

FACULDADE DE JAGUARIÚNA
INSTITUTO BRASILEIRO DE PÓS-GRADUAÇÃO E EDUCAÇÃO
CONTINUADA

JANAINA BIOTTO CAMARGO

**ANÁLISE DA EFICÁCIA DA ANALGESIA PREEMPTIVA:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

SÃO PAULO
2008

JANAINA BIOTTO CAMARGO

**ANÁLISE DA EFICÁCIA DA ANALGESIA PREEMPTIVA:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada para obtenção do título de Especialista Lato Sensu em Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Jaguariúna em convênio com o Instituto Brasileiro de Pós Graduação e Educação Continuada, sob orientação do Msc. Paulo Vinícius Mortensen Steagall.

**SÃO PAULO
2008**

ANÁLISE DA EFICÁCIA DA ANALGESIA PREEMPTIVA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

JANAINA BIOTTO CAMARGO

Monografia apresentada para obtenção do título de Especialista Lato Sensu em Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Jaguariúna em convênio com o Instituto Brasileiro de Pós Graduação e Educação Continuada, sob orientação do Msc. Paulo Vinícius Mortensen Steagall, São Paulo, 2008.

BANCA EXAMINADORA

Eduardo Raposo Monteiro
Doutor / UNIGRANRIO

Francisco Teixeira Neto
Doutor / Unesp Botucatu

Rodrigo Luis Marucio
Msc / INBRAPEC-SP

CONCEITO FINAL: _____

DATA: ___/___/_____

RESUMO

CAMARGO, J. B. **Análise da eficácia da analgesia preemptiva: revisão bibliográfica.** Monografia apresentada para obtenção do título de Especialista Latu Sensu em Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Jaguariúna em convênio com o Instituto Brasileiro de Pós Graduação e Educação Continuada, sob orientação do Msc. Paulo Vinícius Mortensen Steagall, São Paulo, 2008.

Na última década, o manejo da dor tornou-se uma crescente preocupação na prática de pequenos animais tornando o manejo efetivo da dor perioperatória é uma das metas mais importantes para o médico veterinário. As descobertas das alterações associadas ao fenômeno da sensibilização periférica e central levaram a tentativas de prevenir que essas alterações ocorressem, pois a dor pós-operatória imediata é um fator predisponente da dor crônica. A analgesia preemptiva é uma das estratégias analgésicas utilizadas para o controle da dor pós-operatória, evitando a instalação da sensibilização e conseqüentemente dor crônica. A analgesia preemptiva é conceituada, atualmente como o tratamento antinociceptivo que previne o estabelecimento do processamento central alterado de impulsos aferentes de injúrias, estabelecendo um nível efetivo de analgesia, promovendo a inibição dos mediadores inflamatórios e bloqueio dos impulsos nociceptivos. Trabalhos experimentais sobre sensibilização periférica, sensibilização central e analgesia preemptiva criaram grandes expectativas para aplicação clínica destes conceitos no controle da dor pós-operatória, todavia, esses experimentos apresentaram resultados diferentes entre eles. Estudos experimentais não foram conclusivos em relação à eficácia da analgesia preemptiva, enquanto estudos clínicos, em sua maioria, indicam que não há diferença entre a administração dos analgésicos antes ou logo depois da injúria. Contudo, todos eles mostram que o manejo da dor no período peri-operatório possui grande efetividade para prevenir a sensibilização periférica e central, e conseqüentemente a dor crônica, devendo ser sempre realizado antes, durante e depois de qualquer estímulo doloroso.

Palavras-chave: analgesia, preemptiva, sensibilização, dor

ABSTRACT

CAMARGO, J. B. **Preemptive analgesia efficacy analyse: bibliographic revision.** Monograph presented for attainment of the heading of specialist Lato Sensu in Veterinary Anesthesiology of the University of Jaguariúna in accord with the Brazilian Institute of Pos Graduation and Continuous Education, under orientation of the Msc. Paulo Vinícius Mortensen Steagall, São Paulo, 2008.

In the last decade, the pain management has become a growing concern in the practice of small animals and the effective perioperative pain management is one of the most important goals to the veterinarian. The discoveries associated with the phenomenon of central and peripheral sensitization led to attempts to prevent these changes that took place since the immediate post-operative pain is a predisposing factor for chronic pain. The preemptive analgesia is analgesic strategies for the control of postoperative pain, preventing the installation of sensitization and consequently chronic pain. The preemptive analgesia is defined, currently, as the antinociceptive treatment that prevents the establishment of the altered central processing of pulses related to injuries, establishing an effective level of analgesia, promoting the inhibition of inflammatory mediators and blocking the nociceptive impulses. Experimental work on peripheral and central sensitization showed that preemptive analgesia created high expectations for clinical application of these concepts in control of postoperative pain, however, these experiments showed different results between them. Experimental studies were not conclusive regarding the effectiveness of preemptive analgesia, while clinical studies, most of them, indicate that there is no difference between the administration of analgesics before or soon after injury. However, they all show that the pain management in the peri-operative period has great effectiveness to prevent the central and peripheral sensitization, and consequently the chronic pain and should always be conducted before, during and after any painful stimulus.

Key-words: analgesia, preemptive, sensitization, pain.

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 DOR.....	3
2.2 CLASSIFICAÇÃO DA DOR.....	4
2.3 INFLAMAÇÃO.....	5
2.4 TRATAMENTO DA DOR.....	6
2.5 AINE NO TRATAMENTO DA DOR.....	8
2.6 ANALGESIA PREEMPTIVA.....	10
2.7 A ANALGESIA PREEMPTIVA É RELAMENTE EFICAZ?.....	13
3 CONCLUSÃO.....	18

1 INTRODUÇÃO

Na última década, o manejo da dor tornou-se uma crescente preocupação na prática de pequenos animais. Estudos que resultaram numa melhor compreensão da fisiologia da dor, o advento de novas técnicas analgésicas e anestésicas, assim como o surgimento de novos fármacos, proporcionaram um avanço no diagnóstico e tratamento da dor em Medicina Veterinária, especialmente em pequenos animais (MILLIS, 2006). Visto que é cada vez maior a necessidade de realizar procedimentos cirúrgicos em animais de companhia, seja para esterilização ou outros procedimentos relacionados com sua saúde e bem estar, as estratégias de analgesia tornam-se importantes.

A compreensão básica da fisiopatologia da dor é necessária para que seja instituído um tratamento eficaz e seguro (LEMKE, 2004). A analgesia preemptiva é uma das estratégias analgésicas utilizadas principalmente para o controle da dor pós-operatória (CONCEIÇÃO, 1997).

