

EFEITOS DO CETOPROFENO E FLUNIXIN MEGLUMINE NA MODULAÇÃO NEUROENDÓCRINA À DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS À OVÁRIO-HISTERECTOMIA

EFFECTS OF KETOPROFEN AND FLUNIXIN MEGLUMINE IN NEUROENDOCRINE MODULATION TO POSTOPERATIVE PAIN IN BITCHES SUBMITTED TO AN OVARY HYSTERECTOMY

Moacir Santos de LACERDA¹; Thiago Cunha NUNES²

1. Professor, Doutor, Curso de Medicina Veterinária, Hospital Veterinário de Uberaba, Universidade de Uberaba - UNIUBE/FAZU/ABCZ - Uberaba, MG, Brasil. moacir.lacerda@uniube.br; 2. Médico-Veterinário, Curso Medicina Veterinária, Hospital Veterinário de Uberaba - UNIUBE

RESUMO: O objetivo desse estudo foi avaliar a contribuição do cetoprofeno e flunixin meglumine, quando administrados profilaticamente, na modulação da resposta neuroendócrina à dor após ovário-histerectomia em cadelas, através da mensuração do cortisol sérico e glicose. Foram utilizadas 20 cadelas distribuídas aleatoriamente em dois grupos de 10 animais cada. O grupo I recebeu 1,0mg/kg de cetoprofeno e o grupo II 1,1mg/kg de flunixin meglumine, em estudo duplo-cego. Ambos os agentes foram administrados por via intravenosa, diluídos em 10 mL de solução salina, 3 minutos antes da incisão cutânea. O protocolo anestésico utilizado em todos os animais foi à administração de acepromazina (0,1mg/kg) pela via intramuscular como medicação pré-anestésica, indução com midazolam (0,5mg/kg) e cetamina (2,0mg/kg) associados na mesma seringa, pela via intravenosa. Os animais foram intubados com sonda compatível ao diâmetro da traquéia. Para a manutenção foi utilizado isoflurano em 100% de oxigênio, em circuito circular semi-fechado, mantendo o animal em plano anestésico compatível com o procedimento cirúrgico. O cortisol e a glicose foram mensurados 30 minutos antes da medicação pré-anestésica (controle), imediatamente após a aplicação dos agentes analgésicos (T0), 60 minutos (T1), 12 (T12) e 24 horas (T24) após a administração destes. Os níveis de cortisol aumentaram nos momentos pré e transoperatório, diminuindo após 12 e 24 horas. A glicemia seguiu os padrões do cortisol devido à inibição da síntese de insulina. Diante dos resultados, foi possível concluir que o uso de cetoprofeno e flunixin meglumine, quando administrados de forma profilática, contribuem para minimizar a hiperglicemia e a liberação de cortisol em resposta à dor decorrente da ovário-histerectomia no período de 24 horas de avaliação.

PALAVRAS-CHAVE: Cetoprofeno. Flunixin meglumine. Anestesia. Dor. Cadela.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o tratamento da dor pós-operatória vem recebendo destaque, uma vez que a agressão cirúrgica é um potente ativador de respostas neuronais, segmentares e supra-segmentares que são responsáveis por uma série de alterações fisiológicas e complicações pós-operatórias (maior resposta ao estresse, recuperação prolongada e maior morbidade) que trazem graves conseqüências a diferentes órgãos e sistemas (GAYNOR, 1999). Com o intuito de se evitar tais complicações, recomenda-se a administração de analgésicos a todos os animais submetidos a procedimentos cirúrgicos, para o alívio da dor pós-operatória (LASCELLES et al., 1994; FALEIROS et al., 1997; KRAYCHETE, 1999; FANTONI; MASTROCINQUE, 2004).

Uma das medidas empregadas para reduzir ou prevenir a dor pós-operatória e suas conseqüências é a analgesia preemptiva. Acredita-se que essa estratégia, além de proporcionar conforto ao paciente, reduz a quantidade de analgésicos

necessários para o controle da dor no período pós-operatório, aumenta o intervalo entre a administração desses fármacos e acelera a recuperação do paciente (FANTONI; MASTROCINQUE, 2004).

Tradicionalmente, os opióides são utilizados para proporcionar analgesia, porém apresentam o inconveniente de promover depressão respiratória, dose dependente e aumentar a sedação, prolongando a recuperação (HASKINS, 1987; LASCELLES et al., 1994).

