



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

LUIZA GUIMARÃES PERUCHI

**CANABIDIOL REDUZ RESGATE ANALGÉSICO NO PÓS-OPERATÓRIO DE
CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

Presidente Prudente - SP
2024



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

LUIZA GUIMARÃES PERUCHI

**CANABIDIOL REDUZ RESGATE ANALGÉSICO NO PÓS-OPERATÓRIO DE
CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal – Área de concentração: Fisiopatologia Animal

Orientadora:
Profa. Dra. Renata Navarro Cassu

Presidente Prudente - SP
2024

636.089
P437c

Peruchi, Luiza Guimarães.

Canabidiol reduz resgate analgésico no pós-operatório de cadelas submetidas à ovariectomia / Luiza Guimarães Peruchi. – Presidente Prudente, 2024.
42f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) -
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente
Prudente, SP, 2024.

Bibliografia.

Orientador: Renata Navarro Cassu.

1. Analgesia. 2. Cannabidiol. 3. Dor aguda. I. Título.

LUIZA GUIMARÃES PERUCHI

**CANABIDIOL REDUZ RESGATE ANALGÉSICO NO PÓS-OPERATÓRIO DE
CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal – Área de concentração: Fisiopatologia Animal.

Presidente Prudente, 28 de fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Renata Navarro Cassu
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP
Botucatu - SP

Profa. Dra. Nadia Crosignani Outeda
Universidad de la República
Montevideo - Uruguay

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha avó, Arialba, que não pode me assistir conquistar esse título, mas está comigo em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Claudia e Narcizo por sempre me apoiarem e me permitirem seguir meus sonhos.

Ao Maurílio e Kamile, não só pela participação no projeto, mas por todos os momentos de amizade, carinho e desabafos. Agradeço também a Gabriela e ao Vinícius que me ajudaram inúmeras vezes, além da amizade e parceria. À minha orientadora, Renata Cassu, que me apoia desde a graduação e abriu muitas oportunidades em minha vida.

À minha companheira de vida, Maraysa Andressa Vitti Lima, que me incentiva a cada dia, sem você isso não seria possível.

Agradeço também à CAPES por me contemplar com uma bolsa de pesquisa no nível de Mestrado, afinal pesquisas salvam vidas!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – (Brasil) CAPES – Código de Financiamento 001.

“Não devemos chamar o povo à escola para receber instruções, postulados, receitas, ameaças, repreensões e punições, mas para participar coletivamente da construção de um saber, que vai além do saber de pura experiência feita, que leve em conta as suas necessidades e o torne instrumento de luta, possibilitando-lhe ser sujeito de sua própria história”. (Paulo Freire)

RESUMO

Canabidiol reduz resgate analgésico no pós-operatório de cadelas submetidas à ovariectomia

Objetivou-se avaliar a segurança e o efeito analgésico pós-operatório do óleo de canabidiol em cadelas submetidas à ovariectomia (OV) eletiva. Em estudo clínico, prospectivo, randomizado e encoberto, 32 cadelas foram distribuídas em dois grupos: GCBD (n = 16), administração de óleo de canabidiol 2 mg/kg (0,1 mL/kg) por via oral; e GControle (n = 16), administração de solução salina 0,1 mL/kg por via oral. Após 10min da administração, foi feita a medicação pré-anestésica (MPA) com associação de meperidina (5 mg/kg) e dexmedetomidina (3 mcg/kg) pela via intramuscular (IM). A indução anestésica foi feita com propofol intravenoso (IV) dose-efeito, seguido da manutenção anestésica com isoflurano/O₂. Durante a cirurgia foram monitorados: frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica, temperatura esofágica, oximetria e concentração final expirada de isoflurano. A dor e a sedação pós-operatória foram avaliadas 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 12 horas após a extubação traqueal, através da Escala Composta de Dor de Glasgow – forma abreviada (CMPS-SF), Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) e Escala de sedação para cães – forma abreviada. Nas cadelas com CMPS-SF $\geq 6/24$, foi administrado morfina (0,5 mg/kg IM) como analgesia de resgate. A ocorrência de efeitos adversos também foi avaliada. Os dados foram analisados com teste-t não pareado, teste exato de Fisher, ANOVA com teste de Tukey, testes de Mann-Whitney e de Friedman ($P < 0,05$). Os escores de dor diferiram entre os grupos apenas na 2ª hora após extubação traqueal, quando menores escores (CMPS-SF e EAVID) foram detectados no GCBD ($P = 0,033-0,036$). Analgesia de resgate pós-operatória foi necessária em 43,75% dos animais GCBD e 87,5% dos animais GP ($P = 0,046$). Foi constatada bradicardia e hipotensão em 87,5% e 12,5%, respectivamente, dos animais em ambos os grupos e vômito em 12,5% e 6,25% dos animais do GCBD e GControle, respectivamente. Conclui-se que a inclusão do óleo de canabidiol no protocolo analgésico diminuiu os escores de dor na 2ª hora após extubação traqueal e o consumo de opioide no pós-operatório, sem efeitos adversos, em cadelas submetidas à OV eletiva.

Palavras-chave: analgesia, cannabidiol, dor aguda, CBD.

ABSTRACT

Canabidiol reduces postoperative analgesic requirements in dogs undergoing ovariohysterectomy

The aim of this study was to evaluate the safety and postoperative analgesic effect of cannabidiol oil in female dogs undergoing elective ovariohysterectomy (OH). In a clinical, prospective, randomized, and blinded study, 32 dogs were divided into two groups: GCBD (n = 16), administration of 2 mg/kg cannabidiol oil (0.1 mL/kg) orally; and GControl (n = 16), administration of 0.1 mL/kg saline solution orally. 10 minutes after administration, pre-anesthetic medication was performed with a combination of meperidine (5 mg/kg) and dexmedetomidine (3 mcg/kg) intramuscularly (IM). Intravenous (IV) propofol dose-effect induction was followed by maintenance anesthesia with isoflurane/O₂. During surgery, the following parameters were monitored: heart and respiratory rate, systolic blood pressure, esophageal temperature, capnography, and end-tidal isoflurane concentration. Postoperative pain and sedation were assessed at 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours after tracheal extubation using the Glasgow Composite Measure Pain Scale – Short Form (CMPS-SF), Dynamic and Interactive Visual Analog Scale (DIVAS), and Short-Form Sedation Scale for Dogs. In dogs with CMPS-SF $\geq 6/24$, rescue analgesia was administered with morphine (0.5 mg/kg IM). The occurrence of adverse effects was also evaluated. Data were analyzed using unpaired t-test, Fisher's exact test, ANOVA with Tukey's test, Mann-Whitney tests, and Friedman test ($P < 0.05$). Pain scores differed between groups only at the 2nd hour after tracheal extubation, with lower scores (CMPS-SF and ID-VAS) observed in the GCBD ($P = 0.033$ - 0.036). Postoperative rescue analgesia was required in 43.75% of GCBD animals and 87.5% of GControl animals ($P = 0.046$). Bradycardia and hypotension were observed in 87.5% and 12.5% of animals, respectively, in both groups, and vomiting occurred in 12.5% and 6.25% of GCBD and GControl animals, respectively. In conclusion, the inclusion of cannabidiol oil in the analgesic protocol reduced pain scores at the 2nd hour after tracheal extubation and postoperative opioid consumption without adverse effects in dogs undergoing elective OH.

Keywords: analgesia, cannabidiol, acute pain, CBD.

