensibilidade (Muir, 2009).

Os nociceptores silenciosos encontram-se adormecidos, sendo ativados quando ocorre agressão dos tecidos, com libertação de mediadores inflamatórios. Após esta ativação, respondem a estímulos mecânicos e térmicos (Bosmans et al., 2009; Lemke, 2004; Muir, 2009).

Normalmente, quando um estímulo é traduzido nas terminações nervosas é transmitido por diferentes fibras nervosas, através de potenciais de ação, ao corno dorsal da medula.

As fibras mielínicas do tipo A β , que possuem recetores na pele, músculos, tendões e articulações, transmitem normalmente estímulos sensoriais inócuos (vibração, toque e pressão) (Muir, 2009), ao contrário das fibras nervosas A δ e C, que possuem terminações nervosas localizadas na pele, tecido subcutâneo, perióstio, articulações, músculos e vísceras (Muir, 2009). As fibras A δ são pouco mielinizadas, transmitem estímulos térmicos e mecânicos tanto não nocivos como nocivos, de alto e baixo limiar. Estas fibras são responsáveis por transmitir a dor aguda imediata, devido à sua alta velocidade de condução (Bosmans et al., 2009; Muir, 2009). As fibras amielínicas C transmitem os sinais provenientes maioritariamente de nociceptores polimodais de alto limiar e de nociceptores silenciosos. A sua velocidade de condução é mais lenta, transmitindo a dor de forma mais difusa e numa fase posterior à das fibras A δ (Lemke, 2004; Muir, 2009).

A modulação, que ocorre a nível da medula, é o que define se os impulsos nervosos são amplificados ou suprimidos (Muir, 2009).

As fibras nociceptivas e não nociceptivas fazem sinapse com os neurónios de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal (Lemke, 2004). A substância cinzenta da medula é dividida em lâminas, de I a X, consoante a função dos neurónios que as compõem (Muir, 2009). Estes neurónios podem ser classificados em neurónios propioespinhais, interneurónios e neurónios de projeção, conforme o destino do axónio (Lopes, 2003). Os propioespinhais fazem a ligação entre segmentos da medula espinhal e alguns destes transmitem também para o corno dorsal contralateral. Os interneurónios emitem axónios para a vizinhança, podendo ter ação inibitória ou excitatória e desempenham um papel importante na modulação local da transmissão da informação nociceptiva. Os neurónios de projeção são os que transmitem a informação sensitiva e vão desde o corno dorsal da medula para os centros supraespinhais, como o tronco cerebral e o tálamo, através de axónios longos (Lopes, 2003).

Qualquer destes três tipos de neurónios pode ser classificado funcionalmente conforme os estímulos que recebe. Os neurónios nociceptivos específicos estão presentes na lâmina I e recebem estímulos nociceptivos de fibras nociceptivas A δ e C. Os neurónios de largo espectro dinâmico (WDR: *Wide Dynamic Range*) tanto recebem estímulos nociceptivos como não nociceptivos e estão maioritariamente na lâmina V, mas também nas lâminas I e II (Bosmans et al., 2009). Por último, existem os neurónios não nociceptivos, localizados na lâmina I, mas maioritariamente nas lâminas II, III e IV (Lopes, 2003).

Segundo a teoria do *Gate Control*, as fibras A β , responsáveis pela informação sensorial inócua, estimulam interneurónios inibitórios no corno dorsal da medula, que vão inibir os neurónios de projeção, reduzindo assim a transmissão de informação de dor para o cérebro. As fibras C têm o efeito oposto, inibindo estes interneurónios (Klaumann et al., 2008; Melzack, 1993; Muir, 2009).

Existem na medula vários neuromoduladores, que podem inibir ou facilitar a transmissão sináptica excitatória ou inibitória. O GABA, os opióides, a serotonina e a norepinefrina inibem a transmissão excitatória, enquanto que a adenosina trifosfato (ATP), a substância P e os prostanóides a facilitam. A transmissão sináptica inibitória é facilitada pela serotonina, acetilcolina e norepinefrina (Bosmans et al., 2009; Muir, 2009).

Além da modulação localizada na medula, existe ainda a modulação supraespinhal, que consiste em impulsos nervosos (excitatórios ou inibitórios) provenientes de centros superiores, através das vias descendentes, explicadas posteriormente (Muir, 2009).

A substância branca da medula espinhal está organizada em tratos funcionais, que possuem variadas vias nociceptivas, conforme a espécie animal (Bosmans et al., 2009).

Na fase de projeção, a principal via nociceptiva ascendente envolvida é o trato espinotalâmico, que tem dois componentes (um medial e um lateral), importantes para a transmissão da dor profunda e da temperatura. O componente medial projeta-se para o núcleo medial do tálamo e via neurónios de 3ª ordem para o sistema límbico, sendo aqui percebida a componente afetiva-motivacional da dor. O lateral envolvido na componente sensitiva-discriminativa, como a localização e intensidade da dor, projeta-se para o núcleo lateral do tálamo e em seguida para o córtex somatossensorial. No Homem, o trato espinotalâmico cruza a medula espinhal, mas nos animais este trato tem axónios que cruzam e outros que não (Bosmans et al., 2009).

A via espinorreticular, envolvida na transmissão de dor profunda e sensações viscerais, projeta-se para a formação reticular na medula e ponte, seguida do tálamo, terminando no córtex somatossensorial (Bosmans et al., 2009; Lemke, 2004).

A via espinomesencefálica projeta-se para a formação reticular e para a substância cinzenta periaqueductal (PAG), no mesencéfalo. Estes axónios projetam-se também para o sistema límbico e hipotálamo (Bosmans et al., 2009; Lemke, 2004).

O trato espinohipotálamico dirige-se para o hipotálamo, regulando as respostas autonómas neuroendócrinas, como as variações na frequência cardíaca, na pressão arterial e na frequência respiratória presentes quando há dor (Lemke, 2004).

Em carnívoros dá-se também importância ao trato espinocervicotalâmico, pois acredita-se que este é a via primária consciente da dor, responsável por sensações tácteis e de dor superficial. Este projeta-se para núcleos laterais cervicais nos segmentos cervicais C1 e C2 da medula espinhal, posteriormente para o tálamo, e finalmente para o córtex somatossensorial. Alguns colaterais projetam-se também para a formação reticular (Bosmans et al., 2009; Lemke, 2004).

Após transdução, transmissão, modulação na medula espinhal e projeção da informação através dos tratos referidos, a dor será percebida nos centros superiores (Bosmans et al., 2009). A percepção consiste na integração, processamento e reconhecimento da informação

sensorial. Ocorre em diversas áreas específicas do cérebro, que comunicam entre si por uma rede complexa de interneurónios.

O sistema de ativação reticular (RAS), localizado no tronco cerebral, recebe informação sensorial e transmite-a ao tálamo medial e ao sistema límbico.

O tálamo tem um papel fundamental na percepção da dor, pois como referido anteriormente, é responsável por transmitir a informação para o córtex somatossensorial e para diversas áreas do sistema límbico (amígdala, hipotálamo, hipocampo e giro cingulado).

A PAG serve de ponte pois recebe informação descendente do córtex, tálamo, amígdala e hipotálamo e informação ascendente da medula rostral ventromedial, formação reticular e medula espinhal. Como tal, participa na modulação da dor e é um dos principais elementos das vias antinociceptivas, explicadas posteriormente.

O processamento coletivo realizado por todos estes centros vai determinar a ativação das vias eferentes responsáveis por respostas neuroendócrinas, autónomas e motoras (Muir, 2009).

As vias antinociceptivas são as vias de regulação das vias nociceptivas, responsáveis pela modulação supraespinhal da dor. As vias principais têm início na PAG e projetam-se diretamente para o corno dorsal da medula espinhal ou indiretamente através do núcleo *raphe magnus* na medula. A via com origem no núcleo *raphe magnus* é denominada serotonérgica. O *locus coeruleus* na ponte liberta norepinefrina para o corno dorsal da medula, formando a via noradrenérgica. Existe a possibilidade da PAG enviar também estímulos para o *locus coeruleus*. Os axónios de ambas as vias fazem sinapse com interneurónios, localizados no corno dorsal da medula, que libertam opióides endógenos como β -endorfinas, encefalinas e dinorfinas. Estes opióides vão inibir tanto os neurónios de primeira ordem como os neurónios de projeção, inibindo assim as vias nociceptivas (Bosmans, 2009; Lemke, 2004).

A sensibilização periférica é uma consequência direta do trauma dos tecidos e da inflamação (Lemke, 2004). A lesão celular leva à libertação de potássio (K^+), hidrogénio (H^+) e ATP e a destruição da membrana celular ativa o ciclo do ácido araquidónico, com produção de leucotrienos e prostaglandinas (Lemke, 2004). As prostaglandinas sensibilizam os nociceptores e a bradicinina ativa-os diretamente (Bosmans et al., 2009; Lemke, 2004). Quando se tratam de linfócitos, neutrófilos e macrófagos, libertam-se citocinas como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Muir, 2009). A desgranulação de mastócitos aumenta a concentração de serotonina e histamina. A histamina estimula os neurónios sensoriais e a serotonina tem um papel nos processos de inflamação (Bosmans et al., 2009). As fibras simpáticas são ativadas com a libertação de noradrenalina e neuropeptídeos (Muir, 2009). A noradrenalina acelera a sensibilização dos nociceptores (Bosmans et al., 2009). Os neuropeptídeos (substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)), libertados por fibras nervosas aferentes, amplificam a resposta inflamatória (desgranulação de mastócitos, edema e vasodilatação) e são responsáveis pela ativação e sensibilização de

nociceptores e de fibras aferentes adjacentes (Bosmans et al., 2009). Forma-se então um conjunto de mediadores inflamatórios, que diminuem o limiar da dor dos nociceptores, aumentando a sua sensibilidade e ativando nociceptores silenciosos (Bosmans et al., 2009; Muir, 2009).

A sensibilização central é definida pela IASP como uma superior reatividade dos neurónios nociceptivos do Sistema Nervoso Central (SNC) face à estimulação aferente normal (Bosmans et al., 2009), ou seja, permite que estímulos de baixa intensidade e baixo limiar provenientes de fibras sensoriais A β produzam dor (Muir, 2009). Esta sensibilização é uma consequência indireta da lesão tecidual e inflamação. A constante ativação de nociceptores periféricos leva à libertação de glutamato e neuropeptídeos pelas fibras aferentes. A ativação dos recetores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e de neuropeptídeos nos neurónios de projeção da medula induz a ativação de outros tipos de recetores como N-metil D-aspartato (NMDA) e metabotrópicos (Lemke & Creighton, 2010). Estes recetores ativam sistemas de segundos mensageiros que provocam influxo de Ca²⁺, fosforilação de canais iónicos, o que leva ao aumento da excitabilidade dos neurónios de projeção do corno dorsal da medula a estímulos nociceptivos (Lemke, 2004). As células da microglia e os astrócitos são ativados pelo glutamato e neuropeptídeos libertos nas fibras aferentes, e facilitam a sensibilização central. As prostaglandinas facilitam a nível pré-sináptico e pós-sináptico devido à ativação de recetores NMDA e influxo de Ca²⁺.

