

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A COMO ADJUVANTE NO CONTROLE
DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA**

SERGIO VILHEGAS

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A COMO ADJUVANTE NO CONTROLE
DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA**

SERGIO VILHEGAS

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Área de Concentração: Fisiologia Animal

Orientadora: Profa. Dra. Renata Navarro Cassu

636.708 97 Vilhegas, Sérgio

V711t

Toxina Botulínica tipo A como adjuvante no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia / Sérgio Vilhegas – Presidente Prudente, 2013.

74 f.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal)
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE:
Presidente Prudente – SP, 2013.

Bibliografia

1. Analgesia. 2. Toxina Botulínica. 3. Morfina. 4. Cães.
5. Dor. 6. Mastectomia. I. Título.

SÉRGIO VILHEGAS

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO A COMO ADJUVANTE NO CONTROLE DA
DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Presidente Prudente, 23 de setembro de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Renata Navarro Cassu
Unoeste – Presidente Prudente

Profa. Dra. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva
Unesp - Araçatuba

Profa. Dra. Francis Lopes Pacagnelli
Unoeste – Presidente Prudente

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha esposa Denise, que nunca mediu esforços e esteve sempre presente em todos os momentos da minha vida e de sua realização.

Aos meus filhos Fernando e Eduardo, pelo carinho, confiança, os quais são os motivos para continuar enfrentando os desafios.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em especial, à Prof. Dra. Renata Navarro Cassu, orientadora deste trabalho, que não mediu esforços em todos os momentos solicitados. Minha gratidão por sua grande disposição, sempre oferecendo o melhor de si.

Ao colega de projeto Rafael Cabral Barbero, pelo compromisso e responsabilidade na realização deste trabalho.

Aos alunos do curso de Mestrado em Ciência Animal, pelos conhecimentos adquiridos juntos.

Aos cirurgiões e residentes do Hospital Veterinário, pela importante colaboração neste projeto.

“A persistência é o menor caminho do êxito”.
(Charles Chaplin)

RESUMO

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A COMO ADJUVANTE NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA

Este estudo teve como objetivo avaliar a administração da toxina botulínica como adjuvante do controle da dor pós-operatória de cães. Em delineamento cego, dezesseis cadelas, encaminhadas para mastectomia radical foram distribuídas aleatoriamente em dois tratamentos: TXB (n=8) administração de 7U kg⁻¹ de toxina botulínica, diluída em 10 mL de solução salina, sendo administrado 1mL em cada mama, por via subcutânea (SC); Controle (n=8) administração de 10 mL de solução salina (1mL em cada mama, SC). Vinte e quatro horas após, os animais foram encaminhados para cirurgia, sendo tranquilizados com acepromazina (0,03mg kg⁻¹) associada à morfina (0,3mg kg⁻¹), por via intramuscular (IM). Transcorridos vinte minutos, iniciou-se a infusão contínua intravenosa (IV) de morfina (0,1mg kg⁻¹ h⁻¹) que foi mantida durante toda a cirurgia. A indução anestésica foi realizada com propofol (4-5mg kg⁻¹, IV), seguindo-se a manutenção da anestesia com isoflurano. Parâmetros avaliados: frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica, oxicapnografia e concentração final expirada de isoflurano. No pós-operatório o grau de analgesia foi mensurado durante 72 horas após a extubação traqueal, utilizando-se a Escala Analógica Visual (EAV) e Escala de Glasgow Modificada (EGM). Analgesia de resgate foi feita com morfina (0,5mg kg⁻¹ IM) em casos do score de dor ser superior a 50% da EAV e/ou 33% da EGM. Os escores de dor foram inferiores no tratamento TXB de 8 a 60 horas na EAV e de 12 a 60 horas na EGM. A necessidade de suplementação analgésica foi inferior no grupo TXB (2 de 8 animais) em relação ao grupo Controle (7 de 8 animais). Estabilidade cardiorrespiratória foi observada em ambos os tratamentos. A administração preemptiva de toxina botulínica representa uma alternativa viável para o controle da dor pós-mastectomia em cadelas.

Palavras-chave: analgesia, toxina botulínica, morfina, cães, mastectomia, dor.

ABSTRACT

BOTULINUM TOXIN TYPE A AS AN ADJUNCT IN THE CONTROL OF POSTOPERATIVE PAIN IN DOGS UNDERGOING MASTECTOMY

The aim of this study was to evaluate the analgesic effects of botulinum toxin as an adjunct in the control of postoperative pain in dogs. In a blinded study, sixteen dogs undergoing mastectomy were randomly assigned to two groups of 08 animals each and received 7U kg⁻¹ of botulinum toxin diluted in 10mL of saline and administered 1mL in each breast, subcutaneously (TXB) or 1mL of saline administered in each breast (Control), subcutaneously. After twenty four hours, pre-anesthetic medication was intramuscular (IM) acepromazine (0.03mg kg⁻¹) in combination with morphine (0.3mg kg⁻¹). Anesthesia was induced with intravenously (IV) propofol (4 to 5mg kg⁻¹) and maintained with isoflurane. The analgesic intra-operative support was provided by IV continuous rate morphine (0.1mg kg⁻¹h⁻¹). Heart rate, respiratory rate, systolic arterial blood pressure, oxycapnography and end-tidal concentration of isoflurane were evaluated during the surgery. Postoperative analgesia was assessed during the first 72 hours after the tracheal extubation using a Visual Analog Scale (VAS) and Glasgow Modified Scale (GMS). Rescue analgesia with morphine (0.5mg kg⁻¹ IM) was performed if the evaluation score exceeded 50% of VAS and/or 30% of GMS during the postoperative period. The pain scores were lower in TXB group than in Control group from 8 to 60 hours and from 12 to 60 hours post-extubation, according to VAS and GMS scales, respectively. Postoperative rescue analgesia was lower in the TXB group (2 of 8 dogs), when compared with Control group (7 of 8 dogs). Cardiopulmonary established was detected in both treatment groups. Preemptive botulinum toxin administration is a satisfactory alternative to post-operative management in dogs undergoing mastectomy.

Key-words: analgesia, botulinum toxin, morphine, canine; mastectomy; pain

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh	-	Acetilcolina
AINES	-	Antiinflamatório não esteroidal
Ca ²⁺	-	Cálcio
cm	-	Centímetros
COX	-	Coxigenase
DL ₅₀	-	Dose letal
EAV	-	Escala Analógica Visual
EGM	-	Escala de Glasgow Modificada
ETCO ₂	-	Concentração final expirado de dióxido de carbono
<i>f</i>	-	Frequência Respiratória
FC	-	Frequência Cardíaca
Fexpiso	-	Fração expirada de isoflurano
g	-	Gramas
IM	-	Intramuscular
IV	-	Intravenoso
k	-	kappa
Kg	-	Kilogramas
LOX	-	Lipoxigenase
mg	-	Miligramas
ml	-	Mililitros
OSH	-	Ovariosalpingohisterectomia
PAS	-	Pressão Arterial Sistólica
SC	-	Subcutâneo
SNARE	-	Soluble NSF Attachment protein Receptor
SNC	-	Sistema Nervoso Central
SpO ₂	-	Saturação de oxigênio na hemoglobina
TXB	-	Toxina Botulínica
U	-	Unidade
μ	-	mu
δ	-	delta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Neoplasia Mamária.....	14
2.1.1 Tratamento.....	15
2.2 Fisiologia da Dor.....	16
2.3 Reconhecimento da Dor em Animais.....	19
2.4 Controle da Dor Pós-Operatória.....	21
2.4.1 Opioides - Morfina.....	21
2.4.2 AINES - Meloxicam.....	23
2.4.3 Terapias adjuvantes: Toxina botulínica.....	24
REFERÊNCIAS.....	28
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	34
ANEXOS.....	56

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias na espécie canina representam grande casuística na rotina hospitalar de pequenos animais, sendo considerada a segunda maior ocorrência clínica (SILVA et al., 2004).

Entre os procedimentos disponíveis para o tratamento do tumor mamário, o mais utilizado é a excisão cirúrgica das cadeias mamárias e dos linfonodos associados (DALECK et al., 1998), sendo necessário levar em consideração o tamanho, localização, consistência tumoral e estado geral do paciente, para determinação da técnica cirúrgica a ser escolhida (HEDLUND, 2002).

Na maioria dos casos, a mastectomia é realizada de forma extensa (SLEECKX, 2011), culminando com dor moderada a grave no período pós-operatório (MATHEWS, 2000).

Dessa forma, é essencial a escolha de terapias antálgicas que possam minimizar o desconforto desses pacientes, de modo a favorecer a recuperação pós-operatória e o bem estar animal (PRICE; NOLAN, 2007).

A dor pós-cirúrgica, normalmente é tratada com o emprego de anti-inflamatórios não esteroidais e opioides (MATTEWS, 2000; LAMONT, 2008).

Dentre os opioides empregados, destaca-se o uso da morfina, em função do seu intenso potencial analgésico, bem como pela possibilidade da adição do efeito analgésico em função do incremento da dose (KONA-BOUN; CUVELLIEZ; TRONCY, 2006). Todavia, o uso de doses elevadas, bem como o uso prolongado da morfina esta associado a efeitos adversos como retenção urinária, constipação intestinal, vômito, prurido e depressão cardiorrespiratória (MATHEWS, 2000). Ademais, a ocorrência de hiperalgesia e alodinia em seres humanos, também tem sido atribuída ao emprego de altas doses de opioides (JOLY et al., 2005).

Dessa forma, em busca da possibilidade da redução do requerimento de opioides, bem como em função do interesse de utilização da analgesia multimodal, visando à inibição de vias nociceptivas ascendentes que não estão diretamente envolvidas com mecanismos opioides, outros fármacos têm sido propostos, visando incrementar a terapia antálgica (LAMONT, 2008).

Neste contexto, a toxina botulínica (TXB) tem sido foco de vários estudos, envolvendo o controle da dor aguda, tanto no homem como em animais de

experimentação (CUI et al., 2004; FILIPOVIĆ; BACH-ROJECKY; LACKOVIĆ, 2010; EIBACH et al., 2011).

Resultados promissores foram relatados com o uso adjuvante da TXB para o alívio da dor pós-operatória em pacientes humanos encaminhados para diferentes tipos de traumas cirúrgicos (PATTI et al., 2005; FINIELS; BATIFOL, 2010; EIBACH et al., 2011). Em mulheres encaminhadas para mastectomia radical, a administração de TXB nos grupos musculares envolvidos no trauma cirúrgico, implicou na redução da dor pós-operatória, sem efeitos adversos (LAYEEQUE et al., 2004).

Apesar da alta incidência de mastectomia em cadelas, poucos estudos foram desenvolvidos para a avaliação do controle da dor pós-operatória decorrente dessa cirurgia (NAKAGAWA et al., 2007; GAKIYA et al., 2011; SILVA, 2011). Ademais, embora alguns estudos tenham demonstrado a eficiência da TXB como adjuvante do tratamento da dor pós-cirúrgica em seres humanos, há pouca informação na literatura atual em relação ao emprego deste fármaco na espécie canina.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Neoplasia Mamária

A importância dos estudos das neoplasias mamárias em cães é explicada pelo aumento da casuística em hospitais humanos e em clínicas veterinárias e devido à semelhança com os tumores de mama nas mulheres (FONSECA; DALECK, 2000; SILVA et al., 2004).

A alta incidência dessa neoplasia pode ser explicada pelo estilo de vida moderno que aumenta a exposição da população a fatores ambientais, nutricionais, químicos e hormonais, potencialmente, carcinogênicos. Esse estilo de vida expõe os animais de companhia ao mesmo risco (SILVA et al., 2004; NUNES et al., 2010).

As doenças oncológicas em cães têm crescido consideravelmente pelo fato da maior longevidade dos animais. Essa maior sobrevivência é advinda de nutrições balanceadas, prevenção de doenças infecto-contagiosas através de vacinações, aumento dos estudos das doenças, melhorias nos meios diagnósticos e terapias mais eficientes (DE NARDI et al., 2002).

A neoplasia mamária é o principal tipo de câncer que acomete as cadelas, sendo a segunda maior ocorrência clínica entre as neoplasias, representando 25 a 50% das neoplasias diagnosticadas (DALECK et al., 1998; HEDLUND, 2002; SILVA et al., 2004; OLIVEIRA FILHO, et al., 2010).

Mais de um tipo histopatológico de neoplasia pode acometer uma ou mais glândulas mamárias, de forma simultânea, sendo que 60% das cadelas apresentam tumores em mais de uma mama (OLIVEIRA et al., 2003; OLIVEIRA FILHO et al., 2010).

Cerca de 40% dos tumores mamários são adenocarcinomas, 50% são mistos e 10% são de outros tipos histológicos. Destes, 50 a 60% são malignos (DALECK et al. 1998).

As neoplasias mamárias podem gerar recidivas e metástases em vários órgãos. Os órgãos mais afetados são os nódulos linfáticos regionais (axilar e inguinal), pulmões, coração, baço, adrenais e encéfalo (DALECK et al., 1998; FILGUEIRA et al., 2005; OLIVEIRA FILHO et al., 2010; NUNES et al., 2010).

A formação neoplásica é multifatorial, e na sua maioria, é hormônio-dependente. Em cadelas castradas antes do primeiro cio, a incidência de tumor

mamário é de 0,5%, já em cadelas castradas após o primeiro ciclo estral é de 8% e em cadelas castradas após dois ou mais ciclos e até os dois primeiros anos, a incidência é de 26% (FONSECA; DALECK, 2000; OLIVEIRA et al., 2003; SLEECKX, 2011).

Estudo retrospectivo demonstrou que a incidência de neoplasias mamárias é cerca de 4 a 7 vezes superior em animais não castrados em comparação às cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (OSH), sendo indicada a esterilização cirúrgica antes do primeiro estro (ZUCCARI et al., 2001).