LISTA DE SIGLAS

AEA	– Anandamida
AINES	– Anti-inflamatório não esteroidal
CEUA	– Comitê de Ética no Uso de Animais
CBD	– Canabidiol
CB1	– Receptor Canabinoide 1
CB2	– Receptor Canabinoide 2
CMPS-SF	– Escala Composta de Glasgow Modificada -forma abreviada
EAVID	– Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica
ETCO ₂	– Concentração Final Expirada de Dióxido de Carbono
ETiso	– Concentração Final Expirada de Isoflurano
<i>f</i>	– Frequência Respiratória
FC	– Frequência Cardíaca
GCBD	– Grupo Canabidiol
GP	– Grupo Placebo
GPR	– Receptor acoplado à Proteína G
H	– Hora
HV	– Hospital Veterinário
IM	– Intramuscular
IV	– Intravenoso
Kg	– Quilograma
Mg	– Miligrama
Mcg	– Micrograma
mL	– Mililitro
MPA	– Medicação Pré-anestésica

OH	– Ovariohisterectomia
PAS	– Pressão Arterial Sistólica
PPAR	– Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma
SpO ₂	– Saturação de Oxigênio na Hemoglobina
T°	– Temperatura
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
THC	– Δ9-tetrahidocanabidiol
TRPV1	– Receptor vanilóide 1
VO	– Via Oral
2-AG	– 2 Araquidonoilglicerol

SUMÁRIO

1	ARTIGO CIENTÍFICO.....	12
	ANEXO A- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO – JOURNAL OF THE AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION.....	37

**ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO NAS NORMAS DA REVISTA JOURNAL OF
THE AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION**

**Canabidiol reduces postoperative analgesic requirements in dogs undergoing
ovariohysterectomy**

Luiza Guimarães Peruchi DVM, Maurilio Frattini Palácio DVM, Kamile Daguano Sena
DVM, Renata Navarro Cassu DVM, MSc, PhD

Department of Veterinary Surgery and Anesthesiology, Faculty of Veterinary Medicine
(Peruchi, Palácio, Sena, Cassu) Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, São
Paulo 19067-175, Brazil

Correspondence:

Renata N. Cassu, Department of Veterinary Surgery and Anesthesiology, Faculty of Veterinary
Medicine, Universidade do Oeste Paulista, São Paulo, Brazil.

E-mail: rncassu@gmail.com

Acknowledgments

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
Superior – Brazil (CAPES) – Finance Code 001.

Objective

To evaluate the safety and postoperative analgesic effect of cannabidiol oil in dogs undergoing elective ovariohysterectomy.

Animals

32 client-owned dogs undergoing ovariohysterectomy

Procedures

In a clinical, prospective, randomized, and blinded study, 32 dogs were divided into two groups: GCBD (n = 16), administration of 2 mg/kg cannabidiol oil (0.1 mL/kg) orally; and GControl (n = 16), administration of 0.1 mL/kg saline solution orally. 10 minutes after administration, pre-anesthetic medication was performed with a combination of meperidine (5 mg/kg) and dexmedetomidine (3 mcg/kg) intramuscularly (IM). Intravenous (IV) propofol dose-effect induction was followed by maintenance anesthesia with isoflurane/O₂. During surgery, the following parameters were monitored: heart and respiratory rate, systolic blood pressure, esophageal temperature, capnography, and end-tidal isoflurane concentration. Postoperative pain and sedation were assessed at 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours after tracheal extubation using the Glasgow Composite Measure Pain Scale – Short Form (CMPS-SF), Dynamic and Interactive Visual Analog Scale (DIVAS), and Short-Form Sedation Scale for Dogs. In dogs with CMPS-SF $\geq 6/24$, rescue analgesia was administered with morphine (0.5 mg/kg IM). The occurrence of adverse effects was also evaluated. Data were analyzed using unpaired t-test, Fisher's exact test, ANOVA with Tukey's test, Mann-Whitney tests, and Friedman test (P < 0.05).

Results

Pain scores differed between groups only at the 2nd hour after tracheal extubation, with lower scores (CMPS-SF and ID-VAS) observed in the GCBD (P = 0.033-0.036). Postoperative rescue analgesia was required in 43.75% of GCBD animals and 87.5% of GControl animals

($P = 0.046$). Bradycardia and hypotension were observed in 87.5% and 12.5% of animals, respectively, in both groups, and vomiting occurred in 12.5% and 6.25% of GCBD and GControl animals, respectively.

Clinical Relevance

The inclusion of cannabidiol oil in the analgesic protocol reduced pain scores at the 2nd hour after tracheal extubation and postoperative opioid consumption without adverse effects in dogs undergoing elective OH.

Introdução

O uso medicinal da *Cannabis sativa* tem despertado uma crescente atenção nos últimos anos, destacando-se como uma área de pesquisa promissora no desenvolvimento de terapias alternativas (Kogan et al., 2018). No centro dessa investigação, encontra-se o canabidiol (CBD), um dos principais canabinoides não psicoativos presentes na planta, que atua no sistema endocanabinoide, através de receptores específicos, resultando em efeitos terapêuticos para diversas patologias (Mlost et al., 2020).

O sistema endocanabinoide é constituído pelos receptores canabinoides 1 e 2 (CB1 e CB2). O CB1 é predominantemente encontrado nas regiões do mesencéfalo e medula espinal, influenciando a percepção da dor, enquanto o CB2 está presente no sistema nervoso periférico e no sistema imunológico. Além dos receptores, o sistema endocanabinoide inclui os canabinoides endógenos, como a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), juntamente com mais de 100 canabinoides derivados da planta *Cannabis Sativa*. Entre estes, destacam-se o canabidiol (CBD) e o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (Di Salvo, Conti e Della Rocca, 2023).

Tanto o THC quanto o CBD são capazes de inibir o processo nociceptivo e inflamatório, no entanto, o CBD tem sido utilizado com maior frequência para tratamento de diferentes condições clínicas, pois ao contrário do THC esse canabinoide não induz alterações comportamentais e efeitos psicotrópicos (Vaughn et al., 2021). O CBD tem baixa afinidade com o receptor CB1, e age como antagonista do receptor CB2, desempenhando um papel importante na resposta antinociceptiva e anti-inflamatória. Uma das principais vias de ação do CBD é através da interação da inibição da FAAH (amidohidrolase de ácidos graxos), enzima responsável pela degradação da anandamida, como consequência, gera um aumento na disponibilidade dessa substância no organismo. A anandamida possui efeitos analgésicos,

102 ansiolíticos e antidepressivos. O CBD atua também como um agonista parcial dos receptores
103 serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A}, promovendo um aumento da serotonina. É capaz de ativar os
104 receptores vaniloides do tipo 1 (TRPV1), modulando a percepção da dor e a liberação de
105 glutamato, e atua também nos receptores PPAR- γ , com ação anti-inflamatória (Esposito et al.,
106 2011; Greb e Puschner, 2018). Ainda nesse sentido, há evidências da interação do CBD com
107 receptores opioides μ e δ , que também contribui para o efeito analgésico (Boggs et al.,
108 2018).

109 Embora o efeito antinociceptivo do CBD já tenha sido comprovado em modelo
110 experimental em animais (Soliman et al., 2021), ainda há pouca informação sobre a utilização
111 clínica desse fitocanabinoide com finalidade analgésica, sendo a maioria dos estudos focados
112 para tratamento da dor crônica (Brioschi et al. 2020; Verrico et al., 2020; Mejia et al., 2021) e
113 apenas um para o tratamento de dor pós-operatória (Klatzkow et al., 2023). Contudo, a
114 segurança clínica do óleo de CBD já foi demonstrada em cães em doses a partir de 2 mg/kg
115 (Gamble et al., 2018; Brioschi et al. 2020; Verrico et al. 2020; Mejia et al. 2021; Klatzkow et
116 al., 2023).