3. Inervação e afeções dentárias

A fórmula dentária de dentes permanentes de um cão adulto é: seis incisivos superiores, seis incisivos inferiores, dois caninos superiores, dois caninos inferiores, oito pré-molares superiores, oito pré-molares inferiores, quatro molares superiores e seis molares inferiores, num total de quarenta e dois dentes.

O nervo principal e maior da face é o V nervo craniano, o nervo trigêmeo. Este divide-se em três ramos: oftálmico, maxilar e mandibular.

O ramo mandibular sai do crânio pelo forâmen oval, passa medialmente à articulação temporomandibular. É o maior ramo, responsável pela percepção sensorial dos músculos mastigatórios, nariz, palato mole, palato duro, dentes inferiores e gengiva. O nervo mandibular é motor dos músculos de mastigação (masséter, temporal e digástrico). Contém os nervos pterigoides medial e lateral, o nervo bucal, o nervo temporal, o nervo masséter, o nervo auriculotemporal, o nervo milohioide e o nervo alveolar inferior, que passa no canal mandibular no forâmen mandibular para os dentes inferiores. Este origina o nervo mentoniano, os nervos dos lábios inferiores e o nervo lingual (Campoy, Read, & Peralta, 2015; Dyce et al., 2010; Gioso & Carvalho, 2005).

O nervo maxilar inerva sensorialmente os dentes maxilares, palato mole e duro e nariz. Sai do crânio pelo forâmen redondo e passa rostralmente na superfície dorsal do pterigoide medial para a fossa pterigopalatina (Campoy et al., 2015). Nesta, o nervo maxilar divide-se em três ramos: palatino menor para o palato mole, palatino maior que corre no canal palatino e o palatino acessório, que inerva a parte caudal do palato duro. O ramo nasal do nervo maxilar passa na cavidade nasal através do forâmen esfenopalatino na fossa pterigopalatina. O nervo maxilar atravessa o canal infraorbital pelo forâmen maxilar, passando a denominar-se nervo infraorbital e emite ramos, os nervos superiores alveolares, que vão para os dentes e lábios superiores.

O nervo oftálmico divide-se em nervo frontal, lacrimal e nasociliar. É sensitivo da órbita, pele do nariz, mucosa nasal e seio paranasal.

O nervo facial (VII nervo craniano) é motor dos músculos faciais e porção cranial do digástrico, glândulas salivares, glândula sublingual e músculos da cavidade oral não mastigadores (Dyce et al., 2010; Gioso & Carvalho, 2005).

As doenças inflamatórias dentárias, como as gengivites, estomatites e os abscessos dentários, provocam dor. A doença periodontal é a doença da cavidade oral mais comum em cães (Sauer et al., 2018). A prevalência aumenta com a idade e é mais comum em raças pequenas (Kortegaard, Eriksen, & Baelum, 2008). Esta envolve a destruição dos tecidos que suportam o dente: a gengiva, o cemento, o ligamento periodontal e o osso alveolar (Domingues, Schoken-Iturrino, & Dutra, 1999). A gengivite é a fase inicial e reversível, quando a inflamação

se encontra confinada à gengiva. A periodontite, processo irreversível, envolve as outras estruturas de suporte do dente e esta inflamação leva à progressiva destruição do tecido periodontal, com conseqüente recessão da gengiva, formação de bolsas periodontais e dor (Lindhe, Hamp, & Loe, 1975; Niemiec, 2008). O biofilme consiste em bactérias orais numa matriz de glicoproteínas salivares e polissacáridos extracelulares. O cálculo dentário forma-se por calcificação da placa bacteriana pelos minerais da saliva. As bactérias produzem endotoxinas e citotoxinas que causam inflamação dos tecidos gengivais e periodontais. Os seus produtos metabólicos estimulam também a inflamação. Os leucócitos e mediadores inflamatórios migram devido a permeabilidade vascular aumentada, fagocitam as bactérias e estimulam os osteoclastos responsáveis por reabsorção óssea e as metaloproteínases que destroem o ligamento periodontal (Niemiec, 2008; Page, 1991; Reis et al., 2011).

Os sinais de gengivite são: edema, vermelhidão, sangramento da gengiva e halitose, associado frequentemente a cálculo ou placa nesse dente. A periodontite é detetada pela presença de perda de fixação do dente, que pode ser associada a recessão gengival e migração apical, com exposição das raízes ou com uma bolsa periodontal. A perda de osso alveolar provoca o aumento de mobilidade do dente e conseqüente dor e progride até à perda do mesmo (Niemiec, 2008).

Esta doença possui conseqüências locais, como dor, perda de dentes, formação de comunicações oronasais, fratura de mandíbula, problemas oculares, osteomielite e incidência superior de cancro oral e complicações sistémicas como afeções cardíacas (endocardite), renais, hepáticas, articulares e pulmonares (pneumonia) (Harvey, 1998), osteoporose, efeitos adversos na gestação e diabetes mellitus (Niemiec, 2008; Reis et al., 2011).

A prevenção consiste na escovagem dos dentes, para impedir a formação da placa e conseqüente cálculo dentário. O tratamento consiste na destartarização para remoção da placa e do cálculo, gengivectomia, extrações dentárias e polimento. Estão em desenvolvimento técnicas de regeneração periodontal, como a regeneração tecidual guiada, na qual se coloca uma membrana natural ou sintética no defeito periodontal (Adepu, Kbp, Gireesh, & Ramesh, 2018; Reis et al., 2011).

O procedimento cirúrgico de extração dentária é aconselhado em casos de periodontite grave, fraturas dentárias, dentes decíduos permanentes, avulsões ou luxações, escurecimento dentário e cisto dentífero (Lima, 2012).

4. Analgesia Sistémica

A dor cirúrgica deve ser combatida com uma abordagem multimodal, através da administração de analgésicos sistémicos e técnicas de anestesia local. Assim, nos analgésicos sistémicos podemos considerar três grupos de fármacos: os anti-inflamatórios não esteróides, os opióides e outros nos quais se inclui o paracetamol.

4.1 Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), inibidores das ciclooxigenases (COX), como o meloxicam, o robenacoxib e o carprofeno, possuem efeito anti-inflamatório por inibirem a síntese de prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidónico. As prostaglandinas estão envolvidas na inflamação, sensibilização periférica e central. A inibição das COX no corno dorsal produz efeito analgésico central (Lemke & Creighton, 2010).

4.1.1 Robenacoxib

O robenacoxib é um anti-inflamatório não esteróide, inibidor específico das COX-2 (explicado na secção 4.3.1), com ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória e mesmo em doses altas é pouco tóxico para o trato gastrointestinal e rim (King et al., 2010; Schmid et al., 2009). É indicado, nos cães, no tratamento da dor e da inflamação associada a osteoartrite crónica, cirurgia ortopédica ou de tecidos moles (Oyama et al., 2018). Atinge a máxima concentração num período curto de tempo, após administração subcutânea (SC), na dose de 2 mg/kg de peso corporal. O robenacoxib possui um perfil de segurança favorável em cães saudáveis. É caracterizado por uma rápida eliminação do compartimento central em conjunto com uma prolongada persistência em locais de inflamação (Toutain, Heit, King & Helbig, 2017).

4.2 Opióides

Os opióides são os fármacos que interagem com recetores opióides, que são três tipos bem caracterizados: μ , mu, ou μ -opióide péptido (MOP); κ , kappa, ou κ -opióide péptido (KOP); e δ , delta, ou δ -opióide péptido (DOP), existindo ainda um quarto tipo de recetor: recetor nociceptina/orfanina (FQ), (N/OFQ) ou (NOP) (Kukanich & Wiese, 2015). Estes recetores modulam a analgesia tanto a nível espinal como supraespinal (Lemke & Creighton, 2010). Encontram-se no cérebro, medula espinal, zona de gatilho quimiorrecetora, trato gastrointestinal, sinóvia, trato urinário, leucócitos e útero (Kukanich & Wiese, 2015).

Os opióides são classificados conforme a sua interação com os recetores e efeito que provocam (Kukanich & Wiese, 2015). Os agonistas totais produzem efeito dose-dependente até atingirem a máxima estimulação do recetor. Os agonistas parciais também produzem efeito dose-dependente, mas o efeito máximo é menor que o dos agonistas totais. Os antagonistas ligam-se

aos recetores sem produzirem efeito e impedindo a ligação de agonistas (Kukanich & Wiese, 2015). Como exemplos de agonistas totais temos a morfina, o fentanilo e a metadona. A buprenorfina é um agonista parcial μ e como antagonistas existem o butorfanol que é antagonista μ e agonista κ e a naloxona (Kukanich & Wiese, 2015).

Os opióides podem provocar depressão do SNC ou sedação, principalmente em cães (Wagner, 2009). A sedação é mais profunda quando administrados concomitantemente com fenotiazinas e agonistas alfa-adrenérgicos (Kukanich & Wiese, 2015). Esta sedação é vantajosa quando usada como medicação pré-anestésica, mas poderá ser indesejável quando o retorno ao comportamento normal (ingestão de alimento e água) é o objetivo (Wagner, 2009). Em contrapartida, altas doses ou administrações intravenosas rápidas podem provocar excitação. Os gatos e os cavalos são espécies mais propensas à excitação (Kukanich & Wiese, 2015). Os cães de raças nórdicas como os Huskies e Malamutes são mais suscetíveis à disforia (Kukanich & Wiese, 2015; Wagner, 2009). A excitação dura minutos enquanto a disforia pode durar horas (Kukanich & Wiese, 2015). É importante a distinção dos sinais clínicos de disforia (vocalização, hipersensibilidade, ataxia, agitação, não responsivos a interação com pessoas) com sinais de dor, pois a terapêutica da disforia passa por administração de tranquilizantes ou sedativos ou de um opióide antagonista (Becker, Mama, Rao, Palmer, & Egger, 2013; Wagner, 2009).