Paralelamente, ciclos estrais irregulares, pseudociese e gestação também podem exercer influências no desenvolvimento de tumores mamários em cães. Estudos prévios demonstraram que a pseudociese aumenta a chance de desenvolvimento de neoplasia mamária, em função da distensão contínua e retenção de produtos carcinogênicos dentro do ácino mamário causado por produção e acúmulo de leite. Além disso, alterações hormonais desencadeadas pela pseudociese também favorecem o desenvolvimento da neoplasia (GOBELLO et al. 2001; OLIVEIRA et al. 2003).

2.1.1 Tratamento

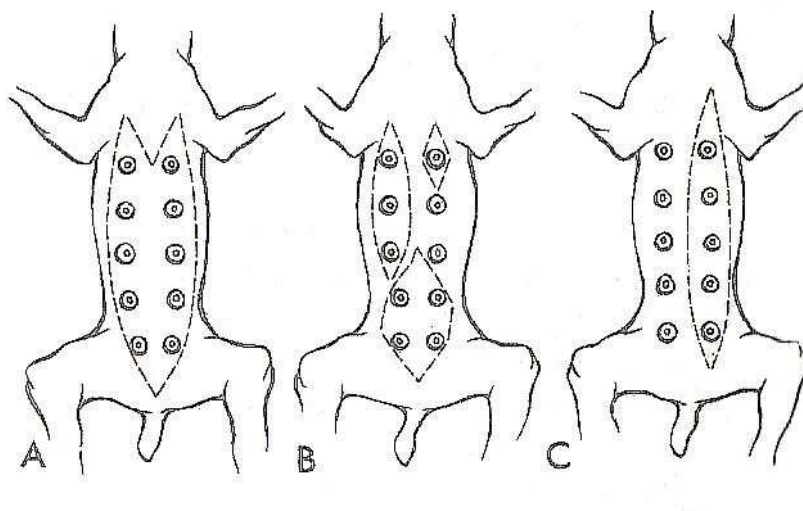
O protocolo de tratamento pode ser quimioterápico, radioterápico imunoterápico e/ou excisão cirúrgica dependendo do estágio do tumor (NUNES et al., 2010).

A excisão cirúrgica é relatada por vários autores sendo o tratamento mais comum em neoplasias mamárias podendo ser: lumpectomia (remoção apenas do nódulo tumoral), mastectomia simples (remoção apenas da glândula afetada), mastectomia regional (remoção da glândula afetada e das glândulas adjacentes), mastectomia unilateral (remoção de todas as glândulas homolaterais) e mastectomia bilateral (remoção de ambas as cadeias mamárias) (DALECK, 1998; SLEECKX, 2011).

A escolha do procedimento cirúrgico baseia-se na drenagem linfática das glândulas mamárias. Quando as glândulas torácicas, cranial e caudal apresentarem tumor, então essas e a glândula abdominal cranial serão removidas; se as glândulas abdominais, caudal e a inguinal forem acometidas, ambas serão removidas. Mas, se a glândula abdominal cranial apresentar tumor, deverá ser feito

mastectomia unilateral, pois ela drena, simultaneamente para o linfonodo axilar acessório e para o inguinal superficial (HEDLUND, 2002) (FIGURA 1).

Figura 1 – Variações nas opções de ressecção cirúrgica



Fonte: Silva (2006)

2.2 Fisiopatologia da Dor

A Associação Internacional para Estudo da Dor conceitua dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões teciduais reais ou potenciais, não sendo somente uma experiência física, mas envolvendo vários outros componentes incluindo fatores emocionais e psicológicos (LEMKE, 2004).

A dor desencadeia a ativação de receptores específicos (nociceptores) e respostas neurais em consequência aos estímulos nociceptivos potencialmente capazes de causar lesões teciduais (HELLYER; ROBERTSON; FAILS, 2007).

Os nociceptores são terminações nervosas livres de fibras aferentes A delta e C, sendo encontrados na pele, no tecido subcutâneo, no periósteo, nas articulações, na musculatura e nas vísceras (BONICA, 1990). Estes receptores agem de modo a transformar o estímulo mecânico, térmico ou químico em impulso nervoso (LEMONICA; PEREIRA, 1992).

Os nociceptores localizados na pele, no subcutâneo e na fáscia são de três tipos: mecânicos, polimodais e termomecânicos (LEMKE, 2004; TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT, 2004).

Os nociceptores mecânicos são compostos por fibras A delta, os quais respondem apenas a estímulos nociceptivos mecânicos de intensidade moderada, não respondendo ao estímulo térmico ou químico, no entanto podem ser sensibilizados através de repetidas aplicações de calor. A existência desses nociceptores foi demonstrada na pele de gatos, de macacos e do homem (BURGESS; WHITEHORN, 1973; LYNN, 1984).

Os nociceptores polimodais são representados por fibras C, os quais respondem a estímulos mecânicos de alta intensidade, estímulos térmicos (45-53°C) e frequentemente a estímulos químicos. Tais nociceptores são de extrema importância no mecanismo de nocicepção, totalizando 50% de fibras sensoriais C no gato, 80-90% no rato e macaco e 95% no homem (VAN HEES; GYBELS, 1972; DUBNER; BENNETT, 1983).

Os nociceptores termomecânicos respondem a estímulo de calor e forte estímulo mecânico. São responsáveis pela resposta inicial frente ao estímulo de calor, sendo encontrados no gato, no macaco e no homem (BURGESS; WHITEHORN, 1973; DUBNER; BENNETT, 1983).

A percepção da dor é o resultado de um complexo mecanismo neurobiológico, cuja compreensão é facilitada ao se considerar a existência de dois tipos de dor: a dor fisiológica ou também denominada, nociceptiva, e a dor patológica (LIVINGSTONE; CHAMBERS, 2000; PRICE; NOLAN, 2007).

Perante estímulos potencialmente nocivos, ocorre um mecanismo de defesa que limita o dano corporal, a dor fisiológica, que representa um reflexo protetor do organismo. Enquanto que, a dor patológica, deve-se à persistência de estímulos nocivos por inflamação tecidual ou lesão nervosa, causando desconforto e sensibilidade exagerada (TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT, 2004). Este tipo de dor pode classificado de acordo com a duração, em aguda ou crônica e também em função dos tecidos afetados: em inflamatória (visceral ou somática) ou neuropática (HELLYER; ROBERTSON; FAILS, 2007).

A dor aguda é resultante de um processo traumático, cirúrgico ou infeccioso, a qual tem rápido início e normalmente é de curta duração, sendo facilmente aliviada através de fármacos analgésicos. Em casos de dor aguda, com

persistência superior a três meses, passa a ser denominada como dor crônica (PRICE; NOLAN, 2007).

A nocicepção, componente fisiológico da dor, compreende os processos de transdução, transmissão e modulação a nível central, de sinais gerados por estímulos nocivos externos, resultando na percepção consciente da dor (MATHEWS, 2000; TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT, 2004).

A transdução consiste na conversão do estímulo nocivo em sinal elétrico ao nível dos nociceptores periféricos. Por transmissão entende-se a propagação dos impulsos nervosos pelo sistema nervoso, através de fibras A delta e C. A modulação ocorre ao longo do sistema nervoso central (SNC), onde os sistemas analgésicos endógenos descendentes (opioide, serotoninérgico e noradrenérgico) promovem a modulação dos estímulos ascendentes. Uma vez ocorridos estes três processos, segue-se a percepção, surgindo a experiência dolorosa, emotiva e subjetiva (TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT, 2004).

Tanto as fibras A-delta quanto as C são essenciais para a percepção da dor aguda, porém a informação nociceptiva é transmitida mais rapidamente através das primeiras. As fibras A delta são finas e pouco mielinizadas, capazes de conduzir o impulso nervoso com velocidade média de 14 a 17 ms^{-1} enquanto as fibras C são muito finas e não mielinizadas, com velocidade média de condução de 1,4 a 1,5 ms^{-1} (HELLYER; ROBERTSON; FAILS, 2007).

Os tecidos lesionados através de traumatismos, isquemia ou inflamação, liberam substâncias algogênicas no fluido extracelular que nutre os nociceptores, modulando a atividade dos mesmos. Dentre essas substâncias, podem ser destacadas: íons H^+ e K^+ , serotonina, histamina, prostaglandinas, bradicinina, substância P, acetilcolina, leucotrienos, tromboxana e fator de ativação plaquetária (LEMKE, 2004). Os nociceptores ativados ou estimulados transportam o estímulo doloroso, conduzindo a informação de agressão ao SNC (VADIVELU et al., 2010).

Inicialmente, as fibras aferentes A delta e C conduzem o estímulo nociceptivo até o corno dorsal da medula espinhal, que está dividido em diferentes lâminas, de acordo com a morfologia celular, bioquímica das unidades celulares, atividade celular perante estímulos de diferente natureza ou em função das fibras de projeção supra-segmentares que originam. REXED (1952) dividiu a substância cinzenta da medula espinhal em 10 lâminas. O corno dorsal corresponde às seis

primeiras lâminas, as lâminas de VII a IX estão no corno ventral e a lâmina X corresponde às células circundantes ao canal central. As fibras A-delta encontram-se predominantemente nas lâminas I e V, enquanto as fibras C localizam-se, sobretudo, nas lâminas I e II, esta última também denominada substância gelatinosa (PRICE; NOLAN, 2007).

As fibras aferentes conectam-se com três grupos específicos de neurônios, os interneurônios, os neurônios interespinhais, e os neurônios de projeção, os quais transmitem a informação aos centros supra-espinhais, sendo a interação entre estes neurônios, essencial para a adequada resposta frente ao estímulo doloroso (DOBROMYLSKYJ, 2000).

Na medula espinhal, a comunicação entre os neurônios ocorre por sinapses através de neurotransmissores excitatórios tais como o glutamato e aspartato, peptídeos como a substância P, além dos produtos do metabolismo do ácido araquidônico (LEMKE, 2004).

A transmissão das informações nociceptivas da medula espinhal para as estruturas encefálicas é realizada mediante os tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, espinocervical pós-sináptico do funículo posterior e tratos intracornuais (RUSSELL; McCARTY, 2000).

Assim que as fibras aferentes atingem o cérebro, ocorrem novas sinapses em vários níveis centrais, sendo o córtex cerebral responsável pela percepção consciente da experiência dolorosa (PRICE; NOLAN, 2007).

Os estímulos nocivos aferentes são posteriormente inibidos pelo sistema de modulação descendente, um sistema de analgesia endógeno que estimula as vias descendentes, opioide, noradrenérgica e serotoninérgica, desencadeando a ativação dos interneurônios inibitórios no corno dorsal da medula espinhal, de modo a proporcionar a liberação dos opioides endógenos, endorfinas, encefalinas e dinorfinas (LIVINGSTONE; CHAMBERS, 2000; RUSSELL; McCARTY, 2000).

2.3 Reconhecimento da Dor em Animais

A avaliação da dor em animais é um desafio, em função da impossibilidade da expressão verbal, bem como pela variabilidade da resposta comportamental de cada paciente.

A mensuração de alterações comportamentais nos animais com dor é muito subjetiva, por esse motivo foram criadas escalas que classificam o escore de dor baseadas nas desenvolvidas pela medicina humana pediátrica (HANSEN, 2003).

Nas últimas décadas, vários estudos foram conduzidos com a proposta de diferentes métodos para a avaliação da dor, buscando minimizar os possíveis equívocos no seu diagnóstico (CONZEMIUS, et al., 1997; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; VETTORATO et al., 2010).

Basicamente, são identificadas três tipos de escalas para avaliação da dor: unidimensionais, que avaliam apenas a intensidade dolorosa; multidimensionais, que incluem fatores fisiológicos e comportamentais; compostas, que compreendem uma interação com o observador (PRICE;NOLAN, 2007; HELLYER; ROBERTSON; FAILS, 2007).

Dentre as escalas unidimensionais, destacam-se a escala analógica visual (EAV), a escala numérica e a escala simples descritiva (DOBROMYLSKYJ et al., 2000; HANSEN, 2003).

A EAV tem sido intensamente empregada na avaliação da dor em animais, consistindo em uma linha horizontal de 10 cm, onde o extremo esquerdo representa o animal sem sinais de dor e o extremo direito o máximo de dor (KONABOUN; CUVELLIEZ; TRONCY, 2006; GRUET et al. 2011). Além da avaliação subjetiva, mediante a observação comportamental do animal, é indicado também que o avaliador busque a interação com o animal, bem como a palpação da ferida cirúrgica para melhor classificação da dor, com o uso da EAV (HANSEN, 2003).

Dentre as escalas compostas, a Escala Composta de Glasgow tem sido uma das mais empregadas para avaliação da dor pós-operatória em cães (VETTORATO et al., 2010; GRUET et al., 2011; MOAK et al., 2011). Essa escala inclui a mensuração de alguns critérios, envolvendo: postura, conforto, vocalização, atenção à ferida cirúrgica, mobilidade e resposta ao toque. As avaliações devem ser feitas à distância e também mediante a interação do observador com o paciente (HELLYER; ROBERTSON; FAILS, 2007).

Outra forma de aferição indireta da dor é através da avaliação da resposta endócrina, pela dosagem sérica de epinefrina, norepinefrina e cortisol, a qual está relacionada ao estresse (KOTANI et al., 2001). Entretanto, foi relatada extensa variabilidade dos valores de catecolaminas em cães, sugerindo que a dosagem de cortisol pode fornecer resultados mais favoráveis para a avaliação da

dor (POPILSKIS; KOHN; LAURENT, 1993). No homem, as concentrações plasmáticas de norepinefrina não estão diretamente relacionadas à dor, sendo mais fidedigna a mensuração plasmática da epinefrina e cortisol (KOTANI et al., 2001). Porém, tais alterações também podem ser decorrentes de processos não relacionados à dor, sendo de extrema importância a associação de vários parâmetros para a avaliação global da mesma (LIVINGSTON, 2010).