Analgesia preemptiva é conceituada, atualmente como a prevenção da nocicepção que evita o processamento central alterado de impulsos aferentes de injúrias, estabelecendo um nível efetivo de analgesia, promovendo a inibição dos mediadores inflamatórios e bloqueio dos impulsos nociceptivos (KELLY et al., 2001). Segundo Mastrocinque e Fantoni (2004), trata-se do tratamento precoce da dor, ou seja, antes mesmo que ocorra a lesão tecidual, e tem sido amplamente estudada e utilizada em medicina humana com o objetivo de reduzir a dor pós-operatória, que produz efeitos sistêmicos indesejados e retarda a recuperação do paciente.

Quando os mecanismos nociceptivos não são inibidos, pode ocorrer a sensibilização periférica e em seguida a sensibilização central. A sensibilização periférica ocorre após a lesão tissular que por conseqüência inicia um processo inflamatório e ativação dos nociceptores. Quando os nociceptores são ativados, ocorre diminuição do limiar de resposta a estímulos supralimiais fazendo com que estímulos de baixa intensidade sejam percebidos como dolorosos. Um maior número de estímulos passa a produzir resposta nociceptiva, e este aumento de atividade no SNC propicia o desenvolvimento de sensibilização central, que é produzida por uma alteração na excitabilidade de neurônios da medula espinhal resultando em hiperalgisia e alodinia (HUDSPIT et al., 2006).

Trabalhos experimentais sobre sensibilização periférica, sensibilização central e analgesia preemptiva criaram grandes expectativas para aplicação clínica destes conceitos no controle da dor pós-operatória (GOZZANI, 2005). Todavia, esses experimentos apresentaram resultados diferentes. Quando as intervenções analgésicas realizadas antes do estímulo nociceptivo são mais efetivas que os regimes convencionais de tratamento de dor pós-operatória aguda permanece controverso. Muitas revisões abordam essa questão e chegam a diferentes conclusões. Algumas revisões concluem que a analgesia preemptiva é efetiva; outras concluem que é efetiva somente com determinados fármacos; algumas análises atribuem o efeito benéfico a qualquer fármaco e outras não foram capazes de comprovar a sua eficácia (CLIFF et al., 2005).

Assim, alguns estudos experimentais foram capazes de sugerir a maior eficácia da administração de fármacos analgésicos no período pré-operatório, comparada à administração do mesmo fármaco no período pós-operatório, entretanto, não foram conclusivos. Estudos clínicos, em sua maioria, indicam que não há diferença entre a administração dos analgésicos antes ou logo depois da injúria (TAYLOR e BRENNAM, 2000), contudo, todos eles mostram que o manejo da dor no período peri-operatório possui grande efetividade para prevenir a sensibilização periférica e central, e conseqüentemente a dor crônica, devendo ser sempre realizado antes, durante e depois de qualquer estímulo doloroso (KISSIN, 2000).

2 REVISÃO

O tratamento da dor não está envolvido somente com a questão do bem-estar animal, visto que os animais de estimação exercem enorme influência sobre seus proprietários. Levando-se em consideração que os animais de estimação possuem muitas funções na sociedade que se modificam à medida que mudam as necessidades de uma civilização, a saúde e bem-estar desses animais tornam-se extremamente importantes (BEAVER, 2005).

O tratamento da dor em cães apresenta variações individuais e cabe ao médico veterinário determinar a terapia mais adequada para cada caso. Nos casos de dor aguda, normalmente são administrados fármacos antiinflamatórios, opióides e seus derivados, agonistas de receptores adrenérgicos do tipo alfa-2, agentes anestésicos dissociativos entre outros. Além do uso de fármacos, o manejo do ambiente também é uma variável importante, portanto, um ambiente tranquilo e um local de descanso confortável podem ser diferenciais fundamentais (IVAPM, 2007).

2.1. DOR

A dor foi conceituada em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais. É um fator biológico ativo que pode levar à todas as conseqüências do estresse, como imunossupressão, retardo na cicatrização de feridas, aceleração de processos patológicos, etc (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002). Animais com dor apresentam hipertensão, aumento do débito cardíaco e conseqüentemente do trabalho do miocárdio e consumo de oxigênio, aumento do catabolismo protéico, além de apresentam-se ansiosos e estressados (MILLIS, 2006)

A dor é originada da transformação dos estímulos ambientais químicos, físicos ou mecânicos, por meio da ativação de mediadores químicos, em potenciais de ação que são transferidos ao sistema nervoso central por fibras nervosas periféricas. Essas fibras podem ser mielinizadas, chamadas de A-delta, e amielínicas, também denominadas tipo C. Os receptores nociceptivos estão presentes na pele, vísceras, vasos sanguíneos e fibras do músculo esquelético e sua atividade é modulada por substâncias químicas algogênicas liberadas em processos inflamatórios, traumáticos

e/ou isquêmicos. Esses mediadores químicos terão influência em eventos vasculares e celulares (TASAKA et al., 1997). Tecidos somáticos possuem mais receptores nociceptivos e campos de percepção menores enquanto tecidos viscerais possuem menos nociceptores e campos perceptivos maiores. Essas diferenças anatômicas podem influenciar algumas diferenças qualitativas entre a dor somática (localizada) e visceral (difusa) (LEMKE, 2004).

A partir do momento em que os receptores nociceptivos são ativados, os impulsos elétricos são transmitidos pelos nervos aferentes até o trato espinhal onde ocorre a modulação do estímulo, projetando o sinal até o córtex somatosensorial, local de percepção da dor (MILLIS, 2006) e vias aferentes do sistema límbico relacionadas aos componentes emocionais da dor (TASAKA et al., 1997). De uma maneira simplificada, o receptor do neurônio aferente faz a transdução do estímulo nociceptivo de natureza física ou química, transformando-o em impulso elétrico, e em seguida faz a transmissão desse impulso conduzindo o sinal para os neurônios do corno dorsal da medula espinhal, onde será realizada a modulação do estímulo. Por fim, os neurônios supraespinhais integram o sinal dos neurônios espinhais e o projetam no sub-córtex e córtex, onde ocorre a percepção da dor (LEMKE, 2004).