Um dos efeitos cardiovasculares possíveis é a bradicardia, por estimulação vagal, que pode ser revertida com antimuscarínicos como atropina ou glicopirrolato. A bradicardia é mais comum quando o animal não apresenta dor, na administração de opióides como pré-anestésico (Kukanich & Wiese, 2015; Wagner, 2009). As altas doses de morfina provocam diminuição da pressão arterial, devido à libertação de histamina pelos mastócitos, principalmente quando administrada por via intravenosa (IV) rapidamente. A meperidina também provoca libertação de histamina, com consequente vasodilatação e hipotensão, pelo que não está aconselhada a administração por via IV (Wagner, 2009).

Os opióides causam depressão respiratória principalmente quando administrados em altas doses e quando associados a outros fármacos com o mesmo efeito, como o propofol ou anestésicos voláteis. Outros fatores de risco são a presença de doença respiratória moderada a severa e de pressão intracraniana aumentada. A depressão respiratória é caracterizada pelo aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), e mediada por recetores de opióides μ . Em comparação com a Medicina Humana, a fatalidade por depressão respiratória é menor em animais, quando a monitorização é adequada (Kukanich & Wiese, 2015; Wagner, 2009).

Outros exemplos de efeitos que se destacam no uso de opióides são: alteração da motilidade gastrointestinal (obstipação); interferência com a termorregulação normal e efeitos no sistema imunitário, tanto de estimulação como de supressão (Kukanich & Wiese, 2015).

4.3 Outros Analgésicos

4.3.1 Paracetamol

O paracetamol é um composto analgésico e antipirético, com fraco efeito anti-inflamatório. É derivado da acetanilida e tem como nome químico N-acetil-para-aminofenol (Cuzzolin, Antonucci, & Fanos, 2013; Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014; Kerckhove et al., 2014).

O mecanismo de ação do paracetamol não está bem definido. Existe evidência de vários mecanismos a nível central como: a inibição da síntese de prostaglandinas e efeitos nas vias serotoninérgica, dos opióides, do óxido nítrico e dos canabióides (Sharma & Mehta, 2014).

O paracetamol inibe a síntese de prostaglandinas, através da inibição da enzima COX, também referida como sintetase da prostaglandina H2 (PGHS). A PGHS possui dois locais ativos: cicloxigenase e peroxidase. É responsável ainda pela metabolização do ácido araquidónico em prostanóides (prostaglandinas e tromboxanos), em duas fases. Primeiro o ácido araquidónico é convertido em prostaglandina G2 (PGG₂) pela cicloxigenase e numa segunda fase, a PGG₂ é convertida em prostaglandina H2 (PGH₂) pela peroxidase. Por último, a PGH₂ é convertida em prostanóides por enzimas específicas (Graham, Davies, Day, Mohamudally, & Scott, 2013; Sharma & Mehta, 2014) (Figura 2).

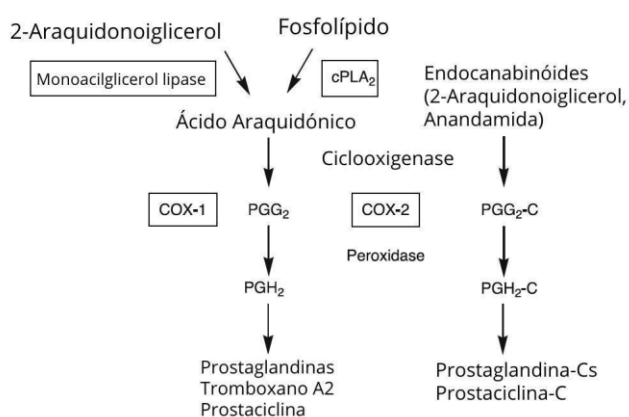


Figura 2. Síntese de prostaglandinas (adaptada de (Graham et al., 2013))

No entanto, o paracetamol deixou de ser classificado como um AINE, porque não reduz a inflamação dos tecidos. Existem duas teorias para tentar explicar este fenómeno. Tendo em conta que os AINEs atuam na COX-1 (enzima constitutiva, responsável pelas respostas fisiológicas) e na COX-2 (indutiva devido a condições inflamatórias), uma teoria seria a possibilidade do efeito do paracetamol ser numa enzima diferente, a COX-3. A outra teoria é que a ação está dependente do nível de ácido araquidónico e peróxidos no meio. Quando os níveis destes são baixos, como no cérebro, o paracetamol é um potente inibidor da COX, mas nos

tecidos periféricos inflamados, onde os níveis de peróxidos são elevados, a síntese de prostaglandinas é fracamente inibida (Sharma & Mehta, 2014). O paracetamol inibe também outras enzimas como a mieloperoxidase (Graham et al., 2013).

Quanto ao efeito analgésico existem vários mecanismos propostos: inibição das prostaglandinas que potenciam a dor e mecanismos de antinocicepção centrais e periféricos simultaneamente. O paracetamol ativa as vias descendentes serotoninérgicas, sendo que a administração de antagonistas do recetor 5-Hidroxitriptamina3 (5-HT3) inibe parcialmente o seu efeito antinociceptivo (Sharma & Mehta, 2014). A administração de opióides antagonistas reverteu o efeito analgésico do paracetamol em estudos experimentais, o que sugere que o seu mecanismo está dependente dos opióides endógenos. O paracetamol possui também atividade sinérgica com a neostigmina, um anticolinérgico, o que indica que os sistemas colinérgicos centrais são importantes para a sua ação. O paracetamol bloqueia a ação nociceptiva do glutamato e da substância P e aparenta ter ação no óxido nítrico (Graham, 2013). Além destes, inibe a recaptação de endocanabinóides na fenda sináptica, através da conjugação do seu metabolito p-aminofenol com o ácido araquidónico (que formam o N-araquidonoilfenolamina (AM404)) (Graham et al., 2013; Sharma & Mehta, 2014). A analgesia induzida pelo paracetamol está também relacionada com um canal de Cálcio, Cav3.2 localizado no cérebro, que modula a dor, através da sua inibição pelo AM404 (Kerckhove et al., 2014). O efeito analgésico é melhor em casos agudos, no pós-operatório por exemplo. No Homem, o seu uso é recomendado na cirurgia oral, episiotomia, dor pós-parto, cefaleias e em casos de dor crónica, como analgésico de primeira ordem em osteoartrite e neoplasias. A administração de paracetamol associada aos AINEs em cães, é utilizada por especialistas no manejo da dor em casos de osteoartrite, na dose de 10 mg/kg, sem efeitos secundários observados (Pettitt & German, 2016). Quando a inflamação é relativamente pequena, como em casos de extrações dentárias, parece ser capaz de suprimir a inflamação (Botting, 2000; Chandrasekharan et al., 2002; Graham, Davies, Day, Mohamudally, & Scott, 2013; Józwiak-Bebenista & Nowak, 2014; Schwab, Schluesener, & Laufer, 2003).

O paracetamol distribui-se pelo organismo sem se ligar aos tecidos. O seu metabolismo ocorre no fígado por conjugação com o ácido glucorónico, ácido sulfúrico e cistina, onde parte é eliminada por via renal. No fígado, pela oxidação pelo citocromo P450, forma-se um metabolito tóxico, N-acetil-p-benzoquinona, é conjugado com glutatona e eliminado na urina como ácido mercaptúrico (Graham et al., 2013). Quanto aos parâmetros de farmacocinética, num estudo em que o paracetamol foi administrado por via IV na dose de 10 mg/kg, as medianas foram: 0.85 L/kg de volume de distribuição no compartimento central; *clearance* de 1.70 L/kg/h; tempo de semi-vida de eliminação de 2.64h; C_{max} de 10.91 microgramas/ml; C_{min} de 0.03 microgramas/ml e área sob a curva de 5.89 microgramas/H/ml em Beagles (Serrano-Rodríguez et al., 2019).

A hepatotoxicidade é rara em doses terapêuticas (10 mg/kg no cão), mas verifica-se em situações de overdose. Ocorre necrose centrilobular por depleção de glutathione e reação do metabolito oxidado de paracetamol com proteínas celulares (Graham et al., 2013; Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014; Sikina, Bach, Lin, Gehring, & KuKanich, 2018).

Ao contrário dos AINEs não possui efeitos adversos gastrointestinais (ulceração), é seguro para os rins, não provoca enfartes do miocárdio e ao contrário da aspirina não possui efeito antiagregante plaquetário. Num estudo realizado em Beagles e Galgos espanhóis não foram observados efeitos adversos após uma administração única intravenosa de paracetamol tanto na dose de 10 mg/kg como 20 mg/kg (Serrano-Rodríguez et al., 2019).

Quanto às interações medicamentosas, a sua combinação com opióides e AINEs possui efeito sinérgico em termos de analgesia. Fármacos que aceleram o esvaziamento gástrico, aumentam a absorção do paracetamol. O probenecid causa redução da *clearance* renal e a salicilamida aumenta o tempo de eliminação. É necessária atenção à co-administração com fármacos indutores das enzimas hepáticas como barbitúricos, carbamazepina e fenitoína (Sharma & Mehta, 2014).

Recentemente, o paracetamol tem demonstrado outros potenciais, como o controlo da glucose sanguínea, neuroproteção e proteção do músculo esquelético, efeitos cardioprotetores e propriedades antioxidantes em Medicina Humana (Blough & Wu, 2011). Em cães, foram reportados efeitos cardioprotetores e anti-arrítmicos (Serrano-Rodríguez et al., 2019).

4.3.2 Outros

Para além do paracetamol existem outros grupos de fármacos que são utilizados sistemicamente com o intuito de reduzir a dor.

Os alfa-2 agonistas como a medetomidina e a dexmedetomidina induzem sedação, relaxamento muscular e analgesia. O mecanismo de ação consiste na ativação de recetores alfa-2 adrenérgicos no *locus coeruleus* da ponte para a sedação e no corno dorsal da medula espinhal para a analgesia. Têm a vantagem de reduzir a quantidade necessária de anestésicos endovenosos e voláteis e potenciar os efeitos analgésicos de outros fármacos. Possuem efeitos adversos como a diminuição da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial (Lemke & Creighton, 2010).

Os antagonistas NMDA, como a quetamina, bloqueiam os recetores NMDA no corno dorsal da medula espinhal e previnem a sensibilização central. Possuem efeitos analgésicos e dissociativos, com baixo relaxamento muscular e reduzem a quantidade de isoflurano (ISO) necessária. Em altas doses, podem provocar disforia e convulsões, mas os efeitos cardiovasculares e respiratórios são limitados (Lemke & Creighton, 2010).

