

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CIÊNCIAS CLÍNICAS

DISSERTAÇÃO

**Avaliação comparativa do efeito de fármacos
anti-inflamatórios com a acupuntura no modelo de
dor pós-incisional em ratos**

Felipe Marques Teixeira

2010



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CIÊNCIAS CLÍNICAS**

**Avaliação comparativa do efeito de fármacos anti-inflamatórios com a
acupuntura no modelo de dor pós-incisional em ratos**

FELIPE MARQUES TEIXEIRA

*Sob a Orientação do Professor
Frederico Argollo Vanderlinde
e Co-Orientação da Professora
Magda Alves de Medeiros*

Dissertação submetida como
requisito parcial para obtenção
do grau de **Mestre em Ciências**,
no Curso de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária, Área de
Concentração em Ciência
Clínicas

Seropédica, RJ
Abril de 2010

A Deus por guiar meus passos, dedico este trabalho.

A Professora Vera Lucia Marques Teixeira, minha mãe querida e amada, que acreditava e sonhava com conquistas como estas. Por não desistir e nunca permitir que eu desistisse.

Ao meu pai, Paulo Roberto Teixeira, pelo incentivo e por se emocionar com cada etapa vencida e minha irmã Paula Marques Teixeira pela paciência e companheirismo.

A Raquel Saucier Gomes por estar sempre ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

A minha família pela presença, carinho e incentivo constante.

Ao Professor Frederico Argollo Vanderlinde por aceitar me orientar durante estes três anos e por permitir que eu fizesse parte da sua vida profissional e seu ambiente de trabalho e a professora Magda Alves de Medeiros pela contribuição e participação definitiva no projeto.

Aos professores do Departamento de Ciências Fisiológicas da UFRRJ, em especial aos Professores Wellington da Silva Côrtez e Emerson Lopes Olivares por estarem sempre disponíveis a ensinar e contribuir no desenvolvimento do projeto de dissertação.

As amigas Priscila Andrade Pires e Raquel Teixeira pela dedicação e participação integral nas longas horas de experimento e ao amigo Rodrigo Mencialha Moreira pelo companheirismo e por dividir conhecimentos.

Ao amigo José Luis Barcellos por permitir o primeiro contato com uma atividade profissional onde pude desenvolver minha capacidade técnica, teórica e prática.

Aos amigos Eduardo Souza Silva, Tatianny Jovita de Faria e Daniel Teixeira de Oliveira da Universidade Federal de Santa Catarina que facilitaram minha adaptação ao estágio e permanência em Florianópolis.

Aos amigos e professores do curso de pós-graduação em Medicina Veterinária, em especial a Professora Rita de Cássia Botteon pelo encaminhamento a área de farmacologia e pelos ensinamentos durante o curso.

RESUMO

TEIXEIRA, Felipe Marques. **Avaliação comparativa do efeito de fármacos anti-inflamatórios com a acupuntura no modelo de dor pós-incisional em ratos.** 2010. 77 páginas. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2010.

A dor pós-incisional é uma forma de dor aguda, que ocorre em repouso e é exacerbada pela tosse, deambulação e estímulo mecânico. A analgesia eficiente fornece conforto ao paciente, reduzindo a morbidade e a mortalidade pós cirúrgica, justificando a investigação constante de novos tratamentos. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), estão entre os fármacos de eleição para o controle da dor pós-incisional, mas frequentemente são acompanhados de efeitos colaterais. Atualmente, é crescente a busca por terapias alternativas que reduzam estes efeitos, possuam baixo custo e obtenham resultados satisfatórios no controle da dor. Dentre as terapias alternativas podemos citar a acupuntura, cujos objetivos terapêuticos incluem a promoção de analgesia, a recuperação motora e a regulação das funções orgânicas. A eletroacupuntura (EA) é um método de estimulação da acupuntura que consiste na utilização de aparelhos eletrônicos para promover o aumento na intensidade dos estímulos. Este estudo objetivou avaliar, através dos métodos de *von Frey* e de *Hargreaves*, os potenciais analgésicos de AINES, no controle da dor pós-incisional, e posteriormente compará-los com o tratamento por EA. Em ambos os métodos foram testados o meloxicam (MX), flunixin-meglumine (FM), carprofeno (CP), cetoprofeno (CT) e o firocoxibe (FC), administrados por via oral, nas doses de 1mg/kg, 2,5mg/kg, 2mg/kg, 5mg/kg e 3mg/kg, respectivamente. Na avaliação da alodinia mecânica pelo método *von Frey* os grupos incisados tratados com MX (GIMX), CP (GICP), CT (GICT) e EA (GIEA36E), apresentaram significativa reversão da hiperalgesia (RH), três horas após o tratamento, em relação ao grupo incisado tratado com veículo (GIV), enquanto os grupos tratados com FM (GIFM) e FC (GIFC) obtiveram significância após seis horas. A RH máxima foi observada seis horas após o tratamento no GICP e GIEA36E com 33,5% e 36,9%, respectivamente. O GIMX apresentou efeito anti-hiperalgésico máximo às nove horas com 51,8% de RH, enquanto no GIFM, GICT e GIFC ocorreu às doze horas após o tratamentos com 37,1%, 45% e 30,4%, respectivamente. Houve RH significativa até 12 horas após todos os tratamentos, exceto para o MX e o CT, que se mantiveram por 24 horas. No 10º dia de avaliação o GIMX, o GIFM e o GICP apresentaram latências semelhantes às do grupo não-incisado (GNIV), diferentemente do GICT, GIFC e GIEA36E, que não retornaram a valores basais até o 14º dia do experimento. Nos testes de hiperalgesia térmica pelo método *Hargreaves*, o MX, o FM, o CP e a EA promoveram RH significativa após seis horas, enquanto o FC e o CT foram significativos após uma e três horas, respectivamente. Os potenciais máximos foram observados, às nove horas, no GICT, GIFC e GIEA36E, com 107,1%, 114,7% e 106,9% de RH, respectivamente. O MX e o FM obtiveram RH máximo após seis horas, com 104,5% e 85,4%, respectivamente, diferentemente do CP, que promoveu RH máximo às 12 horas, com 63,6%. Todos os tratamentos promoveram RH significativo até o 24º dia de avaliação em relação ao GIV. O GIMX apresentou latência média semelhante ao GIV às três horas após a administração do fármaco, permanecendo dessa forma até o final do experimento. O GIFM e GICP recuperaram valores basais no sétimo dia de avaliação, enquanto GICT e GIEA no 10º dia e o GIFC no 14º dia. Ambas as formas de avaliação nociceptiva evidenciaram efeito anti-hiperalgésico após os diferentes tratamentos, variando apenas quanto ao intervalo de duração e a potência do efeito analgésico. A EA mostrou-se uma alternativa viável ao uso dos fármacos convencionais no controle da dor pós-incisional.

Palavras-chave: Dor incisional. AINES. Eletroacupuntura.

ABSTRACT

TEIXEIRA, Felipe Marques. **Comparative assessment of the effect of anti-inflammatory drugs with acupuncture on the model of post-incisional pain in rats**. 2010. 77 páginas. Dissertation (Master of Veterinary Medicine, Clinical Sciences). Institute of Veterinary, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2010.

Post-incisional pain is a form of acute pain, which occurs at rest and is exacerbated by coughing, deambulation and mechanical stimuli. Efficient analgesia provides comfort to the patient, reducing the morbidity and mortality after surgery, justifying the constant research for new treatments. The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the drugs of choice for control of post-incisional pain, but are often accompanied by side effects. Currently, there is growing demand for alternative therapies aimed to reduce these effects, the treatment costs and still obtain satisfactory results in controlling pain. Among the alternative therapies, acupuncture has been used to promote analgesia, motor recovery and regulation of physiological functions. Electroacupuncture (EA) is a method of stimulating acupuncture that uses electronic devices to increase the intensity of the stimuli. This study aimed to evaluate, through the methods of von Frey and Hargreaves, the potential of NSAIDs in controlling incisional pain, and then compare them with the treatment by EA. In both methods NSAIDs tested were meloxicam (MX), flunixin-meglumine (FM), carprofen (CP), ketoprofen (CT) and Firocoxib (FC), administered orally at doses of 1mg/kg, 2,5mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg and 5mg/kg, respectively. In the assessment of mechanical allodynia by the von Frey method, incised groups treated with MX (GIMX), CP (GICP), CT (GICT) and EA (GIEA36E) reported significant reversal of hyperalgesia (RH), three hours after treatment in incision for the group treated with vehicle (GIV), while the groups treated with FM (GIFM) and FC (GIFC) obtained significance after six hours. RH levels were observed six hours after treatment in GICP and GIEA36E with 33,5% and 36,9%, respectively. The GIMX presented anti-hyperalgesic activity up to nine hours with 51,8% RH, while in GIFM, GIFC and GICT activity occurred at twelve hours after treatment with 37,1%, 45% and 30,4%, respectively. There was significant RH up to 12 hours after all treatments, except for the MX and CT, which were maintained for 24 hours. On the 10th day of the assessment GIMX the GIFM and GICP had latencies similar to those of the non-incised (GNIV), unlike GICT, and GIFC GIEA36E who did not return to baseline within 14 days of the experiment. In tests of thermal hyperalgesia by Hargreaves method, the MX, FM, CP and EA promoted significant RH after six hours, while the FC and TC were significant after one and three hours respectively. The maximum potential was observed at nine hours in GICT, GIFC and GIEA36E with 107.1%, 114.7% and 106.9% of RH, respectively. The MX and FM had maximum RH after six hours, with 104.5% and 85.4%, respectively, unlike the CP, which promoted maximum RH at 12 hours, with 63.6%. All treatments promoted RH significantly until the 24th day of evaluation in relation to GIV. The GIMX showed similar mean latency to GIV three hours after drug administration and remained so until the end of the experiment. The GIFM and GICP recovered baseline on the seventh day of evaluation, while GICT and GIEA on the 10th day, and GIFC on day 14th. Both forms of nociceptive assessment showed anti-hyperalgesic effect after different treatments, varying only as to the time scale and potential of the analgesic effect. EA proved to be a viable alternative to the use of conventional drugs for post-incision pain control.

Keywords: Incisional pain. NSAIDs, Electroacupuncture.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AA: Ácido Aracádônico
AMPc: adenosinomonofosfato cíclico
AINES: Anti-inflamatórios Não Esteroidais
bid: *bis in die*, duas vezes ao dia
cm: centímetro
COX: Cicloxigenase
COX I: Cicloxigenase I
COX II: Cicloxigenase II
COX III: Cicloxigenase III
CP: Carprofeno
CT: Cetoprofeno
EA: Eletroacupuntura
FCN: fator de crescimento nervoso
FC: Firocoxibe
FM: Flunixin Meglumine
FPL: funículo posterolateral
g: Grama
GABA: ácido gama-aminobutírico
GICP: grupo incisado tratado carprofeno
GICT: grupo incisado tratado cetoprofeno
GIEA36E: grupo incisado tratado com eletroacupuntura no ponto 36E
GIEANP: grupo incisado tratado com eletroacupuntura em não-ponto
GIIMOB: grupo incisado submetido a imobilização
GIFC: grupo incisado tratado firocoxibe
GIFM: grupo incisado tratado flunixin-meglumine
GIMX: grupo incisado tratado meloxicam
GIV: grupo incisado tratado veículo
GNIV: grupo não incisado tratado veículo
h: Hora
5-HPETE: ácido 5- hidroperoxieicosatetraenoico
Hz: Hertz
Kg: Quilograma
IL-1: Interleucina 1
IL-2: Interleucina 2
i.p.: Intra-peritoneal
i.v.: Intra-venoso
LC: *locus coeruleus*
LOX: Lipoxigenase
5-LOX: 5-lipoxigenase
LT(s): Leucotrieno(s)
LTA₄: Leucotrieno A₄
LTB₄: Leucotrieno B₄
LTC₄: Leucotrieno C₄
LTD₄: Leucotrieno D₄
LTE₄: Leucotrieno E₄
µm: Micrometro
mg: Miligrama
mg/kg: Miligrama por quilo

mL: Mililitro
mL/kg: Mililitro por quilograma
mm: Milímetro
m/s: Metro por segundo
MTC: Medicina Tradicional Chinesa
NE: neurônios nociceptivos específicos
Neurônios WDR: Neurônios Wide Dynamic Range
NF- κ B: fator nuclear kappa-B
NRPG: núcleo reticular paragigantocelular
NMR: núcleo magno da rafe
PGD₂: Prostaglandina D₂
PGE₂: Prostaglandina E₂
PGF₂ α : Prostaglandina F₂ α
PGF α : Prostaglandina F α
PGG₂: Prostaglandina G₂
PGH₂: Prostaglandina H₂
PGHS: prostaglandina endoperóxido sintase
PI(s): Prostaciclina(s)
PLA₂: Fosfolipase A₂
PKA: proteinocinases A
PKC: proteinocinases C
Ponto 36E: Ponto Zusanli
%RH: porcentagem de reversão da hiperalgesia
s: segundo
sid: *semel in die*, uma vez ao dia
SCPA: Substância cinzenta periaquedutal
TNF α : Fator de Necrose Tumoral α
TRPV1: receptores vanilóides específicos
TTX-resistente: tetrodotoxina resistente
TTX-sensível: tetrodotoxina sensível
TX(s): Tromboxano(s)
TXA₂: Tromboxano A₂
TXB₂: Tromboxano B₂
V: Voltz

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Dor	3
2.2 Fisiologia da dor	4
2.2.1 Receptores periféricos e fibras sensitivas	5
2.2.2 Neurônios do corno dorsal da medula	7
2.2.3 Tratos espinhais ascendentes	8
2.2.4 Centros supraespinhais	9
2.2.5 Mecanismo de modulação da dor	10
2.3 Dor pós-incisional	11
2.4 Inflamação	13
2.4.1 Sensibilização periférica	14
2.4.2 Metabolismo do ácido araquidônico	15
2.5 Fármacos anti-inflamatórios	18
2.5.1 Mecanismo de ação	18
2.5.2 Efeitos colaterais	18
2.6 Fármacos utilizados	19
2.6.1 Carprofeno	19
2.6.2 Cetoprofeno	20
2.6.3 Firocoxibe	21
2.6.4 Flunixin-meglumine	22
2.6.5 Meloxicam	23
2.7 Acupuntura	24
2.7.1 Eletroacupuntura	25
2.7.2 Bases neurofisiológicas da acupuntura no controle da dor	25
2.7.3 Indicações da acupuntura	26
3 OBJETIVOS	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 Animais	28
4.2 Delineamento experimental	28
4.3 Drogas utilizadas	29
4.4 Procedimento cirúrgico	30
4.5 Tratamentos	30
4.5.1 Avaliação farmacológica	30
4.5.2 Avaliação por eletroacupuntura	30
4.6 Determinação da nocicepção relacionada ao modelo de indução	32
4.6.1 Avaliação da alodinia mecânica	32
4.6.2 Avaliação da hiperalgesia térmica	32
4.7 Análise estatística	33

5 RESULTADOS	34
5.1 Resultados da Avaliação da Alodinia Mecânica pelo Método <i>von Frey</i>	34
5.1.1 Meloxicam	34
5.1.2 Flunixin-meglumine	36
5.1.3 Carprofeno	37
5.1.4 Cetoprofeno	39
5.1.5 Firocoxibe	40
5.1.6 Eletroacupuntura	42
5.2 Resultados da Avaliação da Hiperalgisia Térmica pelo Método de <i>Hargreaves</i> .	45
5.2.1 Meloxicam	45
5.2.2 Flunixin-meglumine	47
5.2.3 Carprofeno	48
5.2.4 Cetoprofeno	50
5.2.5 Firocoxibe	51
5.2.6 Eletroacupuntura	53
6 DISCUSSÃO	57
7 CONCLUSÃO	64
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

1 INTRODUÇÃO

A dor é a modalidade sensorial que sinaliza a existência de estímulos destrutivos nos tecidos do corpo, desencadeando reflexos que visam limitar a ampliação da lesão. Antigamente, entendia-se que os animais não sentiam dor, ou que as percebiam de forma diferente. Atualmente, estudos que comprovam a semelhança entre homens e animais em relação a neuroanatomia das vias nociceptivas, bem como os mecanismos fisiológicos de percepção da dor, nos levam a acreditar que a diferença não está na forma como os animais sentem a dor, mas sim pelo comportamento frente ao estímulo doloroso.

Portanto, é consenso atual que a dor deve ser prevenida e aliviada e que antigas orientações de que a dor seria uma importante forma de diagnóstico veterinário, e a sua supressão poderia mascarar a sintomatologia e a avaliação clínica, ou que seriam benéficas por restringir a locomoção dos animais, impedindo que se agravem a lesão, estão ultrapassadas e ferem a ética do bem-estar animal. Além da consideração ética da supressão da dor, está comprovado o uso de analgésicos na redução do estresse emocional, provocado pela liberação de substâncias deletérias ao organismo, melhorando a recuperação de animais e reduzindo a morbidade e a mortalidade.

A analgesia é definida pela perda da sensação ou o aumento da tolerância à dor sem a perda da consciência, o que não é alcançado pela administração de sedativos, tranqüilizantes ou anestésicos gerais. Desta forma, a utilização de analgésicos é necessária para a obtenção de um maior conforto para o animal.

A dor causada pela incisão é uma forma comum e singular de dor aguda, é um fenômeno freqüente no pós-operatório e pode resultar em sofrimento e riscos desnecessários ao paciente. Contudo, o emprego de analgésicos no período pós-operatório tem sido subestimado pelos médicos veterinários, em virtude do desconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da dor, bem como das particularidades farmacológicas dos agentes analgésicos e pela difícil avaliação subjetiva da dor nos animais, implicando em alterações fisiológicas e emocionais que, se não adequadamente controladas, resultam em complicações metabólicas, hormonais e desconforto para o animal, motivos pelos quais tem havido crescente preocupação ética no sentido de proporcionar o bem-estar animal.

A injúria tecidual produzida pelo ato cirúrgico desencadeia uma reação inflamatória, com conseqüente aumento na liberação de prostaglandina, um dos mediadores responsáveis pelo estímulo dos nociceptores. Os primeiros fármacos a serem utilizados para combater a dor pós-operatória foram os opióides, por promoverem melhor analgesia no pós-operatório imediato do que anti-inflamatórios não esteróides (AINES), porém com maior grau de sedação.

Os AINES inibem a síntese de mediadores da reação inflamatória, tais como prostaglandina, tromboxano e prostaciclina, responsáveis pelo estímulo dos nociceptores e, nos últimos anos, vêm ganhando um interesse maior por sua analgesia ser equiparada, ou até ser superior, aos opióides em cirurgias ortopédicas. Porém, eles promovem alguns efeitos colaterais tais como alterações na função renal e gastrointestinal e inibição a agregação de plaquetas, aumentando o tempo para a coagulação sanguínea.

Por ser um relevante problema terapêutico, modelos clínicos ou pré-clínicos de dor pós-incisional ou pós-cirúrgica, tornaram-se extremamente importante para investigação do mecanismo fisiopatológicos da dor persistente e para a avaliação de novas terapias analgésicas. Estes modelos têm permitido também, o entendimento dos mecanismos farmacológicos da analgesia pré-empitiva, através da comparação dos efeitos da administração dos componentes antes ou durante a cirurgia com a administração imediatamente após a cirurgia.

Nos últimos anos, um número cada vez maior de proprietários de animais tem procurado terapias alternativas para o tratamento das mais variadas formas de moléstia, incluindo a dor, buscando resultados efetivos como os observados na medicina tradicional, com baixo custo e reduzidos efeitos colaterais.

As terapias alternativas, como o próprio nome sugere, são todas aquelas que diferem da medicina tradicional, isto é, da alopatia, cirurgia e demais procedimentos invasivos. Podem-se considerar como algumas dessas terapias a cromoterapia, acupuntura e homeopatia.

A acupuntura, em particular, é uma técnica terapêutica da Medicina Tradicional Chinesa, que ao longo dos anos vem sendo muito difundida no Ocidente visando restabelecer o equilíbrio entre estados contraditórios de função e a homeostase, alternando os estados de energia e, com isto, mantendo a organização ideal do órgão e do organismo a ser tratado. A acupuntura tem efeitos fisiológicos em diversos sistemas internos e pode ter indicação para o tratamento de patologias resistentes a padrões medicamentosos ou cirúrgicos.

A pesquisa em acupuntura é importante não apenas para elucidar os fenômenos associados ao seu mecanismo de ação, mas também para investigação da sua importância na terapêutica de controle da dor. Por ser uma abordagem de baixo custo econômico e praticamente isento de efeitos colaterais, poderá vir a ser um recurso de primeira linha no tratamento da dor. Para demonstrar sua eficácia, é preciso estudá-la do ponto de vista ocidental, utilizando a metodologia científica clássica.

Considerando estes aspectos, este trabalho visa avaliar comparativamente o potenciais anti-hiperalgésicos de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) em um modelo de dor pós-incisional em ratos avaliados através da alodinia mecânica pelo método de *von Frey* e da hiperalgesia térmica pelo método de *Hargreaves*. Para isso foram escolhidos AINES usados frequentemente na rotina médico veterinária sendo dois medicamentos da classe dos COX não seletivos: o flunixin-meglumine (FM) e o cetoprofeno (CT); dois da classe dos COX II preferenciais: o meloxicam (MX) e o carprofeno (CP); e um da classe dos COX II seletivos: o firocoxibe (FC). Posteriormente os resultados serão comparados aos obtidos pelo tratamento com eletroacupuntura para o mesmo modelo de dor incisional.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dor

Em 1900, Sherrington foi um dos primeiros neurocientistas a definir a dor como um auxílio psíquico a um reflexo imperativo de proteção. Esta definição concisa refletia uma dimensão primitiva da dor, onde a resposta motora era orientada para remover o tecido de insultos potencialmente prejudiciais (LAMONT et al., 2000).

Recentemente, a dor foi conceituada pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, sigla em inglês), em 1986, como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, em resposta a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em tais termos”. No caso dos animais, esta definição é assim completada: “a dor é uma experiência sensorial de aversão causada por uma lesão real ou potencial que provoca reações motoras e vegetativas de proteção, ocasionando a aprendizagem de um comportamento de esquiva, podendo modificar o comportamento específico da espécie, incluindo o comportamento social” (SOUZA; BELCHIOR, 2003).

Alguns autores definem a dor animal como um distúrbio comportamental responsivo a uma terapia analgésica (CONCEIÇÃO, 2000). Considerando tais conceitos, Hellebrekers (2002) sugeriu que o termo dor seria melhor aplicado a seres humanos do que aos animais, pelo fato envolver um componente emocional. Mesmo assim tornou-se uma convenção o uso do termo “dor” para pacientes humanos e animais.

Historicamente, acreditava-se que os animais não sentiam dor como os seres humanos ou que a percebiam de forma diferente. Atualmente existe uma melhor compreensão sobre o desenvolvimento e a perpetuação da dor e evidências de que animais e os seres humanos possuam vias nervosas e neurotransmissores semelhantes para o seu desenvolvimento, condução e modulação, tornando extremamente aceitável a idéia de que homens e animais experimentem a dor de forma similar (HELLYER et al., 2007).

Contudo, é difícil quantificar a percepção dolorosa nos animais por seu caráter subjetivo e pela não verbalização do paciente. As reações comportamentais dos pacientes auxiliam o médico veterinário no reconhecimento precoce da dor (MOREIRA, 2005), mas o quanto dessa dor se traduz em um comportamento observável depende de vários fatores, entre eles, a espécie, raça, idade, sexo, estado nutricional, saúde geral e tempo de exposição ao estímulo nociceptivo (TEIXEIRA, 2005).

Embora o antropomorfismo não seja a melhor forma de lidar com a questão, dada às grandes diferenças existentes não só entre a espécie humana e os animais, bem como entre as diferentes espécies de animais, o princípio de analogia é um bom guia para reconhecer a dor em animais. De forma geral os estímulos que causam dor nas diferentes espécies de animais são muito similares, havendo uma semelhança de limiar de dor para estímulos, mecânicos, térmicos ou químicos. A variação entre as espécies não ocorre pela sensação em si, mas sim pela forma de manifestação comportamental reativa frente ao estímulo doloroso (LUNA 2006).

Atualmente, tem havido um maior entendimento sobre o processamento da dor, e as implicações para a prática clínica tem sido substanciais. O desenvolvimento de estratégias de gestão racional e eficaz da dor requer uma compreensão básica da fisiologia da dor, incluindo um conhecimento dos diferentes tipos de estímulo, as vias neurais envolvidas no processamento de estímulos nocivos, a resposta do sistema nervoso e as conseqüências sistêmicas da dor. Com estes conhecimentos, a antecipação e reconhecimento da dor são facilitados, e a utilização de agentes farmacológicos e várias técnicas hipalgésicas podem ser otimizadas para melhor gerenciar uma variedade de síndromes dolorosas (LAMONT et al., 2000).

2.2 Fisiologia da dor

Um importante avanço conceitual nos estudos da fisiologia da dor foi o reconhecimento de que a dor que experimentamos após a exposição da maioria dos estímulos nocivos possui função protetora, agindo como parte dos mecanismos de defesa do corpo normal e sinalizando ao contato com os insultos potencialmente prejudiciais. Ela é definida como *dor fisiológica*, sendo completamente distinta da dor decorrente de danos aos tecidos e nervos que produzem mudanças no sistema nervoso, resultando em *dor patológica ou clínica*. A dor patológica não possui qualquer função adaptativa e produz uma variedade de efeitos sistêmicos deletérios, que podem contribuir para a morbidade do paciente (LAMONT, 2002).

O componente fisiológico da dor chamado de *nociceção* consiste nos processos de transdução do estímulo nocivo em sinais elétricos por nociceptores periféricos, condução dos sinais codificados por neurônios aferentes para o corno dorsal da medula espinhal e, subsequente transmissão e modulação de sinais neurais em níveis espinhais e supraespinhais (LEMKE, 2004). Este processo quando completo, permite a percepção consciente da dor (LAMONT et al., 2000).

Portanto, existe uma diferença entre os termos nociceção e dor; o primeiro refere-se a manifestações neurofisiológicas geradas por estímulos nocivos e o segundo envolve a percepção de um estímulo aversivo, que requer a capacidade assimilação e elaboração de impulsos sensoriais (ALMEIDA et al., 2004).

Basbaum e Jessel (2000), descreveram de forma simplificada que a via nociceptiva pode ser considerada uma cadeia de três neurônios. Os neurônios de primeira ordem ou neurônios primários aferentes são responsáveis pela transdução do estímulo e condução do sinal do tecido periférico a neurônios localizados no corno dorsal da medula espinhal, chamados de neurônio de segunda ordem ou neurônios de projeção, que ascendem à medula espinhal e projetam os sinais em neurônios localizados no bulbo, ponte, mesencéfalo, tálamo e o hipotálamo. Estes são designados neurônios de terceira ou neurônios supra-espinhais e projetam os sinais para áreas subcorticais e corticais, onde a dor é finalmente percebida (Figura 1). Em um nível mais complexo, a via nociceptiva envolve um número de ramificações e comunicações com outros neurônios sensoriais e neurônios inibitórios descendentes do mesencéfalo, que modulam transmissão aferente dos estímulos dolorosos (LAMONT et al., 2000).

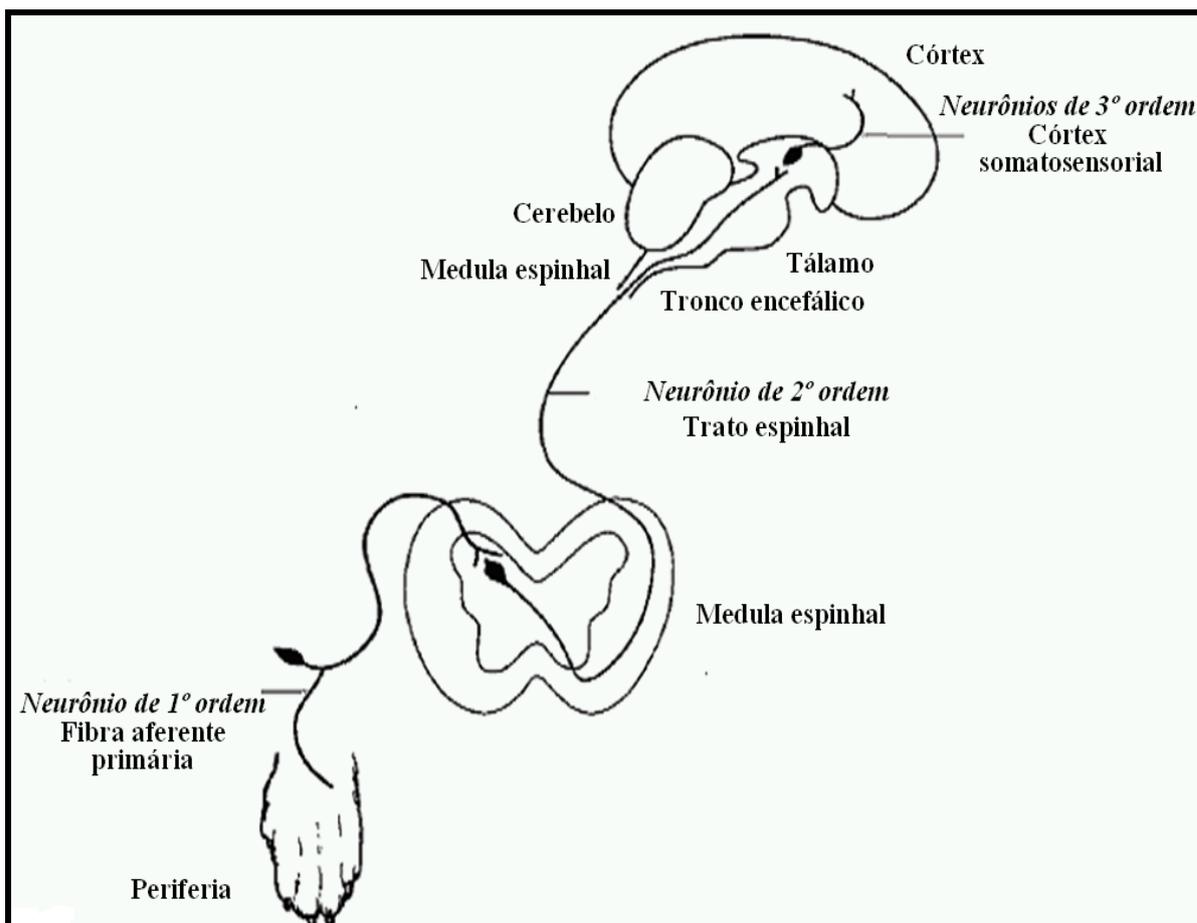


Figura 1: Representação simplificada do processamento nociceptivo como uma cadeia de três neurônios (LAMONT et al., 2000).

2.2.1 Receptores periféricos e fibras sensitivas

O primeiro passo do processo da nocicepção é a decodificação de sensações mecânica, térmica e química em impulsos elétricos por terminais nervosos especializados denominados nociceptores (KLAUMANN et al., 2008), que são amplamente encontrados na pele, mucosas, membranas, fáscias profundas, tecido conjuntivo de órgãos viscerais, ligamentos e cápsulas articulares, periósteo, músculos, tendões e vasos arteriais; cujos campos de recepção podem ir desde de pequenas regiões puntiformes até áreas que medem vários milímetros de diâmetro (ALMEIDA et al., 2004).

Neurônios aferentes primários são neurônios bipolares com o corpo celular localizado no gânglio da raiz dorsal e axônios, projetando-se periféricamente nos tecidos somático e visceral e, no sistema nervoso central, no corno dorsal da medula espinhal (KIDD; URBAN, 2001). Os nociceptores são terminações nervosas livres destes neurônios primários aferentes, cuja função é preservar a homeostasia tecidual, assinalando uma injúria potencial ou real (KLAUMANN et al., 2008) e apresentam limiares mais elevados do que os outros receptores respondendo progressivamente, de acordo à intensidade do estímulo. No entanto, a sensibilização dos nociceptores causa a redução dos limiares e, em alguns casos, a atividade espontânea (ALMEIDA et al., 2004).

Essa atividade espontânea dos nociceptores é uma resposta importante e adaptativa do sistema nervoso central que, clinicamente, somente precisa ser temporariamente suprimida em procedimentos cirúrgicos, onde o dano é deliberadamente produzido (WOOLF, 1995). Pascoe

(1997), relatou que os nociceptores são únicos entre os receptores sensoriais, capazes de se adaptar a ativações repetidas de estímulos supralimiais, reduzindo o seu limiar, resultando em uma resposta aumentada para estímulos subseqüentes, em um fenômeno conhecido como sensibilização.

A nomenclatura convencional com base em estudos neurofisiológicos classificou os receptores sensoriais em categorias, de acordo com o tipo de sensibilidade ao estímulo e as fibras nervosas aferentes associadas (LAMONT et al., 2000).