117 O objetivo do atual estudo foi avaliar a eficácia analgésica da administração do
118 canabidiol isolado em cadelas submetidas à ovariectomia (OVH) eletiva. A hipótese
119 formulada foi que o tratamento com óleo de CBD pudesse reduzir os escores de dor e o
120 requerimento de analgesia suplementar no período pós-operatório em comparação ao
121 tratamento controle, sem efeitos adversos.

122

123

124

125

126

Materiais e métodos

Delineamento experimental

Em estudo clínico, prospectivo, randomizado e encoberto foi avaliado o efeito analgésico e efeitos adversos do óleo de Canabidiol na ovariectomia (OH) canina. Após aprovação da Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA, protocolo 7600) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelos tutores dos animais.

Animais

Foram avaliadas 32 cadelas, sem raça definida, adultas, de idade e peso variável, provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário (HV) da Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), encaminhadas para realização de OH eletiva. Os animais estudados foram selecionados mediante exames físico, laboratoriais (hemograma, perfil bioquímico hepático e renal) e ultrassonografia abdominal. Critérios de exclusão: alterações no hemograma e/ou alterações sistêmicas, gestantes ou em lactação. Ademais, animais com comportamento agressivo e de difícil manipulação foram excluídos.

Os animais foram internados nas dependências do HV da Unoeste, 24 horas antes da cirurgia para adaptação ao ambiente. As cirurgias foram realizadas no período da manhã e os animais foram submetidos à restrição alimentar de 8 horas antes do procedimento cirúrgico, sem restrição hídrica.

Grupos estudados, procedimento anestésico e cirúrgico

Os animais foram distribuídos equitativa e aleatoriamente com auxílio de um software (Research Randomizer; www.randomizer.org) em dois tratamentos, que consistiram na administração por via oral (VO) de 2 mg/kg de óleo de CBD (Canabidiol 2%, Prati Donaduzzi) (GCDB, n = 16) ou 0,1 mL/kg de solução salina 0,9% (GControle, n = 16), feita pelo anestesista.

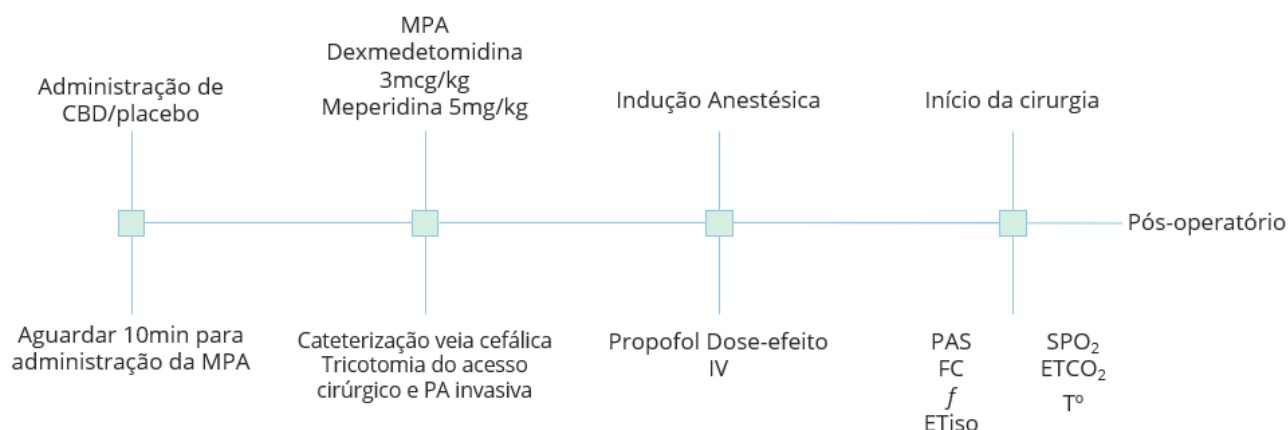
Após 10 minutos da administração dos tratamentos, todos os animais foram sedados com 5 mg/kg de meperidina (Dolosal, Cristália) associada à 3 mcg/kg de dexmedetomidina (Dexdomitor, Zoetis) pela via intramuscular (IM). Em seguida, com o animal totalmente relaxado e posicionado em decúbito lateral, foi realizada a cateterização da veia cefálica, para administração de fluidoterapia (Ringer lactato, 5 mL/kg/h) e indução anestésica, que foi realizada com propofol na taxa de 2 mg/kg/min (Oliveira et al., 2018), por meio de bomba de infusão de seringa (SDA 403, SDAMED). A infusão de propofol foi interrompida com base nos sinais clássicos da anestesia geral (rotação do globo ocular, ausência do tônus mandibular e inibição do reflexo palpebral). Ato contínuo, foi registrada a dose de propofol, seguindo-se a instilação de 0,1 mL de lidocaína (Xylestesin 2% sem vasoconstrictor) na região laríngea, previamente à intubação endotraqueal, que foi feita com uso de sonda com balonete, de tamanho apropriado para cada animal. Em seguida, o animal foi mantido em anestesia inalatória com isoflurano (Isoforine, Cristália), em circuito com re-inalação de gases (SAT 500, Takaoka), pelo qual foi fornecido oxigênio a 100%, com fluxo de 50 mL/kg/min. A concentração do isofluorano foi ajustada com analisador de gases (Monitor Multi-ParâmetroLifeWindow™ LW9xVet, Digicare Animal Health), visando à manutenção da anestesia em plano cirúrgico. Durante todo o procedimento, os animais foram monitorados em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios, sendo avaliados: frequência cardíaca (FC), ritmo cardíaco, saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂), concentração final expirada de dióxido de carbono (ETCO₂), concentração final expirada de isofluorano (ETiso), temperatura

esofágica (T), frequência respiratória (*f*) e a pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), pelo método invasivo mediante a cateterização da artéria dorsal podal e registro no monitor multiparamétrico (Monitor Multi-ParâmetroLifeWindow™ LW9xVet, Digicare Animal Health). A temperatura corpórea foi mantida entre 37,5 e 38,5°C com o emprego de insuflador de ar aquecido (Sistema de Aquecimento de Ar Automático Veterinário, Warm Air WA-7001, Hefei Longshore Tech Co., Ltda). Os parâmetros foram registrados nos seguintes momentos: 10 minutos após a manutenção anestésica dos animais com ETiso 1,2% (M0), incisão da linha alba (M1), ligadura do ovário direito (M2), ligadura do ovário esquerdo (M3), ligadura do corpo uterino (M4) e após o último ponto de pele (M5).

Inicialmente, a ETiso foi mantida em 1,2%. Durante a anestesia, o vaporizador do isoflurano foi ajustado para manter os animais em plano anestésico cirúrgico (globo ocular rotacionado, ausência de reflexo palpebral e ausência do tônus mandibular) e para prevenir as respostas autonômicas perante o estímulo cirúrgico. Em situações de PAS e/ou FC acima de 20% dos valores previamente mensurados, a ETiso foi incrementada em 0,2%. Em caso, de necessidade de ETiso superior a 1,6%, foi realizada suplementação analgésica com 2,5 mcg/kg (IV) de fentanil (Fentanest, Cristália).

As cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião, que empregou a mesma técnica cirúrgica e o mesmo material de sutura para todos os animais.

Figura 1 – Linha do tempo dos procedimentos perioperatórios realizados para avaliação do potencial analgésico do canabidiol em cadelas submetidas à OH.



Analgesia e sedação

Todos os animais foram avaliados pelo mesmo observador que desconhecia o tratamento administrado. Antes do início do experimento o avaliador aprimorou sua experiência na avaliação da dor em cães através de vídeos (<https://animalpain.org/caes-dor/>). As avaliações foram feitas utilizando-se a Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica (EAVID) e pela Escala Composta de Glasgow Modificada – Forma Abreviada (CMPS-SF). As avaliações foram feitas 12 h antes da cirurgia (basal), aos 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 12 h após a extubação traqueal, período em que foram mantidos sob internação no hospital veterinário.

Para a avaliação mediante EAVID foi utilizada uma linha de 100 mm, onde o extremo esquerdo representa o animal sem sinais de dor e o extremo direito o máximo de dor. Inicialmente, o animal foi observado dentro do canil individual, durante 1 min pelo pesquisador. Posteriormente, o pesquisador abriu a porta do canil, estimulando verbalmente o animal a se locomover, de modo a observar as reações e o comportamento do animal nesse momento. Foi notificada a presença de vocalização, inquietação ou desconforto. Na sequência, o pesquisador fez uma leve pressão digital na ferida cirúrgica, sendo observada a resposta: o animal que não apresentasse objeção à pressão da área afetada, com comportamento calmo e sem movimento durante a manipulação recebia escore 0 (ausência de

dor), enquanto a ocorrência de vocalização intensa, com tentativa de morder o pesquisador e esquivar-se no ato da pressão, foi avaliado como escore 100 (dor máxima). Após estes testes, a EAVID foi registrada na planilha do animal (Anexo 1).

A CMPS-SF envolveu a avaliação de critérios de comportamento associados à dor, sendo atribuídos escores para cada item, dentro de cada variável, de modo que o mínimo escore obtido será 0 (animal sem dor) e o máximo será 24 (máxima dor) (Anexo 2).

Todos os animais, com valor igual ou superior a 6 na CMPS-SF receberam analgesia complementar com morfina na dose de 0,5 mg/kg (IM). O número total bem como o intervalo entre as suplementações analgésicas foi registrado.

O grau de sedação (escore de 0-12 pontos) foi avaliado nos mesmos momentos de aferição do grau de analgesia, por meio da Escala de Sedação para Cães - forma abreviada (Anexo 3).

Efeitos adversos

Foram avaliadas possíveis complicações anestésicas, como bradicardia e hipotensão, que foram definidas como $FC < 60$ bat/min e $PAS < 90$ mmHg, respectivamente, persistindo por mais de 5 minutos consecutivos. Em casos de bradicardia e hipotensão, a primeira conduta foi superficializar o plano anestésico, caso necessário, seria feita administração de atropina (0,022 mg/kg, IV) para tratamento da bradicardia, e solução cristaloide IV (Ringer com lactato: 5-10 mL/kg administrado em 10 minutos) para tratamento da hipotensão. No caso de hipotensão não responsiva à fluidoterapia, seria administrada dopamina IV (5-10 μ g/kg/ min). Além disso, foi avaliada também a ocorrência de efeitos adversos como náusea, vômito, diarreia, sonolência, letargia, hipersalivação, tremores, euforia ou disforia no período pós-operatório.

Cuidados pós-operatórios

O tratamento com morfina nas primeiras 12 horas após a extubação traqueal foi administrada conforme a necessidade de cada paciente. Após esse período, meloxicam (0,1 mg/kg a cada 24 horas, VO) e tramadol (4 mg/kg a cada 12 horas, VO) foram prescritos para uso na residência durante 5 dias. Bem como a limpeza da ferida cirúrgica com solução fisiológica 0,9% 2 vezes ao dia e o uso de roupa cirúrgica ou colar elizabetano até a retirada dos pontos.

Análise estatística

Considerando-se uma redução de 2 pontos na CMPS-SF do GCBD (escore médio 5 pontos) em relação ao GControle (escore médio 7 pontos) e desvio padrão de 2 pontos, estimou-se que seriam necessários no mínimo 16 animais em cada grupo. Foram utilizados como parâmetros adicionais, a proporção entre grupos de 1:1, poder do teste de 80% e nível alfa de 5%. Os cálculos foram realizados com auxílio do software Biostat 5.3.

Os dados foram submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk para identificar a sua distribuição. Para comparação dos dados demográficos (peso, idade, tempo de anestesia, tempo cirúrgico e tempo de extubação) foi empregado o teste t-não pareado. Os escores obtidos da avaliação do grau de dor e de sedação foram avaliados pelo teste de Mann-Whitney para comparação entre grupos, enquanto o teste de Friedman foi empregado para avaliação ao longo do tratamento para um mesmo grupo, com contrastes verificados pelo teste de Dunn. O número de doses administradas de morfina no período pós-operatório foi avaliado pelo teste de Mann-Whitney, com pós-teste de Dunn. Para comparar o número de animais que

receberam analgesia suplementar foi utilizado o teste de exato Fisher. O nível de significância utilizado em todos os testes foi de 5%. Foi utilizado o programa Instat Graphpad 5,1 para a análise estatística.

Resultados

Não houve diferença entre os tratamentos em relação ao peso corpóreo, dose de propofol, tempo de cirurgia, tempo de anestesia, tempo de extubação e tempo de recuperação (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos e tempos de procedimento registrados em cadelas submetidas à ovariectomia tratadas por via oral com óleo de CBD (GCDB; n = 16) ou solução salina 0,9% (GControle; n = 16).

Variáveis	Grupos		Valor de P
	GCDB	GControle	
Peso (kg)	10 ± 5,83	13 ± 6,36	0,16
Dose de propofol (mg/kg)	3,3 ± 0,76	3,2 ± 0,51	1,00
Tempo Cirúrgico (min)	26 ± 8,23	32 ± 18,63	0,35
Tempo Anestésico (min)	51 ± 12,80	55 ± 19,77	0,63
Tempo de Extubação (min)	9 ± 7,22	9 ± 5,34	0,73
Tempo de Recuperação (min)	15 ± 7,45	18 ± 7,99	0,38
Tempo da administração do CBD/salina e o início da cirurgia	58 ± 13	57 ± 12	0,96
Tempo entre administração do	210 ± 14	216 ± 23	0,45

CBD/salina e a 2^ah após extubação

O requerimento de fentanil no período intraoperatório foi semelhante entre os grupos. Foi necessária suplementação analgésica intraoperatória em 100% (16/16) e 87,5% (14/16) dos animais do GCBD e GControle, respectivamente ($P = 0,48$). O número de doses administradas não diferiu entre os grupos, sendo administradas 19 doses em ambos os grupos ($P = 1,00$) (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Resumo dos dados de analgesia de resgate registrados durante o período intraoperatório em cadelas submetidas à ovariohisterectomia tratadas por via oral com óleo de CBD (GCBD; $n = 16$) ou solução salina 0,9% (GControle; $n = 16$).

Período Intraoperatório

Grupos							nºdoses	nºcadelas
	M0	M1	M2	M3	M4	M5		
GCBD	0	2	14	2	0	1	19	16/16
GControle	0	0	13	2	4	0	19	14/16

M0 = após a estabilização do plano anestésico; M1 = incisão de pele; M2 = ligadura de ovário direito; M3 = ligadura de ovário esquerdo; M4 = ligadura de cérvix; M5 = último ponto de pele.