5. Anestesia Loco-regional

A analgesia adequada permite um melhor prognóstico e menor período de recuperação após cirurgia. Atualmente, a analgesia sistémica com fármacos como os opióides e os anti-inflamatórios não esteroides é a mais utilizada (Borer, 2006). No entanto, devido aos efeitos adversos destes, começa-se a utilizar cada vez mais técnicas regionais, associadas à analgesia sistémica (Borer, 2006), permitindo reduzir a dose e frequência da analgesia sistémica (Kerr, 2012). A anestesia loco-regional consiste na inoculação de anestésicos locais próximo de tecido neural sensorial (central ou periférico) de uma região do corpo, para bloquear a transmissão de impulsos nocivos (Campoy et al., 2015; Skarda & Tranquilli, 2007).

Dado que uma das formas mais efetivas de controlo da dor é o bloqueio da transmissão dos estímulos dolorosos das fibras nervosas (Goldberg et al., 2014) e tendo em conta que nas cirurgias existe uma estimulação tão exacerbada (difícil manter controlada a dor só com um opióide), deve ponderar-se o uso de técnicas loco-regionais, numa abordagem multimodal (Corletto, 2007).

Para além do controlo de dor, quando se realiza anestesia loco-regional antes das cirurgias, existem benefícios em termos anestésicos tais como a diminuição da quantidade de anestésico volátil necessário e conseqüentemente uma redução da depressão respiratória e cardiovascular (Borer, 2006; Kerr, 2012). Outra vantagem é a diminuição do tempo que decorre entre a cirurgia e o retorno ao comportamento normal do doente (Campoy et al., 2008). A necessidade de analgésicos sistémicos no período pós-cirúrgico fica reduzida, nomeadamente a necessidade de opióides, e conseqüentemente, consegue-se uma melhor segurança (Kerr, 2012; Skarda & Tranquilli, 2007).

Podem ser considerados vários tipos de anestesia loco-regional: a anestesia tópica, anestesia por infiltração, bloqueio de nervo periférico, anestesia neuraxial (epidural e espinhal), analgesia intra-articular e anestesia regional intravenosa (Campoy et al., 2015; Gaynor & Mama, 2009; Skarda & Tranquilli, 2007).

Os anestésicos locais são relativamente baratos, são eficazes no bloqueio dos impulsos nociceptivos e a duração da analgesia é variável, tendo em conta o anestésico local usado. Possuem ainda aplicabilidade em casos de dor crónica. Além disto, não é necessária licença para o seu uso, as técnicas são relativamente fáceis de realizar e têm poucos efeitos adversos (Goldberg et al., 2014).

A utilização de anestésicos locais na clínica de pequenos animais tem se tornado mais comum. Exemplos de procedimentos em que são aplicáveis incluem as extrações dentárias, a toracotomia, a cirurgia ao cotovelo e do joelho, entre outros (Goldberg et al., 2014).

Em termos de estrutura química, os anestésicos locais podem ser divididos em dois grupos: os aminoésteres (procaína, tetracaína, benzocaína, proparacaína e cloroprocaína) e

aminoamidas (lidocaína, bupivacaína, prilocaína, mepivacaína, ropivacaína e levobupivacaína) (Tabelas 2 e 3) (Garcia, 2015; Mama, 2009)

O mecanismo de ação dos anestésicos locais consiste no bloqueio dos canais de Na⁺, impedindo assim o transporte deste íon e inibindo o potencial de ação. Conseqüentemente, os sinais nociceptivos transmitidos pelas fibras Aδ e C não atingem o SNC, nem são percebidos como dor no cérebro. Como atuam nas fibras primárias aferentes, estes fármacos são considerados agentes analgésicos primários (Junqueira & Carneiro, 2013; Lamont, 2008).

Os efeitos adversos destes agentes ocorrem quando se dá uma dose superior ao adequado, quando são injetados por via intravenosa acidentalmente ou quando ocorre ingestão do agente para uso tópico (Skarda & Tranquilli, 2007). Assim, a dose deve ser bem calculada, pois as doses terapêuticas são próximas das doses tóxicas e fazer aspiração antes de injetar o anestésico local. Pode ocorrer toxicidade a nível do SNC, com depressão e sedação ou convulsões, dependendo da dose. A toxicidade cardiovascular ocorre a uma dose superior à do SNC e caracteriza-se pela ação direta no miocárdio e indireta nos nervos simpáticos com diminuição do *output* cardíaco e da pressão arterial. Outro efeito adverso descrito é metahemoglobinemia, que resulta em cianose, devido à incapacidade de transporte de oxigênio pelos eritrócitos, pela oxidação do ferro (Fe²⁺) (Borer, 2006). Estão descritas também toxicidade nos nervos e no músculo esquelético, mas estas são raras quando os anestésicos locais são usados corretamente. (Skarda & Tranquilli, 2007). São ainda possíveis reações alérgicas, sendo a mais grave a reação anafilática (Skarda & Tranquilli, 2007).

Comparativamente com técnicas neuraxiais, os bloqueios em nervos periféricos têm menor morbidade, menos efeitos tóxicos cardiovasculares e menor incidência de complicações pós-cirúrgicas (Campoy et al., 2008).

Tabela 2. Características dos aminoésteres

Anestésico Local	Procaína	Tetracaína	Benzocaína	Proparacaína	Cloroprocaína
Início de ação		Lento	Rápido		Rápido
Duração de ação	30-60 min.	120-180 min.	Curta	30-60 min.	30-60 min.
Potência		8x Procaína		= Tetracaína	
Aplicações	Infiltrações Bloqueios de nervos	Anestesia tópica e espinhal	Anestesia tópica	Anestesia tópica (oftálmica)	Infiltração local Anestesia epidural e intratecal
Contra-indicações	Reação alérgica	Toxicidade sistêmica	Metahemoglobinemia		

(Borer, 2006; Garcia, 2015; Dawson, 2000; Mama, 2009)

Tabela 3. Características das aminoamidas

Anestésico Local	Lidocaína	Bupivacaína	Prilocaína	Mepivacaína	Ropivacaína	Levobupivacaína
Início de ação	10-15 min.	Lento 20-30 min.	Rápido	10-15 min.	5-15 min.	Lento
Duração de ação	60 min.	3-10 horas	60 min.	90-180 min.	180-300 min.	Longo
Potência	2x Procaína	4x Lidocaína	= Lidocaína	= Lidocaína	50% menos que a bupivacaína	
Aplicações	Infiltração Bloqueio de nervos periféricos Bloqueios epidurais e intratecais Anestesia intravenosa regional Anestesia tópica	Bloqueios de nervos periféricos Anestesia epidural e intratecal	Intravenosa	Infiltração Bloqueio de nervos periféricos Anestesia intravenosa regional		Bloqueios de nervos periféricos Anestesia epidural e intratecal
Contra-indicações		Elevado potencial cardiotoxico	Metahemoglobinemia	É dificilmente metabolizada pelo feto	Menos cardiotoxica que a bupivacaína	Menos cardiotoxica que a bupivacaína
	Antiarrítmico IV Reduzir anestésicos injetáveis e inalatórios Propriedades analgésicas, anti-inflamatórias Aumento da motilidade intestinal no cavalo	Permite um bloqueio sensorial com bloqueio motor limitado			Estruturalmente ligada à mepivacaína e à bupivacaína	S-isómero da bupivacaína

(Borer, 2006; Garcia, 2015; Dawson, 2000; Mama, 2009)

III. Ensaio clínico para avaliação do benefício da administração peri-operatória de paracetamol em cães submetidos a extração dentária

1. Materiais e Métodos

1.1 Desenho de estudo

Estudo clínico prospectivo, aleatório e cego.

1.2 Objetivo

Avaliar o benefício analgésico da administração peri-operatória de paracetamol em cães submetidos a extração dentária, através da monitorização anestésica e da avaliação do nível de dor no período pós-operatório.

1.3 Amostra

1.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os cães submetidos a tratamento periodontal, no qual foram realizadas pelo menos duas extrações dentárias e não mais de dez. No total foram realizados dez procedimentos, em quatro fêmeas e seis machos canídeos, com idades compreendidas entre os 3 anos e os 14 anos, com pesos entre 4,8 quilogramas (kg) e 23,3 kg e classificados em nível I ou II da escala da *American Society of Anesthesiologists* (Sociedade Americana de Anestesiologistas) (ASA).

1.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os animais com contra-indicação para a utilização de paracetamol (aumento das enzimas hepáticas) e casos em que o número de extrações foi superior a dez.

1.4 Avaliação pré-operatória

Em todos os animais foram realizadas análises pré-cirúrgicas (hemograma e bioquímicas: ureia, creatinina e alanina aminotransferase e fosfatase alcalina) e medição da frequência cardíaca (FC) (batimentos por minuto (bpm)), frequência respiratória (FR) (respirações por minuto (rpm)) e da pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD) e pressão arterial média (PAM) (milímetros de Mercúrio (mmHg)) com o animal em repouso (Petmap Graphic II no membro anterior esquerdo).

1.5 Procedimentos terapêuticos

A pré-medicação anestésica consistiu na administração de acepromazina na dose de 0,02 mg/kg, via intramuscular (IM), em ambos os grupos. Seguiu-se a indução com a associação de propofol na dose de 1-4 mg/kg, pela via IV e diazepam na dose de 0,2 mg/kg, via IV. Posteriormente à indução, procedeu-se à intubação endotraqueal e os animais foram mantidos com isoflurano e oxigénio.

Foi administrado a todos os animais dos dois grupos o anti-inflamatório não esteróide robenacoxib por via SC na dose 2 mg/kg. O antibiótico cefazolina por via IV, na dose 22 mg/kg foi administrado em animais com estado avançado da doença periodontal e conseqüente risco de entrada de bactérias em circulação sanguínea e possíveis complicações a nível sistémico.

Nos dois grupos foi realizado bloqueio loco-regional de mandíbula e maxila com lidocaína, feito sempre pelo mesmo técnico.

Durante a cirurgia, os animais receberam fluidoterapia com NaCl 0,9% a uma taxa de 3 mililitros/quilograma/hora (ml/kg/h), e ajustada consoante os valores de pressão arterial.

Os animais alocados no Grupo Controlo não foi administrado paracetamol e aos colocados no Grupo do Paracetamol foi administrado paracetamol, por via IV, na dose de 10 mg/kg, antes da cirurgia.

Os procedimentos de extração dentária foram realizados integrados no tratamento periodontal que incluiu a avaliação radiográfica de todos os dentes tendo sido realizados por três técnicos do serviço do Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária.

Foi prescrito paracetamol na medicação da alta, na dose 10 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, durante 3-4 dias.

1.6 Randomização

O método utilizado consistiu num método de randomização simples, metodologia disponível no *website* random.org. O grupo em que o animal seria colocado dependia do número que saía aleatoriamente. Caso saísse o número 0 o animal não recebia paracetamol, logo era colocado no Grupo Controlo. Se saísse o número 1, recebia paracetamol, indo para o Grupo do Paracetamol. Assim, cada animal teve uma probabilidade de 50% de receber o fármaco.