As fibras sensoriais primárias A α são caracterizadas pela presença de uma espessa camada de mielina com diâmetro de 12-22 μ m e uma velocidade de condução rápida variando entre 70 e 120 m/s, pois elas capturam impulsos aferentes dos fusos neuromusculares e órgãos (COUTAUX et al., 2005). Segundo Almeida et al. (2004), as fibras A β possuem um revestimento de mielina com diâmetro maior que 10 μ m e de condução rápida, na velocidade de 30 a 100 m/s, de sinais elétricos de estímulos inócuos aplicados na pele, músculos e articulações, não contribuindo portanto para dor (Figura 2A). Embora não participem diretamente da condução de sinais elétricos produzidos por estímulos nociceptivos, eles ajudam na diferenciação entre estímulos térmicos e mecânicos, além de controlar a entrada nociceptiva a nível espinhal (DRAY, 1997).

Conforme descrito por Lemke (2004), os nociceptores mecânicos respondem a uma intensa pressão e são formados por fibras pequenas e mielinizadas A δ que conduzem impulsos em uma velocidade de 3 a 30 m/s. Nociceptores térmicos respondem temperaturas extremas e também tem pequenas fibras mielinizadas A δ , que conduzem impulsos a uma velocidade de 3 a 30 m/s. Frequentemente estes tipos de nociceptores são denominados nociceptores mecano-térmicos de fibras A δ . Os nociceptores polimodais respondem estímulos nocivos mecânicos, térmicos e químicos e são terminações nervosas de pequenas fibras C não-mielinizadas, que conduzem os impulsos com uma velocidade inferior a 3m/s (Figura 2A).

Lamont et al. (2000), descreveram que os nociceptores mecânicos e térmicos das fibras mielinizadas A δ sinalizam a primeira dor que é freqüentemente descrita como uma sensação aguda, temporária e localizada, transmitindo o estímulo de forma rápida, durando apenas enquanto o nociceptor está ativado. As nociceptores polimodais de fibras C não-mielinizadas processam a entrada nociceptiva da dor prolongada e difusa, chamada de segunda dor ou dor lenta. Elas ocorrem alguns segundos depois da dor aguda e se estendem além do término da mesma (Figura 2B).

Os nociceptores latentes são nociceptores ativados por mediadores inflamatórios e respondem a estímulos mecânicos térmicos somente depois de serem ativados. Estes nociceptores também possuem pequenas fibras C não-mielinizadas que conduzem impulsos a uma velocidade inferior a 3m/s (DRAY, 1997).

Segundo Muir e Woolf (2001), canais de sódio são responsáveis pela despolarização da membrana e condução do impulso nociceptivo em fibras aferentes nociceptivas e não nociceptivas. As fibras aferentes nociceptivas A δ e C possuem canais de sódio tetrodotoxina resistente (TTX-resistente) e são alvos potenciais de intervenções terapêuticas, diferentemente das encontradas em fibras não nociceptivas, que são sensíveis a tetrodotoxina (TTX-sensível).

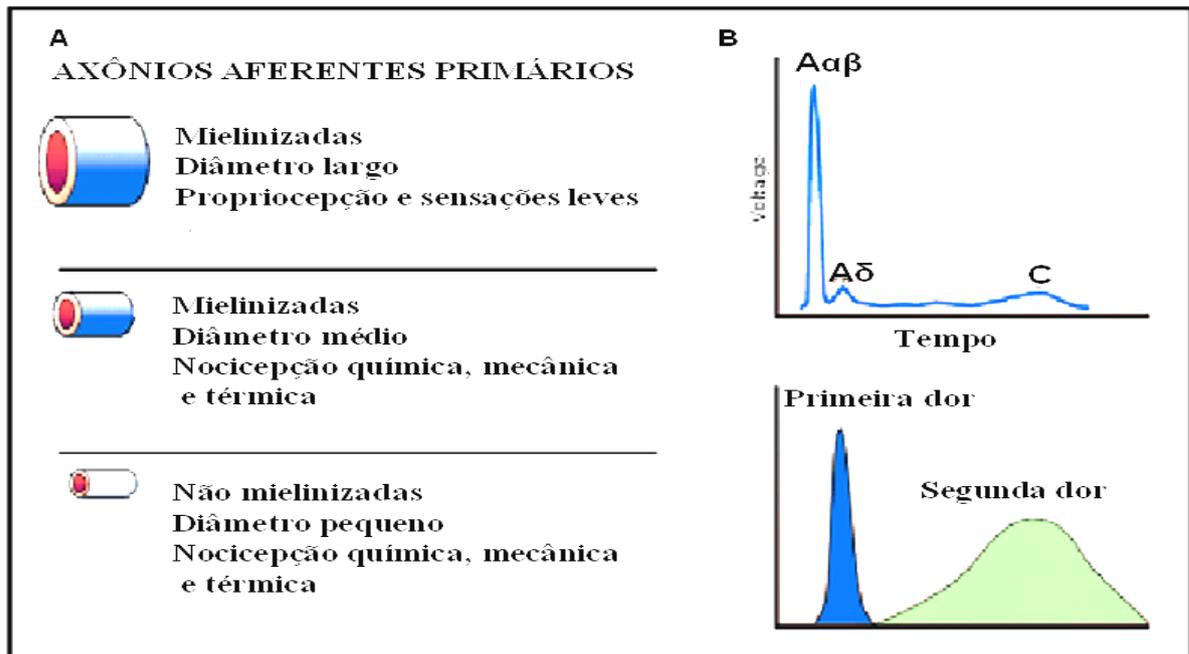


Figura 2A. Tipos e característica das fibras responsáveis pela condução dos sinais elétricos: Nervos periféricos incluem fibras $A\alpha$ e $A\beta$ que são mielinizadas, de diâmetro largo e transmitem estímulos leves e inócuos, fibras $A\delta$ formadas por uma fina camada de mielina, de diâmetro médio e que conduzem estímulos mecânicos, térmicos e químicos, e fibras C não mielinizadas, de pequeno diâmetro que transmitem estímulos mecânicos, térmicos e químicos. **Figura 2B.** Velocidade de condução dos sinais elétricos das fibras aferentes: As fibras $A\alpha$ e $A\beta$, conduzem rapidamente o estímulo inócuo e não contribuem para transmissão do estímulo nociceptivo. As fibras $A\delta$ conduzem o estímulo de forma intensa e rápida (primeira dor) enquanto as fibras C transmitem os sinais menos intensos porém prolongados (segunda dor) (Modificado de JULIUS; BASBAUM, 2001).

2.2.2 Neurônios do corno dorsal da medula

Após a transdução do estímulo e transmissão dos sinais elétricos ao sistema nervoso central, é no corno dorsal ou posterior da medula onde ocorre a integração inicial e a modulação da entrada do estímulo nociceptivo. Corpos celulares dos dois tipos de fibras nervosas aferentes nociceptivas estão contidos no gânglio da raiz dorsal, e seus axônios estendem-se e fazem sinapses com neurônios do corno dorsal dentro da substância cinzenta da medula espinhal (ALMEIDA et al., 2004).

Conforme Sorkin e Carlton (1997), a maioria das fibras $A\delta$ terminam na camada mais superficial, na lâmina I, também chamada de zona marginal, com algumas fibras se projetando mais profundamente a lâmina V. A maioria das fibras C também são destinados para o corno dorsal superficial, principalmente lâmina II, substancia gelatinosa

Os axônios aferentes primários podem fazer sinapses com uma das três populações funcionais de neurônios do corno dorsal: interneurônios, frequentemente divididos em subtipos excitatórios e inibitórios, que funcionam como retransmissores e participam do processamento local, neurônios próprioespinais que se estendem a vários segmentos da coluna e estão envolvidos na atividade reflexa segmentar e nas interações entre os estímulos e neurônios de projeção, que participam na transmissão rostral, alargando os axônios além da medula espinhal para terminar em centros supra-espinhal, como o mesencéfalo e o córtex (WOOLF, 1995).

Todos os três componentes interagem e são essenciais para o processamento da informação nociceptiva, o que facilita a geração de uma resposta à dor organizada e proporcional. Os neurônios de projeção foram sub-classificados em neurônios nociceptivos específicos (NE) que estão em maior concentração na lâmina I e respondem exclusivamente a estímulos nocivos mecânicos ou térmicos, de ambas as fibras aferentes A δ e C, estando localizados em pequenas áreas topográficas (LAMONT et al., 2000)

Os neurônios conhecidos como Wide Dynamic Range (WDR), encontram-se principalmente na lâmina V, recebem a entrada de estímulos inócuos de mecanorreceptores de baixo limiar, bem como a informação nociceptiva, estão localizados em um maior campo receptivo do que os neurônios NE e frequentemente recebem a entrada de estímulos que convergem de áreas viscerais. O terceiro grupo de neurônios do corno dorsal são denominados neurônios complexos e estão normalmente localizados na lâmina VII. Acredita-se que estas células participam da integração da atividade aferente somática e visceral (CARROLL, 1999).

No corno dorsal, a comunicação de informações entre vários neurônios nociceptivos ocorre através de sinalização química mediada por aminoácidos e neuropeptídeos excitatórios e inibitórios que são produzidos, armazenados e lançado nos terminais de fibras nervosas aferentes e neurônios do corno dorsal (JESSELL; KELLY, 1991). Estudos eletrofisiológicos demonstraram que os aminoácidos glutamato e aspartato atuam como neurotransmissores excitatórios e evocam potenciais de ação nos neurônios do corno dorsal superficial, facilitando a transmissão nociceptiva (CROSS, 1994). Os neurônios aferentes nociceptivos, em particular as fibras C, também liberam uma variedade de outros neuropeptídeos incluindo a substância P, neurotensina, peptídeo intestinal vasoativo e colecistocinina, que são capazes de provocar potenciais excitatórios pós-sinápticos lentos em neurônios de projeção ascendente (SORKIN; CARLTON, 1997).

2.2.3 Tratos espinhais ascendentes

O estímulo nociceptivo que chega ao corno dorsal é transmitido aos centros supra-espinhais, por neurônios de projeção que se estendem através de vias ascendentes. O trato espinotalâmico é a via nociceptiva mais proeminente na medula espinhal, sendo como tal, quase sinônimo de transmissão da dor. Origina-se de axônios de neurônios específicos (NE) e neurônios da Wide Dynamic Range (WDR) em lâminas I, V, VI e VII, que atravessam a linha média da substância branca e terminam no tálamo (CROSS, 1994).

O grupo de axônios do trato espinotalâmico que se projeta no interior do núcleo lateral do tálamo, transmite informações de menores e mais discretos campos receptivos na periferia e possuem um papel sensorial-discriminativo no reconhecimento da dor. Os axônios que se projetam para os núcleos medial do tálamo conduzem estímulos de maiores e mais diversificados campos receptivos e estão implicados nos aspectos afetivos e emocionais. Dados anatômicos comparativos demonstram diferenças entre as espécies nas densidades de fibra ascendente lateral e medial das projeções do trato espinotalâmico, o que sugere que os animais domésticos possuem menor capacidade de caracterização e localização do estímulo, em comparação com os primatas (THURMMON et al., 1996).

Os axônios dos neurônios nociceptivos localizado mais profundamente nas lâminas VII e VIII do corno dorsal da medula, formam o trato espinoreticular, que ascende bilateralmente no quadrante anterolateral da substância branca da medula espinhal. Embora os neurônios do trato espinoreticular terminem em diversos núcleos em toda a formação reticular, algumas fibras podem projetar-se medialmente em direção ao tálamo e em seguida para o córtex somatosensorial (BASBAUM; JESSEL, 2000).

Os neurônios nociceptivos originários nas lâminas I e V projetam-se através do trato espinomesencefálico para a formação reticular mesencefálica, a porção lateral da substância cinza periaquedutal e diversas regiões mesencefálicas. A contribuição para menores transmissões nociceptivas são feitas de neurônios localizados nas lâminas III e IV do corno dorsal ou posterior da medula, que projetam axônios através do trato espinocervical, conduzindo estímulos indiretamente ao tálamo através do núcleo lateral cervical. O trato espino-hipotalâmico conduz diretamente informação nociceptiva do corno dorsal ao hipotálamo sendo descrita como uma via alternativa de ativação do componente motivacional da dor e do início das respostas neuroendócrina e autonômica (LAMONT et al., 2000).

2.2.4 Centros supra-espinhais

Este complexo sistema de vias diretas e indiretas de transmissão das informações nociceptivas inerva o tálamo, o mesencéfalo, o sistema límbico e a formação reticular. Estes centros nervosos são responsáveis pela localização da dor, sua intensidade, bem como os aspectos afetivos e cognitivos (PISERA, 2005).

PLONER et al. (2006), observaram que a velocidade de condução da informação dolorosa tanto na periferia quanto na medula espinhal é mais lenta que a transmissão da informação tátil. Entretanto o processamento cerebral da dor é substancialmente mais rápido do que o processamento da informação tátil, compensando a condução lenta da periferia e da medula espinhal. A consequência é um curto período de latência estímulo-resposta, gerando resposta comportamental protetora imediata.

A formação reticular é um núcleo de neurônios isodendríticos com ramificações para a medula espinhal, núcleos do tronco cerebral, diencefalo e córtex cerebral (THURMAN et al., 1996). Os neurônios reticulares podem exercer funções motoras, autonômicas ou sensoriais e, embora existam áreas restritas de função especializada, a interação entre os focos fornece a base para atividade unificada do núcleo reticular. O sistema reticular é aparentemente crítico a integração da experiência da dor e inclusive na mediação de aspectos afetivos e emocionais desta, através de suas projeções para o tálamo e sistema límbico. Sua atividade reticular ascendente aumenta a atividade cortical, enquanto atividade reticular descendente bloqueia outra atividade sensorial (CRAIG; DOSTROVSKY, 1997).

A substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo é um local importante de integração para o controle homeostático. Embora conhecido por sua importância na modulação descendente da informação nociceptiva, ela também se estende através de projeções ascendente para o tálamo e hipotálamo, proporcionando assim uma via alternativa indireta para a atividade sensorial nociceptiva chegar a estruturas diencefálicas (CRAIG; DOSTROVSKY, 1997).

O tálamo serve como ponto de retransmissão de informação sensorial a caminho do córtex cerebral, sendo composto de vários núcleos complexos, alguns dos quais desempenham papéis fundamentais na nocicepção. O sistema límbico, também chamado de paleocórtex, é derivado filogenético de estruturas do telencéfalo, assim como os componentes do diencefalo e mesencéfalo. Consiste na amígdala, hipocampo, núcleo septal, região pré-óptica, o hipotálamo, e certos componentes do tálamo e suas estruturas que influenciam o componente motivacional da dor (THURMAN et al., 1996).

A transmissão de impulsos para o córtex cerebral possui um papel vital na integração da percepção da dor. Embora no córtex as diferenças funcionais e estruturais entre as espécies sejam, sem dúvida, mais significativas do que em outros pontos ao longo da via nociceptiva, parece claro que ele é capaz de modular o aspecto cognitivo e aversivo da dor, bem como a características afetivas da sensação de dor, mediando complexos padrões de comportamento (LAMONT et al., 2000).

2.2.5 Mecanismo de modulação da dor

Apesar de haver desde o início do século passado evidências da existência de mecanismos supressores da percepção da dor, foi com a apresentação da “teoria de comporta”, proposta por Melzack e Wall (1965), que os sistemas modulatórios passaram a ser conhecidos. Segundo esta teoria, a supressão da dor decorreria da inibição pré-sináptica na medula espinhal resultante da colisão entre potenciais dos aferentes primários e os antidrômicos originados na substância gelatinosa do corno posterior da medula espinhal (substância cinzenta da medula espinhal). A ausência de correspondência anatômica, eletrofisiológica, neuroquímica e de achados clínicos que sustentassem a “teoria de comporta” como originalmente idealizada, foram razões para que esta não fosse mais aceita tal como apresentada (CARVALHO et al., 1999).

Atualmente, sabe-se que os sinais dolorosos que chegam ao corno dorsal da medula ativam interneurônios inibitórios locais, os quais formam sinapses recíprocas com os neurônios aferentes primários e, em certos casos, com os neurônios ascendentes secundários, criando uma espécie de *feedback* inibitório (Figura 3). Essa modulação é conduzida por diversos mediadores, incluindo neuropeptídeos opióides, atuando primariamente em receptores μ e κ , neurotransmissores adrenérgicos, atuando em receptores α_2 , serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina e estrogênio (DRIESSEN, 2007).

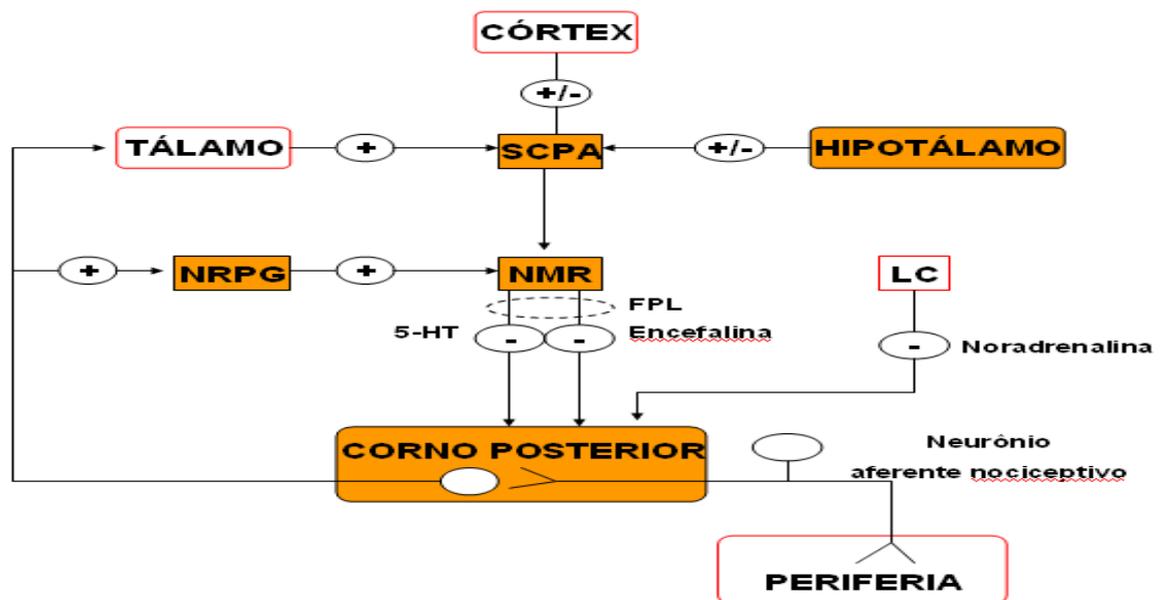


Figura 3. Sistema de controle descendente na transmissão dolorosa. Substância cinzenta periaquedutal (SCPA), núcleo reticular paragigantocelular (NRPG), núcleo magno da rafe (NMR), funículo posterolateral (FPL) e *locus coeruleus* (LC) (RANG et al., 2007).

Esses mecanismos agem como reguladores do tipo “portão”, controlando o fluxo da informação nociceptiva até o cérebro. As influências inibitórias vêm pelos neurônios não-nociceptivos $A\alpha$ e $A\beta$, que são mais espessos e fortemente mielinizados, bem como dos supra-espinhais, os quais inibem uma família de neurônios chamados neurônios T (*trigger cells* ou gatilho), responsáveis pela percepção da dor. Os mesmos neurônios T podem ser também estimulados pelas fibras $A\delta$ e C, e a percepção ou não da dor vai depender de um balanço entre essas vias inibitórias e excitatórias (WOOLF; MANNION, 1999).

Existem ainda os peptídeos opióides endógenos amplamente distribuídos no cérebro, bem como produzidos por células não neuronais, como glândulas endócrinas e exócrinas e as

do sistema imune, que são potentes moléculas capazes de modular a dor. Os mais conhecidos são $\alpha\beta$ -endorfina, a metionina-encefalina, a leu-encefalina, a dinorfina e as endomorfina, que se ligam a receptores específicos (FOORD et al., 2005). A ativação dos receptores opióides está relacionada a três eventos intracelulares: inibição da enzima adenilatociclase, com conseqüente diminuição dos níveis de AMPc; bloqueio dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependente e aumento do efluxo de K^+ , com conseqüente hiperpolarização da membrana. Dessa forma, ocorrerá a diminuição da excitabilidade de nociceptores periféricos, da propagação de potenciais de ação, da liberação de peptídeos pró-inflamatórios e da vasodilatação evocada pelo estímulo das fibras C. Todos esses fatores, em conjunto, resultam em analgesia e ação anti-inflamatória (STEIN et al., 2003).

2.3 Dor pós-incisional

A dor pós-incisional é uma forma comum e única de dor aguda, ocorre em repouso e é exacerbada pela tosse, deambulação e estímulo mecânico. Uma analgesia eficiente fornece conforto ao paciente, reduzindo a morbidade e a mortalidade após a cirurgia (BRENNAN et al., 1996). Por isso, novos tratamentos continuam a ser investigados, concentrando-se principalmente no desenvolvimento de técnicas de analgesia regional e farmacologia (ZAHN et al., 2002), além de estudos dos mecanismos da dor causada pela incisão, para entender as diferenças existentes entre a etiologia da dor aguda em geral e da dor pós-cirúrgica especificamente (BRENNAN et al., 2005).

Existem amplas evidências de que a dor causada pela inflamação, lesão de nervos ou pela incisão, esteja relacionada a diferentes mecanismos fisiopatológicos, explicando porque muitas estratégias terapêuticas são eficazes somente contra algumas formas de dor persistente (ZAHN et al., 2002). Estudos recentes, usando modelo de dor pós-incisional em ratos, indicam que a dor e a hiperalgesia depois da incisão possui características únicas (POGATZKI; RAJA, 2003).

A lesão provoca duas mudanças na capacidade de resposta o sistema nociceptivo: a sensibilização periférica e a sensibilização central. Juntas, estas alterações no processamento da informação nociceptivo e não nociceptivo contribuem para a dor aguda pós-incisional (BRENNAN et al., 2005).

A sensibilização periférica conduz a hiperalgesia primária que é definida como uma resposta exagerada a um estímulo doloroso no local da lesão, provocando um aumento na resposta ao estímulo térmico e mecânico na área de incisão. Ela envolve as fibras aferentes primárias e é caracterizada pela redução do limiar de resposta, aumento na magnitude da resposta para estímulos supralimiais, aumento na atividade espontânea, bem como aumento da área em que estímulos geram potenciais de ação (BRENNAN et al., 2005).

Segundo Pogatzki et al. (2001), os nociceptores da fibra A δ e C são sensibilizados pela incisão, convertendo nociceptores mecanicamente latentes ou insensíveis em fibras ativas com um importante papel na manutenção da hiperalgesia após a incisão. Em estudo semelhante, não foram observadas alterações provocadas pela incisão, em fibras β A (Figura 4). Um mecanismo importante de hipersensibilidade primária e sensibilização de nociceptores é induzido pela liberação de mediadores inflamatórios, isquemia e acidose local (POGATZKI et al., 2007).

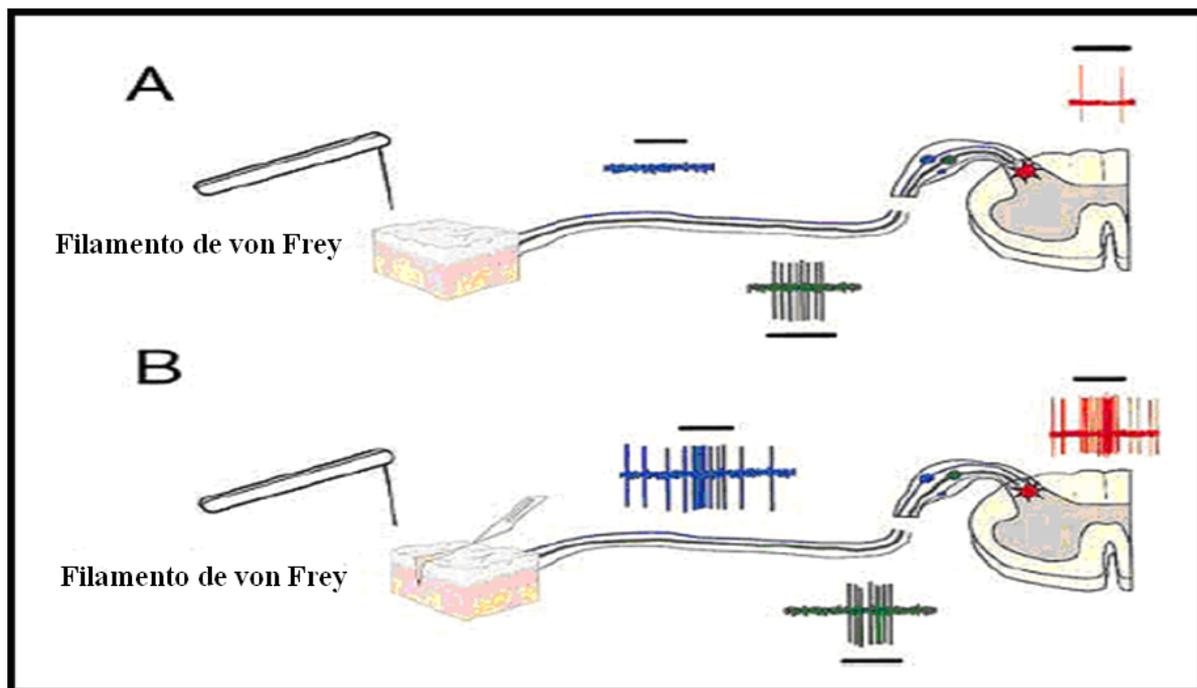


Figura 4: Esquema do mecanismo de dor pós-incisional. Na figura 5A. A aplicação de um estímulo mecânico inócuo (filamentos de *von Frey*) no tecido ileso, ativa exclusivamente mecanorreceptores mielinizados de fibras A β (linha verde) e produzem um modesto aumento do potencial de ação nos neurônios da medula espinal, não ocorrendo excitação de nociceptores na pele normal. Figura 5B. Após uma incisão, o mesmo estímulo inócuo ativa nociceptores das fibras aferentes nociceptivas A δ e C (linha azul). Esta resposta ^{aoat} provoca maior excitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula (sensibilização central). Cada linha vertical azul e vermelha representa um único potencial de ação para neurônios das fibras aferentes e do corno dorsal da medula, respectivamente (BRENNAN et al., 2005).

A entrada do estímulo nociceptivo pode aumentar a resposta dos neurônios de transmissão da dor no sistema nervoso central. Este fenômeno é definido como sensibilização central, sendo observado no prolongamento da excitabilidade de neurônios do corno dorsal da medula por estímulos localizados fora da área da injúria (BRENNAN et al., 2005).

A sensibilização central leva a hiperalgesia secundária, definida como um aumento da resposta à dor gerada por estímulos adjacentes a lesão (ZAHN et al., 2002). Estudos indicam que hiperalgesia secundária para estímulos mecânicos (hiperalgesia mecânica secundária), mas não a estímulos térmicos, ocorre após a lesão e não é causada pela sensibilização das fibras aferentes primárias no tecido ileso (BRENNAN et al., 2005).

Por ser a sensibilização central, um importante agravante da dor pós-incisional, alguns pesquisadores propõe que bloqueio da entrada do estímulo nocivo na medula espinal antes lesão tecidual reduziria a dor pós-operatória de forma mais efetiva que o bloqueio após a lesão (ZAHN et al., 2002). A eficácia desta técnica, conhecida como analgesia preemptiva, foi relatado em modelos animal de inflamação (WOOLF; CHONG, 1993), lesão produzida por agentes químicos e dor neuropática (MOINICHE et al., 2002), porém em estudos clínicos de dor pós-operatória apresentou resultados desapontadores (KEHLET; HOLTE, 2001).

Brennan et al. (1997), em estudo que envolvia a comparação dos efeitos da administração pré-incisional e pós-incisional de bupivacaína e morfina por via intratecal, observaram o comportamento doloroso não foi inibido além do tempo previsto para duração

do efeito analgésico, sugerindo que quando o efeito inicial de um tratamento farmacológico diminui, a ferida cirúrgica parece capaz de gerar comportamento doloroso equivalente ao grupo não tratado e que o início do tratamento não seria tão importante quanto a duração do mesmo.

2.4 Inflamação

A inflamação pode ser definida como a reação do tecido vivo vascularizado à injúria local que pode ser de natureza química, física ou biológica. O processo inflamatório sob determinado ponto de vista, pode ser encarado como um mecanismo de defesa do organismo e, como tal, atua destruindo (fagocitose e anticorpos), diluindo (plasma extravasado) e isolando ou seqüestrando (malha de fibrina) o agente agressor, além de abrir caminho para os processos de reparação (cicatrização e regeneração) do tecido afetado. Entretanto, a inflamação pode ser potencialmente danosa, uma vez que em sua manifestação pode lesar o próprio organismo, às vezes de forma mais deletéria que o próprio agente injuriante (TIZARD, 2002).

Segundo Cotran et al. (2006), a inflamação é um processo fisiológico que consiste na resposta orgânica diante de lesão tissular ou infecção, envolvendo uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão. A resposta inflamatória é essencial para a sobrevivência, por tentar proteger o organismo de estímulos nocivos. Em algumas situações e doenças, essa resposta pode se tornar excessiva, sem qualquer benefício e com sérios efeitos adversos.

As funções da inflamação incluem a destruição ou inativação do agente ou irritante inicial e então a limpeza dos debris celulares na área para que o reparo tecidual possa ocorrer. Diversos tipos de células são ativadas nos tecidos danificados ou infectados, promovendo a liberação de diversos mediadores, incluindo fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas, eicosanóides, aminas biogênicas e neuropeptídeos. No local da inflamação, esses mediadores têm efeitos vasculares promovendo a vasodilatação, a estase vascular e o aumento da permeabilidade capilar; garantem também a migração de leucócitos da circulação para o tecido inflamado e coordenam ainda as variadas respostas de defesa local. Alguns desses mediadores têm a capacidade de estimular neurônios sensoriais locais. Em alguns casos, quando a inflamação excede certos níveis, quantidades suficientes desses mediadores endógenos entram na circulação sistêmica e são disseminados pelo sangue a diferentes órgãos (ROTH et al., 2009).

A inflamação pode ser classificada de acordo com sua severidade e duração, em agudo ou crônico (TIZARD, 2002). Inflamação aguda é a resposta da microcirculação a lesão. Na área afetada ocorre a dilatação das arteríolas, conduzindo a um aumento no fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade dos capilares a proteínas plasmáticas, levando à fuga de plasma e edema local e movimento de leucócitos a partir da circulação para o local da lesão. Isso leva à produção de mediadores inflamatórios, que promovem as alterações da microcirculação e causam dor através da ativação e sensibilização nociceptores (LEES et al., 2004). Caracteriza-se pela curta duração e apresenta os sinais cardeais que são a dor, o calor, o rubor, o tumor e a perda da função e, embora represente uma resposta essencialmente protetora, pode tornar-se tão lesiva a ponto de ameaçar a vida do animal, conduzir a dor e a cronificação do processo, exigindo do clínico intervenção terapêutica para suprimir seus sinais (GILMAN et al., 2006).

O processo inflamatório crônico, além de perdurar por um período indeterminado, não apresenta um padrão estereotipado, variando com os tipos de mediadores humorais e celulares envolvidos (SPINOZA et al., 2006) e onde frequentemente a inflamação ativa, destruição tecidual e tentativas de reparo estão ocorrendo simultaneamente (COTRAN et al., 2006). Por isso, deve-se ter em mente que se trata de um processo único e que estes fatores estão

intimamente relacionados, sendo a natureza do estímulo que originou a inflamação que irá determinar o curso de sua evolução, agudo ou crônico, bem como o tipo de exsudato inflamatório agudo, se purulento, hemorrágico, fibrinoso, mucoso, seroso, ou misto. Muito embora a reação inflamatória se manifeste localmente, ela envolve o organismo como um todo, com a participação dos sistemas nervoso e endócrino na regulação do processo e o aparecimento de manifestações gerais, dentre outras a febre, leucocitose, taquicardia, fibrinólise, alterações na bioquímica do sangue (TIZARD, 2002).

2.4.1 Sensibilização periférica

Nociceção ou sensação nociceptiva resulta da ativação de determinadas sub-populações de neurônios sensoriais primários, que transmitem a informação nociceptiva para a medula espinhal, de onde é retransmitido para níveis supra-espinhais. Como consequência da lesão tecidual e da inflamação, ocorre liberação de inúmeros mediadores inflamatórios que sensibilizam os nociceptores promovendo a diminuição do limiar nociceptivo de resposta, evento conhecido como hipernociceção (VERRI Jr. et al., 2006).

Diversos são os neuromediadores inflamatórios que, quando liberados de macrófagos, mastócitos, células endoteliais ou nervos traumatizados, ativam os nociceptores de fibras nervosas tipos A δ e C, facilitando a transmissão nociceptiva e as alterações inflamatórias periféricas e, conseqüentemente o quadro de hiperalgesia. Dentre esses destacam-se a acetilcolina, a bradicinina, o leucotrieno, a substância P, o fator de ativação plaquetário, os radicais ácidos, os íons potássio, as prostaglandinas, as tromboxanas, as interleucinas e o fator de crescimento nervoso (WRIGHT, 1999).