Os escores de dor diferiram entre os grupos durante a avaliação da segunda hora (2^a hora) após a extubação traqueal, quando menores escores de dor na EAVID e CMPS-SF foram

detectados no Grupo CBD, com valor de $P = 0,033-0,036$, respectivamente. Mas não houve diferença entre os grupos nas outras avaliações (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Mediana (max-min) dos escores de dor e de sedação mensurados durante 12 horas após a extubação traqueal em cadelas submetidas à ovariectomia tratadas por via oral com óleo de CBD (GCBD; $n = 16$) ou solução salina 0,9% (GControle, $n = 16$).

		Período pós-operatório (h)							
Grupos		BL	0,5	1	2	4	6	8	12
CMPS-SF	GCBD	1 (3-0)	4 (5-3)	5 (9-3)	3,5 (7-2) †	3 (4-1)	3 (4-1)	3 (4-2)	3 (5-1)
	GControle	1 (4-0)	4 (8-3)	5 (7-3)	5 (8-3)	3 (7-1)	3 (8-1)	3 (5-1)	3 (4-2)
(0-24)									
EAVID	GCBD	2,5	25	42,5 (75-	30 †	30	30	25	20
		(10-0)	(45-10)	15)	(70-20)	(45-15)	(45-15)	(35-20)	(35-15)
	GControle	2,5	35	42,5 (65-	47,5	27,5	30	25	25
		(15-0)	(65-15)	20)	(75-25)	(55-20)	(80-20)	(45-20)	(35-20)
Sedação	GCBD	1 (1-0)	6 (8-4)*	3 (6-1)*	2 (4-1)	1 (3-1)	1 (3-1)	1 (4-1)	2,5 (4-1)
	GControle	1 (1-0)	5 (8-2)*	3 (7-2)*	2 (3-1)	1 (3-1)	1 (3-1)	1 (2-1)	2 (3-1)

Basal= 12 h antes da cirurgia; 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 12 h após a extubação traqueal.
 EAVID: Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica; CMPS-SF: Escala Composta de Dor de Glasgow – Forma Abreviada; * = pico de sedação; † = diferença significativa entre os grupos.

A analgesia de resgate no período pós-operatório foi necessária em 43,75% dos animais GCBD e 87,5% dos animais GControle ($P = 0,046$) (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Número de doses de morfina administradas durante 12 horas após a extubação traqueal em cadelas submetidas à ovariectomia tratadas por via oral com óleo de CBD (GCBD; $n = 16$) ou solução salina 0,9% (GControle; $n = 16$).

Grupo	Período pós-operatório (h)							Morfina (n° doses)	Total de cadelas
	0,5	1	2	4	6	8	12		
G CBD	0	4	3	0	0	0	0	7	7/16 † 318
G Controle	1	3	7	1	2	0	0	14	14/16 319
320									

† = Diferença significativa entre os grupos.

Foi constatada bradicardia em 87,5% (13/16) dos animais e hipotensão em 12,5% (2/16) animais em ambos os grupos e vômito em 12,5% (2/16) e 6,25% (1/16) dos animais do G CBD e G Controle, respectivamente.

Discussão

A hipótese do atual estudo foi confirmada, sendo demonstrada redução significativa no requerimento analgésico pós-operatório das cadelas tratadas com óleo de CBD em relação ao Controle, e redução dos escores de dor na 2ª hora após a extubação traqueal, observados no grupo CBD.

Este é o primeiro estudo que investigou a eficácia analgésica do CBD para o tratamento da dor aguda decorrente de OH em cadelas. A dose de CBD administrada no atual estudo foi embasada em relatos prévios em cães com osteoartrite, nos quais foi demonstrada dose média de 2 mg/kg para a redução dos escores de dor (Philpott et al., 2017; Gamble et al., 2018; Verrico et al., 2020). Paralelamente, optou-se pela utilização do CBD isolado, para evitar possíveis efeitos psicoativos do THC. Contudo, há carência de estudos com foco no tratamento da dor aguda com canabinoides. Na literatura vigente, há apenas um estudo publicado que avaliou a utilização de 2-2,5 mg/kg de CBD/CBDA (ácido canabidiólico) administrado a cada 12 horas, por 4 semanas, para o controle da dor em cães submetidos à osteotomia de nivelamento do platô tibial (TPLO) (Klatzkow et al. 2023). No referido estudo,

não foram constatadas diferenças entre o grupo tratamento e o controle nos escores de dor pós-operatória ou resgate analgésico. Resultados divergentes foram observados no presente estudo, onde a administração de 2 mg/kg de CBD isolado reduziu significativamente o consumo de morfina no período pós-operatório em relação ao tratamento controle, bem como os escores de dor na 2ª hora de avaliação. Embora seja difícil a comparação entre os dois estudos, visto que os procedimentos cirúrgicos realizados não são os mesmos e nem os fitocanabinoides utilizados, é possível que a discrepância entre os resultados possa ser justificada pela maior intensidade de dor decorrente de procedimentos ortopédicos em relação à manipulação cirúrgica de tecidos moles, como no caso da OH. Paralelamente, no estudo de Klatzkow et al. (2023) os animais foram tratados com trazodona para minimizar a atividade física, podendo ter mascarado algum potencial efeito analgésico do CBD/CBDA.

Apesar da escala CMPS-SF ser considerada método sensível e confiável para detecção da dor pós-operatória em cães, no atual estudo diferenças entre os grupos só foram identificadas na 2ª hora de avaliação, o que aparentemente pode ser atribuído à farmacocinética do CBD. Estudos prévios demonstraram que a concentração máxima de CBD é alcançada cerca de 1,5 hora após a administração oral, com meia-vida de eliminação de 4,2 horas (3,8-6,8 h) (Gamble et al., 2018; Della Rocca et al., 2023). Dessa forma, considerando-se o intervalo entre a administração do CBD e a 2ª hora de avaliação (cerca de 3,5 horas), sugere-se que nesse momento a concentração plasmática desse canabinoide ainda não havia declinado completamente, justificando o efeito analgésico. Em contrapartida, durante a 1ª hora de avaliação os escores de dor do GCBD não diferiram do GControle, o que pode estar relacionado à dificuldade do reconhecimento da dor nesse período, devido ao pico de sedação ter sido evidenciado entre 0,5 e 1 hora após a extubação traqueal em ambos os grupos. A sedação profunda pode diminuir a resposta do animal frente à palpação da ferida cirúrgica, introduzindo possíveis falhas no diagnóstico da dor. No entanto, apesar de estudos prévios

demonstrarem que o CBD pode induzir letargia e sedação devido à ativação de receptores CB1 em áreas cerebrais responsáveis pelo controle do sono (Mechoulam et al., 1997; Boger et al., 1998), no atual estudo, os escores não diferiram entre os grupos, sugerindo que na dose empregada, o tratamento com CBD não interferiu na sedação residual pós-anestésica. Outro fator que também pode ter interferido na interpretação de ambas as escalas empregadas para avaliação da dor no presente estudo, é o resgate analgésico, pois a administração de morfina ao longo do tempo reduz os escores de dor, minimizando possíveis diferenças entre os grupos. Esse efeito poderia ser evitado, retirando-se os animais resgatados da análise estatística, após a administração do primeiro resgate analgésico. No entanto, nas primeiras duas horas de avaliação 69% (11/16) e 44% (7/16) dos animais do GControle e GCBD receberam uma dose de morfina, de modo que se os animais resgatados não fossem incluídos na estatística, o tamanho amostral ficaria extremamente reduzido, comprometendo a confiabilidade da análise.