2.4 Controle da Dor Pós-Operatória

A dor pós-operatória é resultante da intensa ativação nociceptiva desencadeada pela injúria tecidual (BURKE; SHORTEN, 2009), além da lesão das fibras nervosas, de modo a favorecer a sensibilização central e periférica, predispondo à ocorrência de hiperalgesia e alodinia (VADIVELU et al., 2010).

O componente nociceptivo da dor, normalmente é tratado de forma satisfatória com o emprego de opioides e antiinflamatórios não esteroides (MATHEWS, 2000; LIVINGSTON, 2010). Todavia, tais medicamentos nem sempre são suficientes para o controle do componente neuropático da dor pós-operatória, de modo que outros fármacos têm sido propostos como adjuvantes da terapia antálgica, visando incrementar o efeito analgésico, bem como possibilitar a redução do requerimento de opioides no período pós-operatório (LEMKE, 2004; VADIVELU et al., 2010).

Neste contexto, estudos desenvolvidos no homem e em animais têm demonstrado resultados favoráveis com a utilização de medicamentos de diferentes classes farmacológicas, como antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (SARRAU et al., 2007; SEN et al., 2009), anestésicos locais (SMITH et al., 2004; LAUWICK et al., 2009), anticonvulsivantes (GILRON et al., 2009; KEAM et al., 2011) e a toxina botulínica (CUI et al., 2004; LAYEEQUE et al., 2004).

2.4.1 Opioides - Morfina

Os opioides são tradicionalmente considerados fármacos extremamente importantes no tratamento da dor perioperatória, em função da sua eficácia comprovada no controle da dor aguda (KERR, 2007).

Esses fármacos atuam em receptores específicos, μ (mu), κ (kappa) e δ (delta), mimetizando, desta forma, os efeitos dos opioides endógenos, e produzindo, assim, diferentes padrões de analgesia (LIVINGSTON, 2010).

Dependendo dos receptores aos quais se ligam, os opioides classificam-se em agonistas totais, com alta afinidade e atividade intrínseca nos receptores μ (ex: morfina, petidina, hidromorfona, metadona, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil e codeína), agonistas parciais, que atuam nos receptores μ , mas cujo efeito analgésico é inferior ao dos agonistas puros (ex: buprenorfina), agonistas/antagonistas mistos, que estimulam alguns receptores e bloqueiam outros (ex: butorfanol), e ainda antagonistas, que têm grande afinidade e baixa atividade intrínseca, revertendo os efeitos dos agonistas μ e κ (naloxona) (NOLAN, 2000; KERR, 2007).

Os agonistas totais apresentam maior eficácia analgésica. A analgesia induzida pelos opioides agonistas totais é incrementada à medida que se aumenta a dose administrada, caracterizando a ausência de efeito teto. Enquanto que os opioides agonistas parciais, bem como os agonistas/antagonistas, determinam menor eficácia analgésica, além de apresentarem efeito teto característico, onde a partir de determinada dose, não se obtém aumento no efeito analgésico (MATHEWS, 2000; LIVINGSTON, 2010)

Os agonistas opioides induzem analgesia através da inibição da transmissão do impulso nociceptivo no corno dorsal da medula espinhal e dos impulsos nervosos aferentes supraespinhais. O efeito analgésico também ocorre devido à ativação das vias inibitórias descendentes. Além da ação analgésica, efeitos colaterais como excitação, disforia, depressão respiratória, constipação, retenção urinária podem ser observados com o uso de determinados opioides (KERR, 2007).

A morfina é o protótipo dos analgésicos opioides e apesar da evolução da indústria farmacêutica, esse fármaco é ainda extraído do ópio devido à dificuldade de síntese laboratorial. Por ser um derivado fenatrênico do ópio, produz melhor efeito quando administrado pelas vias parenterais. Após a absorção, a morfina se distribui por diversos tecidos, em especial o SNC, fígado, rins, pulmões e músculos (DOBROMYLSKYJ, 2000).

Quando empregada em doses clínicas, a morfina, geralmente, induz sedação discreta em cães. O efeito analgésico é dose-dependente, perdurando por

cerca de 3-4 horas (NOLAN, 2000). Devido ao risco de hipotensão causada pela liberação de histamina, geralmente se evita o uso deste fármaco pela via intravenosa (IV). No entanto, a morfina pode ser empregada de forma segura pela via IV caso doses reduzidas sejam administradas lentamente. Em cães, a morfina pode ser empregada na dose de 0,1 mg/kg, IV a cada 3 min até a obtenção do efeito desejado (alívio da dor de intensidade moderada a grave), ou mesmo em infusão contínua IV, nas taxas de 0,1 a 0,3mg/kg (SMITH et al., 2004; GUEDES; RUDÉ; RIDER, 2006).

A morfina pode determinar redução da frequência cardíaca, devido ao aumento do tônus vagal. No entanto, na maioria dos casos é observada estabilidade cardiovascular, sendo empregada de forma segura em pacientes com deterioração da função circulatória. Casos de bradicardia são revertidos com um anticolinérgico (atropina 0,02 a 0,04 mg/kg, IV) (NOLAN, 2000).

Assim como outros agonistas totais, a morfina determina depressão respiratória dose-dependente, sobretudo por sua atuação sobre os receptores opioides μ (MATHEWS, 2000).

A biotransformação de grande parte da morfina ocorre no sistema microsomal hepático e sua excreção é realizada pelos rins, sendo excretada pela urina (90%) e o restante eliminado pelas fezes (7-10%) (DOBROMYLSKYJ, 2000).

A dose recomendada para cães é de 0,25 a 1 mg kg⁻¹ pelas vias subcutânea e intramuscular (NOLAN, 2000; ANDRADE; CASSU, 2008).

2.4.2 AINES – Meloxicam

Os AINES constituem outro grupo farmacológico com grande impacto no controle da dor pós-cirúrgica (MATHEWS, 1996). Esses fármacos reduzem a síntese de mediadores inflamatórios, prostanóides e leucotrienos, por bloqueio das enzimas cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX). Desta forma, reduzem a dor inflamatória periférica, inibindo a sensibilização e impedindo a transmissão do estímulo nocivo para a medula espinhal e centros cerebrais superiores (HELLYER; ROBERTSON; FAILS, 2007; LAMONT, 2008).

São reconhecidas principalmente duas isoformas da enzima COX, a COX-1 e a COX-2, embora já tenha sido identificada uma terceira, a COX-3 (PAPICH, 2008).

De maneira simplista, podemos definir a COX-1, como enzima constitutiva, a qual está associada com a produção de prostaglandinas necessária para a manutenção fisiológica normal do organismo, enquanto a COX-2 tem sua síntese associada à lesão tecidual, induzindo aumento na produção de prostaglandina, propiciando a ocorrência de inflamação e dor. Atualmente, estão sendo elaborados AINES com ação seletiva preferencial sobre a COX-2, visando minimizar os efeitos colaterais, sobretudo nos sistemas renal e gastrointestinal, sem comprometer a atividade anti-inflamatória do fármaco (MATHEWS, 1996; PAPICH, 2008).

Os efeitos indesejáveis mais comuns associados ao uso dos AINES são: alterações gastrointestinais, como vômito, diarreia, úlceras, melena e hematoemese; alterações renais subsequentes à hipoperfusão, podendo gerar isquemia e insuficiência renal (MATHEWS, 1996; KERR, 2007).

Vários AINES podem ser utilizados para o alívio da dor pós-cirúrgica, no entanto o mais indicado é o emprego dos COX-2 seletivos ou de ação preferencial sobre a COX-2. O meloxicam é um inibidor preferencial da COX-2, que tem sido muito empregado no controle da inflamação e da dor pós-cirúrgica de cães, cujo período de ação é de aproximadamente 24 horas (KERR, 2007). Em cães, é recomendada a dose de ataque de 0,2mg/kg, seguindo-se com 0,1mg/kg, nos dias posteriores, sendo indicado o tratamento de no máximo 15 dias, com segurança para animais hípidos (GRUET et al., 2011).

2.4.3 Terapias adjuvantes: Toxina botulínica

A toxina botulínica (TXB) é uma potente neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, um bacilo gram-positivo, anaeróbio estrito, encontrado em qualquer parte do mundo, que se desenvolve no solo e também em água doce ou salgada. Seus esporos resistem a temperaturas de 100°C por até duas horas (BACHUR et al., 2009).

Há relatos de que a toxina botulínica seja a substância mais letal conhecida atualmente, possuindo dose letal média (DL₅₀ – dose de toxina capaz de levar a morte 50% da população a ela exposta) de 1 nanograma de toxina por quilograma de peso corporal (10⁻⁹ g/Kg). Se ingerida, pode levar à ocorrência de botulismo alimentar (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

A TXB apresenta oito sorotipos imunologicamente diferentes, onde sete sorotipos: A, B, C1, D, E, F e G são neurotoxinas (A TXB C2 também é produzida pelo *C. botulinum*, porém não é uma neurotoxina). Entre os sorotipos, há diferença na sua composição e peso molecular, e isto é advindo da espécie do *Clostridium botulinum* que o produz, variando também segundo os métodos de purificação e análise, sendo que comercialmente as toxinas do tipo A e B são obtidas laboratorialmente de agentes biológicos (PAVONE; LUVISETTO, 2010).

A toxina tipo A foi a primeira a ser isolada e purificada, sendo a mais utilizada para fins terapêuticos, sendo que os demais sorotipos ainda não são muito utilizados, pois estão em fase de estudos (BACHUR et al., 2009; COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

A TXB é uma proteína composta por duas cadeias proteicas ligadas entre si por ponte de dissulfeto, sendo que uma cadeia é leve e a outra cadeia é pesada. A cadeia pesada é responsável pela internalização da TXB nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. Já a cadeia leve é responsável pelo efeito tóxico da toxina (AOKI, 2003).

Este complexo proteico tem a capacidade de inibir a liberação da acetilcolina nas terminações colinérgicas pré-sinápticas causando a paralisia muscular (PAVONE; LUVISETTO, 2010; SIM, 2011).

Estudos bioquímicos mostram que estas toxinas são proteases, e estas enzimas são altamente específicas às proteínas SNARE (*Soluble NSF Attachment protein Receptor*) pré-sinápticas. Essas proteínas estão envolvidas no processo de exocitose da acetilcolina (Ach), pelas vesículas sinápticas das terminações nervosas (AOKI, 2003; PAVONE; LUVISETTO, 2010).

A toxina liga-se aos receptores de membrana da terminação nervosa colinérgica pré-sináptica, de maneira irreversível e específica através da sua cadeia pesada. Após essa ligação ocorre a endocitose da neurotoxina, seguindo-se a separação de suas cadeias leves e pesadas, por ação de proteases. Após a clivagem, que consiste no processo de ativação da toxina, a cadeia leve é translocada através da membrana da vesícula endocítica para dentro do citosol, onde irá encontrar o complexo proteico SNARE, causando a sua destruição. Após a destruição das proteínas SNARE, que se dá através da clivagem das ligações peptídicas, a liberação da Ach fica inibida, diminuindo a quantidade desse

neurotransmissor, causando um comprometimento da contração muscular, que é caracterizado pela paralisia muscular flácida (AOKI, 2003; SIM, 2011).

Em vista deste efeito, a TXB passou a ser empregada no tratamento das afecções que cursam com o aumento do tônus muscular, como em casos de espasticidades, distonias, fissura anal, afecções urológicas e estéticas (WISSEL et al., 2000; BRISINDA et al., 2004; KEAM et al., 2011).

Todavia, durante o desenvolvimento destes estudos foram relatados pronunciados efeitos analgésicos, independente da observação do relaxamento muscular, sugerindo que tais efeitos possuísem mecanismos de ação independentes (AOKI, 2005).

Em função desses relatos, houve uma alteração no foco de interesse do uso da TXB, incluindo o uso dessa substância como adjuvante do tratamento da dor de diversas etiologias (JABBARI; MACHADO, 2011).

O exato mecanismo de ação da TXB no controle da dor ainda não está totalmente elucidado, porém já está comprovado que além da atuação em terminações colinérgicas, a TXB também é capaz de inibir a exocitose de outros neurotransmissores, como é o caso da norepinefrina, de forma idêntica ao que ocorre com a Ach, ou seja, através da clivagem do complexo SNARE (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009). Adicionalmente, estudos *in vitro* e *in vivo* têm relatado que a TXB é capaz de bloquear os canais de Ca^{2+} , reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e o aspartato (SANCHEZ-PRIETO et al., 1987; ASHTON; DOLLY, 1988). Além destes neurotransmissores clássicos, a TXB também inibe a liberação de neuropeptídios, como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC), os quais desempenham importante atuação na modulação da dor (WELCH et al., 2000; DURHAM et al., 2004).

Em ratos submetidos à dor inflamatória induzida pela formalina nas patas, a administração preemptiva subcutânea (SC) de TXB-A no local da lesão reduziu significativamente a resposta inflamatória e álgica, além de inibir a liberação de glutamato pelo axônio periférico do nociceptor. Atividade reduzida nos neurônios do corno dorsal da medula espinhal foi também constatada (CUI et al., 2004).

Dessa forma, é possível identificar uma ação inibitória direta da TXB sobre o nociceptor, promovida pela inibição da liberação dos neuropeptídios (glutamato, PRGC e substância P) responsáveis pela neurotransmissão e/ou

sensibilização periférica e central das vias nociceptivas. Assim, além de potente inibidor da liberação de Ach, a TXB também apresenta uma ação inibitória em outros neurotransmissores e neuropeptídeos, justificando sua ação antiinflamatória e analgésica (AOKI, 2005; CUI et al., 2004).