No entanto, a bradicinina, a prostaglandina E2, o fator de crescimento neuronal (NGF) e as interleucinas pró-inflamatórias parecem exercer papel fundamental na nociceção periférica. A prostaglandina e a bradicinina causam alterações em receptores vanilóides específicos (TRPV1) acoplados a canais iônicos ligante-dependente via ativação do adenosinomonofosfato cíclico (AMPC), e das proteinocinases A (PKA) e C (PKC), reduzindo o tempo pós-hiperpolarização da membrana neural, causando assim redução do limiar e aumento da excitabilidade para disparo da fibra nervosa (KRAYCHETE et al., 2006).

Neste estágio, os animais experimentam então uma hiperalgesia que se caracteriza pela sensibilidade exacerbada ao estímulo nocivo e/ou alodinia, quando sensações não dolorosas passam então a serem experimentadas como dor (WRIGHT, 1999).

Os canais de sódio estão envolvidos na gênese da hiperexcitabilidade neuronal em receptores nociceptivos e não nociceptivos e podem ser classificados em dois grandes grupos: os sensíveis à tetrodoxina (TTXs), que estão presentes nas fibras A β , em todo sistema nervoso e no gânglio da raiz dorsal, e os resistente à tetrodoxina (TTXr), que são encontrados especialmente nas fibras C e A δ do gânglio da raiz dorsal (KRAYCHETE et al., 2006).

Estes nociceptores sensibilizados enviam sinais, via fibras nervosas aferentes A delta e C, para o corno posterior da medula, onde fazem sinapses principalmente com neurônios das lâminas I, II e V. A partir da medula, o estímulo doloroso ainda prossegue via trato espinotalâmico para estruturas como o tálamo e, posteriormente, córtex cerebral (região parietal posterior), quando ocorre então a percepção da dor. Os estímulos nociceptivos também se dirigem para o sistema límbico, que determina o aspecto afetivo da dor. (KUMMER; COELHO, 2002).

Embora diversos neuromediadores periféricos estejam envolvidos no processo inflamatório e facilitem a despoliarização da membrana neuronal por tempo prolongado, exacerbando a hiperalgesia ou a alodínia (KRAYCHETE et al., 2006), os mediadores eicosanóides têm sido alvo de inúmeros estudos, principalmente pelo fato de que o

mecanismo de ação dos AINES esteja envolvido no controle da síntese ou liberação destes mediadores através, da inibição de enzimas específicas (LEES et al., 2004).

Os eicosanóides são produtos da oxidação de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa. São responsáveis por importantes funções fisiológicas nos organismos animais e também estão presentes numa grande variedade de plantas. Constituem uma grande família de compostos formados pelas prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano e leucotrienos, que, além de serem de elevada potência, são responsáveis por um amplo espectro de atividades biológicas (KATZUNG, 2006).

2.4.2 Metabolismo do ácido araquidônico

Como as contribuições para a elucidação dos mecanismos celulares envolvidos com a dor inflamatória, tem sido demonstrado que os estímulos inflamatórios não são diretamente induzidos pela liberação de prostaglandinas. Em vez disso, está bem definido que uma cascata sequencial de citocinas e quimiocinas precedem a liberação desses mediadores (CUNHA et al., 2005).

Conforme Hilário et al. (2006), quando ocorre uma lesão na membrana celular, que é constituída fundamentalmente por fosfolípidos, a enzima fosfolipase A₂, presente nos leucócitos e plaquetas, é ativada por citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1, degradando os fosfolípidos, resultando na produção de ácido araquidônico. Este, ao ser metabolizado, forma os leucotrienos pela ação da enzima lipoxigenase, e as prostaglandinas, as prostaciclina e os tromboxanos pela ação da enzima ciclooxigenase (COX).

Os produtos do metabolismo do ácido araquidônico pelos dois sistemas enzimáticos são chamados de eicosanóides e desempenham uma importante função na indução e facilitação de numerosas patologias, principalmente as doenças inflamatórias e de sua supressão, portanto, tem sido um dos principais objetivos terapêuticos para o desenvolvimento de drogas anti-inflamatórias (YEDGAR et al., 2007).

Ciclooxigenase (COX) ou prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS) é a enzima chave na síntese de prostaglandinas a partir do seu precursor, o ácido araquidônico. As prostaglandinas são mediadores lipídicos produzidos pela maioria das células do corpo, com exceção dos glóbulos vermelhos, e são liberados pela maioria dos estímulos químicos ou mecânicos. Produzem um espectro extremamente amplo de efeitos que abraçam praticamente todas as funções biológicas, bem como a da importante produção de mediadores da dor, febre e inchaço na inflamação. A inibição de sua biossíntese, por anti-inflamatórios não-esteróides (AINES), causam mudanças importantes em atividades fisiológicas e patológicas do organismo (BOTTING, 2006).

A COX apresenta dois sítios catalíticos: o sítio ciclooxigenase e o sítio peroxidase. O sítio ciclooxigenase promove a oxidação do AA em PGG₂, que por sua vez é reduzida ao intermediário instável PGH₂ pelo sítio peroxidase, o qual não é inibido pelos AINES (BROOKS et al., 1999).

Conforme Botting (2006), as prostaglandina G₂ e H₂ são compostos intermediários e quimicamente instáveis e, posteriormente, são convertidos por ação isomerasas em prostaglandinas D₂, E₂ e F₂α. PGH₂ também é metabolizada em dois compostos altamente instáveis e biologicamente ativos com estruturas que diferem em relação as prostaglandinas primárias, o tromboxano A₂ e a prostaciclina ou prostaglandina I₂. O tromboxano A₂ é um prostanóide instável com meia-vida curta, de aproximadamente trinta segundos, sendo convertido não enzimaticamente em tromboxano B₂, um composto estável e relativamente inativo (Figura 5). A PGI₂ também é instável com meia-vida de três minutos, sendo convertida em um composto com menor atividade, a PGF₂α.

A presença de enzimas que catalisam a síntese de prostaglandinas varia de tecido para tecido. Por exemplo, tecidos do pulmão e baço são capazes de sintetizar toda a gama de produtos, mas outras células como as plaquetas, podem sintetizar principalmente TXA₂, enquanto as paredes dos vasos sanguíneos freqüentemente produzem PGI₂. A PGE₂, mediador inflamatório com importante atividade pirogênica e no aumento da sensibilidade à dor, é principalmente formado no tecido renal, enquanto PGD₂ é formada principalmente por mastócitos e tecido cerebral (BOTTING, 2006).

Diversos estudos têm relatado pelo menos duas funções importantes das prostaglandinas pró-inflamatórias na inflamação. Primeiro, elas dilatam as arteríolas, aumentando o fluxo sanguíneo para a área de lesão e, embora sua capacidade de aumentar a permeabilidade capilar a proteínas plasmáticas por ação direta seja limitado, elas agem sinergicamente com outros mediadores, tais como a histamina e a bradicinina, que aumentam a permeabilidade vascular. Em segundo lugar, vários mediadores que induzem a dor, incluindo a bradicinina e a histamina, são liberados estimulando nociceptores nos locais da inflamação (LEES, 2003).

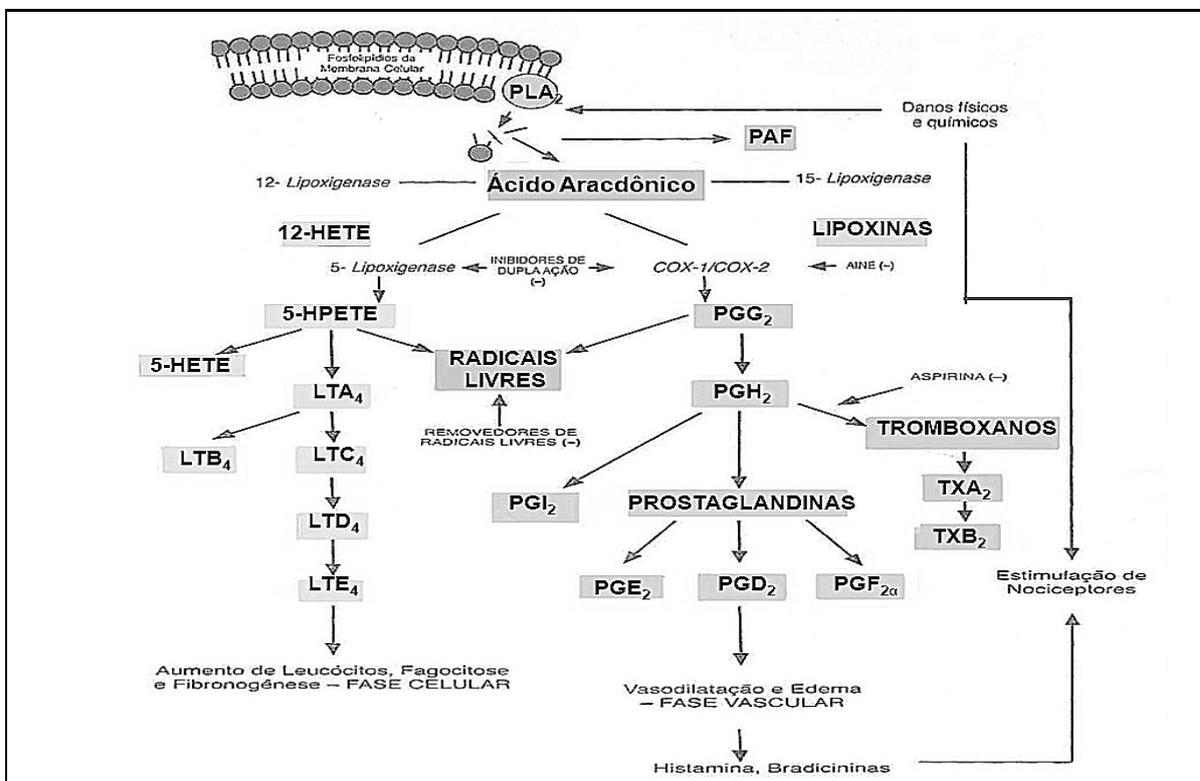


Figura 5: Cascata inflamatória a partir do ácido aracdônico (Adaptado de SPINOSA et. al., 2006).

Segundo Lees et al. (2004), existem duas isoformas da enzima cicloxigenase (COX) que possuem diferentes estruturas e funções, sendo conhecidas como cicloxigenase (COX-1) e cicloxigenase (COX-2). A COX-1 é considerada uma isoforma constitutiva da COX, tendo as funções fisiológicas de sintetizar as prostaglandinas que regulam a atividade das células normais. Sua ativação leva, por exemplo, a produção de prostaciclina que possui função anti-trombogênica quando liberadas pelo endotélio (MONCADA et al., 1976) e citoprotetoras, quando liberado pela mucosa gástrica (WHITTLE et al., 1978). Ela também forma TXA₂, causando agregação de plaquetas para prevenir hemorragias e leva a formação de PGE₂ nos rins (FUNK et al., 1991). A concentração da enzima em grande parte permanece estável, mas

pode aumentar sua expressão em resposta a estímulos como hormônios ou fatores de crescimento (De WITT, 1991).

A COX-2 está presente nos locais de inflamação, sendo por isso denominada de enzima indutiva. Ela é expressa primariamente por células envolvidas no processo inflamatório, como macrófagos, monócitos e sinoviócitos. Entretanto, sabe-se que ela também é encontrada em outros tecidos e órgãos, como rins, cérebro, ovário, útero, cartilagem, ossos e endotélio vascular. A COX-2 é induzida pela interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e outros mediadores locais de inflamação, como fatores de crescimento e endotoxinas, sendo também expressa no sistema nervoso central, com papel na mediação central da dor e da febre (HILÁRIO et al., 2006).

Segundo Engelhardt (1996), os efeitos secundários indesejáveis dos AINEs sobre o estômago e os rins são provavelmente devido à inibição da COX-1 e o benefício é atribuído à inibição da COX-2. No entanto, recentemente ficou comprovado que não existe uma divisão tão precisa nas atividades das duas isoformas, ou seja, a enzima COX-1 parece ter também um papel significativo nas inflamações, principalmente na hiperalgesia, e a COX-2 se expressa constitutivamente em vários órgãos, sendo importante mediador das funções renal, reprodutiva e nervosa, contribuindo também para a citoproteção da mucosa digestória e para o controle da homeostasia (CARVALHO et al., 2004).

Após a descoberta das COX-1 e COX-2, surgiram relatos da presença de mais uma isoforma da enzima cicloxigenase, após a descoberta em tecidos caninos de uma ciclooxigenase central, que foi inibida pelo acetaminofeno. Ela foi denominada ciclooxigenase-3 (COX-3) e descrita como uma variante da COX-1, ao invés de serem consideradas enzimas distintas. Esta variante da enzima COX foi seletivamente inibida por paracetamol em cães e esta inibição pode representar um alvo para um mecanismo central de alguns AINEs, incluindo o paracetamol e a dipirona (PAPICH, 2008). Chandrasekharan et al. (2002), sugeriram que outros AINEs que produzem analgesia mas são não seletivo para COX-2, possam ter um mecanismo central de ação visando COX-3. Apesar do grande interesse inicial pela COX-3, esta enzima pode ser mais efetiva em cães do que em humanos ou roedores, determinando talvez, por este fato, diminuição da atenção sobre a COX-3. Contudo, há evidências que sugerem que uma enzima existe a nível central em cães, em níveis que são distintos dos seres humanos e animais de laboratório, podendo ser um alvo central para alguns AINEs (PAPICH, 2008).

Na via da lipoxigenase (LOX), os produtos iniciais são gerados por três LOX diferentes, que estão presentes em apenas alguns tipos de células. A 5-lipoxigenase (5-LOX) é a principal enzima encontrada predominantemente nos neutrófilos e que, no momento da ativação celular, transfere-se para a membrana nuclear interagindo com a proteína reguladora associada à membrana, denominada proteína ativadora de 5-LOX, resultando em um complexo enzimático ativo. O principal produto formado pela enzima ativa a partir do ácido araquidônico é o ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), um composto quimiotático para neutrófilos, que posteriormente é transformado em um componente instável e intermediário, o leucotrieno A₄ (LTA₄), que por sua vez, através de conversão enzimática forma leucotrieno B₄ (LTB₄) e os leucotrienos C₄, D₄ e E₄. O LTB₄ é um potente agente quimiotático e ativador das respostas funcionais dos neutrófilos, como agregação e aderência de leucócitos ao endotélio venular, geração de radicais livres de oxigênio e liberação de enzimas lisossômicas. Os leucotrienos C₄, D₄ e E₄ causam vasoconstrição intensa, broncoespasmo e aumento da permeabilidade vascular e extravasamento vascular restrito às vênulas (COTRAN et al., 2006).

2.5 Fármacos anti-inflamatórios

Os fármacos anti-inflamatórios são rotineiramente utilizados em medicina veterinária para tratar lesões traumáticas, promover analgesia, no controle de alergias, além de uma variedade de doenças. Atualmente, os agentes anti-inflamatórios esteróides são frequentemente utilizados para tratar a maioria dos casos descritos acima, no entanto, seu uso pode ser restrito devido a uma série de efeitos colaterais, como aqueles produzidos sobre o sistema imune, caracterizando-se por imunossupressão, supressão de linfócitos T, limitação na migração de células inflamatórias, redução de quimiotaxinas e diminuição do processamento de antígenos. Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) não causam imunossupressão e além de propriedades anti-inflamatórias, possuem efeito antipirético e analgésico, encontrando por isso, maior aceitação entre médicos veterinários (MITCHELL, 2005).

O mecanismo de ação dos AINES consiste basicamente na inibição da cicloxigenase (COX), que acarretará na diminuição de endoperóxidos cíclicos, tais como prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, importantes na mediação da dor e inflamação (RANG et al., 2007).

2.5.1 Mecanismo de ação

Em geral, esses fármacos inibem de forma variável as isoformas COX I e COX II em suas dosagens terapêuticas, passando assim a serem caracterizados de acordo com sua capacidade de inibição COX I e II. Se em sua dosagem terapêutica o agente inibe apenas a isoforma COX II, sem interferência na atividade COX I, denominam-se agente inibidor específico COX II, os coxibs como o firocoxibe (KVATERNICK et al., 2007). Os fármacos que tem especificidade parcial para COX II, são chamados COX II preferenciais, e são exemplos o carprofeno e o meloxicam (LEES et al., 2004).

Apesar da inibição síntese das prostaglandinas ser o mecanismo mais importante de ação para a maioria dos AINEs, pode haver outros mecanismos, alguns não totalmente estabelecidos, que também podem explicar as ações destas drogas. Por exemplo, alguns AINES, incluindo os salicilatos, podem inibir o fator nuclear kappa-B (NF-kB), um importante promotor para mediadores inflamatórios (PAPICH, 2008). A dose dos AINES necessária para reduzir a inflamação é mais elevada do que aquela necessária para inibir a formação de prostaglandinas, sugerindo outros mecanismos de ação pelos quais são mediados os efeitos anti-inflamatórios. Além da inibição da produção de prostaglandinas, os anti-inflamatórios atuais inibem proteínases específicas envolvidas na degradação de proteoglicanos e colágenos da cartilagem articular, bem como a geração de radicais de oxigênio, principalmente superóxido. Esses fármacos também interferem na liberação de bradicinina, na resposta linfocitária ao estímulo antigênico, na fagocitose e na quimiotaxia de granulócitos e monócitos (VANE; BOTTING, 1995).

Uma via alternativa ao metabolismo do ácido araquidônico é promovida pela enzima 5-lipoxigenase (5-LOX), que converte o AA em potentes agentes quimiotáticos envolvidos na inflamação, os leucotrienos. Fármacos que conseguem inibir duplamente e de forma equilibrada COX / 5-LOX, constituem uma alternativa valiosa ao uso dos AINEs clássicos e dos COX-2 seletivos para o tratamento da dor e inflamação (CLARK, 2006).

2.5.2 Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais associados ao uso dos AINES ocorrem, frequentemente, em virtude da inibição da COX-1, que possui um importante papel fisiológico no estômago, rins, endotélio e plaquetas. Além disso, diferentes parâmetros farmacocinéticos fazem com que os

AINES com longa meia-vida de eliminação, sejam mais tóxicos em determinadas espécies (ANDRADE; JERICÓ, 2002).

A toxicidade gastrointestinal é causada por irritação direta da droga sobre a mucosa digestiva e por inibição da síntese de prostaglandinas, podendo ocorrer de forma independente. As prostaglandinas sintetizadas principalmente pela ciclooxigenase-1 (COX-1), possuem um efeito citoprotetor da mucosa gástrica, ao inibir a produção de ácidos estomacais (PAPICH, 1997). Os efeitos colaterais gastrointestinais comuns consistem em dispepsia, diarreia, náusea e vômito e, em alguns casos, sangramento e ulceração (RANG et al., 2007).

Nos rins, as prostaglandinas E2 e I2 desempenham um papel importante na manutenção da dinâmica sanguínea renal e, mais particularmente na vasodilatação compensatória mediada por PGE2, que ocorre em resposta a ação da noradrenalina e angiotensina II. A inibição destas prostaglandinas pode levar a insuficiência renal em pacientes com redução do fluxo sanguíneo e/ou edema decorrente da retenção de sódio, potássio e água (ANDRADE; JERICÓ, 2002).

A terapêutica crônica com alguns AINES pode agravar a degeneração da cartilagem em animais artríticos. Em modelos experimentais de artrite em cães, as lesões foram piores nas articulações artríticas de animais tratados com AINES quando comparados a animais não tratados. Alguns AINES, como o ibuprofeno e o naproxeno têm causado um aumento na degeneração da cartilagem nas articulações com artrite por promover a diminuição da síntese de glicosaminoglicanos (PAPICH, 2000).

O uso de AINES pode provocar bloqueio da agregação plaquetária por causa da inibição da síntese de tromboxanos (ANDRADE; JERICÓ, 2002). Inúmeros trabalhos têm sido publicados recentemente sobre a toxicidade cardiovascular dos diversos AINES, especialmente dos inibidores seletivos da COX-2. O mecanismo responsável pela toxicidade cardiovascular dos inibidores da COX-2 ainda não está totalmente esclarecido, mas a hipótese mais provável envolve a ruptura no balanço da prostaciclina e do tromboxano A2. A prostaciclina é vasodilatadora e inibe a agregação plaquetária e a proliferação vascular, enquanto que o tromboxano A2 causa agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação da musculatura lisa. As plaquetas, que expressam somente COX-1, são produtoras primárias do tromboxano A2, e as células endoteliais produzem a prostaciclina em resposta a COX-2. Os AINES, que inibem tanto COX-1 como COX-2, mantêm certa homeostase entre a prostaciclina e o tromboxano A2. Já os inibidores seletivos de COX-2 inibem predominantemente a prostaciclina, desviando o balanço em favor do tromboxano (HILÁRIO et al., 2006).

2.6 Fármacos utilizados

2.6.1 Carprofeno (CP)

O carprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal da classe do ácido propiônico, que inclui o ibuprofeno, o cetoprofeno e naproxeno. Carprofeno é solúvel em álcool, mas praticamente insolúvel em água. O mecanismo de ação deste composto é principalmente atribuído à atividade de inibição da ciclooxigenase (COX), porém existem estudos que relatam sua participação no mecanismo de inibição da fosfolipase A2 (MCKELLAR et al., 1991).

Apresenta inibição preferencial pela COX II e atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética (FILHO; RAHAL, 2008). A inibição seletiva da enzima COX-2 tem sido revelada *in vivo* e *in vitro* (CLARK, 2006). Wilson et al. (2004), ao avaliar a expressão das isoformas de ciclooxigenases em diferentes tecidos caninos, relataram que o carprofeno é cinco vezes mais seletivo para COX-2 em comparação com a atividade da COX-1, enquanto Kay-

Mugford et al. (2000), em estudo *in vitro*, relataram ser 1,75 vezes mais seletivo para a COX-2 do que a COX-1.

O carprofeno é usado principalmente em cães e indicado para o alívio da dor e inflamação associadas com osteoartrite, bem como para o controle da dor pós-operatória em tecidos moles e procedimentos ortopédicos (CLARK, 2006). Embora não seja frequente o uso em gatos existem relatos de controle da dor pós-operatória após o uso de carprofeno nesta espécie (MITCHELL, 2005). Conforme Slingsby e Waterman-Pearson (2002), não houve diferenças mensuráveis na dor ou escores de sedação entre gatos que receberam carprofeno (4 mg/kg) e meloxicam (0,3mg/kg). Parton et al. (2000) não observaram alterações hematológicas e na bioquímica sérica ou diferença significativa no exame endoscópico do estômago ou do duodeno de gatos tratados com carprofeno, na dose de 4mg/kg.

Segundo Fox e Johnston (1997), o carprofeno em cães possui uma absorção de 90% após administração por via oral, o seu pico plasmático é atingido entre uma e três horas após a administração e sua meia vida de eliminação é de aproximadamente oito horas. Ele sofre metabolização hepática seguindo de rápida excreção nas fezes (70 a 80%) e urina (10 a 20%).

É usado como anti-inflamatório em cães, na dosagem de 2,2 mg/kg, *bid, p.o.* ou 4,4 mg/kg, *bid, p.o.*, por até 14 dias (ANDRADE; JERICÓ, 2002). Em ratos a dose recomendada é de 2 a 4 mg/kg, *sid* ou *bid, p.o.* e em felinos na dose de 2 mg, *sid, p.o.* (VIANA, 2007). A meia vida desse composto em cães é de cerca de 8-12 horas, em gatos de 20 horas, em equinos de 22 horas e em bovinos aproximadamente de 30 horas (SPINOSA et al., 2006).

Embora a grande maioria dos anti-inflamatórios não-esteroidais possua potencial para causar transtornos gastrointestinais e renais, o carprofeno geralmente é bem tolerado em cães. No entanto, existem relatos de severos efeitos adversos associados com a administração do carprofeno, incluindo a intoxicação hepática, a dermatite neutrofílica com anemia imunomediada e a trombocitopenia (RAEKALLIO et al., 2006).

Efeitos colaterais gástricos é uma preocupação quando se utiliza carprofeno em longo prazo, embora o carprofeno apresente uma preferência pela COX-2 (MITCHELL, 2005). Contudo, em estudo desenvolvido por Guerios et al. (2002), onde avaliaram através de endoscopia digestiva os efeitos provocados pela administração de carprofeno (2,2 mg, *sid, p.o.*) em caninos durante 30 dias, não foi observado aparecimento de efeitos secundários negativos. Em outro estudo, cães labradores tratados com 2,2 mg/kg de carprofeno, apresentaram alterações hematológicas e bioquímicas não significativas (HICKFORD et al., 2001). Apesar de AINES estarem associados com alterações em tempos de sangramento capilar, não houve diferença significativa na mensuração em cães tratados com 4mg/kg de carprofeno (REDIN, 2000). Alterações hepáticas foram relatadas em 21 cães após receber carprofeno (3,1 mg/kg, *bid, p.o.*), por 180 dias. Os cães afetados apresentavam anorexia, vômitos, diarreia e melhoraram assim que a administração da droga foi interrompida (MACPHAIL et al., 1998).

2.6.2 Cetoprofeno (CT)

O cetoprofeno é o derivado mais seguro e potente dentro do grupo do ácido propiônico, com ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética (ANDRADE; JERICÓ, 2002). É um potente inibidor da COX-1 e da COX-2, inibindo fortemente a produção de prostaglandinas no sistema nervoso central e periférico (WALKER, 1995). Possui ação analgésica central, pois atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e atua diretamente no tálamo, e ação analgésica periférica, inibindo as prostaglandinas moduladoras da dor (GRISNAUX, 1999).

Além da inibição da produção de prostaglandinas, promove também uma inibição da ação da lipoxigenase e sua consequente produção de leucotrieno (PAPICH, 1997). Isso resulta em um bloqueio duplo no metabolismo do ácido araquidônico, contudo, alguns pesquisadores

contestam essa ação (OWENS et al., 1994). É capaz de antagonizar a atividade da bradicinina e possui ação estabilizadora de membrana (SPINOSA et al., 2006). Apresenta ação condroprotetora, diferentemente da maioria dos anti-inflamatórios que diminuem a síntese de proteoglicanos e aceleram a destruição das cartilagens articulares (MALINOVISKY et al., 1998).

O cetoprofeno é recomendado para controlar a dor pós-operatória e crônica em cães e gatos (MATHEWS, 2000). Segundo Oliva (2004), o cetoprofeno é indicado para pacientes com dor de grau leve a moderado. Aparentemente não há diferença significativa entre seu uso preventivo ou posterior ao estímulo cirúrgico, sendo eficazes na administração em animais que apresentam dor de origem inflamatória como, por exemplo, aquela relacionada a procedimentos ortopédicos (ALVES, 2001). Este fármaco tem ação antinociceptiva em diferentes modelos de antinocicepção, sendo efetivo em reduzir a transmissão espinal de estímulos mecânicos e elétricos em animais com inflamações (GAITAN et al., 2004). Em equinos, também é utilizado para o alívio de inflamações e dores associadas com problemas músculo-esquelético e nos casos de cólica, quando é administrado preferencialmente por via intravenosa (SPINOSA et al., 2006).

É um fármaco seguro eficaz ao ser utilizado em gatos na dose de 2 mg/kg, por via subcutânea, seguido de 1 mg/kg, *p.o.*, a cada 24 horas durante 4 dias (GLEW et al., 1996). Em ratos a dose é de 5mg/kg a cada 8 horas e em equinos de 2,2 mg/kg, *sid* (VIANA, 2007). Nos cães, é usado na dose de 2 mg/kg, seguido por 1 mg/kg, *bid* por quatro ou cinco dias. A meia-vida de eliminação em cães e gatos é de duas a três horas (MATHEWS, 1996), contudo, por ser um potente inibidor da síntese de prostaglandinas e prostaciclina, sua ação analgésica é de longa duração, podendo ser administrado a cada 24 horas. O cetoprofeno é metabolizado por dois processos principais: a menor parte por hidroxilação e a maior parte por conjugação com o ácido glicurônico, envolvendo a enzima citocromo P-450 (GRISNAUX, 1999).

Apesar de seu uso se mostrar seguro em cães, há o risco de se promover toxicidade renal e gastrointestinal (OLIVEIRA et al., 2009). Nessa espécie alguns autores observaram lesões digestórias com manifestações clínicas após a utilização de AINES não seletivos para COX-2, incluindo o cetoprofeno (FORSYTH et al., 1996). Contudo, Schossler et al. (2001) avaliaram o uso em cães de cetoprofeno (2 mg/kg, *p.o.*) e flunixin meglumine (1,1 mg/kg, *p.o.*), por 3 dias, no pós operatório de cirurgias eletivas e verificaram que não houve lesão renal após o uso das drogas.

2.6.3 Firocoxibe (FC)

Firocoxibe (FC) é o mais novo inibidor seletivo da COX-2 aprovado recentemente para o uso em medicina veterinária, sendo indicado para o controle da dor e inflamação associadas a osteoartrite em cães (CLARK, 2006). A seletividade de firocoxibe para inibir a COX-2 foi demonstrada através de ensaio *in vitro*, e sua eficácia para tratar a inflamação articular foi demonstrada em um estudo de titulação da dose, realizado em cães com sinovite induzida por cristais de urato intra-articular (MCCANN et al., 2004).

Através de testes sanguíneos foi observado que este fármaco apresenta seletividade de 350 a 430 vezes para a COX II (FILHO; RAHAL, 2008). Segundo Hanson et al. (2006), a razão IC50 COX I / COX II para o FC foi de 384 e a razão IC80 de 427, em ensaio com sangue total canino. A quantidade da droga necessária para promover a inibição da COX II apresenta mínimo impacto sobre a COX I, sendo menor que a necessária por outros AINES como o carprofeno (RYAN et al., 2006).

Cães tratados com firocoxibe demonstraram melhora em sinais clínicos de claudicação, dor à palpação e amplitude de movimento (CLARK, 2006). Ryan et al. (2006) realizaram um estudo de triagem com 864 cães com osteoartrite, tratados diariamente durante 40 dias com o

firocoxibe por via oral, observando que 92,8% dos cães tiveram melhora de acordo com os investigadores ou proprietário sem ocorrência de efeitos adversos, demonstrando a efetividade e a segurança do firocoxibe. McCann et al. (2005) demonstraram o efeito antipirético do firocoxibe (3 mg/kg, *p.o.*), administrado em gatos 14 horas antes do desafio, na febre induzida pelo LPS.

A dose para cães é de 5 mg/kg, *bid, p.o.* e para equinos é de 0,1 mg/kg, *p.o.* (KVATERNICK et al., 2007). A meia-vida do fármaco em cães é de 8,7 a 12,2 horas (CLARK, 2006).

Em estudo conduzido por Steagall et al. (2007), onde avaliaram a segurança do uso do firocoxibe em cães hípidos tratados durante 28 dias, não foram observadas alterações nos parâmetros hematológicos (hemograma, atividade de agregação plaquetária e tempo de sangramento de mucosa), bioquímicos (uréia, creatinina, ALT, FA e GGT), na urinálise, e não foi detectado sangue oculto nas fezes ou qualquer alteração na biópsia do trato gastrointestinal (estômago e porção proximal do duodeno).

2.6.4 Flunixin meglumine (FM)

O flunixin meglumine (FM) é um AINE não seletivo, do grupo do ácido carboxílico e deriva-se do ácido fenamínico (SCHOSSLER et al., 2001). É um dos anti-inflamatórios mais usados na clínica médico-veterinária (SPINOSA et al., 2006) e um dos mais potentes inibidores não seletivo da ciclooxigenase, com efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético (ANDRADE; JERICÓ, 2002). Segundo Reid e Nolan (1991), baseado no fato de que as drogas não esteróides atuam inibindo mediadores químicos que bloqueiam a síntese de substâncias que provocam a dor e não diretamente no sistema nervoso central, tem-se assumido o fato que estes medicamentos são ineficazes no tratamento de dores fortes e agudas, porém vários estudos indicam que o flunixin meglumine é tão eficaz quanto qualquer opiáceo no tratamento de dores agudas associadas ao procedimento cirúrgico.

O flunixin meglumine foi descrito pela primeira vez em 1977 e seu uso foi aprovado apenas em cavalos na dose de 1,1 mg/kg, *p.o.* Desde então tem sido utilizado no tratamento de lesões músculo-esquelético e cólicas nessa espécie, demonstrando ser mais potente na redução da dor que a fenilbutazona, a codeína e a meperidina. É uma das drogas mais usadas em equinos para cólica, desordens músculo-esqueléticas, choque endotóxico e diarreia secretória, entretanto, a administração por tempo prolongado pode causar ulcerações gástricas, sendo este efeito adverso bastante comum na espécie (CARRICK et al., 1989).

Apesar da meia-vida curta em animais (3,7 horas em cães, 1,6 horas em cavalos, 3 horas em bovinos) o FM é retido em locais inflamados, produzindo uma duração de ação de aproximadamente 24 horas. Estudos mostraram a eficácia do flunixin meglumine na dose 1,1 mg/kg, para o tratamento de surtos agudos de lesões músculo-esqueléticas em cães, sem ocorrência de efeitos adversos (PAPICH, 1997). Kelly e Benitz (1994) afirmam que o flunixin meglumine é seguro quando administrado na dose de 1,1 mg/kg, uma vez ao dia durante três dias. A dose do flunixin meglumine para gatos é de 0,25 mg/kg em dose única e em ratos é de 2,5 mg, a cada 24 horas (VIANA, 2007).