No homem e nos animais primatas o principal caminho nociceptivo ascendente é o neoespinotalâmico. Em animais não primatas a transmissão da informação nociceptiva é mais difusa, ascendendo bilateralmente. Isto sugere que os animais tenham menor capacidade de discriminar a informação nociceptiva quando comparado a uma pessoa, desta forma, apresentando habilidade menos refinada para localizar e determinar o tipo de estímulo nocivo. Por outro lado, nos animais, a ascensão da informação nociceptiva a partir dos tratos mediais é tão desenvolvida quanto nos humanos, sugerindo que eles têm acesso aos aspectos afetivos e motivacionais (sensação desagradável) e respostas neuroendócrinas e autonômicas da dor (THURMON et al., 1996).

2.2. CLASSIFICAÇÃO DA DOR

A dor pode ser classificada em inflamatória, na qual estão envolvidas lesões teciduais traumáticas e inflamação, e neuropática, na qual estão associadas lesões em nervos. Ambos tipos de dor podem resultar de traumas cirúrgicos, entretanto, a dor

inflamatória é sem dúvida a forma mais comum e sua fisiologia melhor entendida. A dor perioperatória é provavelmente melhor classificada como fisiológica e patológica. A dor fisiológica é definida como tipo de dor experienciada numa condição normal, não patológica, com objetivo de proteção. Esse tipo de dor necessita de um estímulo nociceptivo de alto limiar, é discreta, bem localizada, transitória e tem função protetora. A dor patológica, por outro lado, é definida como tipo de dor vivenciada pelos animais que segue após trauma severo (trauma cirúrgico). Em contrapartida, esse tipo de dor necessita de um estímulo não nociceptivo, ou seja, apresenta limiar reduzido, é difusa e prolongada e não tem função protetora. O fenômeno é chamado de alodinia (LEMKE, 2004).

A dor aguda é aquela resultante de lesão traumática, cirúrgica ou infecciosa, mesmo que de início abrupto, tendo curta duração. Tem caráter fisiológico, função de defesa e geralmente responde à medicação analgésica. Enquanto a dor aguda é um sinal de alguma doença, a dor crônica é a doença propriamente dita, persistindo após a lesão e após longos períodos (3 a 6 meses de dor contínua). A dor crônica parece tornar-se independente do estímulo que a gerou. Esse tipo de dor responde melhor a tranqüilizantes e psicotrópicos do que a analgésicos (FANTONI e MASTROCINQUE, 2005).

Qualquer estímulo de natureza química, física ou mecânica é capaz de induzir um processo inflamatório e conseqüentemente dor, por meio de ativação de uma série de mediadores inflamatórios que terão influência em eventos vasculares e celulares. Os processos inflamatórios podem ser de caráter agudo ou crônico. Os agudos são assim classificados por possuírem curta duração, além de apresentarem os sinais cardeais clássicos da inflamação: dor, rubor, calor, tumor e perda da função. Os processos inflamatórios de caráter crônicos não possuem período determinado nem padrão estereotipado e variam de acordo com mediadores celulares e humorais (TASAKA et al., 1997).

2.3 INFLAMAÇÃO

Os mediadores envolvidos são aminas vasoativas, fator de ativação plaquetária, eicosanóides, citocinas, radicais livres superóxido, óxido nítrico, neuropeptídeos, sistema de coagulação, sistema complemento e de cininas. Uma injúria qualquer pode

ser capaz de liberar frações de fosfolípidos, denominados ácido aracdônico, por meio da ação da enzima fosfolipase A2. Os mediadores químicos fundamentais para o desencadeamento do processo inflamatório são as enzimas ciclooxigenases e lipooxigenases, que quebram o ácido aracdônico em prostaglandinas e tromboxanas, e leucotrienos respectivamente (TASAKA, 1997). Existe a hipótese de que a COX oxigena o ácido aracdônico através de um mecanismo de radical livre. O termo COX deve-se ao seu mecanismo de ação que produz compostos peróxidos bicíclicos a partir da oxigenação de ácidos graxos polinsaturados (MARNETT et al., 1999). A COX catalisa a conversão do ácido aracdônico em prostaglandinas (DUBOIS et al., 1998). Existem duas formas homólogas da COX, referidas como COX-1 e COX-2. Em quase todos tecidos normais foi detectada a presença estrutural da COX-1 e níveis baixos a indetectáveis de COX-2, a qual pode ser expressa em maiores quantidades mediante a presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais, sugerindo sua relevância no câncer e em processos inflamatórios. Desta forma, à COX-1 foi dado o nome de constitutiva e à COX-2 indutiva (KUMMER e COELHO, 2002).

2.4. TRATAMENTO DA DOR

A dor pode provocar inúmeras alterações deletérias para o organismo. A redução da ingestão de água e alimentos, culminando em perda de peso, catabolismo protéico e desidratação; aumento dos níveis de aldosterona, levando a desequilíbrios hidro-eletrolíticos; aumento do cortisol endógeno, produzindo hiperglicemia; das catecolaminas, provocando alterações cardíacas como arritmias e aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Pode acarretar alterações respiratórias como aumento das concentrações de dióxido de carbono no ar expirado, atelectasias, hipoventilação e hipóxia (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

O tratamento da dor pode variar de acordo com sua etiologia e podem ser utilizados desde anestésicos locais que previnem os estímulos nociceptivos (analgesia preemptiva), AINES que reduzem a produção de prostaglandinas e opióides que agem na pré e pós-sinapse reduzindo a liberação de neurotransmissores, agindo como antagonistas de NMDA na medula espinhal e prevenindo a excitação induzida pelo glutamato (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

Os AINEs clássicos não são seletivos para as isoformas de COX e conseqüentemente provocam efeitos indesejáveis como irritação gástrica, hepática e danos renais, e aumento do tempo de sangramento como efeitos primários conseqüência da inibição da formação das prostaglandinas fisiológicas. Os AINES mais novos possuem seletividade para a COX-2, o que propicia melhora dos índices terapêuticos (POLLMEIER et al., 2006). A isoenzima COX-1 está associada às funções fisiológicas gástricas, renais e plaquetárias, e a COX-2 induzida por injúrias teciduais, ou seja, estímulos inflamatórios. A COX-1 é enzimaticamente ativa em vários órgãos, incluindo estômago, rins, intestinos e plaquetas, promovendo a proteção da mucosa gástrica, manutenção do fluxo sanguíneo renal e homeostase vascular (VANE e BOTTING, 1998). Entretanto, foi elucidado que a COX-2 pode ter um papel significativo na síntese de prostanóides importantes para regulação da perfusão renal, manutenção de sal e água e liberação de renina, sugerindo que a COX-2 pode ser expressa de forma constitutiva por determinadas células renais, tornando-se importante na homeostase renal, fazendo com que os AINE de maneira geral permaneçam com seu potencial de causar efeitos colaterais (GAMBARO e PERAZELLA, 2003; WHELTON et al., 2000). Foi proposta a existência de uma terceira isoforma desta família enzimática, denominada COX-3, a qual, ao contrário da COX-1 e COX-2, não produziria prostanóides pró-inflamatórios, mas sim substâncias antiinflamatórias (KUMMER & COELHO, 2002).