Desprovido de tais efeitos deletérios, o cetoprofeno é um antiinflamatório não esteroide (AINES) que, além das propriedades antiinflamatória e antipirética, destaca-se pelo alto poder analgésico. Este fármaco possui atividade antibradicínica que se soma ao modo de ação clássica dos inibidores da enzima ciclooxigenase, diminuindo o efeito potencializante da fase vascular da inflamação, e também da dor. O potente efeito anti-álgico do cetoprofeno, manifestado em doses menores às necessárias para o efeito

antiinflamatório, indicou a existência de um mecanismo de ação no sistema nervoso central*.

O cetoprofeno usado na pré-medicação via intramuscular, se mostrou efetivo para proporcionar recuperação anestésica isenta de fenômenos excitatórios e com adequada sedação (MATSUDA et al., 1999). Em outro estudo, também foi observado satisfatório grau de analgesia durante a avaliação pós-operatória imediata (ALVES et al., 2001).

O flunixin meglumine também é um AINES e suas ações antiinflamatórias, antipiréticas e analgésicas são mediadas principalmente por inibição da síntese de prostaglandina via inibição da ciclooxigenase (ADAMS, 1992).

Citações sobre nefrotoxicidade na literatura relacionadas ao uso do cetoprofeno flunixin meglumine são especulativas (PIBAROT et al., 1997; SCHOSSLER et al., 2001; FANTONI; MASTROCINQUE, 2002).

Os avanços laboratoriais permitem que métodos objetivos, como as mensurações de cortisol e glicemia contribuam para a comparação de fármacos analgésicos quanto à sua eficiência no que tange à atenuação da resposta neuroendócrina à dor (BENSON et al., 1991; MASTROCINQUE; FANTONI, 2001).

A avaliação da eficácia analgésica dos fármacos vem sendo demonstrada a partir de alterações fisiológicas. A mensuração sérica de cortisol mostrou-se interessante em vários estudos, uma vez que esta variável clínica tende a apresentar incrementos significativos, associadas a procedimentos anestésicos e cirúrgicos e principalmente da dor pós-operatória (CHURCH et al., 1994; FOX et al., 1994; CONZEMIUS et al., 1997; HANSEN et al., 1997; FOX et al., 1998; KO et al. 2000; MASTROCINQUE; FANTONI, 2001). A elevação do cortisol determina ainda aumento da gliconeogênese hepática e hiperglicemia (LAMONT et al., 2000). Assim, a mensuração da glicemia permite identificar momentos de maior estresse fisiológico facilitando, em conjunto com a avaliação do cortisol sérico, estudar a eficácia analgésica de fármacos.

Ovário-histerectomia, o procedimento cirúrgico mais comum na prática de pequenos animais, é considerado rotineiro e é executado frequentemente sem analgesia. Porém, o procedimento pode ser menos benigno que sugerido. Embora a maioria dos clínicos avalie a resposta de tensão do animal na cirurgia usando critérios de comportamento (FOX et al., 1994), outros acreditam

que a mensuração do cortisol sérico e da glicemia demonstra ser um parâmetro adequado e útil na identificação dos momentos de maior estresse cirúrgico em cadelas submetidas à ovário-histerectomia (CALDEIRA et al., 2006).

Tanto o cetoprofeno quanto o flunixin meglumine possuem propriedades que possibilitam sua aplicação associada à medicação pré-anestésica, promovendo recuperação anestésica de melhor qualidade. Em cães, são escassos os trabalhos na literatura que avaliem os efeitos do cetoprofeno e do flunixin meglumine associado à analgesia profilática.

Deve-se ressaltar que a dor é uma complicação pós-operatória, e seu tratamento é uma obrigação moral e humanitária, porém a dúvida que ainda paira é: qual é o protocolo analgésico melhor e mais eficiente? (FANTONI; MASTROCINQUE, 2004).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a contribuição do cetoprofeno e flunixin meglumine, quando administrados profilaticamente, na modulação da resposta neuroendócrina à dor em cadelas submetidas a ovário-histerectomia através da mensuração do cortisol e glicemia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 20 cadelas, com peso médio de $18,8 \pm 10$ kg, adultas provenientes do Projeto de Extensão junto à Sociedade Protetora dos Animais de Uberaba admitidas para o tratamento cirúrgico de ovário-histerectomia no Centro Cirúrgico de Pequenos Animais do Hospital Veterinário de Uberaba.