Mínimos efeitos adversos foram observados em ambos os tratamentos durante o período do estudo. Durante a cirurgia, a bradicardia foi uma das complicações mais frequentes, que já era esperada devido à administração pré-operatória da dexmedetomidina que pode causar bradicardia reflexa em resposta ao efeito vasoconstrictor desencadeado pela ativação dos receptores alfa2 adrenérgicos (Murrell e Hellebrekers, 2005). Além disso a suplementação intraoperatória com fentanil pode ter contribuído para a redução da FC, devido ao estímulo vagal desencadeado pela ativação do receptor opioide μ (Williamson et al., 2018). Não foi efetuado tratamento com atropina, porque os animais que apresentaram bradicardia mantiveram a pressão arterial dentro dos limites fisiológicos para a espécie. Hipotensão transitória foi observada em apenas 12,5% (2/16) dos animais em ambos os grupos, que provavelmente ocorreu devido à redução da resistência vascular sistêmica induzida pelo isofluorano (Iizuka et al., 2013). Em ambos os grupos, a hipotensão foi resolvida apenas com a superficialização do plano anestésico. No período pós-operatório, apenas 3 animais

apresentaram vômito (2 animais no GCBD e 1 animal do GControle). No animal do GControle o vômito foi detectado após o resgate analgésico com morfina, sugerindo que esse efeito digestório foi induzido pela ativação dos receptores de dopamina da zona deflagradora dos quimiorreceptores localizados no sistema nervoso central (Blancquaert et al., 1986). Já nos dois animais do GCBD, o vômito não foi relacionado à administração da morfina e pode ter sido desencadeado pelo fitocanabinoide, ou pelo veículo do óleo. Outros estudos também reportaram a ocorrência de vômito em animais tratados com CBD (Gamble et al., 2018; Mejia et al., 2021).

Com relação às limitações do estudo, a principal foi a utilização de solução salina 0,9% como placebo ao invés de uma solução formulada à base do mesmo óleo ou similar ao utilizado na composição do produto à base de canabidiol avaliado. Estudos prévios demonstraram que o óleo utilizado na formulação dos produtos à base de Cannabis podem causar efeitos adversos sobretudo no sistema digestório, provocando náusea, vômito e diarreia (Kulpa et al., 2021, Ukai et al., 2023). Apesar da baixa incidência de efeitos adversos no sistema digestório no atual estudo e ausência de diferença estatística entre os grupos, a ocorrência de vômito foi superior no grupo GCBD (2/16 animais) em relação ao GP (1/16 animais), não sendo possível no atual estudo inferir se esse efeito foi induzido pelo CBD ou pelo óleo utilizado na formulação, uma vez que o grupo placebo foi tratado com solução fisiológica.

Conclusão

A inclusão do canabidiol no protocolo analgésico reduziu o requerimento analgésico pós-operatório e os escores de dor na 2ª hora após extubação traqueal, sem efeitos adversos,

416 em cadelas submetidas à OH eletiva. Estudos futuros são necessários para melhor
417 esclarecimento da eficácia analgésica do CBD frente a dor aguda na espécie canina.

418

419 **Declaração de conflitos de interesse**

420 Os autores declaram que não têm conflito de interesse.

Referências

1. Kogan L, Schoenfeld-Tacher R, Hellyer P, Rishniw M. US veterinarians' knowledge, experience, and perception regarding the use of cannabidiol for canine medical conditions. *Front Vet Sci.* 2018;5:338. doi:10.3389/fvets.2018.00338
2. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for pain treatment: Focus on pharmacology and mechanism of action. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8870. doi:10.3390/ijms21228870
3. Salvo D, Conti A, Della Rocca MB. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of cannabidiol in dogs: an update of current knowledge. *Front Vet Sci.* 2023;10.
4. Vaughn DM, Paulionis LJ, Kulpa JE. Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2021;82(5):405–416. doi:10.2460/ajvr.82.5.405
5. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, et al. Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS One.* 2011;6(12):e28668. doi:10.1371/journal.pone.0028668
6. Greb A, Puschner B. Cannabinoid treats as adjunctive therapy for pets: gaps in our knowledge. *Toxicol Commun.* 2018;2(1):10–14. doi:10.1080/24734306.2018.1434470
7. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(1):142–154. doi:10.1038/npp.2017.209
8. Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain.* 2021;162:S26–S44. doi:10.1097/j.pain.0000000000002269

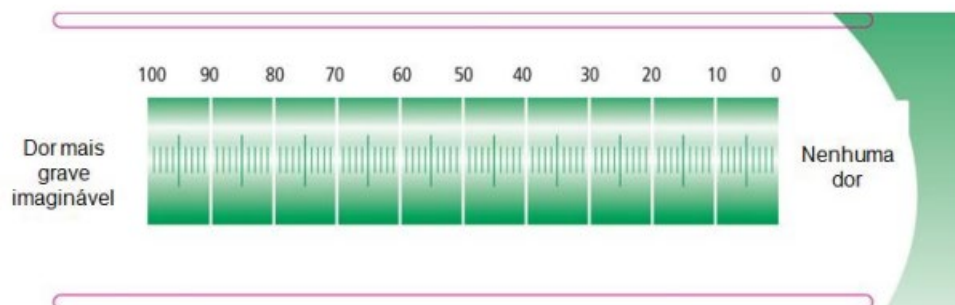
- 446 9. Brioschi FA, Di Cesare F, Gioeni D, et al. Oral transmucosal cannabidiol oil
447 formulation as part of a multimodal analgesic regimen: Effects on pain relief and quality of
448 life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals (Basel)*.
449 2020;10(9):1505. doi:10.3390/ani10091505
- 450 10. Verrico CD, Wesson S, Konduri V, et al. A randomized, double-blind, placebo-
451 controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*.
452 2020;161(9):2191–2202. doi:10.1097/j.pain.0000000000001896
- 453 11. Mejia S, Duerr FM, Griffenhagen G, McGrath S. Evaluation of the effect of
454 cannabidiol on naturally occurring osteoarthritis-associated pain: A pilot study in dogs. *J Am*
455 *Anim Hosp Assoc*. 2021;57(2):81–90. doi:10.5326/JAAHA-MS-7119
- 456 12. Klatzkow S, Davis G, Shmalberg J, et al. Evaluation of the efficacy of a cannabidiol
457 and cannabidiolic acid rich hemp extract for pain in dogs following a tibial plateau leveling
458 osteotomy. *Front Vet Sci*. 2022;9:1036056. doi:10.3389/fvets.2022.1036056
- 459 13. Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, et al. Pharmacokinetics, safety, and clinical
460 efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Front Vet Sci*. 2018;5.
461 doi:10.3389/fvets.2018.00165
- 462 14. Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by
463 cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain*. 2017;158(12):2442–
464 2451. doi:10.1097/j.pain.0000000000001052
- 465 15. della Rocca G, Paoletti F, Conti MB, et al. Pharmacokinetics of cannabidiol following
466 single oral and oral transmucosal administration in dogs. *Front Vet Sci*. 2023;9.
467 doi:10.3389/fvets.2022.1104152
- 468 16. Mechoulam R, Fride E, Hanu L, et al. Anandamide may mediate sleep induction.
469 *Nature*. 1997;389(6646):25–26. doi:10.1038/37891