Outra classe de fármacos utilizada amplamente com objetivo de produzir analgesia é a dos opióides. São fármacos que podem produzir sedação, ataxia, podem retardar a recuperação anestésica e desenvolver tolerância ou dependência farmacológica (TASAKA, 1997). Razões comuns para o não uso de opióides estão relacionadas com o manejo de substâncias controladas, além do surgimento de efeitos colaterais como disforia e depressão cardio-respiratória. Como o manejo da dor na prática da medicina veterinária vem sendo largamente discutido, uma alternativa aos analgésicos opióides é desejável. Por outro lado, os opióides possuem uma reputação injustificada por causar, em altas doses, manias em gatos, contudo, com o refinamento na posologia, atualmente eles são utilizados com sucesso nessa espécie e em outras. Morfina, buprenorfina, metadona, petidina, butorfanol, oximorfona, hidromorfona, fentanil, tramadol, entre outros são opióides que, em doses e situações adequadas, podem ser utilizadas no tratamento da dor com segurança (ROBERTSON e TAYLOR, 2004).

2.5. AINEs NO TRATAMENTO DA DOR

Para diminuir a transmissão nociceptiva ao SNC é necessário que haja uma redução na produção de prostaglandinas periféricas. As propriedades analgésicas dos AINEs podem ser atribuídas a inibição da COX e subsequente diminuição das prostaglandinas na periferia e no SNC. A maior contribuição dos AINEs para diminuir a hiperalgesia está na inibição de prostaglandinas, particularmente, a prostaglandina E₂, na medula espinhal (OCHROCH et al., 2003).

A capacidade dos AINEs em reduzir a percepção da dor em estruturas espinhais e supraespinhais diminui o desenvolvimento de sensibilização central em resposta a um estímulo nocivo (LAMONT, 2002). E esta competência em reduzir a hiperexcitabilidade central pode ser susceptível a especificidade de inibição da COX-2 (LIVINGSTON, 2000).

O poder de um AINE de inibir a produção central de prostaglandinas depende da sua habilidade em alcançar o sítio de ação no SNC, que é determinada pela sua concentração plasmática, ligação a proteínas plasmáticas, propriedades físico-químicas e permeabilidade na barreira hematoencefálica (OCHROCH et al., 2003).

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) agem inibindo a enzima ciclooxigenase, o que diminui a liberação de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. Acredita-se, primariamente, que a inibição da COX-2 exerça o benefício terapêutico (analgésico, antiinflamatório e antipirético), enquanto que, a inibição da COX-1 seja responsável pelos efeitos tóxicos associados a estes fármacos (NOLAN, 2000). Desta forma, fármacos com maior especificidade para COX-2 têm sido desenvolvidos. São denominados COX-2 preferenciais aqueles que possuem uma especificidade parcial para COX-2 e COX-2 seletivos aqueles que apresentam atividade muito pequena em COX-1 (CARROLL & SIMONSON, 2005).

Os AINEs que inibem a COX-1 e COX-2 tem um maior impacto imediato na dor, porque inibem imediatamente a produção de prostaglandinas na periferia e SNC, desde que penetrem no SNC em quantidade suficiente. Os AINEs designados COX-2 seletivos, provavelmente, previnem de imediato a produção de prostaglandinas no SNC, mas não inibem imediatamente a produção de prostaglandinas na periferia (OCHROCH et al., 2003). A relação COX-2/COX-1 refere-se às proporções da concentração do fármaco que causa 50% de inibição (CI50) de cada isoenzima no sistema de teste utilizado. Portanto, uma relação inferior a 1 sugere uma atividade

preferencial do fármaco diante da COX-2, ou seja, é necessária uma concentração menor do fármaco para inibir a COX-2 do que é solicitada para inibir a COX-1. Alguns pesquisadores relatam relações COX-1/COX-2, em que o valor menor que 1 sugere inibição preferencial da COX-1 pelo fármaco e uma relação maior que 1 sugere inibição preferencial da COX-2 (LASCELLES, 2002).

O poder de um AINE de inibir a produção central de prostaglandinas depende da sua habilidade em alcançar o sítio de ação no SNC, que é determinada pela sua concentração plasmática, ligação a proteínas plasmáticas, propriedades físico-químicas e permeabilidade na barreira hematoencefálica (OCHROCH et al., 2003).

Tradicionalmente a ação analgésica dos AINEs têm sido explicada pela inibição das enzimas que sintetizam prostaglandinas. Entretanto, está claro que os AINEs não agem somente na inibição dos mediadores inflamatórios periféricos mas também através de uma variedade de outros mecanismos periféricos e centrais. Alguns AINEs inibem também a via da lipoxigenase, que pode por ela mesma produzir metabólitos algogênicos. A interferência com a transdução do sinal mediado pela proteína-G pode ser a base do mecanismo da analgesia não relacionada à inibição da síntese de prostaglandinas. Há evidências de que existem mecanismos de ação centrais que agem simultaneamente aos mecanismos periféricos. Esse efeito pode ser o resultado da interferência com a formação de prostaglandinas no sistema nervoso central. Alternativamente, a ação central pode estar relacionada com opióides endógenos ou pelo bloqueio da liberação de serotonina. Um mecanismo envolvendo a inibição do neurotransmissor excitatório N-metil-D-aspartato (NMDA) também foi proposto (CASHMAN, 1996).

Na pesquisa conduzida por Cruz e colaboradores (1999), na qual foram comparados efeitos analgésicos e colaterais do flunixin, carprofeno, ketoprofeno e buprenorfina em cães submetidos à osteossíntese de fêmur, foi possível concluir que todos eles são capazes de controlar a dor pós-operatória, entretanto, a buprenorfina causou maior sedação em relação aos AINEs e o único efeito colateral importante com o uso de AINE foi a incidência de sangue oculto nas fezes (CRUZ et al., 1999). Luna et al. (2007) avaliou os efeitos adversos da administração oral a longo termo do carprofeno, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofeno e meloxicam em cães, e seus achados sugerem que o carprofeno produziu numa frequência menor efeitos colaterais gastrointestinais quando comparado aos outros.