Resultados divergentes têm sido relatados com relação ao período de latência e hábil da TXB. CUI et al. (2004) demonstraram efeito antinociceptivo e anti-inflamatório dose-dependentes em ratos submetidos à inflamação aguda induzida por formalina, após 24 horas da administração SC de TXB no local da lesão, com duração de até 12 dias, sem detecção de efeitos adversos. Enquanto outros estudos conduzidos em animais submetidos a modelos de dor e inflamação induzida relatam efeito analgésico e anti-inflamatório somente a partir do quinto dia após a administração da TXB, com duração do efeito superior a três semanas (BACH-ROJECKY; LACKOVIĆ, 2005; FILIPOVIĆ; BACH-ROJECKY; LACKOVIĆ, 2010).

De maneira semelhante, existem controvérsias em relação às doses empregadas de TXB para inibição da dor e da inflamação. CUI et al. (2004) relataram efeito analgésico e anti-inflamatório dose-dependente, com a administração SC preemptiva da TXB em ratos, utilizando doses que variaram de 3,5 a 30U/kg. Todavia, Bach- Rojecky e Lacković (2005) não observaram efeito dose-dependente em relação à resposta de hiperalgesia, em ratos expostos à inflamação induzida.

Doses elevadas de TXB podem estar associadas a efeitos adversos que incluem fraqueza muscular, neurites e dermatites no ponto da injeção ou nos tecidos adjacentes. Paralelamente efeitos adversos sistêmicos como dor no corpo, febre, cefaleia, hipertensão arterial, diarreia e dor abdominal também podem ocorrer, mas esses sintomas são raros. Essas complicações podem ser evitadas com o uso criterioso da TXB. Em humanos, não é recomendado a aplicação de mais que 100U em cada sessão (AOKI, 2003; COLHADO; BOEING; ORTEGA., 2009).

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. F.; CASSU, R. N. Analgésicos. In: Andrade, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 97-113.
- AOKI, K. R. Pharmacology and immunology of botulinum toxin type A. **Clinics in Dermatology**, v. 21, p. 476-480, 2003.
- AOKI, K. R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. **Neurotoxicology**, v. 26, p. 785-793, 2005.
- ASHTON, A. C.; DOLLY, J. O. Characterization of the inhibitory action of botulinum neurotoxin type A on the release of several transmitters from rat cerebrocortical synaptosomes. **Journal of Neurochemistry**, v. 50, p. 1808–1816, 1988.
- BACH-ROJECKY, L.; LACKOVIĆ, Z. Antinociceptive effect of botulinum toxin type a in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain. **Croatian Medical Journal**, v. 46, p. 201-208, 2005.
- BACHUR, T. P. R. et al. Toxina Botulínica: de veneno a tratamento. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**, v. 3, p. 9-19, 2009.
- BONICA, J. J. Evaluation and current status of pain programs. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 5, p. 368-374, 1990.
- BRISINDA, G. et al. Botulinum neurotoxin to treat chronic anal fissure: results of a randomized 'Botox vs. Dysport' controlled trial. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, p. 695–701, 2004.
- BURGESS, P. R.; WHITEHORN, D. Changes in polarization of central branches of myelinated mechanoreceptor and nociceptor fibers during noxious and innocuous stimulation of the skin. **Journal of Neurophysiology**, v. 36, p. 226-237, 1973.
- BURKE, S.; SHORTEN, G. D. When pain after surgery doesn't go away. **Biochemical Society Transactions**, v. 37, p. 318-322, 2009.
- COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Toxina botulínica no tratamento da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, n. 8, p. 366-381, 2009.
- CONZEMIUS, M. G. et al. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 210, p. 1619-1622, 1997.
- CUI, M. et al. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. **Pain**, v. 107, p. 125-133, 2004.
- DALECK, C. R. et al. Aspectos clínicos e cirúrgico do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, v. 28, p. 95-100, 1998.

DE NARDI, A. B. et al. Prevalence of neoplasias and kind of treatments in dogs seen in Veterinary Hospital at University Federal of Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, p. 15-26, 2002.

DOBROMYLSKYJ, P. et al. Pain assessment. In: Flecknell, P.; Waterman-Pearson, A. (Ed). **Pain management in animals**. 1.ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2000. p. 53-75.

DUBNER, R.; BENNETT, G. J. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. **Annual Review of Neuroscience**, v. 6, p. 381-418, 1983.

DURHAM, P. L. et al. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. **Headache**, v. 44, p. 35-42, 2004.

EIBACH, S. et al. Preoperative treatment with Botulinum Toxin A before total hip arthroplasty in a patient with tetraspasticity: Case report and review of literature. **NeuroRehabilitation**, v. 28, p. 81-83, 2011.

FILGUEIRA, K. D. et al. Características histopatológicas de neoplasias mamárias em cadelas. **Ciência Animal**, v. 15, n. 2, p. 119-121, 2005.

FILIPOVIĆ, B.; BACH-ROJECKY, L.; LACKOVIĆ, Z. Lasting reduction of postsurgical hyperalgesia after single injection of botulinum toxin type A in rat. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 24, p. 43-45, 2010.

FINIELS, P. J.; BATIFOL, D. Usefulness of botulinum toxin injections in the treatment of postoperative pain after cervical spine surgery: Preliminary results. **Neurochirurgie**, v. 56, p. 374-381, 2010.

FONSECA, C. S.; DALECK, C. R. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovário-histerectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v. 30, p. 731-735, 2000.

GAKIYA, H. H. et al. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26, p. 346-351, 2011.

GILRON, I. et al. A randomized, double-blind, controlled trial of perioperative administration of gabapentin, meloxicam and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 108, p. 623-630, 2009.

GOBELLO, C. et al. Canine pseudopregnancy: a review. In: **Recent advances in small animal reproduction**, 2001. Disponível em http://www.ivis.org/advances/Concannon/gobello/chapter_frm.asp?LA=1. Acesso em: 20 jul. 2013.

GRUET, P. et al. Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with

orthopedic surgery in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, p. 184-193, 2011.

GUEDES, A. G., RUDÉ, E. P., RIDER, M. A. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 28-35, 2006.

HANSEN, B. D. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. **Ilar Journal**, v. 44, p. 197-205, 2003.

HEDLUND, C. S. Cirurgia do sistema reprodutivo e genital. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia dos pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2002. cap. 23, p. 596-601.

HELLYER, P. W; ROBERTSON, S. A; FAILS, A. D. Pain and its management. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones veterinary anesthesia and analgesia**. 4.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p. 31-60.

JABBARI, B.; MACHADO, D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins: an evidence-based review. **Pain medicine**, v. 12, p. 1594-1606, 2011.

JOLY, V. et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose ketamine. **Anesthesiology**, v. 103, p. 147-155, 2005.

KEAM, S. J. et al. Botulinum toxin A (Dysport®): in dystonias and focal spasticity. **Drugs**, v. 71, p. 1043-1058, 2011.

KERR, C. Pain management I: systemic analgesic. In SEYMOUR, C.; DUKE-NOVAKOVISKI, T. **BSAVA: manual of canine and feline: anaesthesia and analgesia**. 2 ed. Londres: BSAVA, 2007. cap. 9, p. 89-103.

KONA-BOUN, J. J.; CUVELLIEZ, S.; TRONCY, E. Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 229, p.1103-1112, 2006.

KOTANI, N. et al. Preoperative intradermal acupuncture reduces postoperative pain, nausea and vomiting, analgesic requirement, and sympathoadrenal responses. **Anesthesiology**, v. 95, p. 349-356, 2001.

LAMONT, L. A. Multimodal pain management in veterinary medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies. **Veterinary Clinics of Small Animals**, v. 38, n. 6, p. 1173-83, 2008.

LAUWICK, S. et al. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy: the effect of lidocaine infusion. **British Journal of Anaesthesia**, v. 103, p. 213-219, 2009.

LAYEEQUE, R. et al. Botulinum toxin infiltration for pain control after mastectomy and expander reconstruction. **Annals of Surgery**, v. 240, p. 608-613, 2004.

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

LEMONICA, L.; PEREIRA, S. M. Dor: bases anátomo-fisiológicas e do tratamento. In: BRAZ, J. R. C.; CASTIGLIA, Y. M. M. **Temas de anestesiologia**. São Paulo: Unesp, 1992. p. 163-170.

LIVINGSTON, A. Pain and analgesia in domestic animals. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 199, p. 159-189, 2010.

LIVINGSTONE, A.; CHAMBERS, P. Animal pain: an introduction. In: LECKNELL, I. P.; WATERMAN-PERSON, A. **Pain management in animals**. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2000. p. 9-15.

LYNN, B. The detection of injury and tissue damage. In: WALL, P. D.; MALZACK, R. **Textbook of pain**. Nova York: Churchill Livingstone, 1984. p. 19-31.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in bitches submitted to ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 220-228, 2003.

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. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, p. 729-755, 2000.

MOAK, P. et al. Evaluation of intra-articular and subcutaneous administration of meloxicam for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 24, p. 32-38, 2011.

NAKAGAWA K. et al. Influence of preemptive analgesia with meloxicam before resection of the unilateral mammary gland on postoperative cardiovascular parameters in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 69, p. 939-944, 2007.

NOLAN, A. M. Pharmacology of analgesic drugs. In: FLECKNELL, P. A.; WATERMAN-PEARSON, A. **Pain management in animals**. Londres: Saunders, 2000. p. 21-36.

NUNES, J. K. P. et al. Hormônio terapia em tumores mamários de cadelas: revisão de literatura. **UNIMAR Ciências**, v. 19, p. 31-39, 2010.

OLIVEIRA et al. Epidemiological aspects of canine mammary tumor. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, p. 105-110, 2003.

OLIVEIRA FILHO, J. C. et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, p. 177-185, 2010.

PAPICH, M. G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, p. 1243-1261, 2008.

PATTI, R. et al. Improvement of wound healing after hemorrhoidectomy: a double-blind, randomized study of botulinum toxin injection. **Diseases of the Colon and the Rectum**, v. 48, p. 2173–2179, 2005.

PAVONE, F.; LUVISETTO, S. Botulinum neurotoxin for pain management: insights from animal models. **Toxins**, v. 2, p. 2890-2913, 2010.

POPILSKIS, S.; KOHN, D.; LAURENT, L. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for postthoracotomy pain in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 20, p. 21-25, 1993.

PRICE, J.; NOLAN, A. The physiology and pathophysiology of pain. In: SEYMOUR, C.; DUKE-NOVAKOVISKI, T. **Canine and feline anesthesia and analgesia**. 2.ed. Londres: BSAVA, 2007. p. 70-88.

REXED, B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 96, p. 415-495, 1952.

RUSSELL, A. L.; McCARTY. DL-phenylalanine markedly potentiates opiate analgesia: an example of nutrient/pharmaceutical up-regulation of the endogenous analgesia system. **Medical Hypotheses**, v. 55, p. 283-288, 2000.

SANCHEZ-PRIETO, J. et al. Botulinum toxin A blocks glutamate exocytosis from guinea-pig cerebral cortical synaptosomes. **European Journal of Biochemistry**, v. 165, p. 675–681, 1987.

SARRAU, S. et al. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behavior in bitches undergoing mastectomy. **Journal of Small Animal Practice**, v. 48, p. 670-676, 2007.

SEN, H. et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 109, p. 1645-1650, 2009.

SILVA, A. B. R. **Analgesia pós-operatória com utilização de morfina através de cateter epidural em cadelas submetidas à mastectomia**. 2011. 130 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Animal) - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Brasília – DF.

SILVA, A. E. et al. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v. 34, p. 625-633, 2004.

SILVA, J. R. S. **Mastectomia em cadelas: variações da técnica segundo a drenagem linfática da cadeia mamária: revisão de literatura**. 2006. 45 f.

Monografia (Pós- Graduação em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais) -
Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro.

SIM, W. S. Application of botulinum toxin in pain management. **Korean Journal of Pain**, v. 24, p. 1-6, 2011.

SLEECKX, N. et al. Canine mammary tumours, an overview. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 46, p. 1112-1131, 2011.

SMITH, L. J. et al. Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, p. 53-63, 2004.

TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A. **Pain management for the small animal practitioner**. 2.ed. Wyoming: Teton New Media, 2004. p. 1-13.

VADIVELU, N. et al. Recent advances in postoperative pain management. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 83, p. 11-25, 2010.

VAN HEES, J.; GYBELS, J. M. Pain related to single afferent C fibers from human skin. **Brain Research**, v. 24, p. 397-400, 1972.

VETTORATO, E. et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 183, p. 310-315, 2010.

WELCH, M. J. et al. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. **Toxicon**, v. 38, p. 245-258, 2000.

WISSEL, J. et al. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 20, p. 44-49, 2000.

ZUCCARI, D. A. P. C. et al. Fine needle aspiration cytologic and histologic correlation in canine mammary tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, p. 38-41, 2001.

Toxina Botulínica tipo A como adjuvante no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia

Botulinum toxin type A as an adjunct in the control of postoperative pain in dogs undergoing mastectomy

Sergio Vilhegas¹, Renata Navarro Cassu^{*1}, Thalita Leone Alves Rocha², Rafael Cabral Barbero^{II}, Giulianne Carla Crociolli¹, Dênis Robinson Gomes^{II}

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar a administração da toxina botulínica como adjuvante do controle da dor pós-operatória de cães. Em delineamento cego, dezesseis cadelas, encaminhadas para mastectomia radical foram distribuídas aleatoriamente em dois tratamentos: TXB (n=8) administração de 7U kg⁻¹ de toxina botulínica, diluída em 10 mL de solução salina, sendo administrado 1mL em cada mama, por via subcutânea (SC); Controle (n=8) administração de 10 mL de solução salina (1mL em cada mama, SC). Vinte e quatro horas após, os animais foram encaminhados para cirurgia, sendo tranquilizados com acepromazina (0,03mg kg⁻¹) associada à morfina (0,3mg kg⁻¹), por via intramuscular (IM). Transcorridos vinte minutos, iniciou-se a infusão contínua intravenosa (IV) de morfina (0,1mg kg⁻¹ h⁻¹) que foi mantida durante toda a cirurgia. A indução anestésica foi realizada com propofol (4-5mg kg⁻¹, IV), seguindo-se a manutenção da anestesia com isoflurano.