- 470 17. Boger DL, Henriksen SJ, Cravatt BF. Oleamide: an endogenous sleep-inducing lipid
471 and prototypical member of a new class of biological signaling molecules. *Curr Pharm Des.*
472 1998;4(4):303–314. doi:10.2174/138161280404221010152220
- 473 18. Murrell JC, Hellebrekers LJ. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of
474 cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg.*
475 2005;32(3):117–127. doi:10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x
- 476 19. Williamson EJ, Soares JH, Henao-Guerrero N, Council-Troche RM, Pavlisko ND.
477 Cardiovascular and respiratory effects of two doses of fentanyl in the presence or absence of
478 bradycardia in isoflurane-anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2018;45(4):423–431.
479 doi:10.1016/j.vaa.2018.03.001
- 480 20. Iizuka T, Kamata M, Yanagawa M, Nishimura R. Incidence of intraoperative
481 hypotension during isoflurane-fentanyl and propofol-fentanyl anaesthesia in dogs. *Vet J.*
482 2013;198(1):289–291. doi:10.1016/j.tvjl.2013.06.021
- 483 21. Blancquaert JP, Lefebvre RA, Willems JL. Emetic and antiemetic effects of opioids in
484 the dog. *Eur J Pharmacol.* 1986;128(3):143–150. doi:10.1016/0014-2999(86)90760-0
- 485 22. Reid J, Nolan AM, Hughes JML, Lascelles D, Pawson P, Scott EM. Development of
486 the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an
487 analgesic intervention score. *Anim Welf.* 2007;16(S1):97–104.
488 doi:10.1017/s096272860003178x
- 489 23. Wagner MC, Hecker KG, Pang DSJ. Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC*
490 *Vet Res.* 2017;13(1):110. doi:10.1186/s12917-017-1027-2
- 491 24. Kulpa JE, Paulionis LJ, Eglit GM, Vaughn DM. Safety and tolerability of escalating
492 cannabinoid doses in healthy cats. *J Feline Med Surg.* 2021;23(12):1162–1175.
493 doi:10.1177/1098612X211004215

25. Ukai M, McGrath S, Wakshlag J. The clinical use of cannabidiol and cannabidiolic acid-rich hemp in veterinary medicine and lessons from human medicine. *J Am Vet Med Assoc*. 2023;261(5):623–631. doi:10.2460/javma.23.02.0064

ANEXO

ANEXO 1 – Escala Analógica Visual Interativa e Dinâmica



ANEXO 2 – Escala Composta de Dor de Glasgow – Forma Abreviada (Reid, et al., 2007)

Categoria	Variável	Escore e descrição
A1.	Vocalização	0 Cão quieto 1 Cão choramingando 2 Cão gemendo 3 Cão gritando
A2.	Atenção à área da ferida cirúrgica	0 Cão ignora a área da ferida cirúrgica 1 Cão olha para a área da ferida cirúrgica 2 Cão lambe a área da ferida cirúrgica 3 Cão esfrega a área da ferida cirúrgica 4 Cão morde a área da ferida cirúrgica
B.	Mobilidade	0 Cão caminha normalmente 1 Cão claudica 2 Cão com dificuldade para se movimentar (lento) 3 Cão apresenta rigidez do membro afetado 4 Cão recusa se movimentar
C.	Resposta ao toque	0 Cão não responde 1 Cão olha para a ferida cirúrgica 2 Cão recua ao toque 3 Cão rosna 4 Cão tenta morder o avaliador 5 Cão chora
D1.	Comportamento	0 Cão feliz 1 Cão apático 2 Cão indiferente ao ambiente 3 Cão nervoso, ansioso ou com medo 4 Cão letárgico, sem respostas aos estímulos
D2.	Postura	0 Cão confortável 1 Cão agitado 2 Cão inquieto 3 Cão curvado ou tenso 4 Cão rígido

526 **ANEXO 3 – Escala de Sedação para Cães (Wagner, et al., 2017)**

1. Postura

- em pé = 0
 - sonolento, mas em pé = 1
 - deitado, mas capaz de se levantar = 2
 - deitado, com dificuldade para se levantar = 3
 - incapaz de se levantar = 4
-

2. Posição dos olhos

- central = 0
 - rotacionado, sem a terceira pálpebra = 1
 - rotacionado e encoberto pela terceira pálpebra = 2
-

3. Resposta ao ruído (palmas)

- reação normal (gira a cabeça em direção ao ruído) = 0
 - reação reduzida (gira pouco a cabeça/ mínimo movimento) = 1
 - reação mínima = 2
 - ausência de reação = 3
-

4. Aparência geral

- excitado = 0
 - acordado e normal = 1
 - tranquilo = 2
-

527

528

ANEXO A- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO – JOURNAL OF THE AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION

Instructions for Authors

The mission of *JAVMA* is to advance the practice of veterinary medicine through publishing exemplary curated and peer reviewed clinically relevant articles in accessible formats.

The *JAVMA* welcomes manuscripts of broad clinical relevance in the following categories: Original Research, Technical Tutorial Video, Systematic Review or Meta-Analysis, Narrative Review, Viewpoint, Case Series, Case Report, and Clinical Challenges and Did You Know. Manuscripts with clear clinical application will receive priority for publication. Letters to the Editor are also welcome. Commentaries, White Papers, Currents in One Health, and Spotlights are solicited by invitation only.

Authors are encouraged to determine the most appropriate category for their manuscript and then prepare their manuscript following the instructions provided below for that particular category. Questions can be sent to AVMAJournals@avma.org.

The digital edition of the *JAVMA* is the journal of record. Accepted articles may be published both in print and online, or online alone, as decided by the editorial staff.

Before You Begin

Why Publish With the *JAVMA*?

The *Journal of the American Veterinary Medical Association* is a peer-reviewed journal that has been serving the veterinary and biomedical professions since 1863. The *JAVMA* has the highest circulation of any veterinary medical journal in the world and ranks among the most frequently cited veterinary medical journals. Because the *JAVMA* is one of the few general veterinary medical journals still in existence, its readership crosses the entire veterinary profession, from clinical practice to academia, research, government work, and public health.

We welcome submissions on clinical practice for all species—companion animals, equids, bovids and other farm animals, wildlife, and zoo animals. Your work will benefit from international visibility, downloads, and citations. There is no charge to publish in the *JAVMA*—even in color. We post your copy edited and formatted manuscript online-first ahead of a print issue, and in our new workflow, time from submission to publication is greatly reduced, while the new website makes for a much better reading experience. Our robust social media outreach platform will further support maximum dissemination of your paper. Please explore the new website at avmajournals.avma.org. We urge you to consider the *JAVMA* for your next article submission.

Author Instructions: Original Research

The digital edition of *JAVMA* is the journal of record. Accepted articles may be published in both the print and digital editions or the digital edition alone, as decided by the editorial staff.

Original Research: Reports findings in the broad field of veterinary medicine. Research can be clinical, translational, retrospective, prospective, survey, cadaveric, in vitro, or ex vivo in design. Note: Case Reports and Case Series are different manuscript categories.