Todos os animais foram submetidos a exame clínico geral e laboratorial (hemograma e bioquímico, hepático e renal), objetivando a obtenção de espécimes clinicamente uniformes sendo consideradas aptas a participarem do experimento.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 10 animais cada. O Grupo I recebeu 1,0 mg/kg de cetoprofeno¹ e o Grupo II 1,1 mg/kg de flunixin meglumine², em estudo duplo-cego. Ambos os agentes foram administrados por via intravenosa, diluídos em 10 mL de solução salina, em período de 3 minutos antes da incisão cutânea.

¹ Ketofen 1% - Merial Saúde Animal Ltda

² Banamine - Indústria Química Farmacêutica Schering-Plough S/A.

* Ketofen 1%, Informativo Técnico, Rhodia, 1996.

O procedimento anestésico utilizado em todos os animais foi a administração de acepromazina 0,2%³ (0,1 mg/kg), por via intramuscular como medicação pré-anestésica; decorridos 15 minutos, foi feita a canulação da veia cefálica para administração da solução de Ringer lactato em bomba de infusão na velocidade de 10 mL/kg/hora durante todo o protocolo. A indução anestésica foi feita com midazolam⁴ (0,5 mg/kg) e cetamina⁵ (2,0 mg/kg) associados na mesma seringa, pela via intravenosa. Após, os animais foram intubados com sonda compatível ao diâmetro da traquéia. Na manutenção anestésica foi utilizado isoflurano⁶ em 100% de oxigênio, em circuito circular semifechado, mantendo o animal em plano anestésico compatível com o procedimento cirúrgico. Durante todo o procedimento cirúrgico foram monitorados a pressão arterial, os valores de saturação periférica de hemoglobina, o dióxido de carbono e a concentração de isoflurano no ar expirado, além das frequências cardíaca e respiratória e temperatura retal. No período pós-operatório foram monitorados os valores de pressão arterial e de frequências cardíaca e respiratória.

O cortisol e a glicose foram mensurados 30 minutos antes da medicação pré-anestésica (controle), imediatamente após a aplicação dos agentes analgésicos, antes da incisão (T0), após o término do procedimento cirúrgico, 60 minutos (T1), 12 horas (T12) e 24 horas (T24) após a administração destes.

As amostras sanguíneas foram colhidas com vacutainer agulha 21G da veia jugular. Após a colheita, as amostras foram processadas em período inferior a 20 minutos. Para dosar o cortisol, 2,0 mL da amostra total de sangue foram acondicionados em tubo e a seguir centrifugados a 1500g durante 10 minutos. A amostra de soro obtida foi congelada a -20°C e processada em período inferior a dois meses. A concentração sérica do cortisol foi determinada pela técnica de radioimunoensaio de fase sólida utilizando-se reagente comercial específico para a dosagem de cortisol. Antes do início das análises, os reagentes, tubos de ensaio e amostras de cortisol foram mantidos em temperatura ambiente, aproximadamente por 30 minutos ou até o completo descongelamento das amostras.

Para dosar a glicose, foi acondicionado 1,0 mL da amostra total de sangue em tubo contendo fluoreto de sódio e oxalato de potássio, e a seguir centrifugado a 1500g durante 10 minutos, para separação do plasma e determinação da concentração de glicose pela técnica enzimática glicose oxidase.

Os valores obtidos foram avaliados pela ANOVA (análise de variância), seguida do teste de Tukey para a comparação das médias dentro do mesmo grupo de tratamento.

Para comparação entre os dois grupos experimentais foi utilizado o teste t de Student fixando em 0,05% ou 5% ($\alpha \leq 0,05$) o nível de significância para todos os testes realizados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse é um mecanismo de defesa de um organismo agredido por trauma psicológico, físico ou cirúrgico. Qualquer dessas agressões desencadeia uma complexa resposta que envolve aferências sensitivas, o eixo hipotálamo-hipofisário (sistema neuroendócrino) e o sistema imunológico. Essa resposta é caracterizada pelo aumento da concentração plasmática dos hormônios adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol e glucagon, além das catecolaminas (WEISSMAN, 1990).