¹ Mestrado em Ciência Animal, Unoeste, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Campus II, Bairro Limoeiro, 19067-175, Presidente Prudente SP. E-mail: renavarro@uol.com.br. Autor para correspondência.

² Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias, Unoeste, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Campus II, Bairro Limoeiro, 19067-175, Presidente Prudente SP.

Parâmetros avaliados: frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica, oxicapnografia e concentração final expirada de isoflurano. No pós-operatório o grau de analgesia foi mensurado durante 72 horas após a extubação traqueal, utilizando-se a Escala Analógica Visual (EAV) e Escala de Glasgow Modificada (EGM). Analgesia de resgate foi feita com morfina ($0,5\text{mg kg}^{-1}$ IM) em casos do escore de dor ser superior a 50% da EAV e/ou 33% da EGM. Os escores de dor foram inferiores no tratamento TXB de 8 a 60 horas na EAV e de 12 a 60 horas na EGM. A necessidade de suplementação analgésica foi inferior no grupo TXB (2 de 8 animais) em relação ao grupo Controle (7 de 8 animais). Estabilidade cardiorrespiratória foi observada em ambos os tratamentos. A administração preemptiva de toxina botulínica representa uma alternativa viável para o controle da dor pós-mastectomia em cadelas.

Palavras-chave: analgesia, toxina botulínica, morfina, canina.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the analgesic effects of botulinum toxin as an adjunct in the control of postoperative pain in dogs. In a blinded study, sixteen dogs undergoing mastectomy were randomly assigned to two groups of 08 animals each and received 7U kg^{-1} of botulinum toxin diluted in 10mL of saline and administered 1mL in each breast, subcutaneously (TXB) or 1mL of saline administered in each breast (Control), subcutaneously. After twenty four hours, pre-anesthetic medication was intramuscular (IM) acepromazine (0.03mg kg^{-1}) in combination with morphine (0.3mg kg^{-1}). Anesthesia was induced with intravenously (IV) propofol (4 to 5mg kg^{-1}) and maintained with isoflurane. The analgesic intra-operative support was provided by IV continuous rate morphine ($0.1\text{mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$). Heart rate, respiratory rate, systolic arterial blood pressure, oxicapnography and end-tidal

concentration of isoflurane were evaluated during the surgery. Postoperative analgesia was assessed during the first 72 hours after the tracheal extubation using a Visual Analog Scale (VAS) and Glasgow Modified Scale (GMS). Rescue analgesia with morphine (0.5mg kg^{-1} IM) was performed if the evaluation score exceeded 50% of VAS and/or 30% of GMS during the postoperative period. The pain scores were lower in TXB group than in Control group from 8 to 60 hours and from 12 to 60 hours post-extubation, according to VAS and GMS scales, respectively. Postoperative rescue analgesia was lower in the TXB group (2 of 8 dogs), when compared with Control group (7 of 8 dogs). Cardiopulmonary established was detected in both treatment groups. Preemptive botulinum toxin administration is a satisfactory alternative to post-operative management in dogs undergoing mastectomy.

Key-words: analgesia, botulinum toxin, morphine, canine.

INTRODUÇÃO

Na espécie canina, os tumores mamários são considerados a segunda maior ocorrência clínica entre as neoplasias, representando 50% dos tumores das cadelas (SILVA et al., 2004). O tratamento recomendado é a excisão cirúrgica das cadeias mamárias e dos linfonodos associados (DALECK, 1998; SLEECKX, 2011). Na maioria dos casos, há necessidade de cirurgia ampla, com extensa lesão tecidual (HEDLUND, 2002), culminando com dor moderada a grave no período pós-operatório (MATHEWS, 2000).

A dor pós-operatória é resultante da intensa ativação nociceptiva desencadeada pela injúria tecidual, além da lesão das fibras nervosas, de modo a favorecer a sensibilização central e periférica, predispondo à ocorrência de hiperalgesia e alodinia (VADIVELU et al., 2010). O componente nociceptivo da dor, normalmente é tratado de forma satisfatória com o emprego de opioides e antiinflamatórios não esteroidas (MATHEWS, 2000; CLIVATTI et al.,

2009). Todavia, tais medicamentos nem sempre são suficientes para o controle do componente neuropático da dor pós-cirúrgica, de modo que outros fármacos têm sido propostos como adjuvantes da terapia antálgica, visando incrementar o efeito analgésico, bem como possibilitar a redução do requerimento de opioides no período pós-operatório (LEMKE, 2004; VADIVELU et al., 2010).

Neste contexto, estudos desenvolvidos no homem e em animais têm proposto a utilização da toxina botulínica (TXB) para o controle da dor aguda (CUI et al., 2004; SINGH et al. 2010; FILIPOVIĆ et al., 2010; EIBACH et al., 2011). Estudos *in vivo* e *in vitro* têm demonstrado que a TXB é capaz de atenuar os estímulos nociceptivos ascendentes, de modo a inibir diretamente a sensibilização periférica e indiretamente a sensibilização central, em função da redução da liberação de neurotransmissores nos sítios periféricos (SANCHEZ-PRIETP et al., 1987; ASHTON & DOLLY, 1988; DURHAM et al., 2004).

Resultados promissores foram relatados com o uso adjuvante da TXB para o alívio da dor pós-operatória em pacientes humanos encaminhados para diferentes tipos de traumas cirúrgicos (LAYEEQUE et al., 2004; PATTI et al., 2005; FINIELS; BATIFOL, 2010; EIBACH et al., 2011). No entanto, há pouca informação na literatura vigente em relação ao emprego deste fármaco para o alívio da dor na espécie canina.

Dessa forma, o atual estudo tem como objetivo avaliar o efeito da toxina botulínica como adjuvante do controle da dor pós-operatória de cadelas encaminhadas para mastectomia radical. A hipótese deste estudo é que o uso adjuvante da toxina botulínica possa incrementar o efeito analgésico pós-operatório, além de reduzir o consumo de morfina nas primeiras 72 horas pós-mastectomia.

Materiais e Métodos

Após a aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) e consentimento dos proprietários dos cães mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram avaliadas 16 cadelas, de raças variadas, adultas, com peso médio de $14,5 \pm 6$ kg, provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário da Instituição de Origem, encaminhadas para mastectomia radical.

Os animais foram selecionados mediante exames físicos e laboratoriais (hemograma, dosagem sérica de uréia, creatinina, enzimas alanino aminotransferase, aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina), RX de tórax, eletrocardiograma e citologia aspirativa da massa tumoral. Foram excluídos animais com metástases pulmonares, doença cardiovascular avançada, alterações das funções hepáticas e renais.

Vinte e quatro horas antes da cirurgia, os animais foram distribuídos aleatória e equitativamente em dois tratamentos, de modo que oito cadelas foram tratadas com 7U/kg de TXB^a, diluída em 10mL de solução salina, sendo administrado por punção única, 1mL em cada mama, por via SC (TXB), e as outras oito cadelas foram tratadas com 1mL de solução salina, administrada por via SC, em cada mama (Controle). Para realização da injeção SC em cada uma das mamas, os animais foram tranquilizados com maleato de acepromazina 0,2%^b (0,03mg/kg) associada ao fentanil^c (3mcg/kg), por via intramuscular (IM), visando minimizar qualquer desconforto durante a administração da TXB ou solução salina.

Após o período de jejum sólido e hídrico de 12 e 3 horas respectivamente, todos os animais foram tranquilizados com maleato de acepromazina 0,2% (0,03mg kg⁻¹) em associação à morfina^d (0,3g kg⁻¹, IM), ambos IM na mesma seringa. Vinte minutos após, foi realizada a cateterização^e da veia cefálica, dando-se início à infusão contínua intravenosa de morfina (0,1mg kg⁻¹ h⁻¹) que foi diluída na solução de Ringer Lactato^f (5-10mL kg⁻¹ h⁻¹),

sendo mantida durante todo o procedimento cirúrgico, mediante bomba de infusão peristáltica^g. Quinze minutos após o início da infusão de morfina, a indução anestésica com foi feita com propofol^h (4-5mg kg⁻¹ IV). Ato contínuo, realizou-se a intubação endotraqueal, seguindo-se a anestesia inalatória com isofluoranoⁱ, utilizando-se circuito circular valvular semi-fechado do aparelho de anestesia^j, pelo qual foi fornecido oxigênio a 100%, com fluxo de oxigênio de 1L min⁻¹. Os animais foram mantidos em ventilação espontânea, sendo instituída a ventilação artificial somente em casos de hipercapnia (ETCO₂>45mmHg). A concentração de isofluorano foi ajustada com analisador de gases, em monitor multiparamétrico^k, visando à manutenção dos animais no segundo plano do III estágio anestésico de Guedel (HASKINS, 2007). O antiinflamatório não esteroide, meloxicam^l (0,2mg kg⁻¹, IV) e o antibiótico (enrofloxacin^m, 5mg kg⁻¹, IV) foram administrados cinco minutos antes da incisão cirúrgica.

No período intra-operatório, suplementação analgésica foi feita com fentanil (*bolus* IV, 2μg kg⁻¹), se houvesse elevação de 20% ou mais na frequência cardíaca e/ou pressão arterial sistólica, em relação aos valores basais. Em casos de bradicardia (FC<60 bat min⁻¹) ou hipotensão (PAS<90 mmHg) foram administrados atropinaⁿ (0,02-0,04mg kg⁻¹, IV) ou dobutamina^o (5μg kg⁻¹ min⁻¹, IV), respectivamente.

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

Durante todo o procedimento cirúrgico os animais foram monitorados em relação aos parâmetros cardiorrespiratórios, sendo avaliados: frequência cardíaca (FC), saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂) e concentração final expirada de dióxido de carbono (ETCO₂), concentração final expirada de isofluorano (ETiso), mediante monitor multiparamétrico; pressão arterial sistólica não invasiva (PAS), por meio de Doppler

vascular^P, com adaptação do manguito no membro anterior direito, respeitando-se uma relação de 0,4 entre a largura do manguito e a circunferência do membro; frequência respiratória (*f*), por meio da inspeção dos movimentos torácicos em um minuto.

Foram registrados também o tempo de cirurgia e o tempo de extubação, além da ocorrência de efeitos adversos.

A dor pós-operatória foi avaliada utilizando-se a Escala Analógica Visual (EAV) e a Escala de Glasgow Modificada (EGM) antes do tratamento com TXB ou salina (basal), 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 horas após extubação traqueal.

Para a avaliação mediante EAV utilizou-se uma linha de 10 cm, onde o extremo esquerdo representou 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 minuto pelo pesquisador. Posteriormente, o pesquisador estimulou o animal a se locomover, sendo 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 apresentou objeção à pressão da área afetada, com comportamento calmo e sem movimento durante a manipulação recebeu score 0, enquanto que, a ocorrência de vocalização intensa, com tentativa de morder o pesquisador e esquivar-se no ato da pressão, foi avaliado como score 10. Para a avaliação mediante EGM, foram avaliados os critérios de acordo com a tabela 1. Todos os animais, cuja EGM foi igual ou superior a 30% e/ou a EAV foi igual ou superior a 50% (VETTORATO et al., 2010), receberam analgesia complementar com morfina na dose de $0,5\text{mg kg}^{-1}$ (IM). O número total bem como o intervalo entre as administrações adicionais de morfina foi registrado.

O grau de sedação foi avaliado nos mesmos momentos descritos para a avaliação do efeito analgésico, utilizando-se score de 0 a 5, onde 0, animal acordado se mantém em pé e

caminha; 1, mantém-se em pé, mas incoordenado; 2, tenta, mas não consegue se manter em pé; 3, mantém a cabeça levantada; 4, somente abre os olhos; 5, sem resposta (PIBAROT et al., 1997).

Os graus de analgesia e sedação foram avaliados pelo mesmo observador, que não tinha conhecimento do tratamento administrado.

No período pós-operatório foi mantida a antibioticoterapia com enrofloxacina (5mg kg^{-1} a cada 12 horas, SC), além da realização de curativo local, com limpeza da ferida cirúrgica, duas vezes ao dia, com solução fisiológica durante dez dias.

O tratamento com meloxicam ($0,1\text{mg kg}^{-1}$, SC, a cada 24 horas) manteve-se durante 03 dias após a cirurgia. O tratamento com morfina, nas primeiras 72 horas após a extubação traqueal, foi administrado de acordo com a avaliação feita pela EAV e EGM. Após esse período, foi prescrito tramadol (2mg kg^{-1} a cada 8 horas) e meloxicam ($0,1\text{mg kg}^{-1}$ a cada 24 horas) ambos para uso oral, na residência do proprietário do animal, durante 7 dias.

Na estatística foi empregada Análise de Variância (ANOVA), seguindo-se o teste de Tukey para comparar diferenças entre as médias dos diferentes grupos, para variáveis paramétricas (FC, f, PAS, ETCO_2 , SpO_2 , ETiso). Os escores obtidos da avaliação do grau de analgesia foram avaliados pelo teste de Kruskal-Wallis para comparação das diferenças entre os grupos ao longo do tempo, enquanto o teste de Friedman foi empregado para comparar as diferenças ao longo do tempo dentro de cada grupo. Quando diferenças significativas foram detectadas, foi empregado o pós-teste de Dunn. As análises foram realizadas em microcomputador padrão PC empregando-se programa Graphpad InStat5, com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Não houve diferença entre os tratamentos em relação ao peso corpóreo ($15,9\pm 12$ kg e $13,3\pm 8$ kg nos grupos Controle e TXB, respectivamente), idade ($9,5\pm 1,9$ anos e $8,8\pm 2,6$ anos, nos grupos Controle e TXB, respectivamente), tempo cirúrgico (110 ± 9 minutos e 120 ± 10 minutos nos grupos Controle e TXB, respectivamente) e tempo de extubação endotraqueal ($4,5\pm 3$ minutos e 5 ± 2 minutos nos grupos Controle e TXB, respectivamente).