1.7 Variáveis em avaliação

Numa ficha anestésica, preenchida durante o período intra e pós-operatório imediato, foram registadas a cada 5 minutos, as seguintes variáveis: FC, FR, fração inspirada de dióxido de carbono (F_iCO_2), concentração de dióxido de carbono no fim da expiração ($EtCO_2$), o nível de ISO, saturação de oxigénio arterial (SpO_2), temperatura corporal (T^a), PS, PD, PAM, a taxa de fluidoterapia, a duração da cirurgia e o número de dentes extraídos.

Após extubação foi realizado um exame de estado geral, tendo sido determinado o nível de dor com a escala de dor de Melbourne (0-27 pontos) (Figura 3) nos tempos 0 horas (h), 2h e 4h após a recuperação anestésica. Esta escala avalia parâmetros fisiológicos, resposta à palpação, atividade, estado mental, postura e vocalização do animal. O resgate analgésico é realizado quando se obtém uma pontuação de dor superior a 14.

Procedeu-se ainda a chamada telefónica aos tutores dos animais para avaliação da dor 24h após a alta, numa escala de dor numérica de 0 a 10. O resgate analgésico é realizado quando se obtém uma pontuação de dor superior a 5. (Haefeli & Elfering, 2006).

Categoria	Descrição	Pontuação
1. Dados fisiológicos		
a.	Dentro do intervalo de referência	0
b.	Pupilas dilatadas	2
c. Escolher um		
	Percentagem de aumento da frequência cardíaca	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d. Escolher um		
	Percentagem de aumento da frequência respiratória	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e.	Temperatura rectal aumentada	1
f.	Salivação	2
2. Resposta à palpação (escolher um)		
	Sem alteração	0
	Guarda/reage quando tocado	2
	Guarda/reage antes do toque	3
3. Atividade (escolher um)		
	Em repouso: a dormir	0
	Em repouso: semiconsciente	0
	Em repouso: acordado	1
	A comer	0
	Inquieto (andar continuamente, levantar e baixar)	2
	Rebolar, destruir	3
4. Estado mental (escolher um)		
	Submissivo	0
	Demasiado amigável	1
	Desconfiado	2
	Agressivo	3
5. Postura		
a.	Guardar ou proteger área afectada (inclui posição fetal)	2

b. Escolher um	Decúbito lateral	0
	Decúbito esternal	1
	Sentado ou em pé, cabeça levantada	1
	Em pé, cabeça para baixo	2
	Em movimento	1
	Postura anormal (postura de reza ou encurvado)	2
6. Vocalização	Sem vocalizar	0
	Vocalizar quando tocado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização contínua	3

Figura 3. Escala de dor de Melbourne

1.8 Análise estatística

Para a estatística foram utilizados o teste de Mann-Whitney U, o teste de Wilcoxon Signed Ranks, o teste de Qui-quadrado e Modelos Mistos com recurso ao programa de estatística R. Os testes de Mann-Whitney U e Wilcoxon são utilizados para duas amostras independentes e emparelhadas respetivamente, para testar as distribuições populacionais. O teste de Qui-quadrado serve para verificar se uma variável qualitativa nominal, como o género, segue uma determinada distribuição. Os modelos mistos são utilizados em dados de medidas repetidas. Valores de $p < 0.05$ serão considerados estatisticamente significativos.

1.9 Aprovação Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem-Estar Animal (CEBEA) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (Referência nº 003/2019), que se encontra no Anexo 3.

Todos os clientes autorizaram a participação dos animais no estudo, bem como a recolha e utilização de dados.

2. Resultados

2.1 Caracterização da amostra

A caracterização da amostra em termos de distribuições de idade, peso e género, bem como os parâmetros fisiológicos recolhidos (FC, FR, PS, PD e PAM) para cada animal do estudo encontram-se compilados na Tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros dos animais em repouso

Animal	Género (M/F)	Peso (kg)	Idade (anos)	FC (bpm)	FR (rpm)	PS (mmHg)	PD (mmHg)	PAM (mmHg)
C1	M	23.8	14	120	16	183	104	130
C2	F	5.7	9	92	20	182	89	120
C3	F	6.3	3	132	40	181	92	122
C4	F	6.9	8	160	24	188	96	127
C5	M	4.8	9	104	16	188	110	136
Média	40% M/ 60% F	9.5	8.6	121.6	23.2	184.4	98.2	127.0
P1	M	15.2	11	100	20	138	76	97
P2	F	5.9	9	146	28	176	93	121
P3	M	5.7	10	100	20	216	118	151
P4	M	6.6	8	100	24	180	83	115
P5	M	5.6	10	92	40	154	108	123
Média	80%M / 20% F	7.8	9.6	107.6	26.4	172.8	95.6	121.4

C- Controlo; P- paracetamol; M/F- macho/ fêmea; kg- quilogramas; FC- frequência cardíaca; bpm- batimentos por minuto; FR- frequência respiratória; rpm- respirações por minuto; PS- pressão sistólica; mmHg- milímetros de mercúrio; PD- pressão diastólica; PAM- pressão arterial média

A Tabela 5 resume as medianas [mínimos;máximos] para a idade, peso, FC, FR, PS, PD e PAM e os números absolutos para o género dos animais, bem como a probabilidade de significância (valor-p) entre os grupos.

Tabela 5. Distribuição dos dados dos animais do ensaio

Variável	Grupo Controle (n=5)	Grupo Paracetamol (n=5)	Valor-p
Idade (anos)	9 [3;14]	10 [8;11]	0.456
Peso (kg)	6.3 [4.8;23.8]	5.9 [5.6;15.2]	0.917
Gênero (M/F)	2/3	4/1	0.197
FC (bpm)	120 [92;160]	100 [92;146]	0.340
FR (rpm)	20 [16;40]	24 [20;40]	0.393
PS (mmHg)	183 [181;188]	176 [138;216]	0.142
PD (mmHg)	96 [89;110]	93 [76;118]	0.841
PAM (mmHg)	127 [120;136]	121 [97;151]	0.421

Medianas [mínimos;máximos] para a idade, peso, FC, FR, PS, PD e PAM e números absolutos para o gênero dos animais. Probabilidade de significância (valor-p) entre os grupos. n- número de elementos da amostra; kg- quilogramas; M/F- macho/ fêmea; FC- frequência cardíaca; bpm- batimentos por minuto; FR- frequência respiratória; rpm- respirações por minuto; PS- pressão sistólica; mmHg- milímetros de mercúrio; PD- pressão diastólica; PAM- pressão arterial média.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto às variáveis idade, peso, gênero, FC, FR, PS, PD e PAM (teste de Mann-Whitney U) (Tabela 5).

2.2 Parâmetros Anestésicos

Na tabela 6 apresentam-se os valores máximos (M) e mínimos (m) obtidos para a FC, FR, FiCO₂, EtCO₂, ISO, SpO₂, T^a, PS, PD e PAM, bem como o tempo de cirurgia e o número de dentes extraídos.

Os valores a negrito são superiores ou inferiores aos valores de referência.

A FiCO₂ e EtCO₂ esteve elevada nos animais nº C1, C4 e P1 (Tabela 6).

O animal C2 teve PS de 125 mmHg durante uma extração dentária (Tabela 6).

O animal C3 apresentou uma FC elevada de 139, FR de 27, PS de 127 e PAM de 96, durante a extração do dente 203 (Tabela 6).

O C4 teve uma FC elevada de 150 e FR de 20, na extração do 102. A PS de 151, PD de 85 e PAM de 107 foi no final da cirurgia (Tabela 6).

O C5 apresentou FC de 170 no início da cirurgia, e 160 até meio da cirurgia, o que pode significar que o bloqueio não ficou bem feito. As pressões estiveram baixas (Tabela 6).

O P4 teve FC de 100 e FR de 50 durante a extração dentária. A PS de 154, PD de 102 e PAM de 119, antes da mudança de decúbito (Tabela 6).

O P5 teve valores de FR de 34, FC de 124, PS de 130 e PAM de 95, compatíveis com dor durante uma das extrações dentárias (Tabela 6).

Tabela 6. Dados da monitorização anestésica

Animal	C1	C2	C3	C4	C5	P1	P2	P3	P4	P5
FC m	97	92	90	111	124	80	98	65	94	102
FC M	131	114	140	150	170	100	115	100	107	124
FR m	5	7	8	9	6	7	5	7	6	6
FR M	13	12	27	20	14	15	16	50	24	34
FiCO ₂ m	11	0	3	8	0	8	3	1	4	1
FiCO ₂ M	23	2	4	15	3	18	4	8	6	9
EtCO ₂ m	45	34	32	30	30	30	38	20	32	22
EtCO ₂ M	61	42	45	39	40	48	46	37	42	38
ISO m	1,5	1	1,3	1	0,8	1	1	0,5	1	1
ISO M	3	1,6	2	3	2	2	2	2,5	2	2
SpO ₂ m	94	91	94	91	91	98	92	96	97	91
SpO ₂ M	100	100	99	98	99	100	99	98	99	98
T ^a m	33,6	37,9	36,2	35	34,5	34	35,9	33,9	35,9	37,7
T ^a M	35,6	38,1	37,1	36,9	36	36,1	37	36,6	37,5	38,1
PS m	81	70	71	79	51	80	90	114	70	81
PS M	108	125	127	151	74	111	123	154	106	130
PD m	43	32	27	32	20	71	51	53	36	44
PD M	68	76	65	85	39	91	79	102	57	80
PAM m	56	47	46	48	34	54	65	75	43	69
PAM M	80	92	96	107	50	83	94	111	71	95
Tempo (min.)	55	135	140	60	105	105	50	80	80	55
Nº dentes extraídos	2	2	9	2	5	6	3	3	3	10

FC m- frequência cardíaca mínima; FC M- frequência cardíaca máxima; FR m- frequência respiratória mínima; FR M- frequência respiratória máxima; FiCO₂ m- fração inspirada de dióxido de carbono mínima; FiCO₂ M- fração inspirada de dióxido de carbono máxima; EtCO₂ m- dióxido de carbono no fim da expiração mínimo; EtCO₂ M- dióxido de carbono no fim da expiração máximo; ISO m- nível de isoflurano mínimo; ISO M- nível de isoflurano máximo; SpO₂ m- saturação de oxigênio mínima; SpO₂ M- saturação de oxigênio máxima; T^a m- temperatura corporal mínima; T^a M- temperatura corporal máxima; PS m- pressão sistólica mínima; PS M- pressão sistólica máxima; PD m- pressão diastólica mínima; PD M- pressão diastólica máxima; PAM m- pressão arterial média mínima; PAM M- pressão arterial média máxima; N^o dentes extraídos- número de dentes extraídos.