O flunixin meglumine é considerado bastante eficaz no tratamento de dores e inflamações, porém não se podem desconsiderar os possíveis efeitos colaterais a que podem estar submetidos os pacientes tratados com este fármaco. É necessário portanto, que haja uma sincronia entre a eficiência e a segurança do medicamento, para que este possa ser utilizado visando a completa recuperação do animal sem por em risco sua saúde (SCHOSSLER et al., 2001). Sua utilização tem sido relacionada ao aumento da alanina aminotransferase, nefrotoxicidade (ELWOOD, 1992) e ulceração gástrica (VONDERHAAR; SALISBURY, 1993). Clinicamente foram observadas alterações no trato gastrointestinal como gastrite

erosiva, ulcera péptica e hemorragia, bem como reações relacionadas a alterações hepáticas, hipersensibilidade e nefropatia, incluindo nefrite intersticial aguda, necrose papilar aguda, síndrome nefrótica e falência renal aguda e crônica (KORE, 1990).

2.6.5 Meloxicam (MX)

O meloxicam (MX) é um fármaco derivado enolcarboxamídico relacionado com os oxicanos (KIRCHGESSNER, 2006), sendo um agente anti-inflamatório não esteroide de longa de ação que inibe preferencialmente cicloxigenase-2 (COX-2), possuindo propriedades analgésica, anti-inflamatória e antipirética (COOPER et al., 2009).

Kay-Mugford et al. (2000) relataram em estudo *in vivo* que o meloxicam inibiu doze vezes mais a atividade da COX-2 em relação a COX-1. Devido à inibição preferencial da COX-2, o tratamento com meloxicam está associado a menores efeitos colaterais no trato gastrointestinal do que os outros AINEs menos específicos.

Além disso, inibe a COX-2 em uma concentração menor do que a necessária para inibir COX-1, tornando-se mais seguro e mais desejável. Porém, quando administrados em altas doses, podem inibir também cicloxigenase-1 (COX-1), diminuindo a síntese de prostaglandinas fisiológicas (KIRCHGESSNER, 2006).

Embora a meia-vida de eliminação do meloxicam seja específica da espécie, a droga geralmente é considerada de ação prolongada, com meia-vida média de 24 horas em cães (COOPER et al., 2009), em equinos é de 3 horas, 4 horas em suínos, 13 horas em bovinos e 16 horas no rato. (SPINOSA et al., 2006).

Em canídeos, o meloxicam é bem absorvido após administração oral e possui elevada ligação a proteínas plasmáticas, sofre intensa recirculação entero-hepática e metabolismo hepático. Os produtos da metabolização do meloxicam não possuem atividade farmacológica, e tanto a droga inalterada e quanto estes produtos são excretados nas fezes (KIRCHGESSNER, 2006).

Em ratos, a dose terapêutica é de 1 a 2 mg/kg, administrados uma vez ao dia, por via oral ou sub-cutânea (VIANA, 2007), enquanto em cães e gatos o intervalo terapêutico é de 0,1 mg a 0,2 mg, dependendo do efeito desejado, podendo ser administrado pelas vias sub-cutânea, oral ou intravenosa, uma vez ao dia (ANDRADE; JERICÓ, 2002). Estudos das características farmacocinéticas do meloxicam sugerem seu uso em cavalos, na dose de 0,6mg/kg por via oral ou intravenosa, uma vez ao dia (TOUTAIN et al., 2004).

Historicamente, os efeitos secundários mais comumente observados, como diminuição do fluxo sanguíneo renal, ulceração gastrointestinal e inibição da agregação plaquetária eram atribuídas ao uso do meloxicam, no entanto, poucos artigos na literatura veterinária fornecem suporte do risco destes efeitos secundários quando o meloxicam é administrado na dose terapêutica (CURRY et al., 2005).

Fresno et al. 2005 relataram que o meloxicam, quando administrado em uma dose de 0,2 mg/kg, não afetou a agregação plaquetária, a contagem do tempo de sangramento da mucosa bucal ou plaquetas em cadelas submetidas a ovário-salpingohisterectomia. Laudanno et al. 2000 relataram que o meloxicam, administrado em dose 30 vezes superior a terapêutica, não produziram áreas erosivas ou úlceras, no estômago de ratos.

Estudos recentes relatam a ausência de alterações renais ou hepáticas associadas administração aguda deste fármaco, bem como a mínima ação antitroboxano, sugerindo que a homeostasia em animais normais pode não ser um problema (MATHEWS, 2000).

Pesquisadores que investigaram o efeito analgésico do meloxicam após vários procedimentos cirúrgicos em tecidos moles, relataram que ele é capaz de promover analgesia de excelente qualidade por até 24 horas, semelhante à apresentada pelo cetoprofeno e superior, quando comparado ao butorfanol (MATHEWS et al., 1999).

2.7 ACUPUNTURA

A palavra acupuntura origina-se do latim, sendo que “*acus*” significa agulha e “*punctura*” significa puncionar. A acupuntura se refere, portanto, à inserção de agulhas através da pele nos tecidos subjacentes em diferentes profundidades e em pontos estratégicos (*acupontos*) do corpo para produzir o efeito terapêutico desejado (HAYASHI; MATERA, 2005).

Na verdade, os pontos de acupuntura distribuídos pelo corpo podem ser puncionados com agulhas ou aquecidos com o calor e podem ainda ser estimulados por ventosas, pressão, estímulos elétricos e, mais recentemente, lasers (CHONGHUO, 1993). Portanto a palavra acupuntura pode ter um sentido mais amplo, o de estímulo do *acuponto* através de várias técnicas disponíveis além do sentido restrito do agulhamento (ALTMAN, 1997).

A teoria geral da acupuntura é baseada na premissa de que há um padrão de fluxo de energia (chamada “*Qi*”) através do corpo, essencial para uma saúde perfeita. Esta terapia tem sido utilizada em diversos problemas de saúde, segundo a MTC (Medicina Tradicional Chinesa), quase todas as patologias são passíveis de tratamento pela acupuntura. Na clínica diária, os acupunturistas a utilizam, com considerável sucesso, para um grande número de patologias. Já a Organização Mundial de saúde (OMS), que se baseia em estudos controlados, não é tão otimista e considera a terapia eficiente apenas na prevenção e tratamento de náusea e vômito, no tratamento da dor e do abuso de álcool, do tabaco e de outras drogas, no tratamento de problemas reprodutivos de mulheres, na prevenção de problemas respiratórios como asma e bronquite e adjuvante na reabilitação de danos neurológicos. Vários estudos experimentais confirmam o efeito analgésico da acupuntura, onde o estímulo acupuntural pode produzir efeitos antinociceptivos nos modelos de hiperalgesia mecânica e térmica (KWON et al., 2001b; LEE et al., 2001); da formalina (KIM et al., 2003; BAEK et al., 2006; ROH et al., 2006), da artrite induzida pelo colágeno (BAEK et al., 2006) assim como na dor relacionada a osteoartrite de joelho (KWON et al., 2001a).

Além disso do efeito analgésico mais conhecido e estudado, a acupuntura pode ter efeito neuroregenerador (KIM et al., 2003) e neuroprotetor (JANG et al., 2003). A estimulação do ponto Zusanli (E36) é capaz de aumentar a proliferação celular no giro denteado (KIM et al., 2003), diminuir a expressão de c-Fos e a apoptose no CA1 de gerbils após isquemia causada por oclusão das carótidas (JANG et al., 2003). Além disso, a acupuntura também se mostrou efetiva nas alterações plásticas induzidas por estresse. A estimulação do ponto TA7 aumentou a neurogênese de animais submetidos ao estresse de separação materna (PARK et al., 2002) e a eletroacupuntura no ponto Zusanli aumentou a expressão de fatores neurotróficos no hipocampo de ratos submetidos ao estresse de imobilização (YUN et al., 2002).

Além dos efeitos já citados, estudos experimentais apontam que a acupuntura pode diminuir as respostas de estresse (YANG et al., 2002), e regularizar respostas autonômicas (IMAI et al., 2009).

A escolha dos pontos está relacionada aos padrões de doenças encontrados na Medicina Tradicional Chinesa - MTC, sendo que a importância da abordagem holística na determinação dos *acupontos* já vem sendo demonstrada por alguns autores. Entretanto, sua eficácia também depende de um diagnóstico definitivo baseado em exames complementares da MTC para determinar a correta indicação destas técnicas para os pacientes (HAYASHI; MATERA, 2005).

2.7.1 Eletroacupuntura

Além da técnica tradicional de estimulação manual com agulhas, podem ser utilizados outros métodos em pequenos animais, dentre eles, a laserpuntura, aquapuntura, eletroacupuntura e implantes (DRAEHMPAEHL; ZOHMANN, 1994).

A eletroacupuntura é um dos principais métodos de estimulação da acupuntura e consiste na utilização de aparelhos eletrônicos (Figura 6) com a finalidade de promover estímulos mais intensos do que a manipulação manual com agulhas de acupuntura. Os estímulos elétricos através dos eletrodos podem ser aplicados, com frequência controlada, nas agulhas previamente inseridas usando um meio eletrocondutor, denominado de estimulação transcutânea (HAYASHI; MATERA, 2005).

Este método é muito usado para finalidades analgésicas e realização de alguns procedimentos cirúrgicos, contudo, não promove analgesia cirúrgica, mas hipoalgesia, havendo necessidade, em alguns casos, de complementação com outros fármacos (LUNA, 2002).

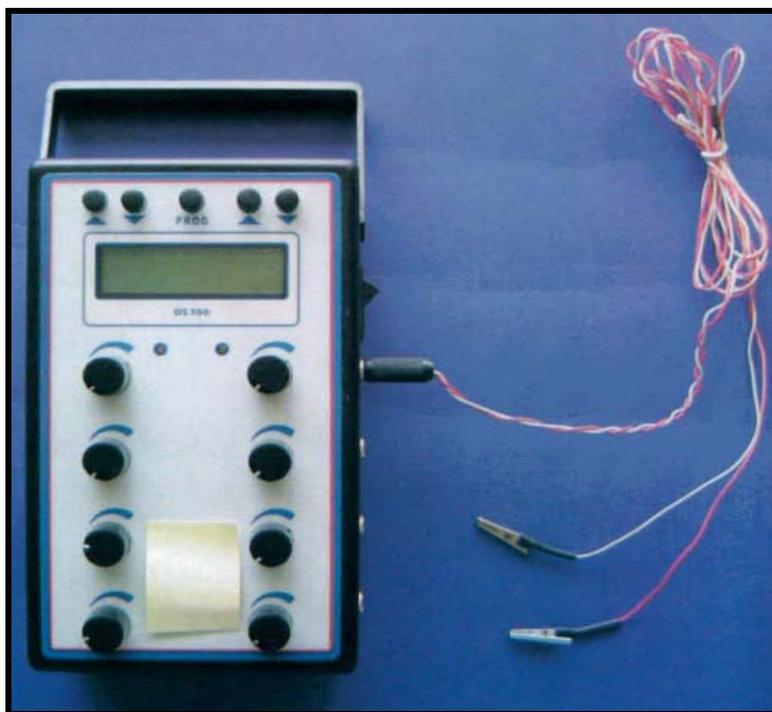


Figura 6: Aparelho de eletroestimulação utilizado para a eletroacupuntura percutânea (HAYASHI; MATERA, 2005).

2.7.2 Bases neurofisiológicas da acupuntura no controle da dor.

Recentes pesquisas neurofisiológicas sobre o mecanismo de ação da analgesia por acupuntura trouxeram grandes subsídios ao entendimento do modo de ação geral da acupuntura fazendo com que muitos dos conceitos intuitivamente preconizados pela Medicina Tradicional Chinesa pudessem ser explicados à luz da neuroanatomia e da neurofisiologia (SMITH, 1992).

Atualmente acredita-se que o estímulo acupuntural ative principalmente fibras aferentes C e A δ na pele, músculo e tecido subcutâneo dos pontos de acupuntura. No entanto, a EA também pode excitar fibras A β (ZHAO, 2008). A ativação das fibras aferentes resulta na liberação no corno dorsal da medula espinhal de dinorfinas e encefalinas, que vão promover a

inibição pré e pós-sináptica de vias nociceptivas. Além disso, a ativação destas fibras é propagada para o mesencéfalo e desencadeia 1) a ativação de vias descendentes de inibição da dor; 2) a liberação do hormônio corticotrófico (ACTH) e de endorfinas pelo sistema hipotálamo-hipófise e a 3) liberação de neuromediadores como a serotonina, noradrenalina, acetilcolina e dopamina no encéfalo (ZHAO, 2008). Estes três fenômenos vão resultar não somente na inibição ou supressão da transmissão da dor como também na diminuição da associação da característica aversiva ao fenômeno nociceptivo.

Por outro lado, a liberação de diferentes neuromediadores como a serotonina, noradrenalina, acetilcolina e dopamina pelo estímulo acupuntural pode ser relacionado não só aos efeitos analgésicos da acupuntura mas também a diversos outros efeitos encefálicos (WANG et al., 2008).

Os mecanismos fisiológicos envolvidos na analgesia induzida pela acupuntura estão relacionados com intensidade, duração e frequência do estímulo acupuntural. As baixas frequências liberam encefalina por todo sistema nervoso central e β -endorfina no cérebro, sendo inibidas por naloxona, um antagonista opióide específico, enquanto que as frequências mais altas liberam dinorfina na medula espinhal. Baixas frequências, menores do que 5 Hz, promovem a liberação de metaencefalinas na medula espinhal, com estimulação de fibras A δ . As frequências altas, maiores do que 100 Hz, liberam dinorfina na medula espinhal e estimulam principalmente fibras C e, frequências mais altas, ao redor de 200 Hz, estimulam analgesia relacionada com serotonina e noradrenalina (WANG et al., 2009 e ZHAO et al., 2008).

2.7.3 Indicações da acupuntura.

Os objetivos terapêuticos da acupuntura incluem promoção de analgesia, recuperação motora, regulação das funções orgânicas, modulação da imunidade, das funções endócrinas, autonômicas e mentais e ativação de processos regenerativos (CARNEIRO, 2003).

Estudos relatam indicações clínicas da acupuntura veterinária nas desordens neurológicas e músculo-esqueléticas como paralisias e paresias por patologias de disco intervertebral e espondilopatias, síndrome da cauda equina, paralisias faciais, epilepsias, osteoartrose, desordens reprodutivas e gastrointestinais, desordens urinárias como nefrites, cistites, uretrites, urolitíases e alterações na micção e diurese, além de seqüelas de infecção viral como cinomose, e desordens imunomediadas como alergias, imunossupressões e doenças auto-imunes. Mencionam também benefícios na cicatrização e regeneração tecidual como em úlceras de pele, fraturas ósseas, injúrias musculares e tendíneas e analgesia (HAYASHI; MATERA, 2005).

3 OBJETIVOS

Este estudo visa avaliar comparativamente o comportamento dos potenciais analgésicos de fármacos anti-inflamatórios usados em medicina veterinária, no controle da dor pós-incisional, comparando em seguida, os potenciais analgésicos produzidos por estes fármacos com os obtidos no tratamento com a eletroacupuntura.

Simultaneamente, o estudo procura implementar no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro o modelo de dor pós-incisional descrito por Brennan et al. (1996), bem como os modelos de avaliação da alodinia mecânica (MÖLLER et al., 1998) e da hiperalgesia térmica (HARGREAVES et al., 1988).

Justifica-se sua importância, pois a dor incisional decorrente de procedimento cirúrgico é bastante observada na clínica de pequenos animais, bem como a discussão sobre a melhor terapia farmacológica envolvendo o uso de AINES, subsidiando o médico veterinário clínico, no estabelecimento da relação custo/benefício desses fármacos.

A posterior comparação da efetividade destes fármacos com o tratamento por eletroacupuntura permitirá observar a ação desta abordagem em modelos de dor essencialmente periférica, além de se justificar considerando a crescente procura de proprietários de animais por técnicas de analgesia alternativas ao uso de fármacos, de baixo custo e poucos efeitos colaterais.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

Nos experimentos foram utilizados ratos (*Ratus norvegicus*) variedade Wistar, adultos, pesando entre 300 e 350 gramas, fornecidos pelo biotério do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Os animais foram mantidos sob condições de iluminação controlada em um ciclo claro/escuro de 12/12h e com regime de água e ração *ad libitum*.

Os animais permaneceram no laboratório por um período de adaptação de pelo menos uma hora antes dos experimentos, normalmente realizados entre 07:00h e 19:00h e após os testes de avaliação da atividade anti-hiperalgésica, os animais foram sacrificados por anestesia etérea profunda.

Os experimentos foram desenvolvidos seguindo normas que envolvem cuidados com animais de laboratório e normas éticas para seu uso em experimentos com dor (ZIMMERMANN, 1983; 1986; PORTER, 1992). Todos os esforços foram feitos para minimizar o número de animais usados e seu desconforto e a metodologia foi revisada e aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal - COMEP da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, sob protocolo de nº 024/2009.

4.2 Delineamento experimental

Para realização do experimento, foram formados dez grupos de nove animais escolhidos aleatoriamente sendo cinco grupos para avaliação farmacológica, três grupos submetidos à avaliação por acupuntura e dois grupos de animais controle tratados com veículo, onde um dos grupos controle foi submetido à incisão e outro não foi incisado, e que serviam para comparação com os grupos de animais tratados e incisados.

Todos os grupos, independente dos tratamentos empregados e de serem ou não submetidos a o procedimento incisional, passaram pelos testes de nocicepção em intervalos idênticos. Tanto para a avaliação da alodinia mecânica quanto para avaliação da hiperalgesia térmica, os experimentos consistiram das seguintes etapas:

1º ETAPA (Avaliação da nocicepção basal, cirurgia e avaliação da nocicepção pré-tratamentos): inicialmente os animais foram submetidos a testes de nocicepção para obtenção de valores basais de latência, em gramas para o método von Frey e em segundos para o teste de Hargreaves. Posteriormente, os animais foram operados com o procedimento de incisão da região plantar, exceto em um dos grupos de animais que serviram de controle. Nos três dias subsequentes, os testes de nocicepção para determinar a evolução da hiperalgesia e da alodinia nos animais eram implementados, encontrando o seu ponto máximo no terceiro dia de avaliação.

2º ETAPA (Administração de fármacos ou acupuntura e avaliação da hipersensibilidade e alodinia): com duração de 24 horas, tinham início no terceiro dia após o emprego dos testes de nocicepção (1ª etapa), com a administração dos diferentes tratamentos, pré-estabelecidos. Em seguida, eram procedidos os testes para avaliar a efetividade analgésica dos tratamentos, exatamente trinta minutos, 1, 3, 6, 9, 12 e 24 horas após os tratamentos.

3º ETAPA (Avaliação da hipersensibilidade e alodinia tardia): desenvolvida com o objetivo de promover a avaliação nociceptiva pós-incisão para observar o curso da hiperalgesia e alodinia nos dias sete, 10 e 14, até que apresentassem valores semelhantes aos basais (Figura 7).

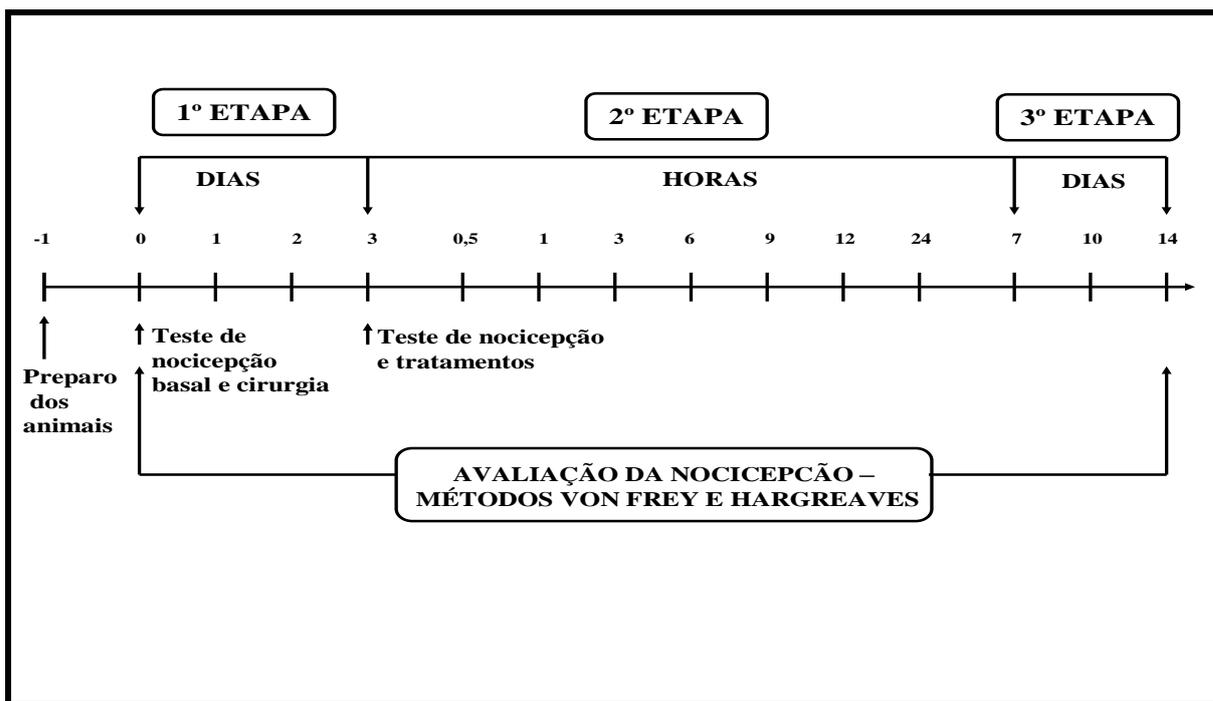


Figura 7: Escala temporal demonstrando os tempos de avaliação, cirurgia e administração dos tratamentos, para o experimento.

Uma vez determinada as medias das latências nos testes de Hargreaves e de Von Frey, os resultados foram expressos como porcentagem de reversão da hiperalgesia, que foi calculado usando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ RH} = \frac{\text{latência pós-tratamento} - \text{latência pré tratamento} \times 100}{\text{latência basal} - \text{latência pré-tratamento}}$$

onde, a latência pós-tratamento representa os valores observados nos grupo de animais incisados e submetidos ao tratamento farmacológico ou com eletroacupuntura e, a latência basal e latência pré-tratamento indicam os resultados obtidos no grupo não-incisado e no grupo incisado e tratado com veículo, respectivamente.

4.3 Drogas utilizadas

Para os testes farmacológicos foram utilizados carprofeno (Rymadil®, Laboratório Pfizer), cetoprofeno (Ketofen®, Laboratório Merial), flunixin meglumine (Banamine®, Laboratório Shering-Ploug), meloxicam (Meloxivet®, Laboratório Duprat) e firocoxibe (Previcox®, Laboratório Merial).

Antes da cirurgia uma associação de benzilpenicilina benzatina, benzilpenicilina procaína, benzilpenicilina potássica, de diidroestreptomicina base sulfato e estreptomicina base sulfato (Pentabiótico veterinário®, Laboratório Fort Dodge), foi utilizado como protocolo antibacteriano e uma solução de iodo-povidona 10% tópico (Riodeíne®, laboratório Rioquímica), foi utilizado para procedimentos de antisepsia.

4.4 Procedimento cirúrgico

A cirurgia foi realizada conforme descrito por Brennan et al. (1996). Os animais foram anestesiados com uma associação de quetamina (50 mg/kg) e xilazina (5 mg/kg), administrados por via intraperitoneal. Em todos os animais, foi administrada no pré-operatório uma dose de 0,5 ml/kg de pentabiótico veterinário, por via intramuscular seguido por procedimentos de antisepsia que consistia na preparação da região plantar do membro posterior direito, com iodo-povidona 10% (Riodeíne®, laboratório Rioquímica).

Após o membro ser devidamente isolado em pano de campo estéril (Figura 8A) foi feita uma incisão, de aproximadamente 1 cm através de pele e fáscia da musculatura plantar que tinha início 0,5 cm da borda do calcanhar e estendia-se em direção aos dedos (Figura 8B). Posteriormente, a musculatura plantar foi divulsionada e elevada (Figura 8C) para permitir sua incisão longitudinal (Figura 8D) e manter intacta a origem e inserção do músculo. O membro foi então pressionado delicadamente para promover hemostasia seguido de sutura da pele com dois pontos de fio cirúrgico de nylon 5-0 (Figura 8E). Após a cirurgia os animais foram alojados em caixas para recuperação da anestesia.

4.5 Tratamentos

4.5.1 Avaliação farmacológica

Na avaliação farmacológica foram utilizados o meloxicam na dose de 1mg/kg, o flunixin-meglumine na dose de 2,5mg/kg, o carprofeno na dose de 2mg/kg, o cetoprofeno na dose de 5mg/kg e o firocoxibe na dose de 3mg/kg.

Os pré-tratamentos dos animais com o veículo (animais controle) ou fármacos foram sempre em concentrações adequadas para a administração de um volume constante de 1mL/kg. Todos os fármacos testados foram administrados em dose única, por via oral (gavagem) após a diluição em água.

Para se determinar às doses dos anti-inflamatórios selecionados, foram considerados dados pré-estabelecidos em literatura.

4.5.2 Avaliação por eletroacupuntura

Nos testes com acupuntura os animais foram submetidos inicialmente à imobilização através de um cilindro plástico adaptado que envolve o corpo e permite através de orifícios o acesso aos membros anteriores e posteriores dos ratos. Os membros dos animais foram presos através de fitas adesivas. Este procedimento foi necessário para permitir inserção e a permanência das agulhas da acupuntura.

A EA foi aplicada bilateralmente no ponto Zusanli (36E) ou em uma região considerada não-ponto, ambos localizados na perna. Agulhas de aço (0,25mm de diâmetro) foram inseridas com 5mm de profundidade no ponto Zusanli, localizado entre a tíbia e a fíbula aproximadamente 5 mm lateral ao tubérculo da tíbia (ROMITA et al.,1997) ou na região não-ponto localizada a 5 mm lateral da linha média da fase posterior da perna. A impedância destas regiões foi mensurada através de um aparelho localizador de pontos Plexus T20(Lautz), para confirmar a localização do ponto 36E e para evitar a estimulação de pontos de outros meridianos (no caso do grupo não-ponto). Cada agulha foi independentemente estimulada por uma corrente elétrica de onda farádica, bipolar e assimétrica na frequência de 100Hz usando o aparelho Assymmetric F1000 Lautz. A intensidade de estimulação foi duas vezes a intensidade limiar para contração muscular variando entre 2 e 4 V. Este estímulo foi capaz de induzir

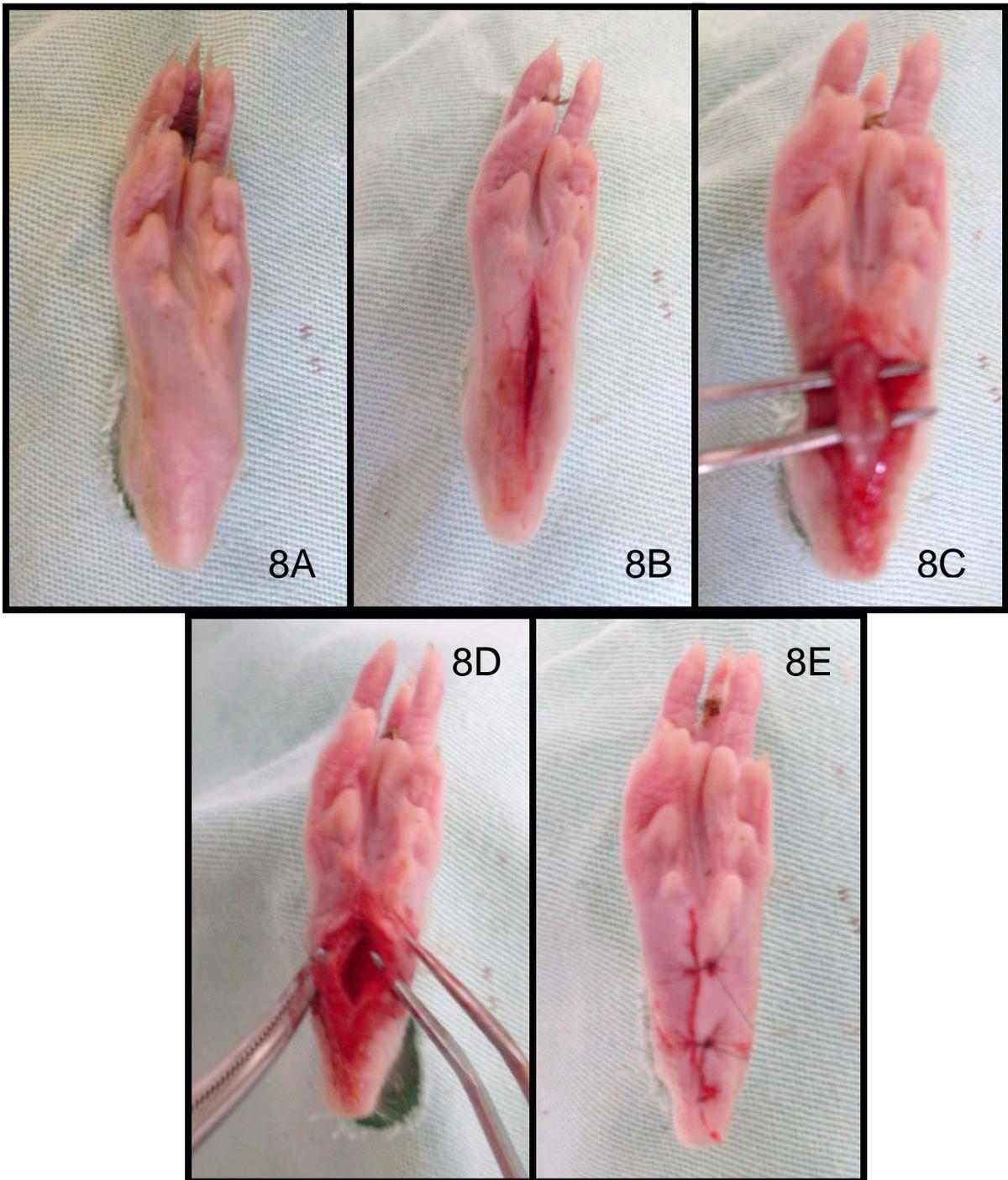


Figura 8. Seqüência que ilustra o procedimento cirúrgico para indução de dor incisional, segundo Brennan et al. (1996).

contrações tetânicas (100Hz) e a intensidade de corrente não foi alterada após o início da estimulação. O tempo de estimulação foi de 20 minutos (MEDEIROS, 2001).

4.6 Determinação da nociceção relacionada ao modelo de indução.

4.6.1 Avaliação da alodinia mecânica.

A alodinia mecânica foi avaliada através do teste de pressão crescente na pata, conhecido como método von Frey eletrônico (MÖLLER et al., 1998). Este método avalia a sensibilidade tecidual ao estímulo mecânico, sendo bastante usado em experimentos laboratoriais, no sentido de avaliar a influência de drogas sobre a sensibilidade nociceptiva em animais. Para isto foi utilizado um analgesímetro digital modelo EFF 302 (Insight), que consiste em um transdutor de pressão conectado a um contador digital de força expressa em gramas (g), com precisão de 0,1g. O contato do transdutor de pressão à pata dos animais foi realizado por meio de uma ponteira descartável de polipropileno com 0.5 mm de diâmetro adaptada a este, que foi usado para aplicar uma pressão manual e linearmente crescente na região plantar da pata do animal até que produzisse uma resposta que caracterizasse a retirada da pata estimulada (*flinch*).

Antes das mensurações os animais foram colocados em caixas de acrílico, cujo assoalho é formado por uma rede de malha com 5 mm² constituída de arame não maleável de 1 mm de espessura, durante 5 minutos para adaptação ao ambiente. Esta estrutura também é formada por um espelho posicionado 25 cm abaixo das caixas de experimentação para facilitar a visualização das plantas das patas dos animais. O estímulo foi aplicado por entre as malhas da rede e repetido por até seis vezes, em geral até que o animal apresentasse três medidas similares (intervalo mínimo de dez segundos), com uma clara resposta de retirada da pata.

O comportamento nociceptivo foi quantificado através da média de três valores expressos em gramas, que representa a latência de retirada da pata ao estímulo mecânico, em cada momento de avaliação.

4.6.2 Avaliação da hiperalgesia térmica.

A avaliação da hiperalgesia térmica foi realizada através do teste de retirada da pata traseira por aplicação de fonte de luz infravermelha (HARGREAVES et al., 1988), usando um analgesímetro térmico modelo 7360 V-115 (Ugo-Basile). O teste de Hargreaves consiste em medir a reatividade dos animais ao estímulo térmico nociceptivo representado por um foco de luz convergente na pata, obtendo-se, mediante a quantificação do tempo, em segundos, que o animal leva para retirar a pata do local de incidência do estímulo térmico, o comportamento nociceptivo.