A FC, a $ETCO_2$, a SpO_2 e a $ETiso$ não diferiram entre os tratamentos e nem ao longo do tempo. Valores superiores de f e PAS foram observadas no momento basal e após a MPA em relação aos valores registrados após a indução anestésica em ambos os tratamentos (Tabela 2).

No período intra-operatório, em duas cadelas de cada grupo foi necessária suplementação analgésica, sendo administrado um *bolus* de fentanil para cada animal.

No período pós-operatório, os escores de dor foram inferiores no tratamento TXB de 12 a 60 horas na EGM e de 8 a 60 horas na EAV (Figura 1a e 1b). Suplementação analgésica foi necessária em 25% (duas de oito cadelas, totalizando dois resgates) e 87,5% (sete de oito cadelas, totalizando 17 resgates) dos animais dos tratamentos TXB e Controle, respectivamente (Figura 2).

O grau de sedação não diferiu entre os grupos ao longo das 72 horas de avaliação ($1,05\pm 0,9$ e $1\pm 0,5$ nos grupos Controle e TXB, respectivamente), com pico máximo ($3,5\pm 1,8$ e $3,16\pm 1,5$ nos grupos Controle e TXB, respectivamente) observado 1 hora após a extubação traqueal em ambos os tratamentos.

DISCUSSÃO

A hipótese do presente estudo foi confirmada, de modo que o emprego adjuvante da TXB permitiu a redução nos escores de dor, bem como no consumo de morfina pós-

operatório, corroborando os achados de LAYEEQUE et al. (2004), em estudo desenvolvido em mulheres encaminhadas para mastectomia radical.

Todavia, resultados divergentes têm sido relatados em relação ao efeito antinociceptivo mediado pela administração da toxina botulínica, bem como maiores esclarecimentos ainda são necessários em relação às doses empregadas, local de administração e período de latência para que o melhor resultado possa ser alcançado.

A dose de $7U\text{ kg}^{-1}$ de TXB empregada no presente estudo foi embasada em pesquisas prévias desenvolvidas em animais de laboratório, que demonstraram ausência de efeitos tóxicos e potencial analgésico satisfatório com doses variando entre $3,5$ a $15U\text{ kg}^{-1}$ de TXB (CUI et al et al., 2004; BACH- ROJECKY & LACKOVIĆ, 2005; FILIPOVIĆ et al., 2010; XIAO et al., 2011). Com relação às vias de administração, em casos de processos algícos associados à espasticidade muscular, a via de administração preferencial é a IM, envolvendo os músculos adjacentes ao sítio da lesão (LAYEEQUE et al., 2004). Nos casos em que a dor não está relacionada à espasticidade da musculatura, a TXB pode ser administrada próxima da lesão tecidual, como pela via SC (CUI et al et al., 2004; FILIPOVIĆ et al., 2010) ou em casos de dor articular, pela via intra-articular (SINGH et al., 2010). Dessa forma, no atual estudo a via SC foi a eleita, devido não haver envolvimento da musculatura na lesão tecidual, bem como pela maior facilidade de administração da TXB ou solução salina.

Os resultados inerentes à analgesia observados no presente estudo sugerem que a dose de $7U\text{ kg}^{-1}$ parece ter sido adequada para o alívio do desconforto pós-cirúrgico, visto que menores escores de dor, bem como menor requerimento de opioide pós-operatório foi necessário nas cadelas tratadas com TXB, corroborando os achados de LAYEEQUE et al. (2004) em estudo desenvolvido com o uso de TXB em mulheres encaminhadas para mastectomia radical. Provavelmente, a ausência de diferença entre grupos nos escores de dor nas primeiras oito e 12 horas pós-extubação, detectadas pela EAV e EGM, respectivamente,

possa ser atribuída ao maior requerimento de analgesia suplementar no grupo controle, visto que neste período, 10 resgates de morfina foram efetuados nos animais deste grupo, enquanto apenas dois resgates se fizeram necessários no grupo TXB.

Paralelamente, deve-se considerar a possibilidade de falhas na avaliação da dor em animais, em função da impossibilidade da expressão verbal, bem como pela variabilidade da resposta comportamental de cada paciente. Dessa forma, muitos estudos têm sido conduzidos com a proposta de diferentes métodos para a avaliação da dor (escalas analógicas visuais, escalas numéricas, escalas descritivas e compostas), buscando minimizar os possíveis equívocos no seu diagnóstico (MATHEWS, 2000). As escalas empregadas para avaliação da dor no presente estudo já foram descritas previamente por outros autores, em pesquisas envolvendo cães (SHIH et al., 2008; VETTORATO et al., 2010; MOAK et al., 2011), sendo considerados métodos adequados para mensurar a dor aguda pós-operatória nessa espécie.

É importante salientarmos também que apesar da ausência de diferença entre os grupos em relação aos dados demográficos, bem como nos parâmetros fisiológicos e escores de dor pré-operatórios, por se tratar de um estudo clínico, as condições pré-cirúrgicas dos animais não foram idênticas, o que pode ter interferido na intensidade da dor pós-mastectomia. Apesar de todos os animais terem sido submetidos ao mesmo estímulo cirúrgico, os aspectos macroscópicos e microscópicos das massas tumorais apresentaram diferenças. O tamanho dos nódulos variou entre os animais, bem como as características histopatológicas, sendo detectados diferentes tipos de neoplasia, incluindo 50% de carcinoma mamário simples, 37,5% de carcinoma mamário complexo, além de 12,5% de melanoma amelanócito, com graus de inflamação variando entre discreto a moderado, o que também pode interferir no grau de dor pós-cirúrgica. Dessa forma, variabilidade em um estudo clínico é um fator inevitável e impossível de ser completamente controlado.

Paralelamente, a sedação também pode influenciar no diagnóstico da dor, visto que em animais com grau intenso de sedação, o desconforto pode ser mascarado pela falta de resposta do animal, frente aos estímulos realizados pelo pesquisador (PIBAROT et al., 1997). No entanto, no atual estudo o grau de sedação não parece ter influenciado na quantificação da dor, visto que comportamento semelhante foi observado em ambos os grupos, sendo detectado pico máximo de sedação na primeira hora após a extubação, independente do tratamento empregado.

Contudo, a analgesia de maior magnitude, observada no grupo TXB somente a partir da oitava hora pós-extubação, possa estar relacionada ao efeito analgésico tardio da TXB (BACH-ROJECKY & LACKOVIĆ, 2005; FILIPOVIĆ et al., 2010).

Resultados divergentes têm sido relatados em relação ao início de efeito analgésico da TXB após a sua administração. CUI et al. (2004) demonstraram efeito antinociceptivo e anti-inflamatório dose-dependentes em ratos submetidos à inflamação aguda induzida por formalina, após 24 horas da administração SC de TXB no local da lesão, com duração de até 12 dias, sem detecção de efeitos adversos. Enquanto outros estudos conduzidos em animais submetidos a modelos de dor e inflamação induzida relatam efeito analgésico e anti-inflamatório somente a partir do quinto dia após a administração da TXB (BACH-ROJECKY & LACKOVIĆ, 2005; FILIPOVIĆ et al., 2010). Estudos clínicos desenvolvidos no homem, também são divergentes em relação ao tempo necessário para o efeito analgésico adequado. LAYEEQUE et al. (2004) demonstraram redução significativa no consumo de opioides nas primeiras 24 horas pós-operatórias de mulheres tratadas com TXB (100 U) administrada ao término da mastectomia radical. Já DAVIES et al. (2003) não observaram diferença no consumo de morfina nas primeiras 24 horas pós-hemorroidectomia, em pacientes tratados com TXB (20 U) administrada no esfíncter anal, sendo relatada redução nos escores de dor em relação ao grupo controle apenas após o sexto dia pós-operatório.

Apesar do exato mecanismo de ação da TXB no controle da dor ainda não estar totalmente elucidado (AREZZO, 2002), estudos desenvolvidos em animais (ASHTON et al., 1988; CUI et al., 2004) e *in vitro* (WELCH et al., 2000; DURHAM et al., 2004) têm demonstrado que além da inibição dos neurônios colinérgicos, a TXB também é capaz de inibir a liberação de vários neurotransmissores que participam das vias ascendentes nociceptivas, como a norepinefrina, a substância P, o glutamato e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC). Dessa forma, sugere-se que a TXB seja capaz de atenuar os estímulos nociceptivos ascendentes que percorrem pelo corno dorsal da medula espinhal, culminando diretamente com a inibição da sensibilização periférica e indiretamente com a inibição da sensibilização central, em função da redução da liberação de neurotransmissores nos sítios periféricos (SANCHEZ-PRIETP et al., 1987; ASHTON & DOLLY, 1988; DURHAM et al., 2004).

Efeitos adversos foram relatados com o uso de doses elevadas de TXB, incluindo fraqueza e atrofia muscular no sítio da injeção, dor muscular, cefaleia, febre, hipertensão arterial, diarreia e dor abdominal (FINIELS & BATIFOL, 2010). No presente estudo não foram observados efeitos adversos sistêmicos ou no local da administração em ambos os tratamentos, concordando com outros estudos que administraram dose total de até 100U de TXB em cada paciente (LAYEEQUE et al., 2004; SINGH et al., 2010).

Comportamento semelhante foi observado entre os tratamentos em relação ao sistema cardiorrespiratório, sendo detectadas mínimas alterações cardíacas, vasculares e respiratórias durante todo o procedimento cirúrgico, concordando com resultados prévios descritos em cães tratados com infusão contínua de morfina, associada à anestesia geral (GUEDES et al., 2006). O resultado semelhante entre os grupos já era esperado, visto que a administração da TXB em doses clínicas não provoca alterações sistêmicas relevantes (AREZZO, 2002).

CONCLUSÕES

A administração preemptiva de toxina botulínica representa uma alternativa viável e segura para o controle da dor pós-mastectomia em cadelas.

REFERÊNCIAS

AOKI, K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. **Neurotoxicology**, v.26, p.785-793, 2005.

AREZZO, J.C. Possible mechanisms for the effects of botulinum toxin on pain. **Clinical Journal of Pain**, v.18, p.125-132, 2002.

ASHTON, A. C. DOLLY, J. O. Characterization of the inhibitory action of botulinum neurotoxin type A on the release of several transmitters from rat cerebrocortical synaptosomes. **Journal of Neurochemistry**, v. 50, p.1808–1816, 1988.

BACH-ROJECKY, L. & LACKOVIĆ, Z. Antinociceptive effect of botulinum toxin type A in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain. **Croatian Medical Journal**, v.46, p.201–208, 2005.

CUI, M. et al. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. **Pain**, v.107, p.125-133, 2004.

DALECK, C.R. et al. Aspectos clínicos e cirúrgico do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, v.28, p. 95-100, 1998.

DAVIES, J. et al. Botulinum toxin (botox) reduces pain after hemorrhoidectomy: results of a double-blind, randomized study. **Diseases of the Colon and the Rectum**, v.46, p.1097–1102, 2003.

DURHAM, P.L. et al. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. **Headache**, v.44, p.35-42, 2004.

FILIPOVIĆ, B. et al. Lasting reduction of postsurgical hyperalgesia after single injection of botulinum toxin type A in rat. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, v.24,p. 43–45, 2010.

FINIELS, P.J.; BATIFOL, D. Usefulness of botulinum toxin injections in the treatment of postoperative pain after cervical spine surgery: Preliminary results. **Neurochirurgie**, v.56, p.374-381, 2010.

GUEDES A.G. et al. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.33, p. 28-35, 2006.

HASKINS, S.C. Monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, W.J. et al. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, p. 533-560.

LAYEEQUE, R. et al. Botulinum toxin infiltration for pain control after mastectomy and expander reconstruction. **Annals of Surgery**, v.240, p.608-613, 2004.

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

MACEWEN, E.G., WITHROW, J.S. Tumors of the mammary gland. In: **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996, p.356-372.

MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.30, p.729-755, 2000.

MOAK, P. et al. Evaluation of intra-articular and subcutaneous administration of meloxicam for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 24, p.32-38, 2011.

PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; GRISNEAUX, E. et al. Comparison of ketoprofen, oxymorphone, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.211, p. 438-44, 1997.

REID, J. et al. Development of the short-form Glasgow composite measure pain scale (CMPSSF) and derivation of an analgesic intervention score. **Animal Welfare**, v.16, p.97-104, 2007.

SANCHEZ-PRIETO, J. et al. Botulinum toxin A blocks glutamate exocytosis from guinea-pig cerebral cortical synaptosomes. **European Journal of Biochemistry**, v. 165, 675–681, 1987.

SILVA, A.E. et al. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v.34, p. 625-633, 2004.

SINGH, J.A. et al. Intraarticularbotulinum toxin a for refractory painful total knee arthroplasty: A randomized controlled trial. **Journal of Rheumatology**, v.37, p. 2377–2386, 2010.

SHIH, A.C. et al. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, p.69-79, 2008.

SLEECKX, N. et al. Canine mammary tumours, an overview. **Reproduction in Domestic Animals**, v.46, p.1112-1131, 2011.

VADIVELU, N. et al. Recent advances in postoperative pain management. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v.83, p.11-25, 2010.

VETTORATO, E. et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **Veterinary Journal**, v. 183, p. 310-315, 2010.

WELCH, M.J. et al. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. **Toxicon**, v.38, p.245-258, 2000.

XIAO, L. et al. Botulinum toxin decreases hyperalgesia and inhibits p2x(3) receptorover-expression in sensory neurons induced by ventral root transection in rats. **Pain Medicine**, v.12, p.1385-1394, 2011.