Na pesquisa conduzida por Boström et al., (2005) na qual cães foram tratados previamente com meloxicam e em seguida submetidos à anestesia, nenhum efeito renal foi observado. A taxa de filtração glomerular, a proporção entre fosfatase.

O uso de AINES seletivos de COX-2 ou preferenciais COX-2 tem sido estudado nos últimos anos. A taxa de filtração glomerular, a proporção entre fosfatase alcalina e creatinina urinárias e os níveis de creatinina séricas não foram afetados após administração de meloxicam três horas antes de anestesia hipotensiva em cães saudáveis. Em outra pesquisa utilizando AINE para analgesia em procedimentos cirúrgicos, houve aumento na uréia e creatinina séricas com uso de ketorolac e flumexin. Alguns dos animais tratados com butorfanol também apresentaram os mesmos tipos de lesões patológicas de degeneração medular renal que os AINES, levando a crer que a causa mais provável das lesões renais seja a hipotensão durante o período cirúrgico, possivelmente devido ao efeito direto dos agentes anestésicos hipotensores acepromazina e halotano utilizados, sugerindo que alguns AINEs podem ser utilizados com segurança para promover analgesia preemptiva e controlar a dor no período pós-operatório (MATHEWS et al., 1996).

Em um estudo conduzido por Caulkett et al. (2006), no qual foram comparados meloxicam e butorfanol administrados de maneira preemptiva ao procedimento cirúrgico, o AINE demonstrou proporcionar analgesia superior ao butorfanol nas doses utilizadas. Os escores comportamentais revelaram menor grau de dor com o uso do meloxicam sugerindo que ele promove analgesia superior, comparado ao butorfanol, em ovarioisterectomia de rotina.

Steagall et al., (2007) observaram que tanto o carprofeno, quanto a buprenorfina administrados no período pré-operatório são capazes de promover analgesia pós-operatória em gatas submetidas à OSH, entretanto, a associação dos fármacos promoveu melhor analgesia do que quando utilizados separadamente.

2.6. ANALGESIA PREEMPTIVA

Muitos estudos têm comprovado que os médicos veterinários utilizam analgésicos no período perioperatório de maneira inadequada, na maioria das vezes de maneira insuficiente. Todavia, um estudo realizado no Canadá comprovou que os veterinários cada vez mais estão interessados em promover a analgesia perioperatória

em pequenos animais e o uso de analgésicos preemptivos pelos profissionais é encorajador por motivos clínicos e éticos (HEWSON, et al., 2001).

Antes, analgesia preemptiva era definida de uma maneira que apresentava limitações. Era definida como procedimento analgésico realizado antes do estímulo nociceptivo ou como tratamento antinociceptivo que previne a sensibilização central. Atualmente é definida de uma maneira mais completa, sendo o tratamento antinociceptivo que previne o estabelecimento do processamento central alterado de impulsos aferentes de injúrias. Existem pelo menos duas exigências nessa nova definição. A primeira é que o estabelecimento de um nível efetivo de analgesia é supremo. A presença de uma intervenção pré-operatória inadequada não pode ser considerada como analgesia preemptiva. Assim, “preemptivo” não significa simplesmente “antes da incisão”, pois um bloqueio insuficiente realizado antes da incisão não pode ser considerado um tratamento preemptivo. A segunda promove o conceito chave de que os mediadores inflamatórios devem ser mantidos inibidos, ou impulsos nociceptivos bloqueados também no período pós-operatório e cobre o período de injúria tissular associada à inflamação pós-operatória. A sensibilização central pode não ser prevenida se o tratamento é terminado durante a fase inflamatória (KELLY et al., 2001).

A analgesia preemptiva tem como objetivo prevenir a hiperexcitabilidade reflexa neuronal que ocorre na medula espinhal em resposta aos estímulos oriundos nos nociceptores periféricos. A sensibilização central quando estabelecida, é difícil de ser suprimida, prejudicando o controle da dor. A analgesia preemptiva é, portanto, uma das estratégias para controlar eficientemente a dor no período pós-operatório (CONCEIÇÃO, 1997).

A sensibilização periférica ocorre após uma lesão tissular que por consequência inicia um processo inflamatório e ativação dos nociceptores. A sensibilização dos nociceptores diminui o limiar de resposta a estímulos supralimiáres fazendo com que estímulos de baixa intensidade sejam percebidos como dolorosos. Os terminais periféricos das fibras nociceptivas aferentes liberam substância P, neurocinina A e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. Estes peptídeos modificam a excitabilidade de fibras nervosas sensoriais e simpáticas, induzem vasodilatação e extravasamento de proteínas plasmáticas e promovem o recrutamento de células inflamatórias com liberação de seus mediadores químicos. Os mediadores inflamatórios agem sinergicamente com os neuropeptídeos inflamatórios formando o

que é freqüentemente chamado de “sopa sensibilizante ou inflamatória”, que diminui o limiar de resposta para a ativação de fibras A δ e C (HUDSPIT et al., 2006).

Com a diminuição do limiar um maior número de estímulos passa a produzir resposta nociceptiva, e este aumento de atividade no SNC propicia o desenvolvimento de sensibilização central (OCHROCH et al., 2003).

A sensibilização central é produzida por uma alteração na excitabilidade de neurônios da medula espinhal resultando na hiperalgesia primária, que é primordial no desencadeamento da hiperalgesia secundária. A hiperalgesia secundária é uma resposta intensificada ao redor do sítio primário da injúria. A hiperalgesia secundária e a alodinia são manifestações comportamentais da sensibilização central (HUDSPITH et al., 2006).

O glutamato é o principal neurotransmissor envolvido na nocicepção no corno dorsal da medula espinhal (HUDSPITH et al., 2006) que quando ligado em receptores AMPA (ácido propiônico α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol), facilitam a transmissão nociceptiva acelerando o potencial sináptico (LAMONT et al., 2000). Entretanto, uma liberação prolongada de glutamato e simultânea ativação de receptores de neurocininas (substância P e neurocinina A) proporcionam a ativação de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), pelo deslocamento do íon magnésio, causando grande e prolongada despolarização, associada com mobilização de cálcio (HUDSPITH et al., 2006). O aumento de cálcio intracelular resulta em alteração na excitabilidade da membrana por períodos prolongados (GOZZANI, 1997).

Desta forma, a fisiopatologia da hipersensibilidade da dor após injúria envolve alterações dinâmicas na periferia, as quais possibilitam que estímulos de baixa intensidade produzam dor pela ativação de fibras A δ e C sensibilizadas, e alterações no processamento no corno dorsal da medula espinhal, que propiciam que estímulos em fibras sensoriais A β de baixo limiar desencadeiem sensação dolorosa (LAMONT et al., 2000).