Os animais foram manualmente contidos e delicadamente colocados sobre o aparelho de forma que a região plantar do membro ficasse posicionada sobre a fonte de luz infravermelha. Após o correto posicionamento, a luz infravermelha com potência previamente estabelecida em 50 watts, é acionada juntamente com o cronômetro eletrônico, até que o animal retire a pata e a fonte de luz e relógio parem automaticamente. O limite máximo permitido para exposição da pata ao raio infravermelho foi 20 segundos, no sentido de evitar danos teciduais.

Duas medidas foram realizadas com um intervalo de tempo de 5 a 10 minutos entre as mesmas e sua média representa a latência de retirada da pata expressa em segundos, para os diferentes tempos da avaliação.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como a média mais ou menos o erro padrão. As diferenças estatísticas entre os grupos experimentais foram detectadas pela análise de variância (ANOVA). Posteriormente foi realizado o teste “*t*” não pareado para comparação das médias, admitindo diferença significativa a partir de $p < 0,05$ (SOKAL; ROHLF, 1981). A análise estatística e apresentação gráfica dos resultados foram feitas através dos programas e Graphic Prism 5.0.

5 RESULTADOS

Como descrito em materiais e métodos, o experimento foi dividido em três etapas, com tempos pré-estabelecidos, quando foram implementados testes de alodinia mecânica e hiperalgesia térmica, para avaliação da nociceção relacionadas ao modelo estudado.

5.1 Resultados da Avaliação da Alodinia Mecânica pelo Método *von Frey*

O experimento contou com dois grupos controles, um grupo não-incisado que foi tratado com o veículo (GNIV) e um grupo incisado que também recebeu o veículo (GIV). Ambos passaram pelos testes de avaliação nociceptiva, cujos resultados médios foram comparados com os obtidos nos demais grupos experimentais após os diferentes tratamentos.

Na primeira etapa, antes das cirurgias, obtiveram-se os valores basais de latência de todos os animais. O GNIV demonstrou latência média, em gramas, de $52,9 \pm 4,3$ não variando significativamente em todos os tempos de leituras durante os quatorze dias do experimento. O GIV apresentou latência semelhante aos animais não-incisados, com valor basal de $53,9 \pm 1,9$ g, mas, diferentemente, ocorreu uma progressiva diminuição na latência de forma significativa após a cirurgia, atingindo seu valor basal mínimo ao terceiro dia de leitura ($9,8 \pm 1,0$ g), dia este escolhido para se proceder os diferentes tratamentos. Neste método de avaliação nociceptiva, a resposta provocada pela incisão e injúria tecidual apresentou até o terceiro dia valores semelhantes em todos os grupos experimentais.

5.1.1 Meloxicam

O tratamento com o MX pela via oral (*p.o.*) na dose de 1mg/kg promoveu um progressivo e significativo aumento na latência em relação ao controle (GIV), com percentuais de reversão da hiperalgesia (%RH) de 34,2% ($27,2 \pm 2,8$ g), 50,1% ($30,6 \pm 3,0$ g) e 51,8% ($34,5 \pm 3,4$ g), as três, seis e nove horas respectivamente, após a sua administração, apresentando em seguida, um declínio no potencial anti-hiperalgésico nos tempos de 12 e 24 horas, quando o MX permaneceu revertendo a hiperalgesia em 31,5% ($23,1 \pm 2,1$ g) e 29,6% ($25,6 \pm 3,6$ g) respectivamente (Tabela 1, Figura 9).

Nas mensurações realizadas nos 7^o, 10^o e 14^o dias após a cirurgia, que objetivaram a observação da recuperação da latência até valores basais semelhantes ao GNIV, somente os animais tratados com o meloxicam apresentaram esta recuperação no décimo dia (Tabela 1, Figura 9).

Tabela 1: Influência do tratamento com meloxicam (1mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias \pm erro padrão da latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$, para $n = 6$ a 9 animais.

MÉTODOS <i>von Frey</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GIMX	
Primeira Etapa	Latências (g)	Latências (g)	Latências (g)	% RH
Basal	52,9 \pm 4,3	53,9 \pm 1,9	54,1 \pm 1,6	
1º dia	51,0 \pm 5,4	13,9 \pm 1,1	17,5 \pm 1,3	
2º dia	49,8 \pm 2,3	10,9 \pm 1,1	10,9 \pm 1,3	
3º dia	48,8 \pm 2,5	9,8 \pm 1,0	10,3 \pm 1,3	
Segunda Etapa				
30 minutos	50,8 \pm 1,2	12,5 \pm 1,0	11,8 \pm 0,8	
1 h	52,8 \pm 2,5	13,3 \pm 0,5	16,7 \pm 2,9	
3 h	53,0 \pm 4,9	13,7 \pm 1,9	27,2 \pm 2,8**	34,2
6 h	49,4 \pm 1,7	11,7 \pm 1,7	30,6 \pm 3,0***	50,1
9 h	56,4 \pm 3,1	11,0 \pm 1,4	34,5 \pm 3,4***	51,8
12 h	51,9 \pm 2,5	9,9 \pm 1,4	23,1 \pm 2,1***	31,5
24 h	53,3 \pm 2,7	13,9 \pm 1,5	25,6 \pm 3,6**	29,6
Terceira Etapa				
7º dia	48,7 \pm 6,0	26,0 \pm 1,6	30,2 \pm 2,53	
10º dia	45,8 \pm 5,3	30,4 \pm 2,5	36,4 \pm 5,3	
14º dia	49,5 \pm 2,7	37,4 \pm 2,2	47,3 \pm 2,9	

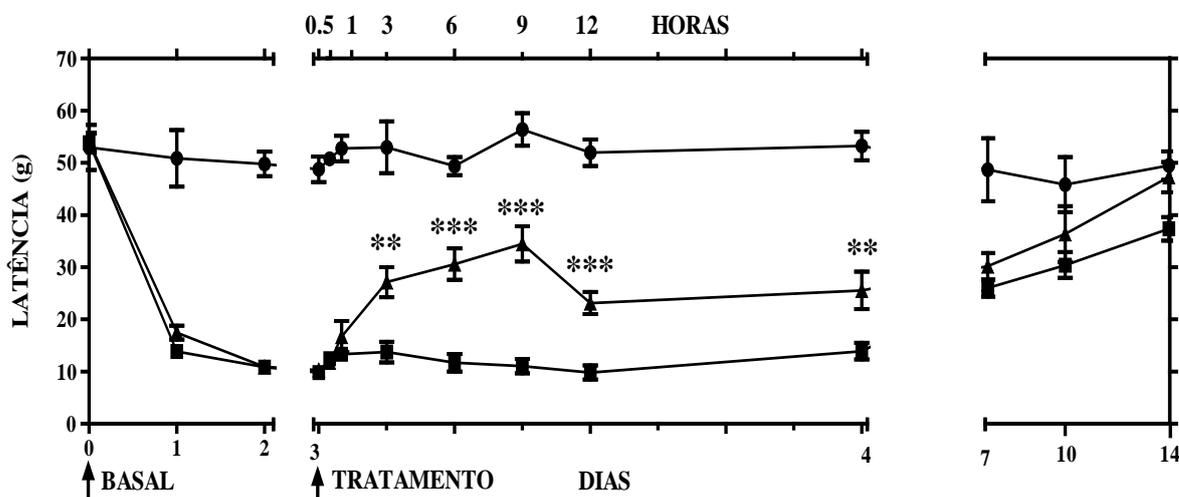


Figura 9: Efeito do tratamento com o meloxicam (1mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método *von Frey*. Os símbolos (● GNIV, ▲ GIMX e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em gramas de 6 a 9 animais por grupo experimental. (** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

5.1.2 Flunixin-meglumine

Comparativamente ao GIV, a administração do flunixin-meglumine (2,5mg/kg, *p.o.*) aumentou o limiar nociceptivo, avaliado através do percentual de reversão da hiperalgesia (%RH), de forma significativa nos tempos seis, nove e 12 horas, em 29,4% (22,8±2,3g), 36,9% (27,8±2,2g) e 37,1% (25,5±2,2g), respectivamente, não ocorrendo o mesmo 24 horas após a administração do fármaco. A partir do 7º dia, as latências obtidas para este grupo (GIFM) se aproximaram progressivamente das reveladas pelo grupo GNIV, tornando-se estatisticamente semelhantes a partir do décimo dia das avaliações, não se observando o mesmo com o GIV (Tabela 2, Figura 10).

Tabela 2: Influência do tratamento com flunixin-meglumine (2,5mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias ± erro padrão da latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. ***p*<0,01 e ****p*<0,001, para n = 6 a 9 animais.

MÉTODOS <i>von Frey</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GIFM	
Primeira Etapa	Latências (g)	Latências (g)	Latências (g)	% RH
Basal	52,9±4,3	53,9±1,9	54,5±1,7	
1º dia	51,0±5,4	13,9±1,1	15,6±1,2	
2º dia	49,8±2,3	10,9±1,1	11,3±1,3	
3º dia	48,8±2,5	9,8±1,0	10,7±0,9	
Segunda Etapa				
30 minutos	50,8±1,2	12,5±1,0	12,7±1,0	
1 h	52,8±2,5	13,3±0,5	14,7±1,9	
3 h	53,0±4,9	13,7±1,9	19,4±2,6	
6 h	49,4±1,7	11,7±1,7	22,8±2,3 **	29,4
9 h	56,4±3,1	11,0±1,4	27,8±2,2***	36,9
12 h	51,9±2,5	9,9±1,4	25,5±2,2 ***	37,1
24 h	53,3±2,7	13,9±1,5	18,5±1,9	
Terceira Etapa				
7º dia	48,7± 6,0	26,0±1,6	31,7±2,4	
10º dia	45,8±5,3	30,4±2,5	34,7±4,1	
14º dia	49,5±2,7	37,4±2,2	46,2±4,5	

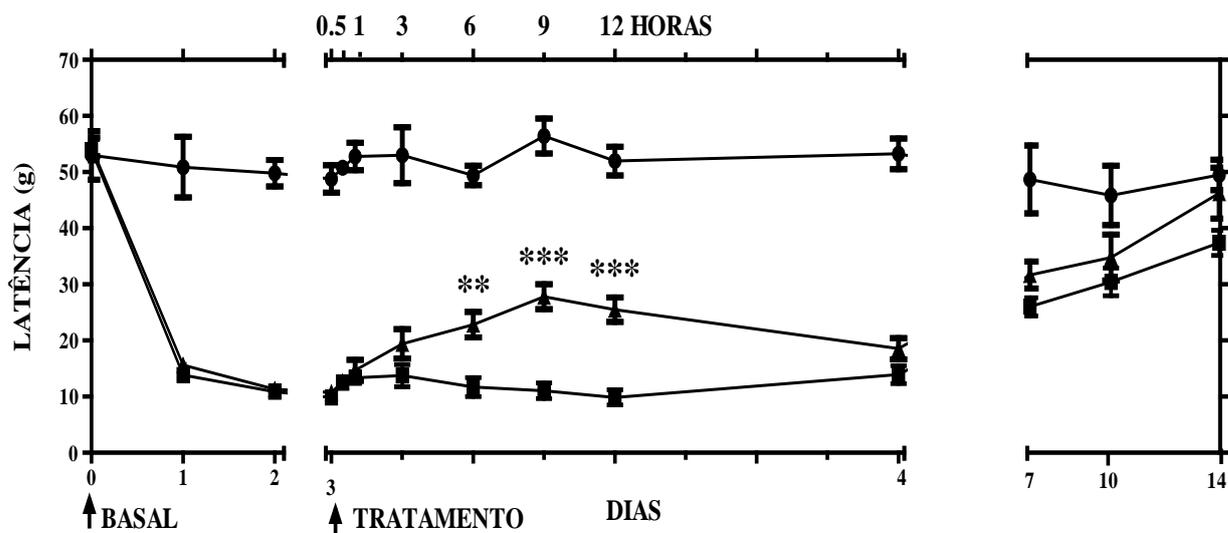


Figura 10: Efeito do FM (2,5mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método *von Frey*. Os símbolos (● GNIV, ▲ GIFM e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em gramas de 6 a 9 animais por grupo experimental. (** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

5.1.3 Carprofeno

O tratamento com o carprofeno (2mg/kg, *p.o.*) promoveu um aumento significativo da latência na terceira hora de avaliação, quando reverteu a hiperalgesia em 25,7% ($23,8 \pm 3,3g$), mantendo-se eficaz nas leituras de seis, nove e 12 horas após o tratamento, cujos percentuais de reversão da hiperalgesia foram de 33,5% ($24,3 \pm 2,9g$), 32,1% ($25,6 \pm 2,5g$) e 29,3% ($22,2 \pm 5,3g$), respectivamente, quando comparadas com as latências do grupo GIV. Após 24 horas da administração, GICP e GIV foram semelhantes, bem como, GICP e GNIV a partir do décimo dia, na terceira etapa do experimento (Tabela 3, Figura 11).

Tabela 3: Influência do tratamento com carprofeno (2mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias \pm erro padrão da latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$, para $n = 6$ a 9 animais.

MÉTODOS <i>von Frey</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GICP	
Primeira Etapa	Latências (g)	Latências (g)	Latências (g)	% RH
Basal	52,9 \pm 4,3	53,9 \pm 1,9	58,1 \pm 2,6	
1º dia	51,0 \pm 5,4	13,9 \pm 1,1	17,5 \pm 1,3	
2º dia	49,8 \pm 2,3	10,9 \pm 1,1	11,6 \pm 1,1	
3º dia	48,8 \pm 2,5	9,8 \pm 1,0	5,6 \pm 0,7	
Segunda Etapa				
30 minutos	50,8 \pm 1,2	12,5 \pm 1,0	9,3 \pm 0,8	
1 h	52,8 \pm 2,5	13,3 \pm 0,5	16,8 \pm 1,9	
3 h	53,0 \pm 4,9	13,7 \pm 1,9	23,8 \pm 3,3*	25,7
6 h	49,4 \pm 1,7	11,7 \pm 1,7	24,3 \pm 2,9**	33,5
9 h	56,4 \pm 3,1	11,0 \pm 1,4	25,6 \pm 2,5***	32,1
12 h	51,9 \pm 2,5	9,9 \pm 1,4	22,2 \pm 5,3*	29,3
24 h	53,3 \pm 2,7	13,9 \pm 1,5	16,9 \pm 1,9	
Terceira Etapa				
7º dia	48,7 \pm 6,0	26,0 \pm 1,6	33,1 \pm 4,0	
10º dia	45,8 \pm 5,3	30,4 \pm 2,5	35,3 \pm 3,1	
14º dia	49,5 \pm 2,7	37,4 \pm 2,2	40,5 \pm 4,4	

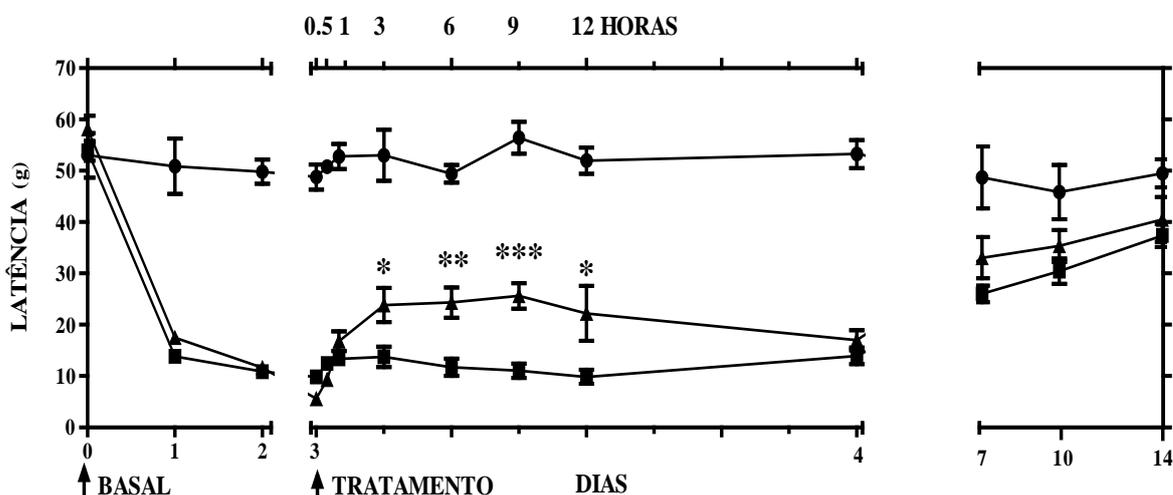


Figura 11: Efeito do CP (2mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. Os símbolos (● GNIV, ▲ GICP e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em gramas de 6 a 9 animais por grupo experimental. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

5.1.4 Cetoprofeno

A avaliação do potencial anti-hiperalgésico do cetoprofeno (5mg/kg, *p.o.*) demonstrou que após 3, 6, 9, 12 e 24 horas dos tratamentos, comparativamente ao GIV, ocorreu ampliação significativa nas latências do GICT e reversão da hiperalgésia em 18,4% (20,9±1,8g), 24,0% (20,8±1,7g), 36,5% (27,6±1,2g), 45,0% (28,8±1,2g) e 14,4% (19,6±1,2g), respectivamente. Entretanto, decorridos até 14 dias das cirurgias, GIV e GICT não apresentaram latências semelhantes ao grupo não-incisado e tratado com o veículo (Tabela 4, Figura 12).

Tabela 4 Influência do tratamento com cetoprofeno (5mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias ± erro padrão da latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. **p*<0,05 e ***p*<0,01 e ****p*<0,001, para n = 6 a 9 animais.

MÉTODOS <i>von Frey</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GICT	
Primeira Etapa	Latências (g)	Latências (g)	Latências (g)	% RH
Basal	52,9±4,3	53,9±1,9	55,9±1,2	
1º dia	51,0±5,4	13,9±1,1	15,4±0,8	
2º dia	49,8±2,3	10,9±1,1	12,7±0,9	
3º dia	48,8±2,5	9,8±1,0	10,2±1,5	
Segunda Etapa				
30 minutos	50,8±1,2	12,5±1,0	11,1±1,2	
1 h	52,8±2,5	13,3±0,5	12,5±1,3	
3 h	53,0±4,9	13,7±1,9	20,9±1,8*	18,4
6 h	49,4±1,7	11,7±1,7	20,8±1,7**	24,0
9 h	56,4±3,1	11,0±1,4	27,6±1,2 ***	36,5
12 h	51,9±2,5	9,9±1,4	28,8±1,2 ***	45,0
24 h	53,3±2,7	13,9±1,5	19,6±1,2*	14,4
Terceira Etapa				
7º dia	48,7±6,0	26,0±1,6	25,3±1,8	
10º dia	45,8±5,3	30,4±2,5	30,1±1,0	
14º dia	49,5±2,7	37,4±2,2	33,1±5,1	

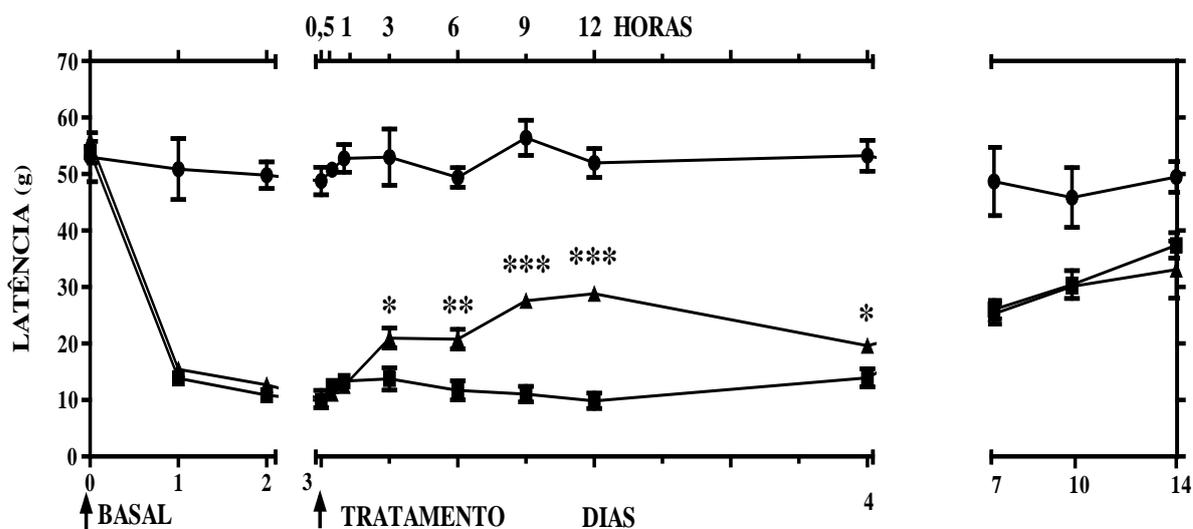


Figura 12: Efeito do CT (5mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. Os símbolos (● GNIV, ▲ GICT e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em gramas de 6 a 9 animais por grupo experimental (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

5.1.5 Firocoxibe

Comparativamente as latências do grupo GIV, o firocoxibe (3mg/kg, *p.o.*) aumentou o limiar nociceptivo as seis e nove horas após a sua administração, com RH de 17% ($18,1 \pm 1,6g$) e 24% ($21,9 \pm 1,7g$), obtendo sua atividade máxima às 12 horas, cuja reversão da hiperalgesia foi de 30,4% ($22,7 \pm 1,2g$), entretanto, no tempo de 24 horas apresentou nova queda na latência, equipando-se aos animais incisados e tratados com o veículo (GIV). Na terceira etapa experimental, até o 14º dia das cirurgias, o grupo de animais incisados tratados com firocoxibe (GIFC) e o GIV não retornaram a latências semelhantes ao grupo não incisado tratado com o veículo (GNIV) (Tabela 5, Figura 13).

Tabela 5: Influência do tratamento com firocoxibe (3mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias \pm erro padrão da latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$, para $n = 6$ a 9 animais.

MÉTODOS <i>von Frey</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GIFC	
Primeira Etapa	Latências (g)	Latências (g)	Latências (g)	% RH
Basal	52,9 \pm 4,3	53,9 \pm 1,9	53,7 \pm 1,5	
1º dia	51,0 \pm 5,4	13,9 \pm 1,1	16,9 \pm 2,2	
2º dia	49,8 \pm 2,3	10,9 \pm 1,1	14,1 \pm 1,2	
3º dia	48,8 \pm 2,5	9,8 \pm 1,0	11,4 \pm 1,3	
Segunda Etapa				
30 minutos	50,8 \pm 1,2	12,5 \pm 1,0	12,0 \pm 1,6	
1 h	52,8 \pm 2,5	13,3 \pm 0,5	12,1 \pm 1,6	
3 h	53,0 \pm 4,9	13,7 \pm 1,9	15,4 \pm 1,8	
6 h	49,4 \pm 1,7	11,7 \pm 1,7	18,1 \pm 1,6*	17
9 h	56,4 \pm 3,1	11,0 \pm 1,4	21,9 \pm 1,7***	24
12 h	51,9 \pm 2,5	9,9 \pm 1,4	22,7 \pm 1,2***	30,4
24 h	53,3 \pm 2,7	13,9 \pm 1,5	15,4 \pm 1,6	
Terceira Etapa				
7º dia	48,7 \pm 6,0	26,0 \pm 1,6	26,8 \pm 1,7	
10º dia	45,8 \pm 5,3	30,4 \pm 2,5	30,8 \pm 2,4	
14º dia	49,5 \pm 2,7	37,4 \pm 2,2	33,9 \pm 4,6	

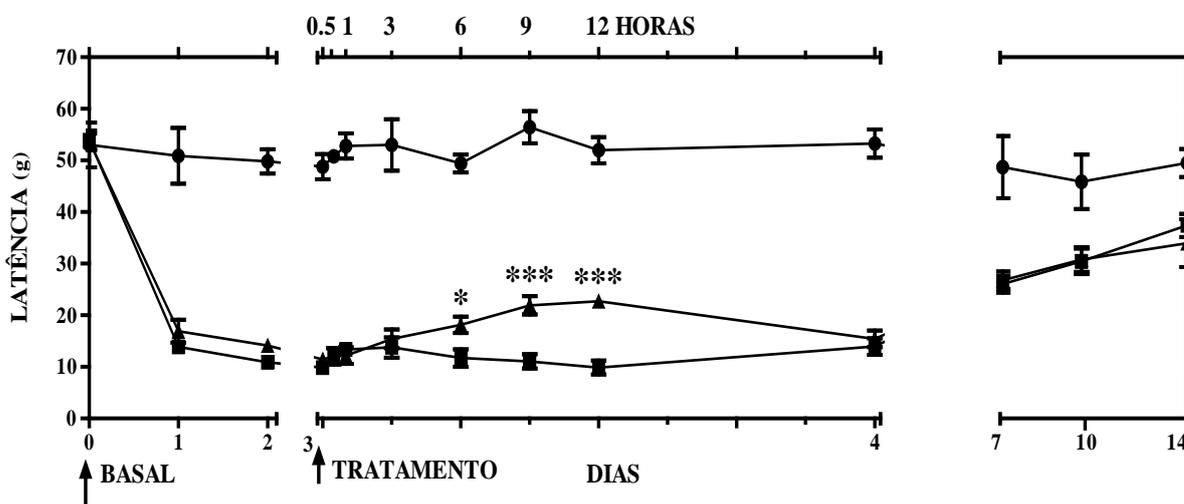


Figura 13: Efeito do firocoxibe (3mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. Os símbolos (● GNIV, ▲ GIFC e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em gramas de 6 a 9 animais por grupo experimental. (* $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$).

5.1.6 Eletroacupuntura

No experimento que envolveu o estímulo com a eletroacupuntura os resultados obtidos com o grupo de animais incisados tratados com a eletroacupuntura no ponto 36E (GIEA36E) foram mais uma vez comparados com o grupo incisado tratado com o veículo (GIV), bem como, com a latência dos animais submetidos à eletroacupuntura em não-ponto (GIEANP), e com o grupo de animais incisados e apenas imobilizados (GIIMOB).

Quando comparados com o grupo tratado com veículo (GIV), a eletroacupuntura produziu um aumento da latência significativo as três, seis, nove e 12 horas após o estímulo com 18,0% (20,8±1,6g), 36,9% (25,6±2,9g), 27,7% (23,6±2,1g) e 23,6% (19,8±1,9g) de reversão da hiperalgesia, respectivamente. Posteriormente, houve uma nova diminuição da latência do GIEA36E e a partir de 24 horas não ocorreram reversões significativas da hiperalgesia, permanecendo semelhante à GIV e diferente de GNIV até a última avaliação no 14º dia (Tabela 6, Figura 14).

Tabela 6: Influência do estímulo por eletroacupuntura na sensibilidade nociceptiva (médias ± erro padrão da latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. Comparação com grupo de animais operados e tratados com veículo (* $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$).

MÉTODOS <i>von Frey</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GIEA36E	
Primeira Etapa	Latências (g)	Latências (g)	Latências (g)	% RH
Basal	52,9±4,3	53,9±1,9	59,9±1,4	
1º dia	51,0±5,4	13,9±1,1	14,3±1,4	
2º dia	49,8±2,3	10,9±1,1	10,2±1,0	
3º dia	48,8±2,5	9,8±1,0	8,4±0,6	
Segunda Etapa				
30 minutos	50,8±1,2	12,5±1,0	12,3±1,3	
1 h	52,8±2,5	13,3±0,5	13,4±1,0	
3 h	53,0±4,9	13,7±1,9	20,8±1,6*	18,0
6 h	49,4±1,7	11,7±1,7	25,6±2,9**	36,9
9 h	56,4±3,1	11,0±1,4	23,6±2,1**	27,7
12 h	51,9±2,5	9,9±1,4	19,8±1,9**	23,6
24 h	53,3±2,7	13,9±1,5	15,2±1,5	
Terceira Etapa				
7º dia	48,7± 6,0	26,0±1,6	22,3±1,0	
10º dia	45,8±5,3	30,4±2,5	28,0±2,0	
14º dia	49,5±2,7	37,4±2,2	33,0±1,3	

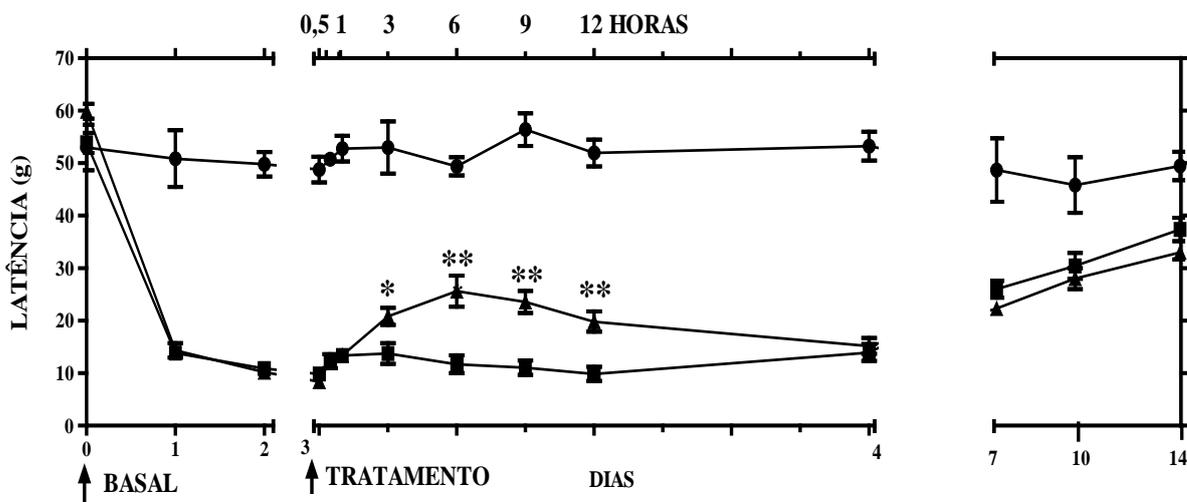


Figura 14: Efeito da EA sobre o limiar nociceptivo (latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. Os símbolos ◆ GNIV, ▲ GIEA36E e ■ GIV e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em gramas de 6 a 9 animais por grupo experimental. (* $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$).

Ao comparar estes resultados experimentais do GIEA36E com grupo submetido a eletroacupuntura em não-ponto (GIEANP), as latências obtidas mostraram que eletroacupuntura reverteu significativamente a hiperalgesia as três, seis, nove e 12 horas, com 17,6%, 36,8%, 22,4% e 17,7%, respectivamente. Não houve diferença significativa nos demais períodos de avaliação (Tabela 7, Figura 15).

A EA também produziu reversão da hiperalgesia as três, seis e nove horas com valores percentuais de 21,6%, 33,6% e 19,7% respectivamente, em relação ao GIIMOB, não sendo mais uma vez, a partir de 24 horas, observado reversão significativa da hiperalgesia até o 14º dia comparativamente ao GINV (Tabela 7, Figura 16).