A Tabela 7 resume as variáveis medianas [mínimos;máximos] para as diferentes variáveis monitorizadas durante a cirurgia para os dois grupos, assim como a probabilidade de significância (valor-p) calculado através do teste de Mann-Whitney U para comparação entre os grupos.

Tabela 7. Distribuição dos parâmetros da monitorização anestésica

Variável	Grupo Controlo	Grupo Paracetamol	Valor-p
FC m	97 [90;124]	94 [65;102]	0.421
FC M	140 [114;170]	107 [100;124]	0.036
FR m	7 [5;9]	6 [5;7]	0.452
FR M	14 [12;27]	24 [15;50]	0.151
FiCO ₂ m	3 [0;11]	3 [1;8]	1
FiCO ₂ M	4 [2;23]	8 [4;18]	0.600
EtCO ₂ m	32 [30;45]	30 [20;38]	0.340
EtCO ₂ M	42 [39;61]	42 [37;48]	0.753
ISO m	1 [0.8;1.5]	1 [0.5;1.0]	0.346
ISO M	2 [1.6;3.0]	2 [2.0;2.5]	0.813
SpO ₂ m	91 [91;94]	96 [91;98]	0.160
SpO ₂ M	99 [98;100]	99 [98;100]	0.507
T ^a m	35.0 [33.6;37.9]	35.9 [33.9;37.7]	1
T ^a M	36.9 [35.6;38.1]	37.0 [36.1;38.1]	0.600
PS m	71 [51;81]	81 [70;114]	0.141
PS M	125 [74;151]	123 [106;154]	0.841
PD m	32 [20;43]	51 [36;71]	0.021
PD M	68 [39;85]	80 [57;102]	0.222
PAM m	47 [34;56]	65 [43;75]	0.151

PAM M	92 [50;107]	94 [71;111]	0.841
Tempo (min.)	105 [55;140]	80 [50;105]	0.292
Nº dentes extraídos	2 [2;9]	3 [3;10]	0.284

Medianas [mínimos; máximos] e probabilidade de significância entre os grupos. FC m- frequência cardíaca mínima; FC M- frequência cardíaca máxima; FR m- frequência respiratória mínima; FR M- frequência respiratória máxima; FiCO₂ m- fração inspirada de dióxido de carbono mínima; FiCO₂ M- fração inspirada de dióxido de carbono máxima; EtCO₂ m- dióxido de carbono no fim da expiração mínima; EtCO₂ M- dióxido de carbono no fim da expiração máxima; ISO m- nível de isoflurano mínimo; ISO M- nível de isoflurano máximo; SpO₂ m- saturação de oxigênio mínima; SpO₂ M- saturação de oxigênio máxima; T^a m- temperatura corporal mínima; T^a M- temperatura corporal máxima; PS m- pressão sistólica mínima; PS M- pressão sistólica máxima; PD m- pressão diastólica mínima; PD M- pressão diastólica máxima; PAM m- pressão arterial média mínima; PAM M- pressão arterial média máxima; Nº dentes extraídos- número de dentes extraídos.

Apenas se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos para as variáveis FC M (p=0.036) e PD m (p=0.021) (teste de Mann-Whitney U) (Tabela 7).

2.3 Monitorização de níveis de dor

A Tabela 8 resume os valores obtidos para os níveis de dor utilizando a escala de Melbourne às 0h, 2h e 4h após o procedimento cirúrgico e uma escala de dor numérica entre 0 e 10 às 24h. São também apresentadas as médias e os desvios padrão (DP) para os grupos.

Tabela 8. Níveis de dor às 0, 2, 4 e 24h

Animal	0 h (0-27)	2 h (0-27)	4 h (0-27)	24h (0-10)
C1	1	4	6	0
C2	3	3	4	1
C3	4	4	4	1.5
C4	4	4	4	0
C5	0	4	1	0.5
Média ± DP	2.4 ± 1.82	3.8 ± 0.45	3.8 ± 1.79	0.6 ± 0.65
P1	3	2	1	4
P2	4	4	2	0.5
P3	5	4	2	0
P4	3	2	3	0

P5	6	6	4	4
Média ± DP	4.2 ± 1.30	3.6 ± 1.67	2.4 ± 1.14	1.7 ± 2.11

Valores das Escalas de dor às 0h, 2h, 4h e 24h e médias ± desvio padrão dos grupos. C- Controlo; P- Paracetamol; DP- desvio padrão; h- horas

A Tabela 9 resume os valores das medianas [mínimos;máximos] das pontuações obtidas na escala de dor de Melbourne às 0h, 2h e 4h e numa escala de dor numérica entre 0 e 10 às 24h, bem como as probabilidades de significância (valor-p) entre os grupos obtidas com o teste de Mann-Whitney U.

Tabela 9. Distribuição dos níveis de dor às 0h, 2h, 4h e 24h

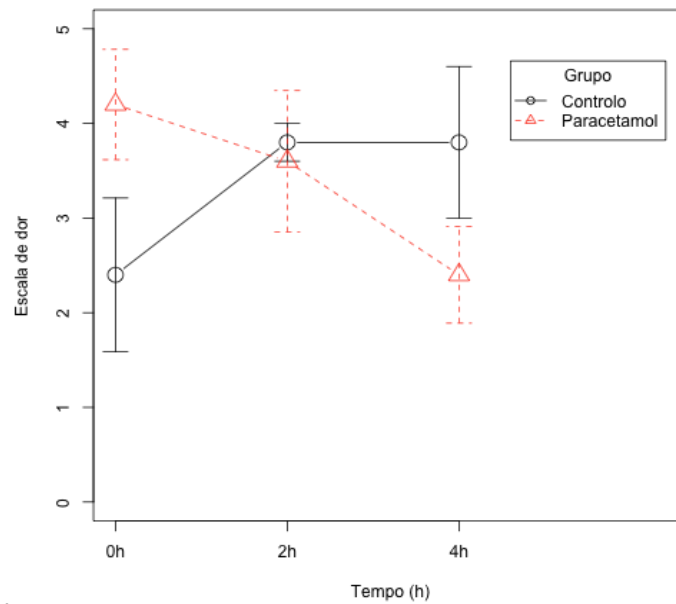
Escala de dor	Grupo Controlo (n=5)	Grupo Paracetamol (n=5)	Valor-p
0h	3 [0;4]	4 [3;6]	0.199
2h	4 [3;4]	4 [2;6]	0.813
4h	4 [1;6]	2 [1;4]	0.193
24h	0.5 [0;1.5]	0.5 [0;4.0]	0.745

Medianas [mínimos;máximos] para os níveis de dor às 0h, 2h, 4h e 24h e probabilidade de significância (valor-p) entre os grupos. n- número de elementos da amostra.

Assim, quanto à avaliação de dor, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de dor obtidos pela escala de Melbourne entre as 0 e 2 horas ($p=0.783$), ou entre as 2 horas e as 4 horas ($p=0.254$) pós-cirúrgicas nos dois grupos (teste de Wilcoxon Signed Ranks).

Quanto à diferença dos níveis de dor entre os grupos, às 0 horas não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0.199$), nem às 2 horas ($p=0.813$), 4 horas ($p=0.193$) e 24 horas ($p=0.745$) (teste de Mann-Whitney U) (Tabela 9).

A Figura 4 apresenta a evolução temporal da média do nível de dor nos dois grupos, entre as 0 e as 4 horas, utilizando a escala de dor de Melbourne. A escala de dor utilizada no período de 24h foi diferente (escala de dor numérica), por isso não é incluída na Figura 4.



d

Figura 4. Evolução temporal das médias das escalas de dor dos dois grupos

Às 0h, o nível médio de dor é superior no grupo do Paracetamol, mas à medida que o tempo passa, o nível médio de dor vai diminuindo neste grupo. No grupo de Controlo o nível médio de dor inicialmente é menor do que o nível no grupo do Paracetamol, mas vai aumentando com o tempo (Figura 4).