FONTES DE AQUISIÇÃO

a- Dysport 500 U, Ipsen, Paris, França.

b - Acepran 0,2%, Univet, São Paulo, SP, Brasil.

c– Fentanest, Cristália, Itapira, SP, Brasil.

d- Dimorf, Cristália, Itapira, SP, Brasil

e- Insyte, Becton Dickinson, Juiz de Fora, MG, Brasil.

f-Solução de Ringer lactato, HalexIstar, Goiânia, GO, Brasil.

g - Bomba linear, ST1000, Samtronic, SP, Brasil.

h - Propovan, Cristália, Itapira, SP, Brasil.

i - Isoflurano, Cristália, Itapira, SP, Brasil.

j - Samurai III, Takaoka, São Paulo, SP, Brasil.

k - Drager medical/ VAMOS – Dragerand Siemens Company, Alemanha.

l – Movatec, BoehringerIngelheim do Brasil Química e FarmacêuticaLtda, Itapecerica da Serra – SP, Brasil.

m – Baytril, Bayer, São Paulo-SP, Brasil.

n - Atropina, Cristália, Itapira, SP, Brasil.

o - Dobutamil, Novafarma, São Paulo, SP, Brasil.

p - Doppler 841-A, Parks Medical Eletronics, EUA.

COMITÊ DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Instituição de Origem, sob o protocolo n.956, realizado de acordo com os princípios éticos na experimentação animal.

Tabela 1. Escala de Glasgow Modificada para avaliação do escore de dor em cães

	Critérios	Escore
Postura	Rígido: o animal se encontra em decúbito lateral, com as pernas estendidas ou parcialmente estendidas em posição fixa	1,20
	Corcunda: o animal se encontra em posição quadrupedal, com o dorso convexo/ recurvado, abdomen retraído; ou com o dorso côncavo e as articulações escapulo-umerais (membros torácicos) em plano mais baixo que os membros pélvicos.	1,13
	Normal: o animal pode estar em qualquer posição, apresenta-se confortável e com seus músculos relaxados	0,00
Vocalização	Chora: uma extensão do ruído caracterizado por gemido, porém mais alto e com a boca aberta	0,83
	Geme: som agudo e de curta duração emitido com a boca frequentemente fechada	0,92
	Grita/Berra: som agudo e contínuo, emitido com a boca aberta; o animal apresenta estar inconsolável	1,75
	Não vocaliza	0,00
Atenção à ferida cirúrgica	Mordendo: aplica a boca e os dentes sobre a ferida cirúrgica, puxa os pontos.	1,40
	Lambendo: usa a língua para atingir a ferida cirúrgica.	
	Olhando: desvia a cabeça em direção à ferida cirúrgica	0,94
	Esfregando: usa a pata ou o chão do canil para atingir a ferida cirúrgica	
	Ignorando: não presta atenção na ferida cirúrgica.	0,00
Mobilidade	Recusa-se a se mover	1,56
	Rígido, Duro, Inflexível: andar afetado/alterado, também levanta ou senta lentamente, pode ser relutante a se mover.	1,17
	Lento ou relutante para levantar e sentar: se levanta ou senta lentamente, mas o andar não está afetado/alterado.	0,87
	Claudicante: andar irregular, distribui desigualmente o peso quando anda.	1,46
	Normal: levanta e deita sem alterações.	0,00
Resposta ao toque	Chora: resposta vocal curta. Olha para a área afetada e abre a boca, emite um som breve/curto.	1,37
	Foge/Tira o corpo fora: numa tentativa de impedir que a área afetada seja tocada.	0,81
	Tenta Morder: tenta morder o observador antes ou em resposta ao toque.	1,38
	Rosna: emite um som baixo e prolongado de advertência antes ou em resposta ao toque.	
	Guarda: impede ou minimiza a pressão na ferida encolhendo-se, curvando-se, protegendo a ferida/pode tensionar a musculatura diante do estímulo	1,12
	Não reage: aceita a pressão firme sobre a área afetada sem as reações mencionadas.	0,00
Comportamento	Agressivo: boca aberta ou lábios retraídos mostrando os dentes, grunhindo, rosnando, tentando morder ou latindo.	1,22
	Deprimido: entorpecido, não responsivo, se mostra relutante e interagir.	
	Desinteressado: não abana a cauda quando estimulado, não olha nem interage com o observador.	1,56
	Nervoso: os olhos se movem constantemente, movimentos frequentes de cabeça e corpo.	
	Ansioso: expressão de preocupado/inquieto/afrito, olhos abertos com a esclera a mostra, testa franzida.	1,13
	Medroso: animal encolhe-se, guardando o corpo e a cabeça.	
	Quieto: permanece imóvel, não emite ruídos, olha quando fala com ele, mas não interage espontaneamente	0,87
	Indiferente: não responde a sons e ao observador	
	Contente: interessado nos sons; interage com o observador, responsivo e alerta.	0,08
	Saltitante: abana a cauda, pula no canil, vocaliza alegremente com frequência e emite ruídos excitatórios.	
Conforto	Desconfortável: animal muda constantemente de posição ou desloca constantemente partes do corpo; anda em círculo; demonstra impaciência.	1,17
	Confortável: o animal se encontra descansando e relaxado, há ausência de resposta aversiva ou posição corpórea anormal; está calmo/paciente, permanece na mesma posição facilmente	0,00

Fonte: REID et al. (2007)

Tabela 2. Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória (f), concentração final expirada de dióxido de carbono (ETCO₂), saturação de pulso de oxigênio (SpO₂) e concentração final expirada de isoflurano (ETiso) de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

FC (bat/min)	Basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Controle	116±31	100±27	108±23	95±22	94±24	103±23	93±29	97±27	101±29	105±29	101±32	99±26	110±30	93±20
TXB	123±27	103±21	122±40	101±23	100±32	113±31	119±31	119±25	117±25	117±27	122±20	122±17	114±6	123±4
PAS (mmHg)														
Controle	135±30*	119±15*	99±18	103±22	108±22	102±21	90±18	98±24	97±19	100±19	100±19	100±18	104±20	102±6
TXB	147±19*	128±22*	99±21	107±25	117±17	117±33	117±33	117±32	116±31	1115±28	118±26	116±28	116±36	118±34
f (mov/min)														
Controle	32±6*	23±6*	14±6	13±8	13±6	13±4	13±5	14±5	14±5	15±5	13±5	13±5	13±7	12±4
TXB	30±7*	24±5*	17±9	13±4	14±7	16±7	16±11	16±8	15±6	14±5	16±7	16±8	15±8	12±6
ETCO ₂ (mmHg)														
Controle	-----	-----	38±7	35±9	35±9	38±7	37±9	35±8	37±7	36±8	37±10	37±9	38±10	32±6
TXB	-----	-----	34±6	33±5	35±8	34±7	34±8	35±6	32±3	37±5	37±5	36±6	36±2	33±1
SpO ₂ (%)														
Controle	-----	-----	99±1	98±1	97±2	98±1	98±1	99±0,7	99±0,8	99±0,8	99±1	98±1	98±1	99±1
TXB	-----	-----	98±0,8	97±1	98±1	98±1	98±1	98±1	98±1	98±1	98±1	98±0,8	97±2	98±0,6
ETiso (%)														
Controle	-----	-----	1,3±0,5	1,4±0,3	1,3±0,3	1,4±0,3	1,4±0,2	1,2±0,3	1,2±0,2	1,5±0,3	35,5±0,3	1,3±0,4	1,4±0,4	1,4±0,4
TXB	-----	-----	1,2±0,5	1,4±0,5	1,3±0,3	1,2±0,5	1,4±0,3	1,3±0,2	1,3±0,3	1,4±0,3	1,4±0,3	1,4±0,3	1,2±0,2	1,2±0,1

*Redução significativa em relação aos valores basais, $P < (0,05)$.

20'MPA: 20 minutos após a administração da medicação pré-anestésica; 5', 10', 20', 30', 40', 50', 60', 70', 80', 90', 100', 110', 120' = minutos após indução anestésica.

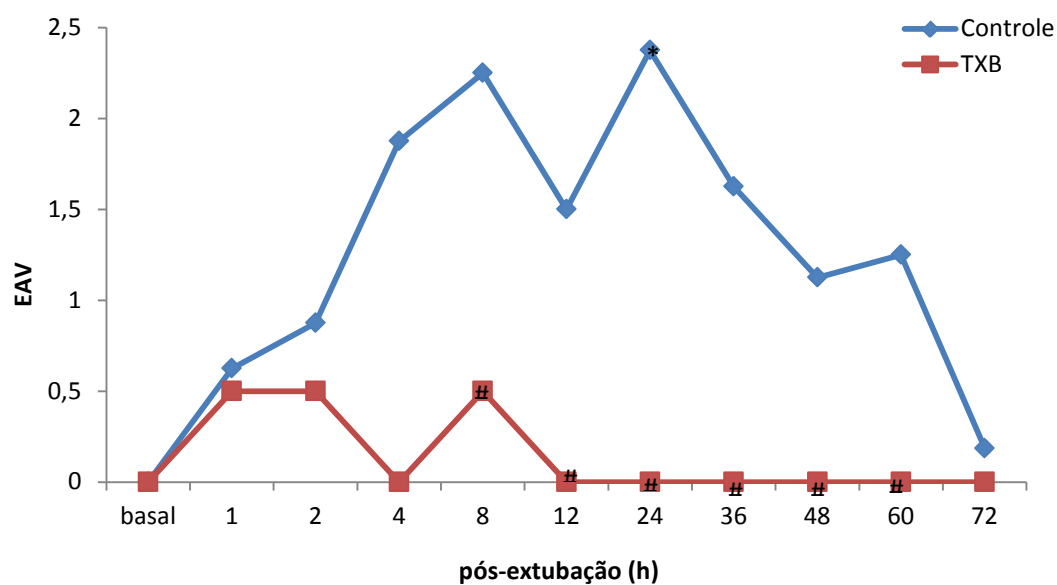
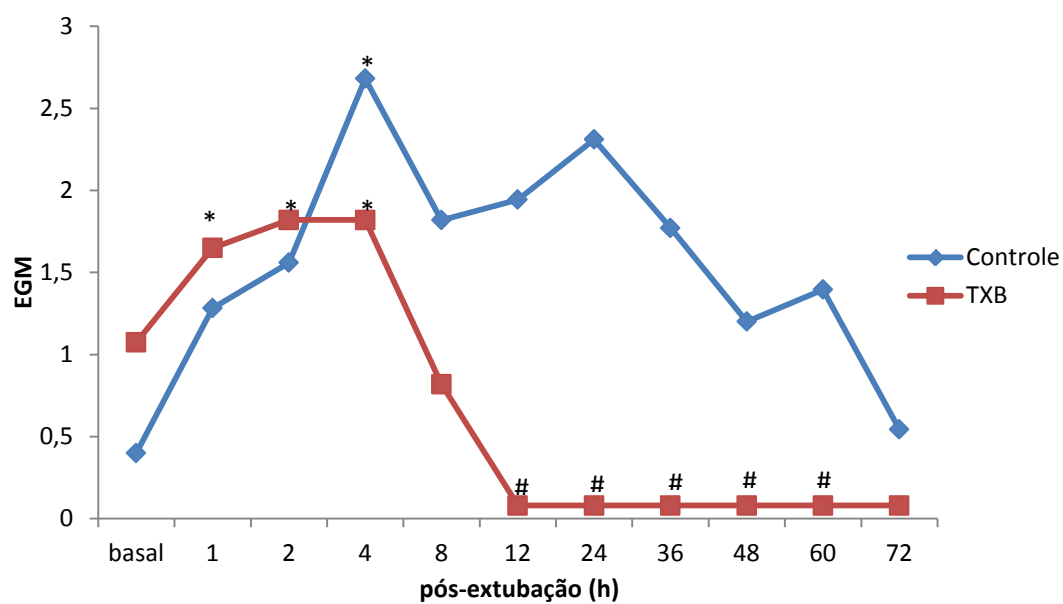


Figura 1 (a e b) – Mediana dos escores de dor avaliados pela Escala de Glasgow Modificada (EGM) e pela Escala Analógica Visual (EAV) de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

*Diferença significativa em relação ao basal ($P < 0,05$). #Diferença significativa entre os tratamentos ($P < 0,05$).