As descobertas das alterações associadas ao fenômeno da sensibilização central levaram a tentativas de prevenir que essas alterações ocorressem, pois a dor pós-operatória imediata é um fator predisponente da dor crônica. Prevenir que ela ocorra é mais fácil do que tratá-la depois que se inicia (BEAULIEU, 2001).

Existem muitas evidências que os analgésicos são mais eficientes quando administrados antes da cirurgia. A analgesia preemptiva reduz a sensibilização espinhal decorrente de um estímulo doloroso promovendo eficácia maior. Baixas doses

de analgésicos podem ser administradas anteriormente a um estímulo doloroso, para que possam ser reduzidas as doses dos agentes anestésicos e conseqüentemente reduzidos seus efeitos depressores cardio-respiratórios. A combinação de técnicas analgésicas e anestésicos de maneira balanceada é capaz de melhorar a analgesia reduzindo efeitos colaterais que poderiam resultar do uso de agentes únicos isolados (MILLIS et al., 2006).

A analgesia deve ser enfatizada não somente no período inicial do tratamento, mas também no fenômeno patofisiológico prevenindo o processamento sensitivo alterado. Ressalta-se que o princípio da analgesia preemptiva é que a intervenção terapêutica deve ser iniciada antes da deflagração da dor em vez de iniciá-la após o diagnóstico da mesma. O tratamento preemptivo deve promover analgesia durante o período de estimulação nociceptiva que induz alteração no processamento sensorial (hiperexcitabilidade central). Desta forma, a prevenção da sensibilização periférica e central pode reduzir a incidência da síndrome da dor crônica (BACH et al., 1988).

Várias modalidades de analgesia preemptiva têm sido utilizadas sozinhas ou em associadas. Analgesia regional e a analgesia por opióides têm sido estudadas extensivamente e comparadas com a analgesia induzida por agentes AINEs e antagonistas dos receptores NMDA. Enquanto grande quantidade de estudos experimentais sugerem que a analgesia preemptiva possui importante papel na redução da dor pós-operatória, estudos clínicos foram menos conclusivos (KISSIN, 2000).

2.7. A ANALGESIA PREEMPTIVA É REALMENTE EFICAZ?

Trabalhos experimentais sobre sensibilização periférica, sensibilização central e analgesia preemptiva criaram grandes expectativas para aplicação clínica destes conceitos no controle da dor pós-operatória. Todavia, esses experimentos apresentaram resultados controversos. A maioria dos trabalhos compara a administração de analgésicos antes do estímulo doloroso, com a não administração do analgésico. É evidente que administrar analgésicos é melhor do não administrá-los, entretanto, a verdadeira questão deveria ser comparar a administração dos analgésicos antes e depois do estímulo doloroso para que se pudesse comprovar a sua eficácia quando aplicados antes da cirurgia (GOZZANI, 2005).

O uso de fármacos analgésicos previamente ao estímulo nociceptivo visa reduzir a dor pós-operatória e diminuir o consumo de analgésicos durante o pós-operatório e, por consequência, evitar seus efeitos adversos. Mesmo com evidências clínicas da efetividade do tratamento analgésico preemptivo, não está comprovado que previna os estados de hipersensibilização periférica e central (FANTONI e MASTROCINQUE, 2004).

Foi investigada a capacidade da quetamina, associada à injeção peridural de anestésico local (bupivacaína), previamente à incisão, de promover analgesia preemptiva em pacientes submetidas a histerectomia total abdominal. No grupo I, os analgésicos foram administrados antes e depois e no grupo II apenas depois. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo para solicitar analgésicos pela primeira vez, ao consumo de analgésicos e aos escores de dor pelas escalas numéricas e verbais, não sendo possível demonstrar o efeito preemptivo com esses analgésicos por essa via (CASTRO e GARCIA, 2005).

Alves et al. (2001) avaliaram o uso do cetoprofeno na analgesia preemptiva, tratando um grupo com cetoprofeno antes da cirurgia e placebo após, e o outro com placebo antes e cetoprofeno após o procedimento. O protocolo utilizado apresentou variações significativas de bicarbonato e dióxido de carbono total, entretanto, sem variações significativas no escore de dor, não justificando o uso do cetoprofeno na analgesia preemptiva.

Quando as intervenções analgésicas preemptivas são mais efetivas que os regimes convencionais de tratamento de dor pós-operatória aguda permanece controverso. Muitas revisões abordam essa questão e chegam a diferentes conclusões. Algumas revisões concluem que a analgesia preemptiva é efetiva; outras concluem que é efetiva somente com determinados fármacos; algumas análises atribuem o efeito benéfico a qualquer fármaco; outras postulam que depende de uma série de fatores e outras não foram capazes de comprovar a sua eficácia (CLIFF et al., 2005).

Num estudo clínico que avaliou a eficácia de procedimentos analgésicos preemptivos, foi possível inferir através dos parâmetros, “escore de dor pós-operatória”, “consumo total de analgésicos” e “tempo até o primeiro resgate analgésico”, que possivelmente a analgesia preemptiva é eficaz para melhorar o manejo da dor aguda pós-operatória em determinados regimes analgésicos. Os regimes mais efetivos, foram administração de analgésicos pela via epidural,

administração de AINEs e infiltração de anestésicos no local da ferida. A administração epidural foi a que resultou melhorias mais consistentes nos três parâmetros, enquanto que a infiltração de anestésicos na ferida e uso de AINEs reduziu o consumo total de analgésicos e aumentaram o tempo do primeiro resgate, entretanto, não melhoraram o escore de dor pós-operatório. Não foi possível provar a eficácia no caso da administração sistêmica dos antagonistas de receptores NMDA e opióides (CLIFF et al., 2005).

O piroxicam foi administrado a dois grupos de pessoas submetidas à cirurgias de hérnia perineal, um antes do procedimento e outro depois. Esses pacientes foram avaliados com uma escala visual análoga e através do consumo de tramadol após a cirurgia, e o grupo no qual o AINE foi administrado antes, apresentou escores na escala visual significativamente menores e consumo cumulativo de tramadol significativamente menor em relação ao grupo medicado no pós-cirúrgico. Em sumo, os achados sugerem que o piroxicam administrado antes da injúria cirúrgica é mais efetivo do que quando administrado após. Entretanto, devido ao baixo escore de dor em ambos os grupos, a relevância clínica desses achados não está clara nesse estudo (GRAMKE et al., 2006).