Para diminuir as variáveis sobre os parâmetros estudados e, principalmente sobre o cortisol, o experimento foi realizado sempre no mesmo horário e nas mesmas condições para evitar a variação diurna dos níveis de cortisol. Este cuidado coincide com os de Ralston (2002).

A mensuração da glicemia e das concentrações plasmáticas do cortisol e catecolaminas em cães são procedimentos factíveis de serem realizados, e fornece muitas informações sobre a avaliação da dor nestes animais, além de permitir a comparação da eficiência de agentes analgésicos. O cortisol é um excelente parâmetro para a avaliação da modulação neuroendócrina (SMITH et al., 1996).

Os valores de cortisol observados no período pré-operatório (controle), em ambos os grupos do presente estudo, demonstraram que o manuseio do animal não acarretou elevações nas concentrações deste hormônio, uma vez que os índices obtidos estão dentro dos limites esperados para cães quando se emprega o método de radioimunoensaio (JERICÓ, 1998).

³ Acepran 0,2% - Univet S/A Indústria Veterinária.

⁴ Dormonid - Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A.

⁵ Ketamin - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda

⁶ Isoflurano - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

Possivelmente, os dados do período pré-operatório ocorrem em função da resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico, que se inicia nesse período, quando a ansiedade e o medo em relação ao manuseio e o preparo do animal provocam aumento das concentrações plasmáticas das catecolaminas (FOX et al., 1994).

A concentração plasmática média de cortisol do grupo I no momento T0 foi significativamente menor que no momento controle (Tabela 1). Isto provavelmente se deve às características de docilidade dos animais deste grupo ou ao efeito da medicação pré-anestésica ter sido mais efetiva. Diferentemente, os valores de T0 para os animais do grupo II (flunixin) praticamente permanecerem idênticos ao controle. Estes dados estão em desacordo com Fox et al., (1994) que relatam elevações dos índices de cortisol após indução anestésica atribuída à intubação orotraqueal durante a realização de ovário-histerectomia.

Após uma hora de anestesia (T1) e o procedimento cirúrgico realizado houve novamente um aumento nos valores de cortisol no grupo I; e no grupo II aumentou de maneira significativa (Tabela 1). Os eventos podem ser explicados pelo fato dos dois antiinflamatórios com ação analgésica ainda não terem contribuído para a modulação destes hormônios e é sabido que mesmo a anestesia com halogenados (como o isofluorano) não se apresenta totalmente eficaz na tarefa de bloquear a resposta neuroendócrina e metabólica (MANGANO, 1990).

A resposta neuroendócrina e metabólica ao estresse cirúrgico compreende em duas fases sendo que a primeira inicia-se imediatamente ao estímulo e dura de 24 a 48 horas, sendo esta fase contida

dentro do presente estudo. Nesta fase, são liberadas grandes quantidades de catecolaminas na corrente sanguínea e mais lentamente ocorre aumento de cortisol, ACTH, glucagon e também inibição de secreção da insulina, que provoca aumento da relação glucagon/insulina com conseqüente hiperglicemia (CLARKE et al., 1970). O papel dos AINES no controle da resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico ainda não está muito bem definido. Sabendo-se que estímulos não algicos, durante a anestesia, passam a se comportar como estímulos de dor (hiperalgesia secundária) e os analgésicos proporcionam uma maior aferência sensitiva ao hipotálamo (MASTROCINQUE; FANTONI, 2001), justificando-se a dificuldade em se inibir a resposta neuroendócrina após seu desencadeamento, sendo que, desta forma, a técnica de analgesia preemptiva pode influenciá-la.

Com os dados dos autores citados acima pode-se explicar porque a concentração plasmática de cortisol diminui no período T12 e T24 para ambos os grupos de maneira significativa (Tabela 1); porém, entre os grupos não houve diferença entre o uso do cetoprofeno e flunixin meglumine, sugerindo que ambos os analgésicos modulam a resposta neuroendócrina à dor de maneira similar, uma vez que os valores de cortisol obtidos ficaram abaixo dos observados no momento controle.

De acordo com os dados encontrados para o cortisol sérico pode-se inferir que os animais tratados com cetoprofeno apresentaram maior analgesia que os animais do grupo tratado com flunixin meglumine. Dados similares foram encontrados por Matsuda et al., (1999).