Tabela 7: Influência do estímulo por eletroacupuntura (GIEA36E) na sensibilidade nociceptiva (médias \pm erro padrão da latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. Comparação com grupos de animais operados submetidos a eletroacupuntura em não-ponto (GIEANP) e a imobilização (GIIMOB) (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

MÉTODO <i>von Frey</i>	GRUPOS					
	GNIV	GIEA36E	GIEANP		GIIMOB	
Primeira Etapa	Latências (g)	Latências (g)	Latências (g)	% RH	Latências (g)	% RH
Basal	52,9 \pm 4,3	59,9 \pm 1,4	59,2 \pm 1,9		53,9 \pm 1,3	
1º dia	51,0 \pm 5,4	14,3 \pm 1,4	14,8 \pm 1,5		12,1 \pm 0,9	
2º dia	49,8 \pm 2,3	10,2 \pm 1,0	10,3 \pm 0,6		9,8 \pm 0,9	
3º dia	48,8 \pm 2,5	8,4 \pm 0,6	9,6 \pm 1,6		9,8 \pm 1,1	
Segunda Etapa						
30 minutos	50,8 \pm 1,2	12,3 \pm 1,3	12,0 \pm 0,7		14,4 \pm 1,2	
1 h	52,8 \pm 2,5	13,4 \pm 1,0	13,7 \pm 1,7		16,0 \pm 1,1	
3 h	53,0 \pm 4,9	20,8 \pm 1,6	13,9 \pm 1,7*	17,6	12,1 \pm 0,7**	21,4
6 h	49,4 \pm 1,7	25,6 \pm 2,9	11,8 \pm 1,1***	36,8	13,6 \pm 1,6**	33,6
9 h	56,4 \pm 3,1	23,6 \pm 2,1	14,1 \pm 0,9**	22,4	15,5 \pm 1,1**	19,7
12 h	51,9 \pm 2,5	19,8 \pm 1,9	12,9 \pm 1,7*	17,7	15,7 \pm 1,4	
24 h	53,3 \pm 2,7	15,2 \pm 1,5	14,6 \pm 0,8		15,8 \pm 1,4	
Terceira Etapa						
7º dia	48,7 \pm 6,0	22,3 \pm 1,0	20,7 \pm 1,5		14,8 \pm 2,6	
10º dia	45,8 \pm 5,3	28,0 \pm 2,0	21,4 \pm 1,9		12,9 \pm 2,0	
14º dia	49,5 \pm 2,7	33,0 \pm 1,3	29,4 \pm 3,4		16,8 \pm 1,2	

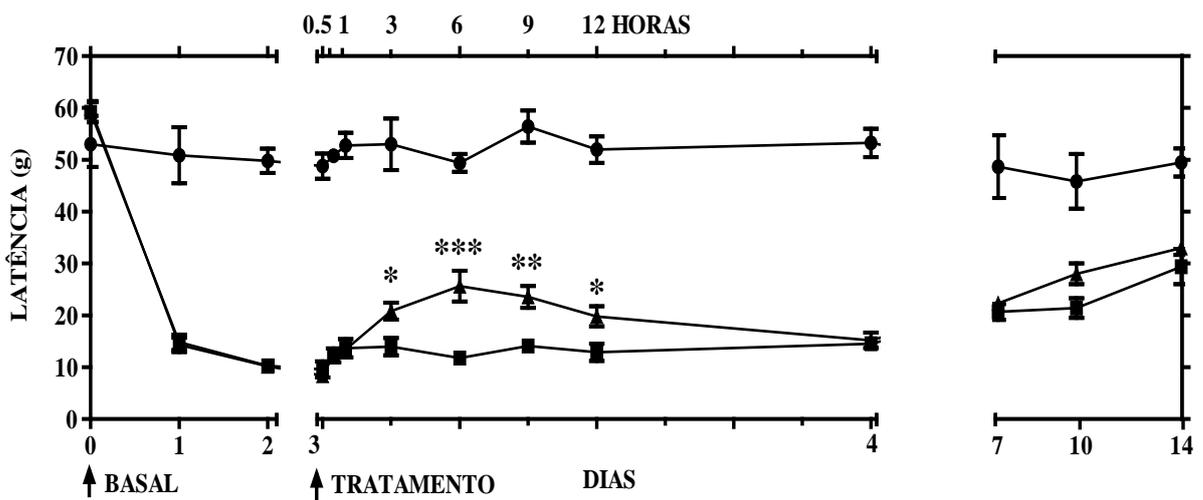


Figura 15: Efeito da EA sobre o limiar nociceptivo (latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. Comparação com grupos de animais operados submetidos a eletroacupuntura em não-ponto. Os símbolos (● GNIV, ▲ GIEA36E e ■ GIEANP) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em gramas de 6 a 9 animais por grupo experimental. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

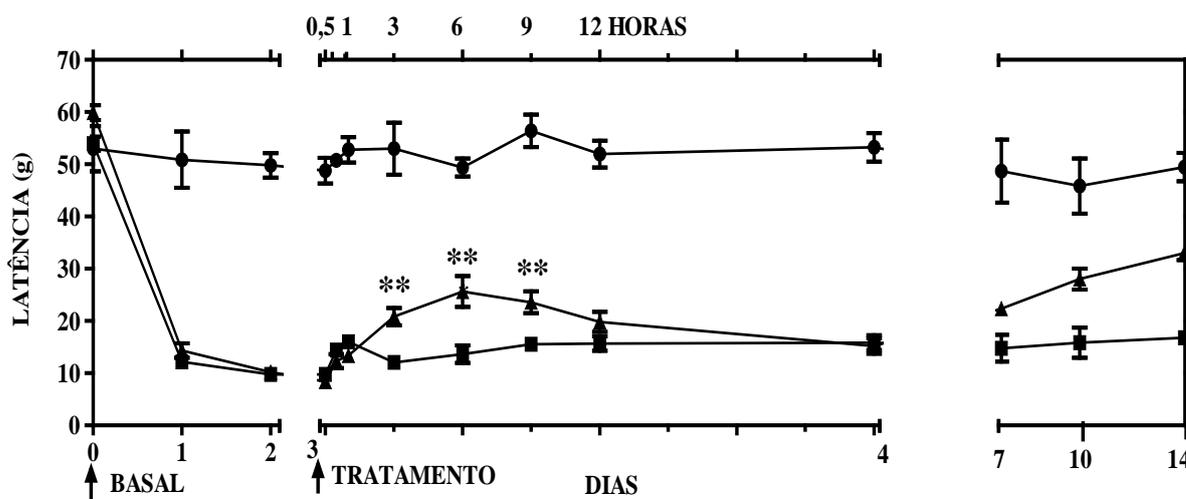


Figura 16: Efeito da EA sobre o limiar nociceptivo (latência em gramas) induzida pela incisão na região plantar, obtidos através do método *von Frey*. Comparação com grupos de animais operados submetidos à imobilização. Os símbolos ● GNIV, ▲ GI EA36E e ■ GIIMOB e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em gramas de 6 a 9 animais por grupo experimental (** $p < 0,01$).

5.2 Resultados da Avaliação da Hiperálgia Térmica pelo Método de *Hargreaves*.

A hiperálgia térmica avaliada pelo método de *Hargreaves* utilizou o mesmo delineamento experimental do método *von Frey*, cuja evolução da resposta na primeira etapa do estudo e antecedendo os tratamentos foram similares.

Na mensuração para obtenção de valores basais antes da cirurgia, os resultados mostraram-se semelhantes para todos os grupos experimentais. O GNIV apresentou tempo médio de latência de $9,3 \pm 0,6$ segundos e permaneceu sem diferir significativamente durante os diferentes tempos de leituras, até o final dos quatorze dias do experimento.

Os animais submetidos à cirurgia apresentaram uma diminuição significativa da latência, em relação aos animais não-operados. Esta resposta foi semelhante em todos os grupos experimentais incisados apresentando valores mínimos no terceiro dia de avaliação (GIV com latência de $9,5 \pm 0,6$ s), antes da administração dos tratamentos ou dos estímulos.

5.2.1 Meloxicam

A administração do meloxicam (1mg/kg , *p.o.*) promoveu um aumento rápido e eficaz nas latências, apresentando-se significativa as três, seis, nove, 12 e 24 horas após o tratamento, revertendo a hiperálgia térmica em 80,8% ($8,3 \pm 0,7$ s), 104,5% ($10,8 \pm 1,4$ s), 88,8% ($7,8 \pm 0,8$ s), 79,7% ($7,0 \pm 0,8$ s) e 88,5% ($8,8 \pm 1,0$ s) respectivamente, quando comparadas com os valores experimentais do GIV (Tabela 8, Figura 17).

A partir da terceira hora após a administração do fármaco, os valores médios de latência mostraram-se estatisticamente semelhantes aos apresentados pelo grupo não-incisado (GNIV) e desta forma permaneceram durante todo o experimento, estabelecendo um contraponto ao GIV que não retornou a valores semelhantes aos basais até o 14º dia de avaliação.

Tabela 8: Influência do tratamento com meloxicam (1mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias \pm erro padrão da latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves* (***) $p < 0,001$).

MÉTODO <i>Hargreaves</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GIMX	
Primeira Etapa	Latências (s)	Latências (s)	Latências (s)	% RH
Basal	9,3 \pm 0,6	8,3 \pm 0,3	8,2 \pm 0,5	
1º dia	9,9 \pm 0,7	4,6 \pm 0,4	4,7 \pm 0,5	
2º dia	9,7 \pm 0,9	3,6 \pm 0,7	4,4 \pm 0,4	
3º dia	9,5 \pm 0,6	3,6 \pm 0,3	3,8 \pm 0,5	
Segunda Etapa				
30 minutos	9,6 \pm 0,8	3,3 \pm 0,3	4,1 \pm 0,3	
1 h	9,4 \pm 0,8	3,4 \pm 0,5	4,4 \pm 0,4	
3 h	9,4 \pm 0,3	3,4 \pm 0,5	8,3 \pm 0,7***	80,8
6 h	10,5 \pm 0,2	3,2 \pm 0,5	10,8 \pm 1,4***	104,5
9 h	8,5 \pm 0,4	2,2 \pm 0,2	7,8 \pm 0,8***	88,8
12 h	8,2 \pm 0,5	2,2 \pm 0,2	7,0 \pm 0,8***	79,7
24 h	9,5 \pm 0,4	4,0 \pm 0,6	8,8 \pm 1,0***	88,5
Terceira Etapa				
7º dia	9,3 \pm 0,4	4,6 \pm 0,4	8,9 \pm 0,4	
10º dia	8,9 \pm 0,5	5,1 \pm 0,4	8,9 \pm 1,0	
14º dia	8,9 \pm 0,5	6,5 \pm 0,5	9,8 \pm 1,7	

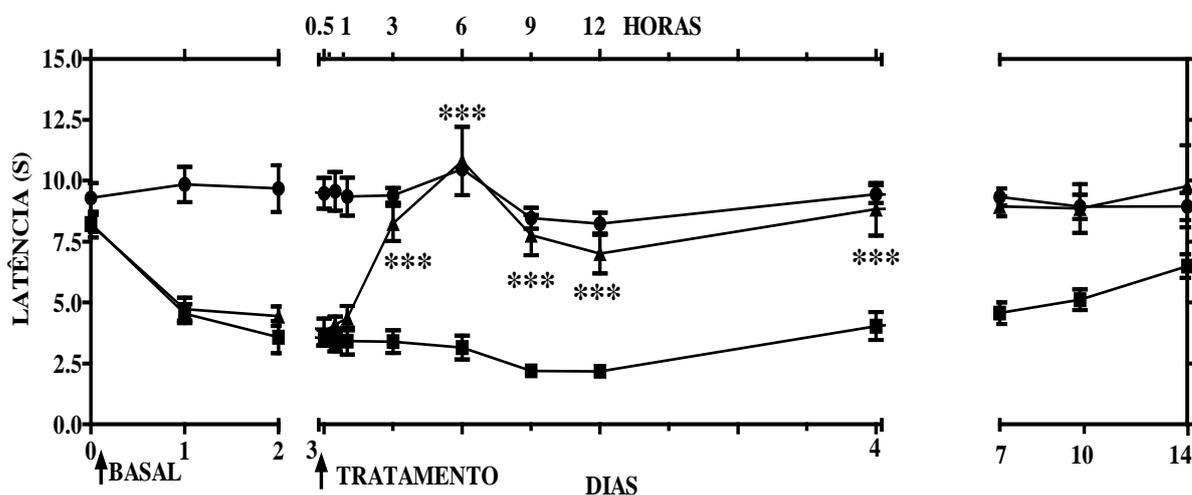


Figura 17: Efeito do meloxicam (1mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves*. Os símbolos (● GNIV, ▲ GIMX e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em segundos de 6 a 9 animais por grupo experimental (***) $p < 0,001$).

5.2.2 Flunixin-meglumine

A resposta observada após a administração com FM (2,5mg/kg, *p.o.*) na terceira hora de avaliação apresentou latência média de $7,8 \pm 0,3$ s, próxima aos valores basais produzidos pelo GNIV ($9,4 \pm 0,3$ s), mantendo este perfil até 24 horas, sendo no tempo de seis horas estatisticamente semelhante. A reversão da hiperalgesia produzida pelo FM as 3, 6, 9, 12 e 24 horas após a sua administração foram de 73,6% ($7,8 \pm 0,3$ s), 85,4% ($9,4 \pm 1,2$), 70,7% ($6,6 \pm 0,5$ s), 71,3% ($6,5 \pm 0,5$ s) e 63,7% ($7,5 \pm 0,7$ s), respectivamente, em relação aos valores experimentais do grupo GIV. A partir do sétimo dia de leitura, GNIV e GIFM apresentaram resultados sem diferenças significativas (Tabela 9, Figura 18).

Tabela 9: Influência do tratamento com FM (2,5mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias \pm erro padrão da latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves* (** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

MÉTODOS <i>Hargreaves</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GIFM	
Primeira Etapa	Latências (s)	Latências (s)	Latências (s)	% RH
Basal	$9,3 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,3$	$9,4 \pm 0,9$	
1º dia	$9,9 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,3$	
2º dia	$9,7 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,3$	
3º dia	$9,5 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,2$	
Segunda Etapa				
30 minutos	$9,6 \pm 0,8$	$3,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$	
1 h	$9,4 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,4$	
3 h	$9,4 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,5$	$7,8 \pm 0,3$ ***	73,6
6 h	$10,5 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,5$	$9,4 \pm 1,2$ ***	85,4
9 h	$8,5 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,5$ ***	70,7
12 h	$8,2 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,5$ ***	71,3
24 h	$9,5 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,6$	$7,5 \pm 0,7$ **	63,7
Terceira Etapa				
7º dia	$9,3 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,4$	$8,7 \pm 0,6$	
10º dia	$8,9 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,4$	$9,6 \pm 0,9$	
14º dia	$8,9 \pm 0,6$	$6,5 \pm 0,5$	$9,9 \pm 1,0$	

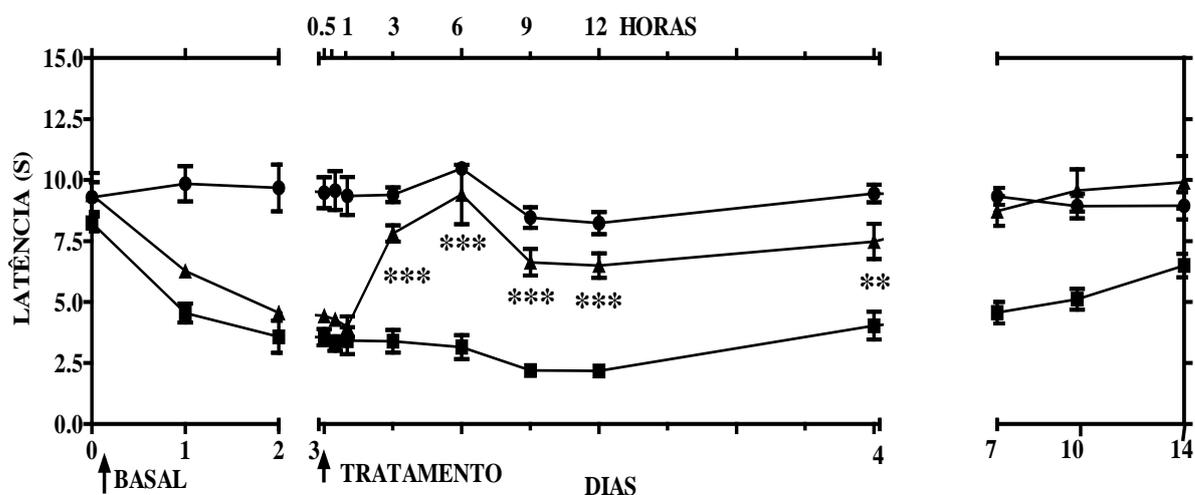


Figura 18: Efeito do flunixin-meglumine (2,5mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves*. Os símbolos \blacklozenge GNIV, \blacktriangle GIFM e \blacksquare GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em segundos de 6 a 9 animais por grupo experimental (** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

5.2.3 Carprofeno

O tratamento com carprofeno (2mg/kg, *p.o.*) promoveu um aumento no tempo de resposta ao estímulo térmico obtendo-se valores semelhantes aos basais e diferindo significativamente do controle (GIV), na terceira hora após a administração com 35,2% ($5,5 \pm 0,3s$) de reversão da hiperalgesia. Esta resposta manteve-se as seis, nove, 12 e 24 horas, com 58,0% ($7,4 \pm 0,8s$), 61,9% ($6,1 \pm 0,5s$), 63,6% ($6,0 \pm 0,5s$) e 48,9% ($6,7 \pm 0,6s$), respectivamente. Na terceira etapa da avaliação ficou evidente a semelhança entre o GNIV e o GICP a partir do 7º dia, diferente do GIV que não atingiu valores basais até o último dia do experimento (Tabela 10, Figura 19).

Tabela 10: Influência do tratamento com carprofeno (2mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias \pm erro padrão da latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves* (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

MÉTODO <i>Hargreaves</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GICP	
Primeira Etapa	Latências (s)	Latências (s)	Latências (s)	% RH
Basal	9,3 \pm 0,6	8,3 \pm 0,3	9,0 \pm 0,4	
1º dia	9,9 \pm 0,7	4,6 \pm 0,4	6,2 \pm 0,3	
2º dia	9,7 \pm 0,9	3,6 \pm 0,7	4,9 \pm 0,3	
3º dia	9,5 \pm 0,6	3,6 \pm 0,3	4,7 \pm 0,2	
Segunda Etapa				
30 minutos	9,6 \pm 0,8	3,3 \pm 0,3	4,9 \pm 0,3	
1 h	9,4 \pm 0,8	3,4 \pm 0,5	5,0 \pm 0,5	
3 h	9,4 \pm 0,3	3,4 \pm 0,5	5,5 \pm 0,3**	35,2
6 h	10,5 \pm 0,2	3,2 \pm 0,5	7,4 \pm 0,8**	58,0
9 h	8,5 \pm 0,4	2,2 \pm 0,2	6,1 \pm 0,5***	61,9
12 h	8,2 \pm 0,5	2,2 \pm 0,2	6,0 \pm 0,5***	63,6
24 h	9,5 \pm 0,4	4,0 \pm 0,6	6,7 \pm 0,6*	48,9
Terceira Etapa				
7º dia	9,3 \pm 0,4	4,6 \pm 0,4	8,6 \pm 0,6	
10º dia	8,9 \pm 0,5	5,1 \pm 0,4	8,5 \pm 0,7	
14º dia	8,9 \pm 0,6	6,5 \pm 0,5	8,1 \pm 0,9	

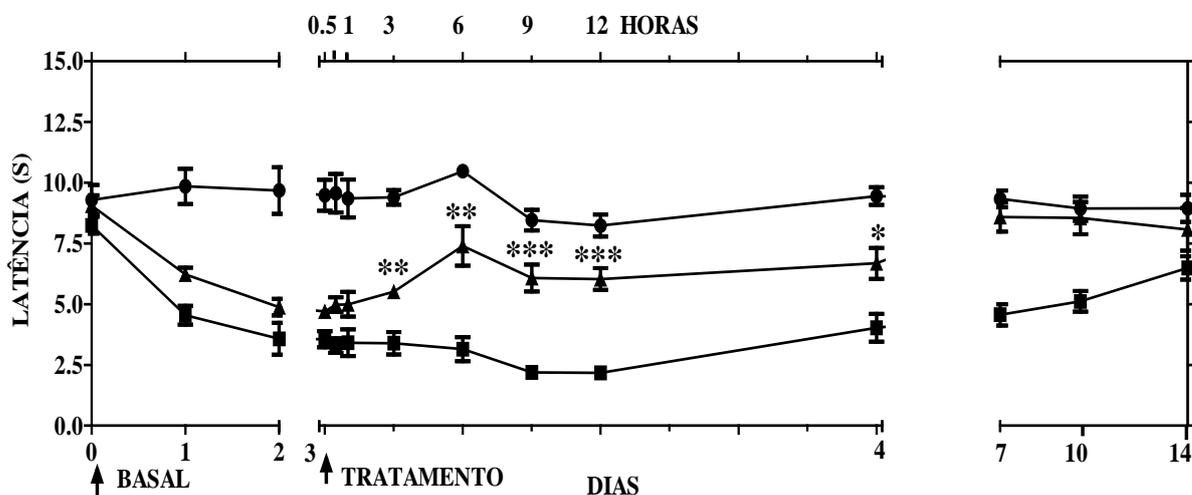


Figura 19: Efeito do CP (2mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves*. Os símbolos (● GNIV, ▲ GICP e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em segundos de 6 a 9 animais por grupo experimental (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

5.2.4 Cetoprofeno

Após a administração do cetoprofeno (5mg/kg, *p.o.*) foi observado um aumento na latência, revertendo a hiperalgesia nos tempos de uma, três, seis, nove, 12 e 24 horas em 31,2% (5,3±7,4s), 71,1% (7,7±0,5s), 89,1% (9,7±0,7s), 107,1% (8,9±0,4s), 81,2% (7,1±0,3s) e 49,8% (6,7±0,3s) respectivamente, assim permanecendo na terceira etapa do experimento. GICT apresentou latências semelhantes a GNIV nos tempos três, seis, nove e dose horas e a partir do 10º dia (Tabela 11, Figura 20).

Tabela 11: Influência do tratamento com cetoprofeno (5mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias ± erro padrão da latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves* (***) $p < 0,001$).

MÉTODOS <i>Hargreaves</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GICT	
Primeira Etapa	Latências (s)	Latências (s)	Latências (s)	% RH
Basal	9,3±0,6	8,3±0,3	8,8±0,5	
1º dia	9,9±0,7	4,6±0,4	5,7±0,3	
2º dia	9,7±0,9	3,6±0,7	5,2±0,3	
3º dia	9,5±0,6	3,6±0,3	4,4±0,3	
Segunda Etapa				
30 minutos	9,6±0,8	3,3±0,3	4,9±0,3	
1 h	9,4±0,8	3,4±0,5	5,3±0,4*	31,2
3 h	9,4±0,3	3,4±0,5	7,7±0,5***	71,1
6 h	10,5±0,2	3,2±0,5	9,7±0,7***	89,1
9 h	8,5±0,4	2,2±0,2	8,9±0,4***	107,1
12 h	8,2±0,5	2,2±0,2	7,1±0,3***	81,2
24 h	9,5±0,4	4,0±0,6	6,7±0,3***	49,8
Terceira Etapa				
7º dia	9,3±0,4	4,6±0,4	6,9±0,2	
10º dia	8,9±0,5	5,1±0,4	8,4±0,5	
14º dia	8,9±0,6	6,5±0,5	8,6±0,3	

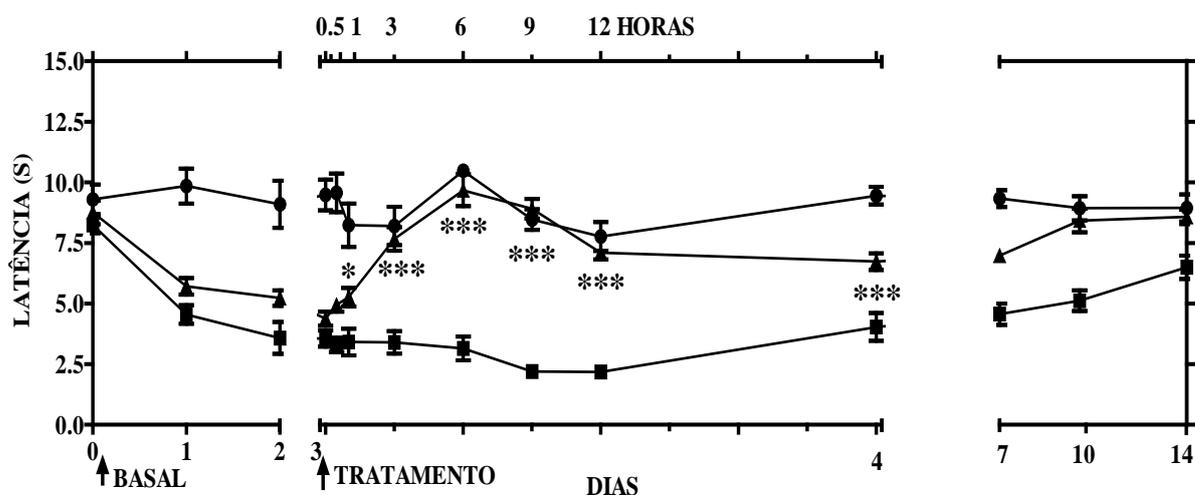


Figura 20: Efeito do CT (5mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves*. Os símbolos (● GNIV, ▲ GICT e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em segundos de 6 a 9 animais por grupo experimental (***) $p<0,001$).

5.2.5 Firocoxibe

Dentre os fármacos avaliados o firocoxibe (3mg/kg, *p.o.*) foi o único que, pelo método de *Hargreaves*, apresentou resultados significativos em relação ao controle com meia hora de avaliação, revertendo a hiperalgesia em 35,9% (5,6 \pm 0,2s). Essa elevação na latência manteve-se significativa nos tempos de uma, três, seis, nove, 12 e 24 horas, apresentando valores de %RH de 42,0% (5,9 \pm 0,6s), 94,8% (9,1 \pm 0,8s), 85,1% (9,4 \pm 0,9s), 114,7% (9,4 \pm 0,4s), 109,2% (8,8 \pm 0,4s) e 66,4% (7,6 \pm 0,3s) respectivamente. GIVC apresentou limiares semelhantes a GNIV nos tempos de três, seis, nove e 12 horas, retornando a este perfil no 14º dia do experimento (Tabela 12, Figura 21).

Tabela 12: Influência do tratamento com firocoxibe (3mg/kg, *p.o.*) na sensibilidade nociceptiva (médias \pm erro padrão da latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves* (* $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$).

MÉTODO <i>Hargreaves</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GIFC	
Primeira Etapa	Latências (s)	Latências (s)	Latências (s)	% RH
Basal	9,3 \pm 0,6	8,3 \pm 0,3	9,3 \pm 0,7	
1º dia	9,9 \pm 0,7	4,6 \pm 0,4	6,5 \pm 0,4	
2º dia	9,7 \pm 0,9	3,6 \pm 0,7	5,9 \pm 0,3	
3º dia	9,5 \pm 0,6	3,6 \pm 0,3	4,8 \pm 0,1	
Segunda Etapa				
30 minutos	9,6 \pm 0,8	3,3 \pm 0,3	5,6 \pm 0,2***	35,9
1 h	9,4 \pm 0,8	3,4 \pm 0,5	5,9 \pm 0,6*	42,0
3 h	9,4 \pm 0,3	3,4 \pm 0,5	9,1 \pm 0,8***	94,8
6 h	10,5 \pm 0,2	3,2 \pm 0,5	9,4 \pm 0,9***	85,1
9 h	8,5 \pm 0,4	2,2 \pm 0,2	9,4 \pm 0,4***	114,7
12 h	8,2 \pm 0,5	2,2 \pm 0,2	8,8 \pm 0,4***	109,2
24 h	9,5 \pm 0,4	4,0 \pm 0,6	7,6 \pm 0,3***	66,4
Terceira Etapa				
7º dia	9,3 \pm 0,4	4,6 \pm 0,4	6,9 \pm 0,2	
10º dia	8,9 \pm 0,5	5,1 \pm 0,4	6,9 \pm 0,3	
14º dia	8,9 \pm 0,6	6,5 \pm 0,5	7,9 \pm 0,3	

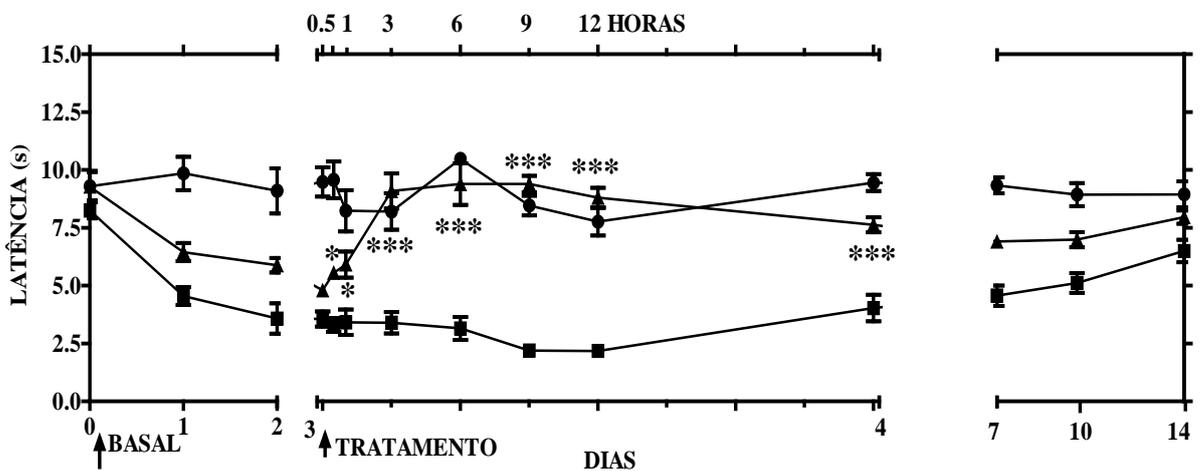


Figura 21: Efeito do FC (3mg/kg, *p.o.*) sobre o limiar nociceptivo (latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves*. Os símbolos (● GNIV, ▲ GIFC e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em segundos de 6 a 9 animais por grupo experimental (* $p < 0,05$, e *** $p < 0,001$).

5.2.6 Eletroacupuntura

O estímulo por eletroacupuntura promoveu um aumento do limiar nociceptivo as três, seis, nove, 12 e 24 horas após sua aplicação, revertendo a hiperalgesia em 40,8% (5,9±0,2s), 59,3% (7,5±0,3s), 106,9% (8,9±0,7s), 83,5% (7,2±0,7s), 65,4% (7,6±0,6s) respectivamente, quando comparados com o grupo incisado veículo. GIEA36E também apresentou latências semelhantes as do grupo GNIV decorridos nove e 12 horas da produção do estímulo e na terceira etapa do experimento após o 10º dia (Tabela 13, Figura 22).

Tabela 13: Influência do tratamento com eletroacupuntura na sensibilidade nociceptiva (médias ± erro padrão da latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves* (***) $p < 0,001$).

MÉTODOS <i>Hargreaves</i>	GRUPOS			
	GNIV	GIV	GIEA36E	
Primeira Etapa	Latências (s)	Latências (s)	Latências (s)	% RH
Basal	9,3±0,6	8,3±0,3	9,3±0,8	
1º dia	9,9±0,7	4,6±0,4	6,0±0,3	
2º dia	9,7±0,9	3,6±0,7	5,4±0,6	
3º dia	9,5±0,6	3,6±0,3	4,7±0,5	
Segunda Etapa				
30 minutos	9,6±0,8	3,3±0,3	3,5±0,6	
1 h	9,4±0,8	3,4±0,5	3,8±0,4	
3 h	9,4±0,3	3,4±0,5	5,9±0,2***	40,8
6 h	10,5±0,2	3,2±0,5	7,5±0,3***	59,3
9 h	8,5±0,4	2,2±0,2	8,9±0,8***	106,9
12 h	8,2±0,5	2,2±0,2	7,2±0,7***	83,5
24 h	9,5±0,4	4,0±0,6	7,6±0,6***	65,4
Terceira Etapa				
7º dia	9,3±0,4	4,6±0,4	6,2±0,3	
10º dia	8,9±0,5	5,1±0,4	9,5±0,6	
14º dia	8,9±0,6	6,5±0,5	9,1±0,8	

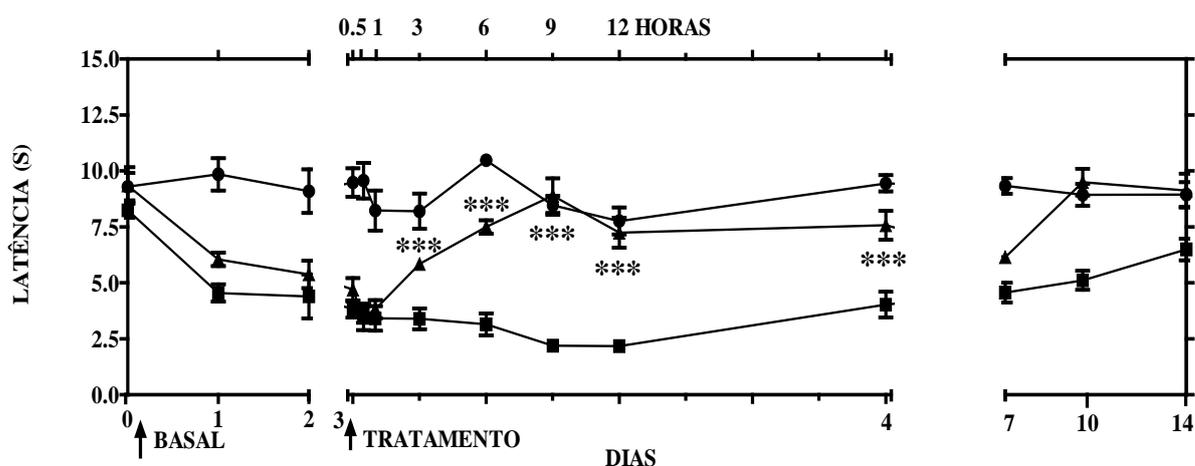


Figura 22: Efeito da EA sobre o limiar nociceptivo (latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves*. Os símbolos ● GNIV, ▲ GIEA36E e ■ GIV) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em segundos de 6 a 9 animais por grupo experimental (***) $p < 0,001$).

A eletroacupuntura obteve o mesmo perfil de reversão da hiperalgesia quando comparadas aos grupos de animais submetidos à eletroacupuntura em não ponto (GIEANP) e de animais imobilizados (GIIMOB).

Quando comparadas ao grupo que receberam estímulos em não-ponto, a eletroacupuntura reverteu a hiperalgesia em 28,4%, 38,4%, 114,4% e 75,5% nas leituras de três, seis, nove e 12 horas, respectivamente. GIEANP e GIEA36E não diferiram nos 4º e 7º dias, tornando-se semelhantes a GNIV a partir do 10º dia (Tabela 14, Figura 23).

Da mesma forma, esta reversão permaneceu ocorrendo ao se comparar GIEA36E e GIIMOB, sendo de 27,6%, 44,6%, 113% e 73,9% nestes mesmos tempos. Estes grupos experimentais foram semelhantes somente na leitura de 24 horas (Tabela 14, Figura 24).