Na Figura 5 é possível observar o resultado da ANOVA realizada no programa R (modelos mistos).

```
> anova(fit)
Type III Analysis of Variance Table with Satterthwaite's method
      Sum Sq Mean Sq NumDF DenDF F value Pr(>F)
Grupo    0.0109  0.0109     1     8  0.0088 0.92752
Tempo    1.8667  0.9333     2    16  0.7568 0.48526
Grupo:Tempo 13.0667  6.5333     2    16  5.2973 0.01716 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Figura 5. Efeito de interação entre Grupo e Tempo (Output do programa R)

Através da ANOVA obteve-se um valor-p de aproximadamente 0.017 para Grupo:Tempo (modelos mistos) (Figura 5), o que significa que existe interação entre as duas variáveis. Como se pode observar no gráfico da Figura 4, às 0h, o grupo de Controlo possui um nível médio de dor menor que o grupo do Paracetamol, mas às 4h é o grupo do Paracetamol que tem um nível de dor inferior.

Às 24h, os níveis de dor foram medidos numa escala de dor numérica de 0 a 10 (Haefeli & Elfering, 2006). A Figura 6 ilustra a distribuição do nível de dor nos dois grupos às 24 horas, utilizando a escala referida.

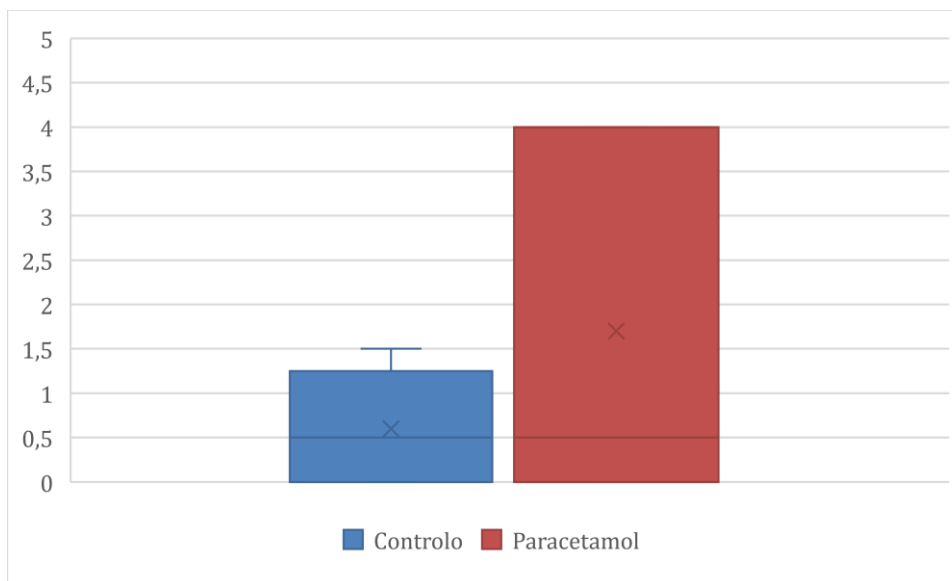


Figura 6. Gráfico da distribuição de níveis de dor às 24h

A Tabela 10 representa em detalhe os resultados obtidos na Figura 6, para cada uma das variáveis estatísticas.

Tabela 10. Distribuição dos níveis de dor às 24h

	Grupo Controlo	Grupo Paracetamol
Mínimo	0	0
Quartil 1	0	0
Mediana	0,5	0,5
Quartil 3	1,25	4
Máximo	1,5	4
Média	0,6	1,7

3. Discussão

Neste estudo, pretendia-se avaliar a eficácia do paracetamol enquanto analgésico em cães submetidos a cirurgia de extração dentária. Esta analgesia é utilizada em Medicina Humana no controlo de dor de origem dentária, mas não existem estudos em cães acerca da administração de paracetamol para o controlo de dor nas extrações dentárias (Amorim et al., 2012; Björnsson, Haanæs, & Skoglund, 2003; Deshpande, Bhargava, & Gupta, 2014; Shah & Piyush, 2015). Para tal, compararam-se dois grupos: um controlo e um ao qual foi administrado paracetamol antes da cirurgia e na medicação da alta. Foi administrado robenacoxib a ambos os grupos e foi realizado bloqueio anestésico mandibular e maxilar com lidocaína.

Os dois grupos não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre si para os parâmetros fisiológicos e parâmetros como peso, idade e género, confirmando a uniformidade dos grupos.

Neste estudo verificaram-se algumas alterações nos parâmetros monitorizados durante a cirurgia (Tabela 6) que resultaram de outros fenómenos que não aqueles relacionados com o efeito analgésico do paracetamol. Os aumentos de FiCO_2 e EtCO_2 em dois animais do grupo controlo e um do grupo do paracetamol foram causados pelo efeito de reinalação da dose anestésica. Noutros casos (três controlos e dois do paracetamol) verificaram-se aumentos pontuais da FC, FR, PS, PAM e PD devido ao estímulo cirúrgico propriamente dito. Quanto à análise estatística, de um grupo para o outro apenas se verificou diferença estatisticamente significativa na FC M e PD m (Tabela 7). Os animais pertencentes ao grupo do paracetamol obtiveram uma FC M significativamente mais baixa, o que pode ser indicativo de uma maior profundidade anestésica ou um melhor controlo analgésico. O mesmo grupo obteve uma PD m superior, o que pode ser resultante de uma menor profundidade anestésica ou estar associado a dor.

O controlo de dor foi alcançado em ambos os grupos, dado que o nível máximo de dor atingido foi semelhante nos dois grupos e que nenhum dos animais necessitou de resgate analgésico. Este resgate é recomendado quando se obtém pontuação superior a 14 na escala de dor de Melbourne e superior a 5 na escala de 0 a 10. Na primeira escala o parâmetro da dilatação das pupilas foi observado em todos os animais, o que contabiliza 2 pontos. A midríase pode ser causada por dor, no entanto nestes casos pode ser explicada pela escuridão da jaula de recuperação dos animais. Os resultados obtidos na segunda escala são mais subjetivos do que aqueles que foram obtidos na escala de Melbourne, por terem sido recolhidos exclusivamente através da opinião dos tutores dos animais.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a utilização do robenacoxib de forma isolada (grupo controlo) comparativamente com a associação do paracetamol, não sendo por isso possível comprovar o seu benefício. A ausência de diferenças pode ter sido consequência do reduzido tamanho da amostra, logo podemos estar perante um

erro de tipo 2. Por outro lado, face às diferenças significativas da FC M entre os grupos durante o período anestésico é possível que o paracetamol possa contribuir para um maior controlo do plano anestésico, contribuindo enquanto adjuvante analgésico nos casos em que o bloqueio anestésico não seja suficiente.

Como referido anteriormente, existem estudos que comprovam a eficácia analgésica do paracetamol em casos de extração dentária em humanos, mas não em cães (Amorim et al., 2012; Björnsson, Haanæs, & Skoglund, 2003; Deshpande, Bhargava, & Gupta, 2014; Shah & Piyush, 2015). Embora este seja um estudo preliminar, no que é conhecimento dos autores, trata-se do primeiro a tentar avaliar a ação analgésica do paracetamol no cão em cirurgia de extração dentária. Este é um analgésico que funciona por diversos mecanismos ainda desconhecidos, mas que parece complementar o mecanismo de ação de outros analgésicos usados no contexto das extrações dentárias, nomeadamente os AINES, representado aqui pelo robenacoxib, bem como o anestésico local. Enquanto que o robenacoxib terá um efeito mais preditivo no controlo da dor local pelo seu efeito inibidor da síntese de prostaglandinas e consequente inflamação de um tecido que já se encontra inflamado, o mesmo pode não acontecer com os anestésicos locais. O anestésico local utilizado neste estudo foi a lidocaína que é uma aminoamida e consequentemente uma base fraca, que sofre interação com o pH dos tecidos. Tecidos inflamados, tal como na doença periodontal, possuem frequentemente um pH mais ácido, o que consequentemente diminui a eficácia dos anestésicos locais. Assim, a adição do paracetamol poderá ser um complemento analgésico, reforçando eventuais perdas de eficácia da lidocaína.

Faz sentido, por isso, que neste estudo tenha sido observado um efeito de interação Grupo:Tempo. Inicialmente o nível de dor foi inferior no Grupo Controlo, verificando-se um aumento do nível médio de dor de 2.4 às 0 horas para 3.8 às 4 horas. No grupo do paracetamol observou-se um decréscimo da dor média, de 4.2 às 0 horas para 2.4 às 4 horas. O paracetamol, por via IV, possui um início de ação rápido em humanos (Moller et al., 2005), contudo, não existem estudos que comprovem a mesma rapidez de ação em cães (Plumb, 2011). Caso o início de ação rápido se verifique em cães, os valores de dor altos às 0h no Grupo Paracetamol não podem ser explicados pela ineficácia analgésica do mesmo. Logo, no grupo do paracetamol esta dor pode ser explicada pelo estímulo cirúrgico. Esta observação poderia ter sido comprovada com a monitorização da dor antes da cirurgia, permitindo avaliar a magnitude do estímulo cirúrgico em cada animal. Uniformizar os casos por número de extrações dentárias e por dente poderia também permitir observar mais diferenças entre os casos e os controlos. Para além dos fatores aqui referidos existem outros a considerar, nomeadamente a variação individual de resposta à dor, a técnica de bloqueio anestésico, a técnica do cirurgião e a duração da cirurgia. Dado que o nível de dor neste grupo diminuiu ao longo do tempo, outra possibilidade é a ineficácia analgésica do paracetamol às 0h, devido à possibilidade de um início de ação prolongado.

Neste estudo não foram identificados quaisquer efeitos adversos no grupo do paracetamol. Este fármaco é considerado seguro, mesmo em associação com um AINE, neste caso o robenacoxib. O robenacoxib também possui efeito analgésico, influenciando também o controlo da dor em ambos os grupos. Embora tivesse sido ideal a comparação entre os grupos AINE vs paracetamol vs grupo controlo, tal não foi possível por motivos éticos, uma vez que por princípio se estaria a privar o grupo de estudo de um analgésico de comprovada eficácia. Por outro lado, seria também interessante avaliar o benefício do paracetamol comparativamente com um grupo com opióide (metadona, butorfanol), com ou sem bloqueio local. Seguramente serão necessários mais estudos com um maior número de animais e com diferentes associações analgésicas para avaliar e comprovar o benefício do paracetamol no controlo analgésico em animais submetidos a extrações dentárias.

4. Conclusão

Concluindo, o paracetamol mostrou-se eficaz e seguro no controlo de dor, mas não mostrou vantagens em relação à utilização apenas do robenacoxib. No futuro, poder-se-ia fazer um estudo com uma amostra maior e em que não se administrasse robenacoxib, para avaliar a eficácia do paracetamol sozinho ou optar por comparar com um opióide. No entanto, o decréscimo da dor no grupo do paracetamol sugere que este fármaco poderá ser útil como adjuvante analgésico em cães submetidos a extrações dentárias.

IV. Referências Bibliográficas

- Adepu, R., Kbp, R., Gireesh, V., & Ramesh, N. (2018). A clinical study on the incidence of periodontal diseases in dogs and their surgical management. *The Pharma Innovation*, 7(4), 290–292.
- Amorim, K. D. S., Ayres, L., Cunha, R., Souza, L., Paixao, M., & Groppo, F. (2012). Efeito comparativo entre clonixinato de lisina e paracetamol no controle da dor pós-exodontia *, 13(4), 356–359.
- Balakrishnan, A., Benasutti, E. (2012). Pain Assessment in Dogs & Cats. *Today's Veterinary Practice*. Vol. 2 Nº 2 68-74 ref. 24.
- Becker, W. M., Mama, K. R., Rao, S., Palmer, R. H., & Egger, E. L. (2013). Prevalence of Dysphoria after Fentanyl in Dogs Undergoing Stifle Surgery. *World Policy Journal*, 19(4), 13–22. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2012.01080.x>
- Björnsson, G. A., Haanæs, H. R., & Skoglund, L. A. (2003). A randomized , double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg : effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery, 405–412.
- Blough, E. R., & Wu, M. (2011). Acetaminophen: beyond pain and fever-relieving, 2(November), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00072>
- Borer, K. (2006). Local analgesic techniques in small animals. *In Practice*, 28(4), 200–207. <https://doi.org/10.1136/inpract.28.4.200>
- Bosmans, T., Doom, M., Gasthuys, F., Simoens, P., Van Ham, L., & Polis, I. (2009). Perioperative pain: Physiology and pathophysiology. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 78(5), 302–313.
- Botting, R. M. (2000). Mechanism of Action of Acetaminophen : Is There a Cyclooxygenase 3?, 202–210.
- Campoy, L., Martin-Flores, M., Looney, A. L., Erb, H. N., Ludders, J. W., Stewart, J. E., ... Asakawa, M. (2008). Distribution of a lidocaine-methylene blue solution staining in brachial plexus, lumbar plexus and sciatic nerve blocks in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(4), 348–354. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00390.x>
- Campoy, L., Read, M., & Peralta, S. (2015). Canine and Feline Local Anesthetic and Analgesic Techniques. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones* (5ª, pp. 827–856).
- Chandrasekharan, N. V, Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., & Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression.