Tabela 1. Valores médios e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) da glicemia (mg/dl) e do cortisol (mcg/dl) de cadelas tratadas com cetoprofeno (Grupo I) e flunixin meglumine (GrupoII) nos diferentes momentos de avaliação.

Parâmetro	Grupos	CONTROLE	T0	T1	T12	T24
Glicemia	Cetoprofeno	88,33±9,23**	97,89±9,37	106,97±16,92*	110,47±16,05*	97,67±14,52
	Flunixin	111,1±17,62*	118,1±11,85	133,2±12,89*	113,9±9,92	115,1±8,87
Cortisol	Cetoprofeno	6,5±5,42	3,73±2,15*	6,72±2,77	4,88±2,81	2,33±2,06*
	Flunixin	6,08±2,48	6,07±2,12	9,79±6,56*	5,38±3,72	3,78±2,05*

* diferença significativa com controle dentro do grupo $p < 0,05$; ** diferença significativa entre os grupos $p < 0,05$

Os padrões de glicemia seguem o mesmo em relação aos níveis de cortisol, ou seja, durante a fase de estresse cirúrgico há uma inibição da síntese de insulina (RALSTON, 2002) e conseqüente hiperglicemia. Analisando os dois grupos (Tabela

1), observa-se que não houve diferença significativa entre ambos nos tempos comparados e somente no período controle (antes do procedimento cirúrgico e aplicação da medicação pré-anestésica) entre os

grupos. Tal fato pode ser por diferenças individuais de cada grupo.

Nos trabalhos de Pibarot et al., 1997; Schossler et al., 2001 não foram encontrados lesões renais com o uso do cetoprofeno e flunixin meglumine. Nesse estudo também não foi observado qualquer efeito colateral, como episódios eméticos, melema/hematoquesia ou sintomatologia indicativa de lesão renal, causado pelos medicamentos estudados.

CONCLUSÃO

O uso de cetoprofeno e flunixin meglumine, quando administrado de forma profilática, contribui para minimizar a hiperglicemia e a liberação de cortisol em resposta à dor decorrente da ovariectomia no período de 24 horas de avaliação.

ABSTRACT: The purpose of this study was to assess the contribution of ketoprofen and flunixin meglumine, when administered prophylactically in the modulation of the neuroendocrine answer to pain post hysterectomy of the ovaries in dogs, by means of measuring serum cortisol and glucose. Twenty bitches were distributed aleatorily in two groups of ten animals in each. Group I received 1.0mg/kg of ketoprofen and group II received 1.1mg/kg of flunixin meglumine in a double-blind study. Both agents were administered intravenously, diluted in 10 ml of a salt solution, 3 minutes before the cutaneous incision. The anesthetic protocol used in all animals was the administration of acepromazine (0.1mg/kg) intramuscularly as pre-anesthetic medication, induction with midazolam (0.5mg/kg) and cetamine (2.0mg/kg) associated in the same syringe, intravenously. The animals were intubated with a probe according to the diameter of the trachea. Maintenance was carried out with isoflurane in 100% oxygen, in a semi-closed circular circuit, maintaining the animal in an anesthetic plane compatible to the surgical procedure. Cortisol and glucose were measured 30 minutes before the pre-anesthesia medication (control), immediately after the application of the analgesic agents (T0), 60 minutes (T1), 12 (T12) and 24 hours (T24) after the administration of those. The cortisol levels rose in the pre and trans-operative moments, diminishing after 12 and 24 hours. Blood glucose levels followed the patterns of the cortisol, due to the inhibition of the insulin synthesis. After seeing the results, it was possible to conclude that the use of ketoprofen and flunixin meglumine, when administered in a prophylactic manner, contribute to minimize hyperglycemia and liberation of cortisol in response to pain due to ovariectomy in the period of 24 hours of assessment.

KEYWORDS: Ketoprofen. Flunixin meglumine. Anesthesia. Pain. Bitch.

REFERÊNCIAS

ADAMS, H. R. Prostaglandinas. In: BOOTH, N. H; Mc DONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica veterinária**. 6 ed. Rio de Janeiro, Guanabara & Koogan, 1992, p. 363-369.

ALVES, A. S. et al. Emprego do antiinflamatório não esteroide cetoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 31, n. 3, p. 439-444, 2001.

BENSON, G. J. et al. Posoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane anesthetized cats. Effects of analgesics. **Veterinary Surgery**, London, v. 20, n. 3, p. 222-225, 1991.