Tabela 14: Influência do tratamento com eletroacupuntura (GIEA36E) na sensibilidade nociceptiva (médias \pm erro padrão da latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves*. Comparação com grupos de animais operados submetidos a eletroacupuntura em não-ponto (GIEANP) e a imobilização (GIIMOB) (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

MÉTODOS <i>Hargreaves</i>	GRUPOS					
	GNIV	GIEA36E	GIEANP		GIIMOB	
Primeira Etapa	Latências (s)	Latências (s)	Latências (s)	% RH	Latências (s)	% RH
Basal	9,3 \pm 0,6	9,3 \pm 0,8	9,4 \pm 0,7		9,9 \pm 0,8	
1º dia	9,9 \pm 0,7	6,0 \pm 0,3	5,4 \pm 0,7		5,3 \pm 0,5	
2º dia	9,7 \pm 0,9	5,4 \pm 0,6	5,1 \pm 0,4		4,3 \pm 0,6	
3º dia	9,5 \pm 0,6	4,7 \pm 0,5	4,9 \pm 0,4		4,5 \pm 0,5	
Segunda Etapa						
30 minutos	9,6 \pm 0,8	3,5 \pm 0,6	3,3 \pm 0,2		2,3 \pm 0,5	
1 h	9,4 \pm 0,8	3,8 \pm 0,4	4,8 \pm 0,3		3,9 \pm 0,6	
3 h	9,4 \pm 0,3	5,9 \pm 0,2	4,4 \pm 0,5*	28,4	4,5 \pm 0,4**	27,6
6 h	10,5 \pm 0,2	7,5 \pm 0,3	5,6 \pm 0,5**	38,4	5,1 \pm 0,4***	44,6
9 h	8,5 \pm 0,4	8,9 \pm 0,8	5,5 \pm 0,4**	114,4	5,1 \pm 0,9**	113,0
12 h	8,2 \pm 0,5	7,2 \pm 0,7	4,2 \pm 0,6**	75,5	4,4 \pm 0,2**	73,9
24 h	9,5 \pm 0,4	7,6 \pm 0,6	6,0 \pm 0,6		5,9 \pm 0,4	
Terceira Etapa						
7º dia	9,3 \pm 0,4	6,2 \pm 0,3	5,0 \pm 0,5		4,2 \pm 0,6	
10º dia	8,9 \pm 0,5	9,5 \pm 0,6	8,9 \pm 0,4		7,0 \pm 0,6	
14º dia	8,9 \pm 0,6	9,1 \pm 0,8	7,9 \pm 1,2		6,5 \pm 0,8	

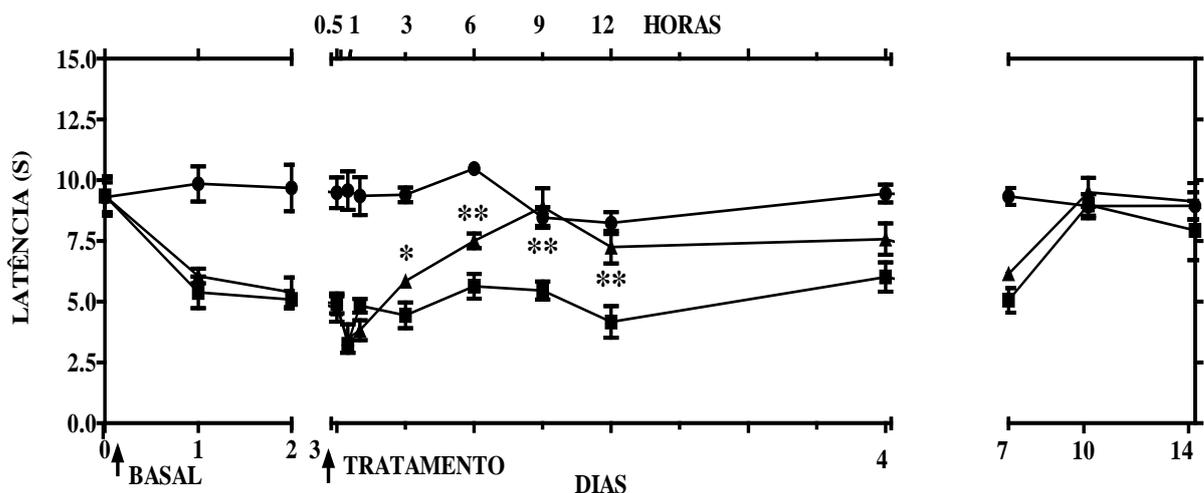


Figura 23: Efeito da EA sobre o limiar nociceptivo (latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves*. Comparação com grupos de animais operados submetidos a eletroacupuntura em não-ponto. Os símbolos \circ GNIV, \blacktriangle GIEA36E e \blacksquare GIEANP e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em segundos de 6 a 9 animais por grupo experimental (* $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$).

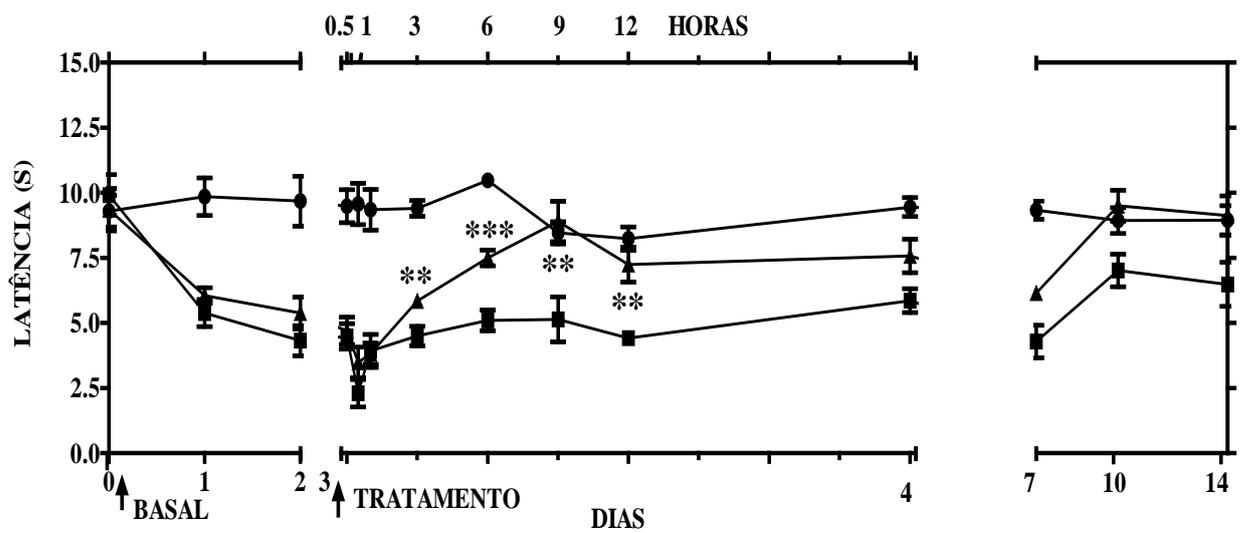


Figura 24: Efeito da EA sobre o limiar nociceptivo (latência em segundos) induzida pela incisão na região plantar, obtido através do método de *Hargreaves*. Comparação com grupos de animais operados submetidos a imobilização. Os símbolos (● GNIV, ▲ GIEA36E e ■ GIIMOB) e barras verticais representam as médias \pm erro padrão das variações da latência em segundos de 6 a 9 animais por grupo experimental (** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

6 DISCUSSÃO

Os AINES são frequentemente usados para o tratamento de síndromes dolorosas cirúrgicas e não cirúrgicas por causa de seus efeitos anti-inflamatório e analgésico. Os AINES bloqueiam a síntese de prostaglandinas por inibição da ciclooxigenase (COX) tipos I e II, reduzindo assim a produção de mediadores da resposta inflamatória que sensibilizam os nociceptores periféricos. Estudos também indicam que os AINES modulam uma resposta central aos estímulos dolorosos por inibição da síntese das prostaglandinas na medula espinhal (POWER, 2005)

Técnicas não farmacológicas também podem ser úteis como adjuvantes no tratamento da dor pós-operatória aguda. Devido aos efeitos colaterais inerentes ao uso de AINES, é possível que o uso de abordagens não-farmacológicas, como a acupuntura, possa assumir um papel mais importante na futura gestão da dor aguda pós-operatória. Contudo, estudos clínicos controlados são necessários, para que se possam estabelecer os benefícios destas modalidades não farmacológicas em dor pós-operatória e na evolução do paciente após a cirurgia (WHITE, 2005).

O recente desenvolvimento de modelos animais que simulam condições dolorosas, tem ajudado a implementar a compreensão dos processos que conduzem sua percepção. A limitação crítica decorre da inerente natureza subjetiva da dor, que é definida como uma "experiência sensorial e emocional desagradável". O pesquisador só pode especular sobre a experiência do animal, devendo usar indicadores comportamentais secundários para inferir a dor. Por isso, no contexto da investigação animal, o termo dor deve ser interpretado como uma abreviatura para a formulação mais exata de "resposta indicativa de uma experiência desagradável". Como a dor não pode ser diretamente quantificada em animais, respostas comportamentais são avaliadas após a indução experimental. Várias formas de estímulos têm sido desenvolvidas para produzir comportamento nociceptivo mensurável, que retire a região afetada do estímulo indicando a dor e demonstrando ativação seletiva das vias nociceptivas (HOGAN, 2002).

Com o objetivo de investigar a influencia da acupuntura e de fármacos anti-inflamatórios amplamente empregados na medicina veterinária sobre a dor pós-incisional, foi avaliada a alodinia mecânica, determinada através do teste de pressão crescente na pata, conhecido como método *von Frey* eletrônico, que consiste em um transdutor de pressão conectado a um contador digital de força expressa em gramas (g) (MÖLLER et al., 1998), bem como a hiperalgesia térmica, através do teste de retirada da pata traseira por aplicação de fonte de luz infravermelha (HARGREAVES et al., 1988).

Os testes mecânicos servem para medir experimentalmente o aumento da sensibilidade do nociceptor a estímulos inócuos (alodinia) ou nocivos (hiperalgesia). Porém, além de estímulo de nociceptores de fibras A δ e nociceptores da fibra C, pode ativar também mecanorreceptores, resultando em estímulos inespecíficos e nem sempre refletir a neurofisiologia da nocicepção (LE BARS et al., 2001). O teste de *von Frey*, em particular, foi usado para avaliar através do estímulo mecânico inócuo e crescente (alodinia mecânica) a sensibilidade tecidual provocada pela incisão (MÖLLER et al., 1998).

O teste de *Hargreaves* consiste em medir a reatividade dos animais ao estímulo térmico nociceptivo, representado por um foco de luz convergente na pata, obtendo-se, mediante a quantificação do tempo, em segundos, que o animal leva para retirar a pata do local de incidência do estímulo térmico, o comportamento nociceptivo (HARGREAVES et al., 1988). Os modelos de estímulo térmico sensibilizam o termorreceptores e, se a temperatura for muito elevada ativam os nociceptores, por isso, como em testes mecânicos, podem representar estímulos não específicos, onde a reação não representa essencialmente uma resposta nociceptiva (LE BARS et al., 2001).

A discussão dos resultados dessas avaliações destaca as particularidades do potencial anti-hiperalgésico dos fármacos e os intervalos de duração do efeito, bem como das características da resposta produzida e observada em ambos os métodos empregados, para em seguida se estabelecer uma comparação com os resultados experimentais obtidos após o tratamento com a eletroacupuntura.

Nos três dias iniciais que representaram a primeira etapa do experimento, o grupo de animais incisados que posteriormente foram tratados com veículo (GIV), bem como os que foram tratados com os diferentes fármacos ou com a eletroacupuntura, apresentaram uma progressiva diminuição da latência, encontrando valores mínimos no terceiro dia após a incisão, nos métodos de avaliação nociceptiva empregados, o *von Frey* e o *Hargreaves*.

Ao se iniciar a segunda etapa do experimento com a administração dos tratamentos no terceiro dia após a incisão, momento em que a latência atingiu seu ponto mínimo, garantiu-se que tanto os AINES quanto a eletroacupuntura (EA) fossem avaliados em um estado de dor estabelecido, em que o comportamento de hipersensibilidade não foi alterado pelo tratamento durante cirurgia ou no período inicial do pós-operatório (WHITESIDE et al., 2004).

Em estudo semelhante realizado por Whiteside et al. (2004) foi observado o mesmo perfil de respostas provocado pela incisão, quando avaliaram a alodinia mecânica através de filamentos de *von Frey*. Contudo, no mesmo experimento ao avaliarem a hiperalgesia mecânica pela técnica de Randall e Selitto (1957) observaram que a latência mínima ocorreu no primeiro dia após a incisão.

Em nossos experimentos utilizando a metodologia de *von Frey*, todos os fármacos exibiram significativa atividade antinociceptiva que, comparativamente aos resultados experimentais do grupo incisado e tratado com o veículo (GIV), se iniciou a partir da terceira hora, atingindo a atividade máxima entre seis e 12 após as administrações, conforme apresentado na Tabela 15.

Tabela 15: Valores percentuais de reversão da hiperalgesia produzida pela dor incisional e avaliada pelo método de *von Frey*, após o tratamento com fármacos anti-inflamatórios ou com a eletroacupuntura.

MÉTODO <i>von Frey</i>	PERCENTUAIS DE REVERSÃO DA HIPERALGESIA (%RH)						
	30 min.	1 hora	3 horas	6 horas	9 horas	12 horas	24 horas
Meloxicam			34,2	50,1	51,8	31,5	29,6
Flunixin-meglumine				29,4	36,9	37,1	
Carprofeno			25,7	33,5	32,1	29,3	
Cetoprofeno			18,4	24,0	36,5	45,0	14,4
Firocoxibe				17	24	30,4	
GIEA36E x GIV			18,0	36,9	27,7	23,6	
GIEA36E x GIEANP			17,6	36,8	22,4	17,7	
GIEA36E x GIIMOB			21,4	33,6	19,7		

Os grupos tratados com o meloxicam e o cetoprofeno foram os que apresentaram efeito anti-hiperalgésico mais prolongado, sendo observados a partir da terceira hora e até a leitura de 24 horas após os tratamentos, enquanto os demais fármacos promoveram significativa reversão da hiperalgesia (%RH) somente até 12 horas após suas administrações. Os maiores %RH foram também proporcionados por estes dois fármacos, nove horas após o tratamento com o meloxicam (51,8%) e às 12 horas após o tratamento com o cetoprofeno (45%), indicando a maior eficácia e tempo de analgesia.

O carprofeno apresentou atividade analgésica intermediária considerando-se a eficácia e a duração do efeito (três a 12 horas), quando comparado com os outros anti-inflamatórios. O flunixim-meglumine e o firocoxibe produziram reversão da hiperalgesia às seis, nove e 12 horas após as administrações e apresentaram baixos %RH, indicando nessa metodologia e comparativamente aos demais fármacos, baixa eficácia analgésica e durante pouco tempo (Tabela 15).

O tratamento com a eletroacupuntura promoveu a reversão da hiperalgesia entre três e 12 horas, atingindo sempre o maior valor às seis horas (%RH = 36,9%, 36,8% e 33,6%), quando comparados com GIV, GIEANP e GIIMOB respectivamente, validando a eficácia deste tratamento, que apresentou perfil de atividade semelhante aos obtidos com o cetoprofeno e o carprofeno (Tabela 15).

A avaliação da hiperalgesia térmica pelo teste de *Hargreaves* mostrou que a atividade analgésica iniciou-se a partir de três horas para a maioria dos tratamentos, exceto para o firocoxibe e o cetoprofeno, que reverteram significativamente a hiperalgesia com trinta minutos e uma hora respectivamente após os tratamentos (Tabela 16).

Os anti-inflamatórios que apresentaram maiores percentuais de reversão da hiperalgesia foram o firocoxibe, o cetoprofeno e o meloxicam, com valores de 114,7%, 107,1% e 104,5% respectivamente, nos tempos de nove (FC e CT) e seis (MX) horas. Comparativamente aos resultados experimentais obtidos pelo método de *von Frey*, o meloxicam e o cetoprofeno mantiveram-se como fármacos mais eficazes, com efetividade ampliada entre uma (CT) e 24 horas, entretanto, o firocoxibe, que na avaliação da alodinia mecânica apresentou-se pouco efetivo e ativo somente entre seis e 12 horas, na avaliação de sua influência sobre a reatividade ao estímulo térmico, diferentemente tornou-se o mais eficaz a partir de trinta minutos, assim mantendo-se até 24 horas de sua administração (Tabela 16).

Tabela 16: Valores percentuais de reversão da hiperalgesia produzida pela dor incisional e avaliada pelo método de *Hargreaves*, após o tratamento com fármacos anti-inflamatórios ou com a eletroacupuntura.

MÉTODO <i>Hargreaves</i>	PERCENTUAIS DE REVERSÃO DA HIPERALGESIA (%RH)						
	30 min.	1 hora	3 horas	6 horas	9 horas	12 horas	24 horas
Meloxicam			80,8	104,5	88,8	79,7	88,5
Flunixim-meglumine			73,6	85,4	70,7	71,3	63,7
Carprofeno			35,2	58,0	61,9	63,6	48,9
Cetoprofeno		31,2	71,1	89,1	107,1	81,2	49,8
Firocoxibe	35,9	42,0	94,8	85,1	114,7	109,2	66,4
GIEA36E x GIV			40,8	59,3	106,9	83,5	65,4
GIEA36E x GIEANP			28,4	38,4	114,4	75,5	
GIEA36E x GIIMOB			27,6	44,6	113,0	73,9	

O flunixim-meglumine apresentou baixos %RH no método de *Hargreaves* quando comparado com os demais fármacos, mantendo baixa eficácia analgésica entre três e 24 horas, juntamente com o carprofeno, que diferentemente na alodinia mecânica apresentaram efetividade intermediária (Tabela 16).

O tratamento com a eletroacupuntura, mais uma vez, promoveu a reversão da hiperalgesia entre três e 12 horas, atingindo o maior valor às nove horas (%RH = 106,9%, 114,4% e 113,0%), quando comparados com GIV, GIEANP e GIIMOB respectivamente,

validando também pelo método de *Hargreaves*, a eficácia deste tratamento na redução da hiperalgesia térmica no modelo da dor incisional (Tabela 16).

Estes resultados experimentais indicam que após a aplicação dos diferentes tratamentos, os valores dos percentuais de reversão da hiperalgesia térmica obtidos pelo método de *Hargreaves*, foram sempre maiores que os resultantes da avaliação de alodinia mecânica pelo método de *von Frey*.

Na avaliação nociceptiva pelo método de *von Frey* foi observado que todos os AINES promoveram significativa reversão da hiperalgesia em um determinado intervalo de duração do experimento e, de forma semelhante, na avaliação através do método *Hargreaves*. Esta observação era esperada, considerando o fato desses fármacos inibirem o processo de síntese de prostaglandinas e estas desempenharem um papel importante na promoção dos sinais e sintomas da inflamação, podendo gerar sensibilização dos nociceptores de fibras aferentes, aumentando a resposta a estímulos algícos resultando em hiperalgesia. Esta sensibilização pode ocorrer em nível periférico e central, onde os prostanóides são potentes em sensibilizar os agentes envolvidos na modulação da transdução e transmissão da informação nociceptiva, produzindo hipersensibilidade pronunciada para estímulos mecânicos e térmicos na pele (BURIAN; GEISLINGER, 2005).

Foi demonstrado por Yamamoto et al. (2000) que a administração oral de indometacina ou um inibidor seletivo da COX-2 (JTE522) cinco minutos após a incisão plantar reduziram alodinia tátil, avaliada com filamentos de *von Frey*. Em outro estudo Ortiz et al. (2007) relataram que a acetmetacina, um AINES com estrutura similar a indometacina, foi capaz de diminuir a hiperalgesia térmica induzida pela carragenina de forma dose dependente em camundongos.

Destaca-se a atividade do meloxicam, que foi o fármaco promotor da maior reversão da hiperalgesia no teste de *von Frey*, com 51,8% de RH às nove horas. No teste de *Hargreaves* apresentou RH máxima às seis horas com 104,5% e, embora não tenha sido a maior valor entre os tratamentos testados, foi o que promoveu maior latência média com 10,8 segundos, após a sua administração. Em estudos desenvolvidos por Pires (2009), o meloxicam também foi o fármaco com maior potencial antinociceptivo no teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, quando comparado com aos mesmos AINES avaliados em nosso experimento.

Na literatura existe uma carência de estudos que associem os efeitos do meloxicam a dor incisional, porém Whiteside et al. (2004) relataram que apesar dos modelos de dor incisional serem essencialmente modelos de dor periférica, estudos comprovam a eficácia da gabapentina, um anticonvulsivante usado no controle da dor neuropática, sugerindo que os mecanismos inflamatório e neuropático, estejam envolvidos na alodinia e na hiperalgesia observadas na dor incisional. Estudos de TaKahashi et al. (2005) revelaram que o meloxicam (1mg/kg, *i.p*) não foi eficaz no controle da alodinia mecânica pelo método *von Frey*, em dor neuropática provocada por injúria de nervo espinal L5, só obtendo reversão da alodinia na dose de 2mg/kg.

Em ensaio clínico com pacientes humanos, Aoki et al. (2006) relataram que a administração do meloxicam (10mg/kg, *p.o.*) antes de cirurgia na cavidade oral, promoveu efeito analgésico observados através de escala analógica visual e da diminuição da ingestão de analgésicos, um dia após o procedimento. As escalas analógicas visuais, mais freqüentemente utilizadas na mensuração da dor pós-operatória, consistem de uma faixa limitada de 10 cm de comprimento, a qual representa o contínuo da experiência dolorosa e têm em suas extremidades palavras-âncora como, sem dor e pior dor possível (PEREIRA; SOUSA, 1998). Um estudo subjetivo realizado por Slingsby e Waterman-Pearson (2002), o uso de uma escala visual análoga revelou que o meloxicam e o carprofeno administrados em gatas submetidas a

ovariohisterectomia pouco antes da indução anestésica, promoveram analgesia adequada com uma dose de 0,3mg e 4 mg/kg por via subcutânea, respectivamente.

Atualmente é aceito, que o aumento da atividade em fibras aferentes sensoriais após injúria associada à sensibilização do nociceptor, pode alterar o processamento espinhal de informações sensoriais (YAKSH, 1993). Assim, a lesão periférica ou a inflamação podem gerar um estado de facilitação espinhal, em que um estímulo moderado poderá evocar uma descarga profunda nos neurônios nociceptivos do corno dorsal, avaliados como uma diminuição nas latências de retirada da pata a um estímulo térmico radiante (HARGREAVES et al., 1988) ou uma diminuição do limiar para estímulos mecânicos (FERREIRA et al., 1978).

Pitcher e Henry (2001) demonstraram que o meloxicam na dose de 0,1mg/kg, *i.v.* deprime as respostas dos neurônios do corno dorsal da medula para estímulo nocivo na região plantar. Estes dados são sugerem que a COX-2 podem estar envolvidas na mediação e / ou modulação dos efeitos excitatórios de estímulos nocivos, principalmente os efeitos excitatórios de longa duração, em nível espinhal. Em estudos *in vitro* onde foram comparados os efeitos do meloxicam e da indometacina sobre os reflexos nociceptivos em neurônios do cordão espinhal de ratos submetidos a hiperalgesia induzida por carragenina na pata traseira, Lopes-Garcia et al. (1998) observaram que o meloxicam (10-100 μ M), diferentemente da indometacina (100-300 mM), inibiram de forma dose-dependente os reflexos espinais, sugerindo que o meloxicam desempenhe função antinociceptiva na medula espinhal.

Meloxicam é um anti-inflamatório não-esteróidal derivado do ácido enólico que inibe preferencialmente a ciclooxigenase-2 (COX-2) e possui potente atividade anti-inflamatória e antinociceptiva com menores efeitos sobre atividade com gastrointestinal e renal observado em estudos pré-clínicos e clínicos. O efeito antinociceptivo observado após a administração sistêmica do meloxicam ocorre principalmente devido a uma ação periférica, embora uma ação espinhal também já tenha sido relatada. Sabe-se que o meloxicam, tal como outros AINEs, inibe a síntese das prostaglandinas no tecido periférico e sistema nervoso central a fim de produzir os seus efeito antinociceptivo, no entanto, essa inibição não é suficiente para explicar a eficácia deste agente em diversos modelos de dor em animais. Nesse sentido, foi demonstrado que meloxicam é capaz de reduzir a migração de leucócitos sob estresse de cisalhamento e da adesão de leucócitos na retina de pacientes diabéticos. Além disso, é capaz de interferir com o estado de ativação de integrinas e inibir de agregação plaquetas. Alguns relatos sugerem que a liberação de acetilcolina na medula espinhal poderia estar envolvida no mecanismo de ação do meloxicam (ORTIZ et al., 2005).

A potente atividade do cetoprofeno em inibir a dor incisional avaliada na alodinia mecânica e na hiperalgesia térmica é reforçada, pelo fato desse fármaco ter apresentado ação antinociceptiva em diferentes modelos de antinociceção, sendo efetivo em reduzir a transmissão espinhal de estímulos mecânicos e elétricos em animais com inflamações (GAITAN et al., 2004). O cetoprofeno é considerado tão potente como a indometacina em modelos animais, entretanto, se assemelha a esta em efeitos colaterais. Atua rapidamente na obtenção de analgesia e redução do edema, sendo cerca de 50-100 vezes mais potente como analgésico que a fenilbutazona. Em equinos, é utilizado para alívio de inflamações e dores associadas com problemas músculo-esquelético e nos casos de cólica, é administrado preferencialmente por via intravenosa (SPINOSA et al., 2006).

Apesar do perfil intermediário da efetividade do flunixin-meglumine em inibir a dor incisional quando comparado aos demais AINES testados, estudos com este fármaco revelam a sua utilização no tratamento de injúrias músculo-esquelético e cólicas em equinos, demonstrando ser mais potente na redução da dor que a fenilbutazona, a codeína e a meperidina (CARRICK et al., 1989). De forma semelhante, o carprofeno, que apresentou baixos valores de reversão da hiperalgesia nas avaliações dos métodos de *von Frey* e

Hargreaves tem sido descrito como fármaco que apresenta efetiva atividade analgésica em tecidos moles e procedimentos ortopédicos, e na analgesia pós-operatória em cães e gatos (LINDENMUTH et al., 1989; STEAGALL et al., 2009).

O firocoxibe foi o único fármaco que apresentou perfis opostos de eficácia, sendo comparativamente o tratamento mais eficaz em inibir a dor incisional quando avaliada através da hiperalgesia térmica pelo método de *Hargreaves*, apresentando, entretanto, o mais baixo RH quando foi determinada a alodinia mecânica pelo *von Frey*.

O efeito analgésico do firocoxibe já tinha sido avaliado em estudos clínicos, que demonstraram a sua eficácia e segurança no controle da dor e da inflamação em cães com osteoartrite, em relação a outros fármacos como o carprofeno (POLLMEIER et al., 2006) e o etodolac (HANSON et al., 2006). Hazewinkel et al. (2008) induziram sinovite em cães e avaliaram a resposta do firocoxibe em 8 horas, havendo observado redução da dor aguda promovida pela sinovite.

Considerando a abordagem não farmacológica na gestão da dor incisional pós-operatória, o presente estudo demonstrou que a eletroacupuntura, na frequência de 100Hz no ponto *Zusanli* (36E), foi capaz de reduzir a alodínia mecânica e a hiperalgesia térmica no modelo de dor pós-incisional. Estes resultados estão de acordo os revelados por Oliveira e Prado (2000), ao demonstrarem que a EA 4Hz nos pontos *Zusanli* (36E) e *Sanyinjiao* (6BP) por 15 minutos reduziu a hiperalgesia mecânica neste mesmo modelo de dor. Apesar de ambos os estudos apresentarem resultados positivos, vale ressaltar algumas diferenças quanto aos protocolos experimentais utilizados. No presente estudo a EA foi realizada bilateralmente por 20 minutos com alta frequência (100Hz) e no ponto *Zusanli* (E36), enquanto que no protocolo empregado por estes pesquisadores foi utilizada baixa frequência (4Hz), durante 15 minutos e dois pontos. Estas diferenças experimentais poderiam determinar graus diferentes de efeito analgésico e anti-inflamatório, envolvendo principalmente vias neurais e neuromediadores distintos.

A analgesia induzida pela EA em frequências baixas (4Hz) é principalmente mediada pela liberação de encefalinas e por receptores μ e δ , enquanto que analgesia induzida pela EA em altas frequências (≥ 100 Hz) é principalmente de mediada pela liberação de dinorfinas e por receptores κ (HAN, 2003). Além disso, diferentes frequências de estimulação também estão ligadas a diferentes padrões de liberação de neurotransmissores, dentre eles a Substancia P e a colescistoquinina, bem como a diferentes núcleos encefálicos, onde lesões no núcleo parabraquial podem bloquear exclusivamente a analgesia induzida pela EA em altas frequências, enquanto lesões no núcleo arqueado podem bloquear a analgesia induzida pela EA em baixas frequências (HAN, 2003).

Considerando que diferentes frequências podem ser importantes no padrão de resposta da EA, as diferenças entre o tempo de estimulação e escolha dos pontos de acupuntura, não se mostraram decisivas neste caso. A estimulação de 15 ou 20 minutos não parece determinar diferenças significativas no padrão de resposta analgésica induzida pela EA (ROMITA et al., 1997). Além disso, tanto a EA apenas no 36E como a EA no 36E e simultaneamente no 6BP são comumente utilizadas para indução de analgesia, e até o momento nenhum estudo explorou diferenças entre estas combinações de pontos.

Além das diferenças quanto ao tipo de estimulação utilizada no presente estudo e o empregado por Oliveira e Prado (2000), é necessário ressaltar as diferenças quanto aos grupos experimentais estudados e a forma de contenção dos animais para a realização da EA. Utilizando animais sob anestesia leve com halotano, Oliveira e Prado compararam a EA nos pontos de acupuntura 36E e 6BP com a *sham*-EA, que consistiu na aplicação de agulhas em regiões consideradas não-pontos de acupuntura sem estimulação elétrica, enquanto que no presente estudo, a eletroacupuntura foi realizada em animais conscientes submetidos à imobilização. Apesar da desvantagem do efeito decorrente do estresse de imobilização na

resposta analgésica e no processo inflamatório, este método evita possíveis influências e efeitos da anestesia na ação da acupuntura, sendo extensamente utilizado na experimentação em acupuntura. Além disso, no presente estudo a EA no ponto 36E foi comparada à imobilização e EA no não-ponto, onde agulhas de acupuntura foram inseridas numa região considerada não-ponto e aplicada corrente elétrica de mesma intensidade, forma e frequência daquela aplicada no ponto 36E. Desta forma foi avaliado o efeito específico da estimulação elétrica do ponto 36E, sendo considerados o efeito da imobilização e da estimulação elétrica.

Os efeitos da acupuntura no modelo de dor pós-incisional podem estar relacionados não só a ativação de mecanismos neurais, como também a inibição da resposta inflamatória. WANG et al. (2009) demonstraram que a EA 4Hz pode reduzir a expressão de RNAm de receptores *toll-like* 2 e 4 (TLR2/TLR4) e de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β) induzidas por trauma cirúrgico e que este efeito independe da glândula adrenal.

O efeito da acupuntura na recuperação e no controle da dor pós-cirúrgica tem sido estudada através de estudos clínicos, que apontam resultados satisfatórios à intensidade da dor pós-operatória, avaliada através da escala visual 0-100mm, sendo significativamente menor no grupo acupuntura de 8 a 72 horas, quando comparado ao grupo controle. De forma semelhantemente favorável, a acupuntura foi associada a uma menor incidência de efeitos colaterais relacionados aos opióides como náuseas, tonturas, sedação, prurido e retenção urinária, indicando que a técnica pode ser um adjuvante útil no controle da dor pós-operatória (SUN et al., 2008).

7 CONCLUSÕES

Os resultados revelaram que no modelo da dor pós-incisional todos os fármacos testados, bem como a eletroacupuntura promoveram reversão significativa da hiperalgesia, nos dois modelos de avaliação nociceptiva, em um determinado tempo de avaliação. Contudo, tanto o tratamento farmacológico como a eletroacupuntura, apresentaram maior eficácia analgésica nos testes de hiperalgesia térmica pelo método de Hargreaves, quando comparado ao teste de von Frey, para os diferentes tempos de leitura.

Na avaliação da alodinia mecânica o MX foi o fármaco mais potente seguido pelo CT. Ambos produziram potenciais antinociceptivos mais duradouros observando-se %RH significativa por até 24 horas. Com esse mesmo método, CP e FM obtiveram valores intermediários de %RH, quando consideradas a eficácia e a duração do efeito antinociceptivo. Nesse modelo FC apresentou menor eficácia, fazendo um contraponto aos resultados obtidos pelo método de Hargreaves, onde obteve o melhor desempenho.

Na avaliação da hiperalgesia térmica resultados semelhantes foram obtidos pelo MX e CT, porém com menor intervalo de duração do efeito antinociceptivo. Neste mesmo método de avaliação nociceptiva, o FM e o CP apresentaram menores %RH dentre os fármacos testados.