Carprofeno foi administrado a dois grupos de cadelas submetidas à ovário-salpingo-histerectomia (OSH), em um grupo antes e a outro depois da cirurgia. A avaliação da dor foi realizada por uma escala visual subjetiva e por mensuração do limiar de estímulo nociceptivo mecânico. O carprofeno apresentou um efeito analgésico melhor quando administrado antes da cirurgia e no pós-operatório imediato, otimizando o controle da dor pós-operatória. De maneira geral, em ambos os grupos, o fármaco foi efetivo no controle da dor pós-OSH (DUNCAN et al., 1998).

Nakamura e Takasaki (2000) mensuraram o estímulo nociceptivo induzido pela expressão do gene *Fos*, que expressa a proteína *Fos*, no corno dorsal da medula espinhal de animais de laboratório para avaliar o potencial de tratamentos específicos para analgesia preceptiva. Hunt et al. (ano??), foram os primeiros a demonstrar que uma variedade de estímulos nociceptivos são capazes de induzir a produção de proteínas similares à proteína-*Fos* no corno dorsal do cordão espinhal. *C-fos* é um dos primeiros genes a serem induzidos precocemente, possui uma meia-vida relativamente curta e o seu nível acompanha intimamente a intensidade e duração da estimulação nociceptiva. Além disso, fármacos analgésicos, como os opióides, administrados antes da injúria, reduzem a extensão da expressão do gene de maneira dose-dependente.

Nakamura e Takasaki investigaram essa hipótese com fentanil administrado antes e depois da injeção de formalina, mensurando em seguida a expressão de *Fos* na medula espinal. Os animais que receberam fentanil preemptivamente apresentaram níveis mais baixos da proteína Fos do que os que receberam após o procedimento. Apesar das evidências experimentais indicarem que o tratamento preemptivo reduz a hiperexcitabilidade neuronal após a injúria, evidências clínicas indicam que o tratamento preemptivo não reduz significativamente a dor no período pós-operatório. Por outro lado, a expressão do gene-Fos pode não ser um bom indicativo de analgesia comportamental como indicam outros estudos (BEAULIEU, 2001). Nakamura e Takasaki não avaliaram a dor comportamentalmente, o que não permitiu que os autores concluíssem ou extrapolassem o papel do fentanil nesse modelo.

Sempre existirá uma discrepância entre os resultados de estudos de modelos experimentais de dor e testes clínicos de analgesia preemptiva. Entretanto, modelos animais de analgesia preemptiva com objetivo de reproduzir com mais fidelidade uma injúria cirúrgica ainda serão mais úteis para o estudo da prevenção da dor pós-operatória. O uso de marcadores biológicos, como por exemplo a expressão de c-Fos, é atraente, entretanto, deve sempre estar associada a avaliações comportamentais de dor, já que se sabe que pode ocorrer a diminuição do número de neurônios imunorreativos à c-Fos, na lâmina superficial da medula espinal na ausência de antinocicepção comportamental. Por outro lado, antinocicepção comportamental pode ser obtida sem supressão completa de imunoreatividade a proteínas similares à c-Fos (BEAULIEU, 2001)

O conceito de analgesia preemptiva permanece, todavia, deve ser amplificado segundo a definição de Kissin (2000), que envolve o tratamento que previne a instalação de sensibilização central causada por injúrias cirúrgicas ou inflamatórias. A prevenção da dor deve ser aplicada antes, durante e depois da cirurgia.

Estudos de analgesia preemptiva comparam os efeitos de fármacos administrados antes da injúria com o mesmo tratamento administrado depois da injúria, enquanto estudos de analgesia perioperatória incluem comparações de administração antes da injúria com nenhum analgésico. Em contraste com publicações anteriores, estudos comportamentais recentes em animais de nocicepção persistente e testes clínicos de analgesia preemptiva indicam que os tratamentos convencionais como anestesia local e administração de opióides não exibem analgesia preemptiva significantes para dor pós-operatória. A analgesia perioperatória segue em direção a

novos rumos: estudos de analgesia preemptiva utilizando novas estratégias de tratamento; estratégias de analgesia perioperatória envolvendo a administração contínua de analgésicos e anestésicos e foco em fatores clínicos envolvendo internação, custo e satisfação do indivíduo (TAYLOR e BRENNAN, 2000).

3 CONCLUSÃO

A administração de fármacos analgésicos no período pré-operatório comparada com a administração dos mesmos fármacos no período pós-operatório, não apresentou, na maioria dos estudos, diferença em relação à dor pós-operatória, entretanto, diferenças significativas foram observadas quando se comparou diferentes fármacos ou a administração com a não administração dos mesmos.

Pode-se concluir que o conceito de analgesia preemptiva modificou-se com o desenvolvimento de novos estudos, amplificando a definição para tratamento antinociceptivo que previne o estabelecimento do processamento central alterado de impulsos aferentes de injúrias, estabelecendo um nível efetivo de analgesia, promovendo a inibição dos mediadores inflamatórios e bloqueio dos impulsos nociceptivos. Desta forma, pode-se inferir que a analgesia preemptiva é importante no manejo da dor pós-operatória, prevenindo a sensibilização periférica e central, e consequentemente a instalação da dor crônica. Os AINEs mostraram-se eficazes e muitas vezes melhores no controle da dor pós-operatória, podendo ser utilizados para analgesia preemptiva.

4 REFERÊNCIAS

ALVES, A. S.; CAMPELLO, R. A. V.; MAZZANTI, A.; ALIEVI, M. M.; FARIA, R. X.; STEDILE, R.; BRAGA, F. A. Emprego do antiinflamatório não esteróide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Cienc. Rural**, v. 31, p. 439-444, 2001.

BACH S., NORENG, M. F.; TJÉLLDEN, N. U. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. **Pain**, v. 33, p. 297-301, 1988.

BEAULIEAU, P. Experimental preemptive analgesia: what value for the clinician?. **Can. J. Anesth.**, v. 48, p. 946-952, 2001.

BEAVER, B. V. **Introdução ao comportamento dos felinos**. In: _Comportamento felino. 2 ed. São Paulo:Roca, 2005. cap 1, p.1-47.

BOSTRÖM, I. M.; NYMAN, G.; HOPPE, A.; LORD, P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. **Vet. Anesth. Analg.** v. 33, p. 62-69, 2006.

CASTRO, F. E.; GARCIA, J. B. S. Analgesia preemptiva com S (+) cetamina e bupivacaína peridural em histerectomia abdominal. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 55, p. 28-39, 2005.