CALDEIRA, F. M. C. et al. Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovariectomia. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 1, p. 155-160, 2006.

CHURCH, D. B. et al. Effects of non-adrenal illness anaesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. **Res Vet Sci**, London, v. 56, n. 1, p. 129-132, 1994.

CLARKE, R. S. J.; JONSTON, H.; SLERIDA, B. The influence of anesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. **British Journal Anaesthesia**, London, v. 42, p. 295-299, 1970.

CONZEMIUS, M. G. et al. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, Schaumburg, v. 210, p. 1619-1622, 1997.

- FALEIROS, R. R.; ALVES, G. E. S.; MARQUES JUNIOR, A. P. Dor Aguda: vias anatômicas, bioquímica e fisiopatologia. In: **Cadernos Técnicos da Escola de Veterinária da UFMG**, n. 21, Belo Horizonte, 1997, p. 5-6.
- FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Analgesia preemptiva: mito ou fato?. **Clínica Veterinária**, São Paulo, a. IX, n. 49, p. 24-30, mar/abr, 2004.
- FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e Controle da Dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002, p. 332-333.
- FOX, S. M. et al. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. **Res Vet Sci**, London, v. 65, p. 125-133, 1998.
- FOX, S. M. et al. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Res Vet Sci**, London, v. 57, n. 1, p. 110-118, 1994.
- GAYNOR, J. S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, United States, v. 3, n. 4, p. 254-257, 1999.
- HASKINS, S. C. Use of analgesics postoperatively and in a small animal intensive care setting. **J Am Vet Med Assoc**, Schaumburg, v. 191, n. 10, p. 1266-1268, 1987.
- HANSEN, B. D. et al. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? **Appl Anim Behav Sci**, Netherlands, v. 51, p. 101-109, 1997.
- JERICO, M. M. **Avaliação das funções adrenal e tiroideana na espécie canina: padronização e comparação entre imunoensaio**. São Paulo, 1998. 131p. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootécnica, Universidade de São Paulo.
- KO, J. C. et al. Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. **J Am Vet Med Assoc**, Schaumburg, v. 217, p. 509-514, 2000.
- KRAYCHETE, D. Dor pós-operatória – fisiopatologia e repercussões orgânicas. **Arquivos do 4º Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional sobre Dor**, São Paulo, p. 10-5, 1999.
- LAMONT, L. A. et al. Physiology of pain. **Vet Clin North Am: Small Anim Pract**, United States, v. 30, p. 703-728, 2000.
- LASCELLES, B. D. X.; BUTTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethikine in dogs. **The Veterinary Record**, London, v. 134, n. 8, p. 197-191, 1994.
- MANGANO, D. T. Perioperative cardiac morbidity. **Anesthesiology**, United States, v. 72, p. 153-184, 1990.
- MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. Modulação da resposta neuroendócrina à dor pós-operatória em cães. Estudo comparativo entre o tramadol e morfina. **Clínica Veterinária**, São Paulo, a. VI, n. 31, p. 25-29, mar/abr, 2001.
- MATSUDA, E. I. et al. Estudo comparativo entre o cetoprofeno e o flunixin meglumine no tratamento da dor pós-operatória de cães submetidos a cirurgia ortopédica. **Clínica Veterinária**, São Paulo, a. IV, n. 19, p. 19-22, mar/abr, 1999.
- PIBAROT, P. et al. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, Schaumburg, v. 221, n. 4, p. 438-444, 1997.

RALSTON, S.L. Insulin and glucose regulation. **Veterinary Clinics – Equine Practice**, United States, n. 18, p. 295-304, 2002.

SACKMAN, J. E. Pain. Part II. Control of pain in animals. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, United States, v. 13, n. 2, p. 181-92, 1991.

SCHOSSLER, D. et al. Função renal de cães tratados com doses terapêuticas de flunixin meglumine e ketoprofen durante o trans e pós-operatório. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 46-51, 2001).

SMITH, J. D.; ALLEN S.W.; QUANDT, J. E. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. **American Journal of Veterinary Research**, United States, v. 57, n. 11, p. 1674-1678, 1996.

WEISSMAN, C. The metabolic response to stress: an overview and update. **Anesthesiology**, United States, v. 73, p. 308-327, 1990.