Limits

Title: ≤ 160 characters

Structured abstract: ≤ 250 words

Word count for main text: ≤ 5,000 (Includes abstract, introduction, methods, results, discussion, and acknowledgments; excludes references)

References: ≤ 50

Tables and figures: ≤ 6 in total

Formatting (applies to main text, references, and figure legends)

- 8.5 x 11-inch page size
- Double spaced (tables are single spaced)
- Left justification
- Sequential line numbering (starting with title)
- 12-point font
- 1-inch (2.5-cm) margins

Organization

Manuscript text file (in order of inclusion; uploaded as a single document)

- **Title page**—Includes the following:
 - Manuscript title—Declarative titles are preferred (eg, "Maternal antibodies interfere with induction and persistence of vaccine-induced immune responses in young calves").
 - First name, middle initial (if applicable), and last name of each author, along with each author's professional degree and highest earned academic degree (eg, MS or PhD, MPVM) and, for authors who are diplomates of veterinary specialty organizations recognized by the AVMA's American Board of Veterinary Specialties or similar specialty organizations recognized by other countries, diplomate status (eg, DACVS or DACVIM), although specialty (eg Large Animal) should not be included with the diplomate status. List a bachelor's or associate's degree only if it is the author's only degree. Do not list other specialty board designations, certifications, or honorary degrees. Fellowship or membership designations (eg, MRCVS) and honorary degrees should not be listed. Credentials such as CVT, RVT, LVT, and RN may be listed alongside the author's highest earned academic degree.
 - List of professional affiliations of the authors at the time of the study.
 - Name of the corresponding author and their email address.
- **Structured abstract** (≤ 250 words)—includes the following subsections:

- Objective: state your hypothesis or the purpose for the study.
- Methods:
 - Animals (or sample): identify the study population, sampling method, inclusion/exclusion criteria (if applicable), setting, and study period.
 - Include the type of intervention(s) and primary outcome(s) (if applicable).
 - Summarize the overarching methodology of the study, including study design (experimental or observational, etc).
- Results:
 - Summarize the number of participants. If applicable, report the number of animals in each group.
 - For hypothesis-testing studies, report results for primary outcome(s), ideally with estimated effect size(s) and confidence intervals. Include summary data for adverse events. Do not include *P* values.
 - For descriptive or exploratory studies, provide summary estimates of clinically relevant findings and confidence intervals (if quantitative measures, such as odds, risk, or hazards). Do not include *P* values.
- Conclusions:
 - Focus on the main findings in the manuscript.
 - Provide only conclusions of the study that are directly supported by the results.
 - Give equal emphasis to positive and negative findings of scientific merit.
- Clinical Relevance:
 - In 1 to 2 sentences, state how your study can be applied to clinical medicine.
 - If your study did not involve clinical patients, describe its relevance to veterinary medicine.
- **Body of manuscript**—reported with the following sections:
 - **Introduction:** Provide a rationale for the study and a clear statement of the purpose of the study, and a hypothesis or hypotheses. Focus on identifying the specific problem and knowledge gap the study is meant to address; often 2 or 3 paragraphs are sufficient. Please place this specific study in context rather than providing an extensive review of the disease or condition.
 - **Methods:** Describe the study design in sufficient detail to allow others to reproduce the study. Identify products such as software programs, equipment, and drugs by their nonproprietary names or generic descriptions. If a specific product, equipment, or drug was essential to the outcome of the study, identify the proprietary name and manufacturer or supplier name (without their location) in parentheses immediately after the first use of the nonproprietary name.

Avoids providing proprietary names for products commonly used and for which any manufacturer's product would be suitable. Include a subsection detailing the statistical methods (title: "Statistical analysis") used to summarize data, evaluate data distributions, and test hypotheses.

- **Results:** Provide the study data in a clear, simply stated manner without discussion or conclusions.
- **Discussion:** Focus on the main findings in the manuscript and acknowledge the strengths and limitations of the study; often 4 to 5 paragraphs are sufficient. Avoid providing an extensive review of all that is known on the subject.
- **Acknowledgments, Disclosures, and Funding**
- Authors will be required to address these 3 statements during submission. This information does not need to be included in the manuscript document.
 - **Acknowledgment/s:** Identify individuals who made important contributions to the study but who do not meet the criteria for authorship. If none, include the statement "None reported."
 - **Disclosure/s:**
 - Include any conflicts of interest related to the manuscript. Include relevant financial interests (eg, ownership, employment, consultancies, honoraria, paid expert testimony, grants, patent-licensing arrangements, equity interests, and service as an officer or board member), activities, relationships, and affiliations (other than those listed on the title page of the manuscript). If none, include the statement "The authors have nothing to disclose."
 - Include the use of any artificial intelligence (AI)–assisted technology such as ChatGPT or another large language model in the writing of the manuscript or production of images. If none were used, include the statement "No AI-assisted technologies were used in the generation of this manuscript." If an AI tool was used, the authors must be transparent in disclosing here, in the disclosures section, which AI tool was used, and how. AI tools cannot be listed as an author of a manuscript.
 - **Funding:** Include all funding, other financial support, and material support obtained directly or indirectly from any third party in connection with information included in the manuscript or with the writing or publishing of the manuscript. If none, include the statement "The authors have nothing to disclose."
- **References:** Are formatted using the current *American Medical Association Manual of Style*. Limit to those that are necessary. Primary references (eg, original studies) rather than secondary references (eg, textbooks and review articles) are preferred whenever possible. Please note that authors bear primary responsibility for the accuracy of all references.

- **Figure legends:** Provide sufficient information to allow the figures to be understood without reference to the text, including defining abbreviations used. See our detailed instructions on figures.
- **Tables:** Are limited to those containing data important to understanding and interpreting results of the study. Are created with the table tool in Microsoft Word, appear after the list of references and figure legends in the manuscript, and have legends that provide sufficient information to allow the tables to be understood without reference to the text, including defining abbreviations used. See our detailed instructions on tables.

Figures

- Minimum resolution of 300 dots per inch (dpi).
- Preferred file formats are .tif, .jpeg, or .png.
- Uploaded separately from manuscript file.
- See our detailed instructions on figures.

Supplementary videos: Videos or animated sequences to support and enhance a manuscript. Video or animation files supplied will be published online only. Examples of content include a clinical examination, ultrasonographic imaging or narrated figures. Narration is not required. For videos with narration, begin the video with a verbal statement of your name and the purpose of the video, disclose any conflicts of interest, and state any acknowledgments. Narration will be transcribed into a text file by the video-hosting platform using artificial intelligence and reviewed by AVMA Editors for accuracy. No action is required by the authors for this conversion.

Limits

- Minimum time length: 10 seconds.
- Maximum time length: 1 minute.
- Maximum file size: 300 MB.

Supplementary materials (uploaded separately from the manuscript file)

- Are used for additional materials that are not essential to the understanding of the article but provide an important expansion of the article contents. Examples include diet or feedstuff composition, nucleotide sequences, extended descriptions of experimental methods or statistical analyses, additional supporting data or results (eg, tables and figures), copies of survey instruments or questionnaires, and videos of procedures. Such materials will not appear in the article but will be posted on the journal's website.
- Are prepared in compliance with the general guidelines for manuscript style.
- Are subject to copyright.
- Clarity and accuracy of content and consistency with the full article are the responsibility of the authors; supplementary materials will be posted as is, without copy editing.

Manuscript submission

Manuscripts are submitted electronically at <https://mc.manuscriptcentral.com/avma>.

Keywords

You will be required to provide 5 keywords at submission. Keywords increase discoverability, ranking, and visibility in search engine results, and therefore increase readership and citation of a manuscript. Include 1 or 2 of your 5 keywords in the title,

in the first 2 sentences of the abstract, and throughout the article where they can be worked in naturally and in context. Keywords also help us promote your manuscript.