- Corletto, F. (2007). Multimodal and balanced analgesia. *Veterinary Research Communications*, 31(SUPPL. 1), 59–63. <https://doi.org/10.1007/s11259-007-0085-5>
- Cuzzolin, L., Antonucci, R., & Fanos, V. (2013). Paracetamol (acetaminophen) efficacy and safety in the newborn. *Current Drug Metabolism*, 14(2), 178–185. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22935063>
- Deshpande, A., Bhargava, D., & Gupta, M. (2014). Analgesic efficacy of acetaminophen for

controlling postextraction dental pain, 4(2). <https://doi.org/10.4103/2231-0746.147117>

Domingues, L. M., Schoken-Iturrino, R. P., & Dutra, L. S. (1999). Microbiota saprófita associada à doença periodontal em cães.

Dunckley, P., Wise, R. G., Aziz, Q., Painter, D., Brooks, J., Tracey, I., & Chang, L. (2005). Cortical processing of visceral and somatic stimulation: Differentiating pain intensity from unpleasantness. *Neuroscience*, 133(2), 533–542. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.02.041>

Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy. Evolution (4ª)*.

Garcia, E. R. (2015). Local Anesthetics. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones (5ª*, pp. 332–354).

Gaynor, J. S., & Mama, K. R. (2009). Local and Regional Anesthetic Techniques for Alleviation of Perioperative Pain. In *Handbook of Veterinary Pain Management (2ª*, pp. 277–300).

Gioso, M. A., & Carvalho, V. G. G. (2005). Oral Anatomy of the Dog and Cat in Veterinary Dentistry Practice, 35, 763–780. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.10.003>

Goldberg, M. E., Shaffran, N., Spelts, K., Liss, D., Mc Nerney, T., Farry, T., ... Dupre, J. L. (2014). Locoregional Analgesic Blocking Techniques. In M. E. Goldberg (Ed.), *Pain Management for Veterinary Technicians and Nurses*. Retrieved from file:///Media/2011/Unknown/2011_Screen_shot_2011-05-07_at_16.32.25.png

Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., & Scott, K. F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions , mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings, 201–232. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0172-x>

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Tratado de Fisiologia Médica. Animal Genetics (11ª*, Vol. 39). Elsevier.

Harvey, C. E. (1998). Periodontal Disease in Dogs - Etiopathogenesis , Prevalence , and Significance. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 28(5), 1111–1128. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(98\)50105-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(98)50105-2)

Józwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). PARACETAMOL: MECHANISM OF ACTION, APPLICATIONS AND SAFETY CONCERN, 71(1), 11–23.

Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2013). *Histologia Básica Texto e Atlas (12ª)*. Guanabara Koogan. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Kerckhove, N., Mallet, C., François, A., Boudes, M., Chemin, J., Voets, T., ... Eschalier, A. (2014). Cav3.2 calcium channels: The key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. *Pain*, 155(4), 764–772. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.01.015>

Kerr, C. L. (2012). Balanced Anesthesia in Small Animal Patients: Incorporating Local and Regional Anesthesia, 533–534.

King, J. N., Rudaz, C., Borer, L., Jung, M., Seewald, W., & Lees, P. (2010). In vitro and ex

- vivo inhibition of canine cyclooxygenase isoforms by robenacoxib : A comparative study. *Research in Veterinary Science*, 88(3), 497–506. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.11.002>
- Klaumann, P. R., Wouk, A. F. P. F., & Sillas, T. (2008). Patofisiologia da Dor. *Archives of Veterinary Science*, 13, 1–12. <https://doi.org/dx.doi.org/10.5380/avs.v13i1.11532>.
- Klein, B. G. (2013). *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology. Animal Genetics* (5^a, Vol. 39). Elsevier.
- Kortegaard, H. E., Eriksen, T., & Baelum, V. (2008). Periodontal disease in research beagle dogs – an epidemiological study, 49(December). <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00609.x>
- Kukanich, B., & Wiese, A. J. (2015). Opioids. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones* (5^a, pp. 207–226).
- Kumar, K. & Elavarasi, P. (2016). Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights*, 3, 87-90. doi: 10.15713/ins.jcri.112
- Lamont, L. A. (2008). Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 38(6), 1173–1186. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.005>
- Lamont, L. A., Tranquilli, W. J., & Grimm, K. A. (2000). Physiology of Pain. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 29(4), 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.08.001>
- Lemke, K. A. (2004). Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Canadian Veterinary Journal*, 45(5), 405–413. <https://doi.org/10.1002/jps.24399>
- Lemke, K. A., & Creighton, C. M. (2010). Analgesia for anesthetized patients. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(2), 70–82. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.12.003>
- Lemke, K. A., & Dawson, S. D. (2000). Local and regional anesthesia. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 30(4), 839–857. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70010-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70010-X)
- Lewis, T. (1938). Suggestions relating to the study of somatic pain. *British Medical Journal*, 1(4023), 497–498. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4023.321>
- Lima, T. (2012). *Técnicas de flaps para exodontia de canino superior em cães* (Vol. 5).
- Lindhe, J., Hamp, S.-E., & Loe, H. (1975). Plaque induced periodontal disease in beagle dogs, 243–255.
- Lopes, J. M. (2003). Fisiopatologia da Dor. *Biblioteca Da Dor*, 106(2), 863–873. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33900>
- Mama, K. R. (2009). Local Anesthetics. In *Handbook of Veterinary Pain Management* (2^a, pp. 231–248).
- Melzack, R. (1993). Pain: past, present and future. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 47(4), 615–629. <https://doi.org/10.1037/h0078871>

Moller, P. L., Sindet-Pedersen, S., Petersen, C. T., Juhl, G. I., Dillenschneider, A., & Skoglund, L. A. (2005). Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *British Journal of Anesthesia*, *94*(5), 642–648. <https://doi.org/10.1093/bja/aei109>

Muir, W. W. (2009). Physiology and Pathophysiology of Pain. In *Handbook of Veterinary Pain Management* (2^a). Mosby Elsevier.

Niemiec, B. A. (2008). Periodontal Disease, 72–80. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2008.02.003>

Oyama, N., Sano, T., Yamamori, M., Tamura, J., Umar, M. A., Endo, Y., ... Yamashita, K. (2018). Influence of sevoflurane anesthesia with mechanical ventilation and fluid-therapy on distribution of subcutaneously administered robenacoxib in dogs, 1450–1455. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0356>

Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease.

Pettitt, R. A., & German, A. J. (2016). Investigation and management of canine osteoarthritis. *In Practice*, *38*(November), 1–8. <https://doi.org/10.1136/inp.h5763>

Plumb, D. C. (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (7th ed.). Wisconsin: PharmaVet Inc.

Reis, E., Borges, A., & Junqueira Del Carlo, R. (2011). Regeneração periodontal em cães Emily Correna Carlo Reis I * Andréa Pacheco Batista Borges I importância na medicina veterinária devido a suas graves.

Robertson, S. A. (2001). Analgesia and analgesic techniques. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*, *4*(1), 1–18. [https://doi.org/10.1016/S1094-9194\(17\)30047-6](https://doi.org/10.1016/S1094-9194(17)30047-6)

Rocha, A. P. C., Kraychete, D. C., Lemonica, L., Carvalho, L. R. de, Barros, G. A. M. de, Garcia, J. B. dos S., & Sakata, R. K. (2007). Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, *57*(1), 94–105. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942007000100011>

Sauer, L., Oliveira, N., Andrade, L., Silva, E., Lavor, M., Wenceslau, A., & Carlos, R. (2018). Occurrence of Dental Disorders in Dogs, (September), 1–6.

Schmid, V. B., Spreng, D. E., Seewald, W., Jung, M., Lees, P., & King, J. N. (2009). Analgesic and anti-inflammatory actions of robenacoxib in acute joint inflammation in dog, 118–131. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01117.x>.Analgesic

Schroeder, K. (2013). History of Regional Anesthesia. In *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia* (pp. 3–9). <https://doi.org/10.1002/9781118783382.ch1>

Schwab, J. M., Schluesener, H. J., & Laufer, S. (2003). COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol ?, 981–982.

Serrano-Rodríguez, J. M., Mengual, C., Quirós-Carmona, S., Fernández, J., Domínguez, J. M., Serrano-Caballero, J. M., ... Granados, M. del M. (2019). Comparative pharmacokinetics

and a clinical laboratory evaluation of intravenous acetaminophen in Beagle and Galgo Español dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(2), 226–235. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.09.042>

Shah, J., & Piyush, L. (2015). Diclofenac + Paracetamol versus Paracetamol ; A Study in Post-Operative Dental Pain Following Tooth Extraction, 6(2).

Sharma, C. V., & Mehta, V. (2014). Paracetamol: Mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 14(4), 153–158. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt049>

Sikina, E. R., Bach, J. F., Lin, Z., Gehring, R., & KuKanich, B. (2018). Bioavailability of suppository acetaminophen in healthy and hospitalized ill dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(5), 652–658. <https://doi.org/10.1111/jvp.12664>

Skarda, R. T., & Tranquilli, W. J. (2007). Local and Regional Anesthetic and Analgesic Techniques: Dogs. In K. A. Grimm, W. J. Tranquilli, & J. C. Thurmon (Eds.), *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4^a, pp. 1689–1699). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Toutain, C., Heit, M., King S., Helbig, R. 2017. Safety evaluation of the interchangeable use of robenacoxib (Onsior™) tablets and solution for injection in dogs. *BMC Veterinary Research*

Wagner, A. E. (2009). Opioids. In *Handbook of Veterinary Pain Management* (2^a, pp. 163–182).

V. Anexos

Anexo 1. Documento da aprovação do projeto de investigação pela Comissão de Ética e Bem-Estar Animal (CEBEA) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (Referência nº 003/2019)



FACULDADE DE
MEDICINA VETERINÁRIA
*Comissão de Ética e Bem-Estar
Animal (CEBEA)*



Exma. Senhora
Professora Doutora Lisa Mestrinho
Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa, 3 de maio de 2019

Assunto: Avaliação do projeto de investigação – N/Refª 009/2019

Vimos pela presente informar V.Exa. que a CEBEA, após ter avaliado as actividades que envolvem manipulação de animais, no âmbito do projeto de investigação "Ensaio clínico randomizado comparativo para avaliação do benefício da administração perioperatória de paracetamol em cães submetidos a extração dentária" considerou que estão salvaguardados os princípios éticos e de bem-estar animal exigidos pela legislação vigente e pelo código de boas práticas, pelo que aprovou a execução do protocolo experimental nas instalações e serviços da FMV, conforme requerido por V.Exa.

Com os melhores cumprimentos,

Luis Telo da Gama
Presidente da Comissão de Ética e Bem-Estar Animal