CAULKETT, N.; READ, M.; FOWLER, D.; WALDNER, C. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. **Can. Vet. J.** v. 44, p. 565-570, 2003.

CRUZ, M.L.; LUNA, S. P. L.; SILVA JUNIOR, J. R.; IAMAGUTI, P.; CROCCI, A.; TAKAHIRA, R. K. Efeitos do Flunixin, Ketoprofeno, Carprofeno, Buprenorfina e

Placebo Para Analgesia Pós-operatória em Cães Submetidos à Osteossíntese de Fêmur. **A Hora Veterinária**, suplemento: 11-17, 1999.

CLIFF, K. S.; ONG, D. D. S.; PHILIPP LIRK, M. D.; ROBIN, A. S.; BRIAN. J. J. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. **Anesth. Analg.**, v. 100, p. 757-773, 2005.

CONCEIÇÃO, J. C. Analgesia preemptiva. In: MÂNICA, J. **Anestesiologia princípios e técnicas**. 2.ed. Porto Alegre : Artes Médicas, 1997. Cap. 58, p.775-779.

DUBOIS, R. N.; ABRAMSON, S. B.; CROFFORD, L.; GUPTA, R. A.; SIMON, L. S.; PUTTE, L. B. A. V. D.; LIPSKY, P. E. Cyclooxygenase in biology and disease. **The FASEB J.** v.12, p.1063-1073, 1998.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Analgesia preemptiva: mito ou fato?. **Clin. Vet.**, v. 49, p. 24-32, 2004.

FANTONI. D. T.; MASTROCINQUE, S. **Fisiopatologia e controle da dor**. In: ____Anestesia em cães e gatos. 1 ed. São Paulo: Roca, 2002. cap 31, p. 323-336.

GAMBARO, G.; PERAZELLA, M. A. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. **J. Intern. Med.** v. 253, p. 643-652, 2003.

GOZZANI, J. L. Analgesia preemptiva, um assunto controverso. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 55, p. 1-2, 2005.

GOZZANI, J.L. Analgesia pós-operatória. In: MANICA, J.T. et al. **Anestesiologia: princípios e técnicas**. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. p.763–769.

GRAMKE, H.; PETRY J.J.J.; DURIEUX, M.E.; MUSTAKI, J.; VERCAUTEREN, M.; VERHEECKE, G.; MARCUS, M.A.E. Sublingual piroxicam for postoperative analgesia: preoperative versus postoperative administration: a randomized, double-blind study. **Anesth. Analg.**, v.102, p. 755-758, 2006.

HEWSON, C. J., DOHOO, I. R.; LEMKE, K. A. Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001.

HUDSPITH, M.J.; SIDDALL, P.J.; MUNGLANI, R. Physiology of pain. In: HEMMINGS JR., H.C.; HOPKINS, P.M. **Foundations of anesthesia**: basic sciences for clinical practice. 2.ed. Philadelphia: Mosby, 2006. p.267–285.

IVAPM

KELLY, D.J.; AHMAD, M.; BRULL, S.J. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. **Can. J. Anaesth.**, v.48, p.1091-1101, 2001.

KISSIN, I. Preemptive analgesia. **Anesthesiology**, v.93, p.1138-1143, 2000.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v.52, p.498-512, 2002.

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A. Physiology of pain. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.30, n.4, p.703–728, 2000.

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A. Physiology of pain. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.30, n.4, p.703–728, 2000.

LASCELLES, B.D.X. Farmacologia clínica de agentes analgésicos. In: HELLEBREKERS, L.J. (Ed.). **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002. p.81–108.

LEMKE, K. A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. **Can. Vet. J.**, v. 45, p. 405-413, 2004.

LUNA, S. P. L.; BASÍLIO, A. C.; STEAGALL, P. V.; MACHADO, L. P.; MOUTINHO, F. Q.; TAKAHIRA, R. K.; BRANDÃO, C. V. S. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 68, p. 258-264, 2007.

MARNETT L. J.; ROWLINSON W. S.; GOODWIN D. C.; KALGUTKAR, A. S.; LANZO, C. A. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. **J. Biol. Chem.** v.274, p. 22903-22906, 1999.

MATHEWS, K. A.; DALE, M. P.; FOSTER, R. A.; VALLIANT, A. E.; YOUNG, S. S. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. **Can. Vet. J.** v. 37, p.557-567, 1996.

MILLIS, D. L.; Perioperative and chronic pain management in the dog. In: THE NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 20. 2006. Orlando. **Proceedings of the North American Veterinary Conference**. Orlando:Florida, 2006. p. 998-1001.

NOLAN, A.M. Pharmacology of analgesic drugs. In: FLECKNELL, P.; WATERMAN-PEARSON, A. (Eds.). **Pain management in animals**. London: W.B. Saunders, 2000. p.21 –52.

OCHROCH, E.A.; MARDINI, I.A.; GOTTSCHALK, A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? **Drugs**, v.63, n.24, p.2709–2723, 2003.

POLLMEIER, M.; TOULEMONDE, C.; FLEISHMAN, C.; HANSON. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. **Vet. Rec.** v. 159, p. 547-551, 2006.

ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. M. Pain management in cats-past, present and future. Part 2. treatment of pain-clinical pharmacology. **J. Feline Med. Surg.**, v. 6, p. 321-333, 2004.

STEAGALL, P. V. M.; TAYLOR, P. M.; RODRIGUES, L. C. C.; FERREIRA, T. H.; MINTO, B. W.; AGUIAR, A. J. A. Postoperative analgesia using carprofen or buprenorphine or in combination in cats undergoing ovariohysterectomy.

TASAKA, A. C.; Antiinflamatórios não esteroidais. In: **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. cap 21, p.212-226.

TAYLOR, B. K.; BRENNAN, T. J. Preemptive analgesia: Moving beyond conventional strategies and confusing terminology. **The J. Pain**, v. 1, p. 77-84, 2000.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI W.J.; BENSON, G.J. Perioperative pain and distress. In: _____. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p.40-60.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M.; The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. **Inflamm. Res.**, v. 47, p.78-87, 1998. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/5ajgr74tgbt5ecta/>. Acesso em 27 jun. 2007.

WHELTON, A.; SCHULMAN, G.; WALLEMARK, C.; DROWER, E. J.; ISAKSON, P. C.; VERBURG, K. M., GEIS, G. S. Effectos of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. **Arch. Intern. Med.** v. 160, p. 1465-1470, 2000.