A eletroacupuntura mostrou-se eficaz no controle da dor pós-incisional de forma semelhante ou superior aos principais AINES, quando comparados ao GIV. Resultados semelhantes foram observados em relação aos grupos submetidos à imobilização e a EANP, comprovando que a analgesia promovida pela EA36E, não foi influenciada pelo estresse provocado pela imobilização ou pela estimulação em ponto não específico. Estes resultados reforçam a importância e a boa alternativa de sua utilização no tratamento da dor e/ou da hipernocicepção, sem a produção dos efeitos indesejáveis promovidos pelos fármacos anti-inflamatórios.

Muitas abordagens sobre drogas anti-inflamatórias tem permitido a obtenção de informações que envolvem suas atividades preferenciais, que são de importância para auxiliar o clínico veterinário na escolha do AINE mais adequado, como no caso, quando o objetivo terapêutico é a redução ou tratamento da inflamação, acompanhada da inibição da dor. A escolha por um deles irá depender, portanto, de inúmeros fatores individuais e da avaliação da situação.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, T.F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, v. 1000, p. 40-56, 2004.

ALTMAN, S. Acupuncture therapy in small animal practice. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 19, p. 1238-1244, 1997.

ALVES, A.S. Emprego do antiinflamatório não esteróides cetoprofeno na analgesia preemptiva em cães. *Ciência Rural*, v. 31, p. 439-444, 2001.

ANDRADE, S.F.; JERICÓ, M.M. AINES. In: Andrade, S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. São Paulo: Roca, Cap.7, 2002. p. 89 a 113.

AOKI, T.; YAMAGUCHI, H.; NAITO, H.; SHIIKI, K.; IZAWA, K.; OTA, Y.; SAKAMOTO, H.; KANEKO, A. Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgeons*, v. 35, p. 613-617, 2006.

BAEK, Y.H.; HUH, J.E.; LEE, J.D.; CHOI DO, Y.; PARK, D.S. Antinociceptive effect and the mechanism of bee venom acupuncture (Apipuncture) on inflammatory pain in the rat model of collagen-induced arthritis: Mediation by alpha2-Adrenoceptors. *Brain Research*, v. 1073-1074, p. 305-310, 2006.

BASBAUM, A.I.; JESSEL, T.M. The perception of pain. In: KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M. **Principles of Neural Science**. New York: McGraw-Hill, 2000. p. 472-491.

BOTTING, R.M. Cyclooxygenase: Past, present and future. A tribute to John R. Vane(1927-2004). *Journal of Thermal Biology*, v. 31, p. 208-219, 2006.

BRENNAN, T.J.; UMALI, E.; ZAHN, P.K. Comparison of pre versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology*, v.87, p.1517-1528, 1997.

BRENNAN, T.J.; VANDERMEULEN, E.P.; GEBHART, G.F. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain*, v. 64, p. 493-501, 1996.

BRENNAN, T.J.; ZAHN, P.K.; POGATZKI, E.M. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiology Clinicals of North America*, v. 23, p. 1-20, 2005.

BROOKS P, EMERY E, EVANS F. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase I and cyclooxygenase II. *Rheumatology*, v.38, p. 779-788, 1999.

BURIAN, M.; GEISLINGER, G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & Therapeutics*, v.107, p.139-154, 2005.

CARNEIRO, N.M. The biological mechanisms of acupuncture. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONGRESS ON VETERINARY ACUPUNCTURE, *International Veterinary Acupuncture Society*, v. 23, p. 83-92, 2003.

CARRICK, J.B., PAPICH, M.G., MIDDLETON, D.M., NAYLOR, J.M., TOWNSEND, H.G.G. Clinical and pathological effects of flunixin meglumine administration to neonatal foals. *Canadian Journal of the Veterinary Research*, v.53, p.195-201, 1989.

CARROLL, G.L. Analgesics and pain. *Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice*, v. 29, p. 701-717, 1999.

CARVALHO, M.M.M.J.; LODUCA, A.; PORTONI, A.G.; PIMENTA, C.A.M.; FIGUEIRÓ, J.A.B.; BORGES, L.M.; YENG, L.T.; TEIXEIRA, M.J.; KÓVACS, M.J.; MURTA, S.G.; LORDELLO, S.R.M.; GUIMARÃES, S.S. **Dor - um estudo multidisciplinar**. São Paulo. Summus Editorial, 1999.

CARVALHO, W.A.; CARVALHO, R.D.S.; RIOS-SANTOS, F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 54, p. 448-464, 2004.

CHANDRASEKHARAN, N.V.; DAI, H.; ROOS, K.L. A cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 99, n.21, p. 13371–13373, 2002.

CHONGHUO, T. *Tratado de medicina chinesa*. Ed. Roca, São Paulo, 1993.

CLARK, T.P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Veterinary Clinics Small Animals*, v.36, p.1061-1085, 2006.

CONCEIÇÃO, E.D.V. Fisiologia da dor. Seminário apresentado na disciplina de Dor e Analgesia do programa de pós-graduação. Jaboticabal. Universidade Estadual Paulista, 2000.

COOPER, C.S.; METCALF-PATE, K.A.; BARAT, C.E.; COOK, J.A.; SCORPIO, D.G. Comparison of side effects between buprenorphine and meloxicam used postoperatively in dutch belted rabbits (*oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, v.48, n.3, p. 279-285, 2009.

COTRAN, R. S, KUMAR, V., COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.

COUTAUX, A.; ADAM, F.; WILLER, J-C; BARS, D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine*, v. 72, p. 359–371, 2005.

CRAIG, A.D.; DOSTROVSKY, J.O. Processing of nociceptive information at supraspinal levels. In YAKSH, T.L.; LYNCH, C.; ZAPOL, W.M. **Anesthesia: Biologic Foundations**. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997. p. 625-642.

CROSS, S.A. Symposium on pain management, part I: Pathophysiology of pain. *Clinics Procediment*, v. 69, p. 375-383, 1994.

CUNHA, T.M.; VERRI, W.A.; SILVA, J.S.; POOLE, S.; CUNHA, F.Q.; FERREIRA, S.H. A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice. *Proceedings of the National Academy of Science of United States of the North American*, v. 102, p. 1755-1760, 2005.

CURRY, S.; COGAR, S.; COOK, J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: a review. *Journal of American Animal Hospital Association*, v.41, p. 298-309, 2005.

DE WITT, D.L. Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1083, p. 121–134. 1991.

DING, Y.; YAN, Q.; RUAN, J.W.; ZHANG, Y.Q.; LI, W.J.; ZHANG, Y.J.; LI, Y.; DONG, H.; ZENG, Y.S. Electro-acupuncture promotes survival, differentiation of the bone marrow mesenchymal stem cells as well as functional recovery in the spinal cord-transected rats. *BMC Neurosciece*, v. 10, :35. 2009.

DRAEHMPAEHL, D.; ZOHMANN. *A Acupuntura no cão e no gato: princípios básicos e prática científica*. São Paulo: Roca; 1994. p. 245.

DRAY, A. Pharmacology of peripheral afferent nerve terminals. In: YAKSH, T.L.; LYNCH, C; ZAPOL, W.M. *Anesthesia: Biologic Foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven, v. 6, p. 543–556, 1997.

DRIESSEN, B. **Pain: from sign to disease**. *Clin Tech Equine Pract.*, vol. 6, issue 2, p.120-125, 2007.

ELWOOD, C. Renal failure after flunixin meglumine administration. *Veterinary Research*, v. 130, p. 582, 1992.

ENGELHARDT, G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of cox-2. *British Journal of Rheumatology*, v.35, p.4-12, 1996.

FERREIRA, S.H.; LORENZETTI, B.B.; CORREA, F.M. Central and peripheral analgesic action of aspirin-like drugs. *European Journal of Pharmacologic*, v. 53, p. 39-48, 1978.

FILHO, M.M.M.; RAHAL, S.C. O uso de antiinflamatórios inibidores COX II seletivos na osteoartrite canina. *Veterinária e Zootecnia*, v.15, n.3. p. 407-415, 2008.

FOORD, S.M.; BONNER, T.I.; NEUBIG, R.R.; ROSSER, E.M.; PIN, J.P.; DAVENPORT, A.P.; SPEDDING, M.; HARMAR, A. J. XLVI G protein-coupled receptor list. International Union of Pharmacology. *Pharmacology Review*, v.57, n.2, p. 279-88, 2005.

FORSYTH S.F.; GUILDFORD, W.G.; LAWOKO, C.R.O. Endoscopic evaluation of thegastroduodenal mucosa following non-steroidal anti-inflammatory drug administration in the dog. *New Zealand Veterinary Journal*, . 44, p. 179-181, 1996.

FOX, S.M.; JOHNSTON, S.A. Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Veterinary Association*, v. 210, n.10, p. 1493-1498, 1997.

FRESNO, L.; MOLL, J.; PENALBA, B. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Veterinary Journal*, v. 170, p. 138-140, 2005.

FUNK, C.D., FUNK, L.B., KENNEDY, M.E., PONG, A.E., FITZGERALD, G.A. Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression and gene chromosomal assignment. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, v. 5, p. 2304-2312, 1991.

GAITAN, G., AHUIR, J., DEL SOLDATO, P., HERRERO, J. Comparison of the antinociceptive activity of two new NO-releasing derivatives of the NSAID S-ketoprofen in rats. *British Journal of Pharmacology*, v.143, p.533-540, 2004.

GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W.; MURAD, F. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11a ed. Rio de Janeiro: Grow-Hill, 2006.

GLEW, A.; AVIAD, A.D. KEISTER, M.; MEO, N.J. Use of ketoprofen as an antipyretic in cats. *Canadian Veterinary Journal*, v. 37, p. 222-225, 1996.

GRISNAUX, E. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 215, p. 1105-1110, 1999.

GUERIOS, S.D.; SPREA, G.; DECONTO, I.; OKAR, R.G. Gastroscopic examination after oral administration of nonsteroidal anti-inflammatory agents in dogs. *Archives of Veterinary Science*, v.7, p.53-58, 2002.

HANSON, P.D., KENNETH, C.B., CASE, J., CONZEMIUS, M., GORDON, W., SCHUESSLER, J., SHELLEY, B., SIFFERMAN, R., DRAG, M., ALVA, R., BELL, L., ROMANO, D., FLEISHMAN, C. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Veterinary Therapeutics*, v.7, n.2, p.127-140, 2006.

HAN, J-S. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci*, v. 26, p. 17-22, 2003.

HARGREAVES, K.; DUBNER, R.; BROWN, F.; FLORES, C.; JORIS, J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*, v.32, p. 77-88, 1988.

HAYASHI, A.M.; MATERA, J.M. Acupuntura em pequenos animais. *Revista de Educação Continuada*, v.8, n. 2, p. 109-122, 2005.

HAZEWINKEL, H.A.W., VAN DEN BROM, W.E., THEYSE, L.F.H., POLLMEIER, M., HANSON, P.D. Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs. *Research in Veterinary Science*, v.84, p.74-79, 2008.

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

HELLYER, P.; RODAN, I.; BRUNT, J.; DOWNING, R.; HAGEDORN, J.E.; ROBERTSON, S.A. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.9, p.466-480, 2007.

HICKFORD, F.H.; BARR, S.C.; ERB, H.N. Effect of carprofen on hemostatic variables in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v.62, n.10, p.1642-1646, 2001.

HILÁRIO, M.O.E., TERRERI, M.T., LEN, C.A. Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. *Jornal de Pediatria*, v.82, n.5, 2006.

HOGAN, Q. Animal Pain Models. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, v. 27, n.4, p. 385-401, 2002.

IMAI, K.; ARIGA, H.; TAKAHASHI, T. Electroacupuncture Improves Imbalance of Autonomic Function under Restraint Stress in Conscious Rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, v. 37, p. 45-55, 2009.

JESSELL, T.M. KELLY, D.D. Pain and analgesia. In KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. **Principles of Neural Science**, 3º edição. New York, Elsevier Science, 1991. p. 385-399.

JULIUS, D.; BASBAUM, A.I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, v. 413, p.203 -210, 2001.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KAY-MUGFORD, P.; BENN, S.J.; LAMARRE, J.; CONLON, P. In vivo effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *American Journal Veterinary Reserch*, v. 61, n. 7, p. 802-810, 2000.

KEHLET, H.; HOLTE, K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal Anaesthesia*, v.87, p.62-72, 2001.

KELLY, M.J.; BENITZ, A.M. O uso do flunixin meglumine em cães: resultados de ensaios clínicos. *Hora Veterinária*, v. 78, p. 60-64, 1994.

KIDD, B.L.; URBAN, L.A. Mechanisms of inflammatory pain. *British Journal of Anaesthesiology*, v. 87, p. 3-11, 2001.

KIM, H.W.; KWON, Y.B.; HAM, T.W.; ROH, D.H.; YOON, S.Y.; LEE, H.J.; HAN, H.J.; YANG, I.S.; BEITZ, A.J.; LEE, J.H. Acupoint stimulation using bee venom attenuates formalin-induced pain behavior and spinal cord fos expression in rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, v. 65, p. 349-355, 2003.

KIRCHGESSNER, M.S. Meloxicam. *Journal of Exotic Pet Medicine*, v.15, n.4, p.281-283, 2006.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILAS, T. Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science*, v. 13, n.1, p.1-12, 2008.

KORE, A.M. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice*, v. 20, p. 419-29, 1990.

KRAYCHETE, D.C.; CALASANS, M.T. de A. VALENTE, C.M.L. Citocinas Pró-inflamatórias e Dor. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 46, n.3, p. 199-206, 2006.

KWON, Y.B.; KANG, M.S.; KIM, H.W.; HAM, T.W.; YIM, Y.K.; JEONG, S.H.; PARK, D.S.; CHOI, D.Y.; HAN, H.J.; BEITZ, A.J.; LEE, J.H. Antinociceptive effects of bee venom acupuncture (apipuncture) in rodent animal models: a comparative study of acupoint versus non-acupoint stimulation. *Acupuncture Electrother Res*, v. 26, p. 59-68, 2001b.

KWON, Y.B.; KIM, J.H.; YOON, J.H.; LEE, J.D.; HAN, H.J.; MAR, W.C.; BEITZ, A.J.; LEE, J.H. The analgesic efficacy of bee venom acupuncture for knee osteoarthritis: a comparative study with needle acupuncture. *The American Journal of Chinese Medicine*, v. 29, p. 187-199, 2001a.

KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase II (COX II): aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 5, n. 4, 2002.

KVATERNICK, V., POLLMEIER, M., FISCHER, J., HANSON, P.D. Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.30, p. 208-217, 2007.

LAMONT, L.A. Feline perioperative pain management. *The Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 32, p. 747-763, 2002.

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; KURT, A.G. Physiology of pain. *Veterinary Clinics Of North America Small Animal Practice*, v. 30, n. 4, p. 703-728, 2000.

LAUDANNO, O.; CESOLARI, J.; ESNARRIAGA, M. In vivo selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal ulcers in rats. *Digestive Disease Science*, v.45, p.1359-1365, 2000.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S.W. Animal models of nociception. *Pharmacological Reviw*, v. 53, p. 597-652, 2001.

LEE, J.H.; KWON, Y.B.; HAN, H.J.; MAR, W.C.; LEE, H.J.; YANG, I.S.; BEITZ, A.J.; KANG, S.K. Bee venom pretreatment has both an antinociceptive and anti-inflammatory effect on carrageenan-induced inflammation. *The American Journal of Chinese Medicine*, v. 63, p. 251-259, 2001.

LEES, P. Pharmacology of drugs used to treat osteoarthritis in veterinary practice. *Inflammopharmacology*, v. 11, p. 385-399, 2003.

LEES, P., LANDONI, M.F., GIRAUDEL, J., TOUTAIN, P.L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapy*, v.27, p.479-490, 2004.

LEMKE, K.A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Canadian Veterinary Journal*, v. 45, p. 405-413, 2004.

LINDENMUTH, J.E., CLARK, M.S., FRYER, G.E. An evaluation of the analgesic efficacy and safety of carprofen. *Anesthesia Progress*, v.36, p.201-209, 1989.

LOPEZ-GARCIA, J.A.; LAIRD, J.M. Central antinociceptive effects of meloxicam on rat spinal cord in vitro. *Pain*, v. 9, p. 647-651, 1998.

LUNA, S.P.L. Dor e sofrimento animal. In: RIVERA, E.A.B.; AMARAL, M.H.; NASCIMENTO, V.P. *Ética e Bioética*. Goiânia, 2006. p. 131-158.

LUNA, S.P.L. Emprego da acupuntura em anestesia. In: FANTONI, D.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. p. 337-343.

MACPHAIL, C.M.; LAPPIN, M.R.; MEYER, D.J.; SMITH, S.G.; WEBSTER, C.R.L.; ARMSTRONG, P.J. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v.212, n.12, p.1895-1901, 1998.

MALINOVISKY, J.M.; NORMAND, L.L.; LEPAGE, J.Y. The effects of intravenous opioids and ketoprofen in humans. *Anaesthesia and Analgesia*, v. 87, p. 456-461, 1998.

MATHEWS, K.A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal*, v. 37, p. 539-545, 1996.

MATHEWS, K.A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics-indications and contraindications for pain management in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.30, n.4, p. 783-804, 2000.

MATHEWS, K.A.; PETTIFER, G.; FOSTER, R. A comparison of the safety and efficacy of meloxicam to ketoprofen and butorphanol for control of post-operative pain associated with soft tissue surgery in dogs. In Proceedings of the Symposium on Recent Advances in Non-Steroidal Anti-Inflammatory therapy in small animals, p. 67, 1999.

MCCANN M.E.; RICKES, E.L.; HORA, D.F. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in cats with lipopolysaccharide-induced pyrexia. *American Journal of Veterinary Research*, v. 66, p. 1278-1284, 2005.

MCCANN, M.E.; ANDERSEN, D.R.; ZHANG, D. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *American Journal Veterinary Research*, v. 65, n. 4, p. 503-512, 2004.

MCKELLAR, Q.A.; MAY, S.A.; LEES, P. Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 2 individual agents. *Journal of Small Animals Practice*, v. 32, p. 225-235, 1991.

MEDEIROS, M.A. Mapeamento através da expressão de c-Fos das estruturas encefálicas envolvidas na acupuntura analgésica (ponto Zusanli) em animais imobilizados. Doutorado em Psicobiologia. Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil, 2001.

MEDEIROS, M.A.; CANTERAS, N.; SUCHECKI, D.; MELLO, L.E.A.M. Analgesia and c-Fos expression in the PAG induced by electroacupuncture at *Zusanli* point in rats. *Brain Research*, v. 973, p. 196-204, 2003.

MELZACK, R.; WALL, P.D. **Pain mechanisms: A new theory.** In: *Science*, 150, 1965. p.971-979

MITCHELL, M.A. Carprofen. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, v. 14, n. 1, p. 61–64, 2005.

MOINICHE, S.; KEHLET, H.; DAHL, J.B. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief - The role of timing of analgesia. *Anesthesiology*, v.96, p.725-741, 2002.

MÖLLER, K.A.; JOHANSSON, B.; BERGE, O.G. Assessing mechanical allodynia in the rat paw with a new electronic algometer. *Journal of Neuroscience Methods*, v.84, p. 41-47, 1998.

MONCADA, S., GRYGLEWSKI, R., BUNTING, S., VANE, J.R. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, v. 263, p. 663–665, 1976.

MOREIRA, J. C. Controle da Dor em UTI: Identificação da Dor através do Comportamento. In: RABELO, R. C. & CROWE Jr, D.T. **Fundamentos de Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais: Condutas no paciente crítico.** Rio de Janeiro: L. F. Livros de Veterinária, 2005. p. 495-506.

MUIR, W.W.; WOOLF, C.J. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v. 219, p. 1346–1356, 2001.

OLIVA, V.N.L.S. Avaliação clínica de diferentes anti-inflamatórios não esteróides na analgesia pós-operatória de cirurgias ortopédicas em cães. *Clinica Veterinária*, v. 50, p. 42-54, 2004.

OLIVEIRA, A.L. DE A.; SIQUEIRA, C.F. DE A.; ESPÍNOLA, A.G.; DE MATTOS JR., D.G.; SANAVRIA, A. Avaliação clínica dos efeitos analgésicos do cetoprofeno em atendimentos emergenciais de cães e relato de dois casos em gatos. . *Jornal Brasileiro de Ciência Animal*, v. 2, n. 4, p. 219-227, 2009.

OLIVEIRA, R.; PRADO, W.A. Anti-hyperalgesic effect of electroacupuncture in a model of post-incisional pain in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.33, p. 957-960, 2000.

ORTIZ, M.I.; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, G.; GRANADOS-SOTO, V. Pharmacological evidence for the activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels by meloxicam in the formalin test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 81, p. 725 – 731, 2005.

OWENS, J.G.; KAMERLING, S.G.; KEOWEN, M.L. Anti-inflammatory effects and pharmacokinetics of ketoprofen in a model of equine synovitis. *European Association for*

Veterinary Pharmacology and Toxicology, Proceedings of 6th International Congress, p. 170-171, 1994.

PAPICH, M.G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Small Animals. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.38, p.1243-1266, 2008.

PAPICH, M.G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary clinics of north america: small animal practice*, v. 30, p. 815-837, 2000.

PAPICH, M.G. Principles of analgesic drug therapy. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery*, v.12, n. 2, 1997. p 80-93

PARK, H-J.; LIM, S.; LEE, H-J.; YOO, Y-M.; LEE, H.J.; KIM, S.A.; YIN, C-S.; SEO, J-C.; CHUNG, J-H. Acupuncture enhances cell proliferation in dentate gyrus of maternally-separated rats. *Neuroscience Letters*, v. 319, p. 153-156, 2002.

PARTON, K.; BALMER, T.V.; BOYLE, J.; WHITTEM, T.; MACHON, R.: The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapy*, v. 23, p. 73-79, 2000.

PASCOE, P. Local and regional anesthesia and analgesia. *Seminary in Veterinary Medicine Surgery*, v. 12, p. 94-105, 1997.

PEREIRA, L.V.; SOUSA, F.A.E.F. Mensuração e avaliação da dor pós-operatória: uma breve revisão. *Revista Latinoamericana de enfermagem*, v. 6, n. 3, p. 77-84, 1998.

PIRES, P.A. Potencial Analgésico, Anti-edematogênico, Antipirético e Atividade Ulcerogênica de Fármacos Anti-inflamatórios em Roedores. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária – Ciências clínicas. Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRRJ, Brasil, 2009.

PISERA, D. Fisiologia da dor. In: **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. OTERO, P. E. São Paulo:Interbook, 2005. p. 30-74.

PITCHER, G.M.; HENRY, J.L. Meloxicam selectively depresses the afterdischarge of rat spinal dorsal horn neurones in response to noxious stimulation. *Neuroscience Letters*, v. 305, p. 45-48. 2001.

PLONER, M.; GROSS, J.; TIMMERMANN, L.; SCHNITZLER, A. Pain processing is faster than tactile processing in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, v. 26, n. 42, p. 1079-1082, 2006.

POGATZKI, E.M.; GEBHART, G.F.; BRENNAN, T.J. Characterization of A- and C-fibers innervating the plantar rathindpaw one day after an incision. *Journal of Neurophysiology*, v. 87, p. 721-731, 2001.

POGATZKI, E.M.; RAJA, S.N. A mouse model of incisional pain. *Anesthesiology*, v. 99 n° 4 p. 1023-1027, 2003.

POGATZKI, E.M.; ZAHN, P.K.; BRENNAN, T.J. Postoperative pain—clinical implications of basic research. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, v. 21, n 1, p. 3-13, 2007.

POLLMEIER, M., TOULEMONDE, C., FLEISHMAN, C., HANSON, P.D. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *The Veterinary Records*, v.159, p.547-551, 2006.

PORTER, D.G. Ethical scores for animal experiments. *Nature*, v. 356, n. 6365, p.101-102, 1992.

POWER, I. Recent advances in postoperative pain therapy. *British Journal of Anaesthesia*, v.95, n. 1, p. 43-51, 2005.

RAEKALLIO, M.R.; HIELM-BJÖRKMAN, A.K.; KEJONEN, J.; SALONEN, H.M. SANKARI, S.M. Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Veterinary Association*, v.228, n.6, p.876-880, 2006.

RANDALL, L.O.; SELITTO, J.J. A method for measurement of analgesic activity of inflamed tissue. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapies*, v. 111, p. 409-419, 1957.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R. **Farmacologia**. 6a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

REDIN, M. Capillary bleeding time in anesthetized dogs given carprofen. *Dansk veterinær*, v. 83, p.13-14, 2000.

REID, J.; NOLAN, A.M. A comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in the dog. *Journal of Small Animal Practice*, v. 32, p. 603-608, 1991.

ROH, D.H.; KIM, H.W.; YOON, S.Y.; KANG, S.Y.; KWON, Y.B.; CHO, K.H.; HAN, H.J.; RYU, Y.H.; CHOI, S.M.; LEE, H.J.; BEITZ, A.J.; LEE, J.H. Bee venom injection significantly reduces nociceptive behavior in the mouse formalin test via capsaicin-insensitive afferents. *Journal of Pain*, v. 7, p. 500-512, 2006.

ROMITA, V.V.; SUK, A. HENRY, J.L. Parametric Studies on Electroacupuncture-Like Stimulation in a Rat Model: Effects of Intensity, Frequency, and Duration of Stimulation on Evoked Antinociception. *Brain Research Bulletin*, v. 42, n. 4, p. 289-296, 1997.

ROTH, J., RUMMEL, C., BARTH, S.W., GERSTBERGER, R., HÜBSCHLE, T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. *Immunol Allergy Clinics of North America*, v.29, p.229-245, 2009.

SCHOSSLER, D.R.; ALIEVI, M.M.; EMANUELLI, M.P.; SCHOSSLER, J.E. Função renal de cães tratados com doses terapêuticas de flunixin meglumine e ketoprofen durante o trans e pós-operatório. *Acta Cirurgica Brasileira*, v.16, n.1, p.46-51, 2001.

SLINGSBY L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Comparison between meloxicam and carprofen for post-operative analgesia after feline ovariohysterectomy. *Journal of Small Animal Practice*, v. 43, p. 286-289, 2002.

SMITH, F. W. K. Neurophysiologic basis of acupuncture. *Problems in Veterinary Medicine*, v. 4, p. 34-52, 1992.

SOKAL, R.R.; ROHLF, F.J. *Biometry: The principles an Practice of Statistics*. New York: W. H. Freeman, 1981. p. 859.

SORKIN, L.S.; CARLTON, S.M. Spinal anatomy and pharmacology of afferent processing. In: YAKSH, T.L.; LYNCH, C.; ZAPOL, W.M. **Anesthesia: Biologic Foundations**. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

SOUZA, H. J. M. de.; BELCHIOR, C. Analgesia pós-operatória. In: SOUZA, H. J. M. de. *Coletâneas em medicina e cirurgia felina*. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária, 2003. p. 01.

SPINOSA, H.S., GÓRNIAK, S.L., BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária**. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 239-272.

STEAGALL, P.V.M., MOUTINHO, F.Q., MANTOVANI, F.B., PASSARELLI, D., THOMASSIAN, A. Evaluation of the adverse effects of subcutaneous carprofen over six days in healthy cats. *Research in Veterinary Science*, v.86, p.115-120, 2009.

STEAGALL, P.V.M.; MANTOVANI, F.B.; FERREIRA, T.H.; SALCEDO, E.S.; MOUTINHO, F.Q.; LUNA, S.P.L. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 30, p. 218-23, 2007.

STEIN, C.; SCHAFER, M.; MACHELSKA, H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nature Medicine*, v.9, n.8, p. 1003-8, 2003.

SUN, Y.; GAN, T.J.; DUBOSE, J.W.; HABIB, A.S. Acupuncture and related techniques for postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 101. 2008

TAKAHASHI, M.; KAWAGUCHI, M.; SHIMADA, K.; NAKASHIMA, T.; FURUYA, H. Systemic Meloxicam Reduces Tactile Allodynia Development After L5 Single Spinal Nerve Injury in Rats. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, v. 30, n. 4, p. 351–355, 2005.

TEIXEIRA, M. W. Dor em Pequenos Animais. *Revista CFMV*. Brasília: Conselho Federal de Medicina Veterinária, v. 34, p. 31-41, 2005.

THURMAN, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Perioperative pain and distress. In: **Lumb and Jones Veterinary Anesthesia**, 3º edição. Baltimore, Lea & Febiger, 1996. p. 40-60.

TIZARD, I.R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 6ª edição. São Paulo: Editora Roca, 2002.

TOUTAIN, P.; REYMOND, N.; LAROUTE, V. Pharmacokinetics of meloxicam in plasma and urine of horses. *American Journal of Veterinary Reserch*, v.65, p.1542-1547, 2004.

VANE, J.R.; BOTTING R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflammation Research*, v. 44, p. 1-10, 1995.

VERRI Jr, W.A., CUNHA, T.M., PARADA, C.A., POOLE, F.Q.C., FERREIRA, S.H. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: Targets for analgesic drug development? *Pharmacology and Therapeutics*, v.112, p.116-138, 2006.

VIANA, F.B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 2a ed. Minas Gerais: Editora CEM, 2007. 464p.

VONDERHAAR, M.A.; SALISBURY, S.K. Gastroduodenal ulceration associated with flunixin meglumine administration in three dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 201, p. 92-95, 1993.

WALKER, J.S. NSAID: an update on their analgesic effects. *Clinical and Experimental Pharmacologist & Physiology*, v. 22, p. 855–860, 1995.

WANG, S-M.; KAIN, Z.N.; WHITE, P. Acupuncture Analgesia: I. The Scientific Basis. *Anesthesia and Analgesia*, v. 106, p. 602-610, 2008.

WANG, J.; ZHAO, H.; MAO-YING, Q-L.; CAO, X-D.; WANG, Y-Q.; WU, G-C. Electroacupuncture downregulates TLR2/4 and pro-inflammatory cytokine expression after surgical trauma stress without adrenal glands involvement. *Brain Research Bulletin*, v. 80, p. 89-94, 2009.

WHITE, P.F. The Changing Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative. *Anesthesiology and Analgesia*, v. 101. p. 5-22, 2005.

WHITESIDE, G.T.; HARRISON, J.; BOULET, J.; MARK, L.; PEARSON, M.; GOTTSALL, S.; WALKER, K. Pharmacological characterization of a rat model of incisional pain. *British Journal of Pharmacological*, v. 141, p. 85-91, 2004.

WHITTLE, B.J.R., BOUGHTON-SMITH, N.K., MONCADA, S., VANE, J.R. Actions of prostacyclin (PGI₂) and its product 6-oxo-PGF_{1a} on the rat gastric mucosa in vivo and in vitro. *Prostaglandins*, v. 15, p. 955–968, 1978.

WILSON, J.E.; CHANDRASEKHARAN, N.V.; WESTOVER, K.D.; EAGER, K.B.; SIMMONS, D.L. Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isoenzymes in canine tissue and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal Veterinary Reserch*, v. 65, n. 6, p. 810-818, 2004.

WOOLF, C.J. Somatic pain – Pathogenesis and prevention. *British Journal Anaesthesia*, v.75, p.169-176, 1995.

WOOLF, C.J.; CHONG, M.S.; Preemptive analgesia - Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesiology*, v.77, p.362-379, 1993.

WOOLF, C.J.; MANNION, R.J. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*, v. 353, p. 1959-64, 1999.

WRIGHT, A. Recent concepts in the neurophysiology of pain. *Manual Therapy*, v.4, p. 196-202, 1999.

YAKSH, T.L. The spinal pharmacology of facilitation of afferent processing evoked by high-threshold afferent input of the postinjury pain state. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*, v. 6, p. 250–256. 1993

YAMAMOTO, T.; SAKASHITA, Y.; OZAKI-TAGUCHI, N. Anti-allodynic effects of oral COX-2 selective inhibitor on postoperative pain in the rat. *Canadian Journal Anesthesiology*, v.47, n.4, p. 354–360, 2000.

YANG, C.H.; LEE, B.B.; JUNG, H.S.; SHIMC, I.; ROH, P.U.; GOLDEN, G.T. Effect of electroacupuncture on response to immobilization stress. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 72, p. 847-855, 2002.

YEDGAR, S., KRIMSKY, M., COHEN, Y., FLOWER, R. Treatment of inflammatory diseases by aselective eicosanoid inhibitor: a double-edged sword? *Pharmacological Sciences*, v.28, n.9, p.459-464, 2007.

YUN, S-J.; PARK, H-J.; YEOM, M-J.; HAHN, D-H.; LEE, H.J.; LEE, E.H. Effect of electroacupuncture on stress-induced changes in brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neuroscience Letters*, v. 318, p. 85-88, 2002.

ZHAO, Z-Q. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Progress in Neurobiology*, v. 85, p. 355-375, 2008.

ZAHN, P.K.; POGATZKI E.M.; BRENNAN, T.J. Mechanisms for pain caused by incisions. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, v. 27, n° 5, p. 514-516, 2002.

ZIMMERMANN, M. Ethical considerations in relation to pain in animal experimentation. *Acta Physiologica. Scand. Suppl.*; v.554, p. 221-233, 1986.

ZIMMERMANN, M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*, v. 16, n. 2, p. 109-110, 1983.