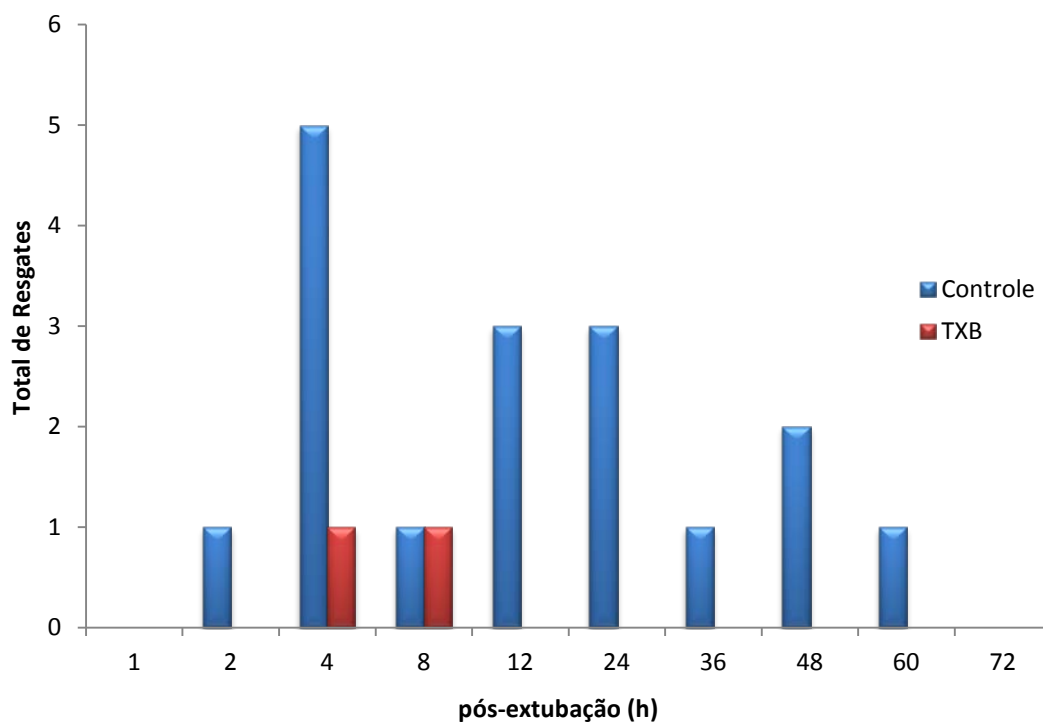


Figura 2. Número de resgates de morfina realizados no período pós-operatório de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

ANEXOS

Anexo 1: Valores individuais de frequência cardíaca (FC) de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

FC (bat min⁻¹)														
Grupo Controle														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	180	162	119	113	94	89	84	87	83	77	68	68	70	71
Animal 2	86	88	97	101	102	105	83	91	100	102	99	98	98	99
Animal 3	84	92	140	85	92	89	102	105	102	----	----	----	----	----
Animal 4	96	100	110	67	65	129	72	87	94	105	----	----	----	----
Animal 5	124	80	129	132	133	134	130	131	141	141	131	131	130	----
Animal 6	126	100	108	104	115	122	135	135	139	146	150	125	148	----
Animal 7	104	112	63	66	60	66	60	68	70	70	70	70	----	----
Animal 8	128	72	99	94	95	92	92	98	99	96	93	107	108	111
Grupo TXB														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	84	80	60	60	60	64	76	73	66	68	----	----	----	----
Animal 2	100	68	109	97	102	120	110	112	115	109	90	106	108	121
Animal 3	140	128	136	122	130	120	120	135	128	124	123	112	113	----
Animal 4	160	96	140	115	130	135	130	136	140	130	142	140	----	----
Animal 5	160	128	128	131	120	122	123	122	116	118	115	112	110	----
Animal 6	116	104	108	86	94	118	124	120	136	140	130	133	120	129
Animal 7	112	112	117	84	61	75	78	97	100	110	122	121	123	121
Animal 8	112	112	123	115	124	124	127	138	130	----	----	----	----	----

Anexo 2: Valores individuais de frequência respiratória (f) de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

f (mov min⁻¹)														
Grupo Controle														
ANIMAL	basal	20MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	28	28	16	24	18	20	20	24	24	24	24	23	25	16
Animal 2	40	24	24	26	24	12	20	12	12	12	12	12	8	8
Animal 3	36	24	24	12	12	16	16	20	16	----	----	----	----	----
Animal 4	36	32	12	8	8	12	8	12	20	20	----	----	----	----
Animal 5	32	16	8	8	12	16	8	12	8	16	12	8	8	----
Animal 6	36	28	12	4	3	4	8	8	8	8	8	8	12	----
Animal 7	24	24	12	16	12	16	12	12	12	16	12	16	----	----
Animal 8	24	12	8	8	20	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Grupo TXB														
ANIMAL	basal	20MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	40	32	28	16	12	16	12	16	16	16	----	----	----	----
Animal 2	36	32	20	8	8	12	8	12	12	8	8	8	6	8
Animal 3	32	20	32	24	28	28	28	26	26	24	28	28	28	----
Animal 4	24	24	12	12	12	12	12	12	16	12	12	12	----	----
Animal 5	24	16	10	10	8	8	8	8	8	12	16	12	12	----
Animal 6	36	24	4	12	24	28	40	32	24	20	24	24	20	20
Animal 7	32	28	16	16	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8
Animal 8	20	22	16	12	12	12	12	12	12	----	----	----	----	----

Anexo 3: Valores individuais de pressão arterial sistólica (PAS) de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

PAS (mmHg)														
Grupo Controle														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	170	152	80	80	120	120	94	90	100	88	90	98	90	110
Animal 2	110	108	100	100	80	80	80	92	90	80	88	88	92	98
Animal 3	120	120	96	70	80	80	80	80	80	----	----	----	----	----
Animal 4	130	120	112	130	130	110	94	130	118	110	----	----	----	----
Animal 5	130	126	80	122	100	80	70	72	90	90	100	98	100	----
Animal 6	190	110	124	126	140	124	130	130	130	138	140	136	140	----
Animal 7	100	120	120	110	120	130	80	120	90	100	90	82	----	----
Animal 8	130	100	80	92	98	92	92	94	100	100	96	100	100	98
Grupo TXB														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	160	146	125	90	124	180	160	158	158	140	----	----	----	----
Animal 2	120	160	120	140	140	140	160	160	170	170	160	168	174	162
Animal 3	160	140	92	100	94	94	90	94	84	90	90	94	94	----
Animal 4	170	120	120	130	128	120	130	122	122	130	130	130	----	----
Animal 5	170	140	90	90	100	92	112	100	120	110	120	130	140	----
Animal 6	142	110	92	88	98	96	98	92	90	100	90	90	92	94
Animal 7	130	124	110	135	124	110	110	110	110	110	118	120	124	140
Animal 8	130	90	80	110	130	130	120	136	138	----	----	----	----	----

Anexo 4: Valores individuais da concentração final expirada de isofluorano (ETiso) de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

ETiso (%)														
Grupo Controle														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	----	----	1,1	1,6	1,7	1,7	1,7	1,5	1,5	1,6	1,7	1,6	1,6	1,3
Animal 2	----	----	1,7	1,8	1,7	1,5	1,4	1,8	1	1,7	1,8	1,9	1,8	1,8
Animal 3	----	----	2,4	1,5	1,6	1	1,4	1,1	1,1	----	----	----	----	----
Animal 4	----	----	1,4	1,7	0,8	1,8	1,4	0,7	1,3	1,8	----	----	----	----
Animal 5	----	----	0,9	1,4	1,1	1,1	1,4	1,2	1,6	1,3	1,5	1,4	1,5	----
Animal 6	----	----	1,3	1,3	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1	1,4	1,5	1	1	----
Animal 7	----	----	1,2	1,1	1,1	1,2	1,2	1,1	1,1	1	1	0,8	----	----
Animal 8	----	----	0,7	0,9	1,1	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	1	1
Grupo TXB														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	----	----	1	1,4	0,8	0,5	1,2	1,1	0,9	1,3	----	----	----	----
Animal 2	----	----	0,8	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2
Animal 3	----	----	1,2	1,4	1,6	1,7	1,4	1,4	1,3	1,3	1,4	1,6	1,2	----
Animal 4	----	----	2,2	2,5	1,8	2	2	1,3	1,5	1,9	1,9	1,9	----	----
Animal 5	----	----	0,8	1,7	1,5	1,3	1,7	1,4	1,5	1,5	1,4	1,4	1,3	----
Animal 6	----	----	1	1	1,2	1	1,4	1,6	1,7	1,5	1,4	1,3	1,5	1,3
Animal 7	----	----	1	1	1,1	0,9	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1
Animal 8	----	----	1,2	1,3	1,2	1,1	1,4	1	1,2	----	----	----	----	----

Anexo 5: Valores individuais da concentração final expirada de dióxido de carbono (ETCO₂) de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

ETCO₂ (mmHg)														
Grupo Controle														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	----	----	42	37	31	33	37	31	29	27	33	36	35	29
Animal 2	----	----	32	36	34	38	36	39	30	36	39	31	32	28
Animal 3	----	----	39	30	43	46	40	41	44	----	----	----	----	----
Animal 4	----	----	34	29	21	34	35	30	30	34	----	----	----	----
Animal 5	----	----	44	42	46	38	42	48	39	38	42	42	44	----
Animal 6	----	----	45	47	42	44	40	38	39	43	44	42	42	----
Animal 7	----	----	43	35	36	34	34	34	34	31	34	33	----	----
Animal 8	----	----	40	37	43	40	44	43	42	44	44	39	37	39
Grupo TXB														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	----	----	29	30	33	35	35	33	33	40	----	----	----	----
Animal 2	----	----	27	34	34	29	31	35	32	33	37	34	35	32
Animal 3	----	----	39	45	41	40	38	40	34	32	32	29	35	----
Animal 4	----	----	40	29	41	46	47	46	31	47	47	45	----	----
Animal 5	----	----	36	34	40	40	47	40	40	39	35	37	40	----
Animal 6	----	----	44	38	34	36	28	33	29	36	32	35	35	33
Animal 7	----	----	33	30	33	32	34	34	35	35	39	34	35	35
Animal 8	----	----	28	31	28	28	28	27	30	----	----	----	----	----

Anexo 6: Valores individuais de saturação de pulso de oxigênio na hemoglobina (SpO₂) de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

SpO₂ (%)														
Grupo Controle														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	----	----	98	98	98	97	98	99	99	99	99	98	99	98
Animal 2	----	----	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Animal 3	----	----	99	98	98	99	98	98	99	----	----	----	----	----
Animal 4	----	----	100	100	98	100	100	100	100	100	----	----	----	----
Animal 5	----	----	100	98	97	97	98	99	98	98	97	97	97	----
Animal 6	----	----		98	98	99	98	99	98	99	99	98	98	----
Animal 7	----	----	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	----	----
Animal 8	----	----	98	99	98	99	99	99	99	99	99	99	99	99
Grupo TXB														
ANIMAL	basal	20'MPA	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'
Animal 1	----	----	99	96	99	99	100	100	100	100	----	----	----	----
Animal 2	----	----	99	98	98	98	98	99	99	99	99	99	99	99
Animal 3	----	----	99	98	97	99	99	99	99	99	99	99	98	----
Animal 4	----	----	99	99	100	100	100	100	100	100	100	100	----	----
Animal 5	----	----	99	99	99	98	98	98	98	98	97	98	97	
Animal 6	----	----	98	97	97	98	98	98	98	98	99	99	98	98
Animal 7	----	----	97	98	99	96	97	97	98	97	96	98	99	99
Animal 8	----	----	98	98	97	98	98	99	99	----	----	----	----	----

Anexo 7: Valores individuais do peso corpóreo, idade, tempo de cirurgia e tempo de extubação de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

Grupo Controle				
ANIMAL	Peso (Kg)	Idade (anos)	Tempo Cirúrgico (min)	Tempo de Extubação (min)
Animal 1	2,6	11	127	3
Animal 2	9,6	10	120	5
Animal 3	4,1	12	60	8
Animal 4	9,7	6	74	5
Animal 5	29,3	9	105	1
Animal 6	30,3	8	96	5
Animal 7	9,3	9	75	5
Animal 8	32,6	11	120	5
Grupo TXB				
ANIMAL	Peso (Kg)	Idade (anos)	Tempo Cirúrgico (min)	Tempo de Extubação (min)
Animal 1	10	5,5	70	5
Animal 2	31,6	6	125	7
Animal 3	10	10	130	2
Animal 4	9	6	90	5
Animal 5	8	11	84	4
Animal 6	12,2	12	110	7
Animal 7	18	8,5	125	3
Animal 8	7,5	11	60	3

Anexo 10: Valores individuais dos escores de sedação de cadelas encaminhadas à mastectomia radical tratadas com solução salina (Controle, n=8) ou toxina botulínica (TXB, n=8).

Grau de sedação											
Grupo Controle											
ANIMAL	basal	1h	2h	4h	8h	12h	24h	36h	48h	60h	72h
Animal 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 2	0	5	5	5	4	4	0	0	0	0	0
Animal 3	0	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Animal 4	0	4	4	4	1	0	0	0	0	0	0
Animal 5	0	5	5	3	0	0	0	0	0	0	0
Animal 6	0	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0
Animal 7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 8	0	5	5	5	4	4	0	0	0	0	0
Grupo TXB											
ANIMAL	basal	1h	2h	4h	8h	12h	24h	36h	48h	60h	72h
Animal 1	0	5	5	3	1	1	0	0	0	0	0
Animal 2	0	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0
Animal 3	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 4	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
Animal 5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 6	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal 7	0	5	5	3	1	1	0	0	0	0	0
Animal 8	0	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0

Anexo 11: Normas para publicação – Ciência Rural

1. CIÊNCIA RURAL - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

2. Os artigos científicos, revisões e notas devem ser encaminhados via [eletrônica](#) e editados em idioma Português ou Inglês. Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. **O máximo de páginas será 15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras.** Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que **não poderão ultrapassar as margens e nem estar com apresentação paisagem.**

3. O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão e Referências; Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão** (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)).

4. A revisão bibliográfica deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; e Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo**

seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)).

5. A nota deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto (sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão; podendo conter tabelas ou figuras); Referências. Agradecimento(s) e Apresentação; Fontes de Aquisição e Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão.** (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)).

6. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista www.scielo.br/cr.

7. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

8. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

9. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

9.1. Citação de livro:

JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia :Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

9.2. Capítulo de livro com autoria:

GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

9.3. Capítulo de livro sem autoria:

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: _____. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.

TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: _____. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

9.4. Artigo completo:

O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICH, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebriomolitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Acesso em: 20 nov. 2008. doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Resposta de *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens)

e *Oryzae philus surinamensis* (L.) a diferentes concentrações de terra de diatomácea em trigo armazenado a granel. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-

2108, nov. 2008 . Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-

84782008000800002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 25 nov. 2008. doi: 10.1590/S0103-

84782008000800002.

9.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236.

9.6. Tese, dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria.

9.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20).

9.8. Informação verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

9.9. Documentos eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD.

GRIFON, D.M. Artroscopicdiagnosisofelbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic.**Proceedings...** Prague: WSAVA, 2006. p.630-636. Acessado em 12 fev. 2007. Online. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: <http://www.zh.com.br/especial/index.htm>

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen.**Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000.Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Acessado em 23 mar. 2000. Online. Disponível em: [http://www. Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm](http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm)

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de CienciasVeterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC.

10. Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos figuras e gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

11. Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

12. Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

13. Lista de verificação (Checklist [.doc](#), [.pdf](#)).

14. Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

15. Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

16. Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.