

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**LÍVIA RAMOS TEIXEIRA**

**COMPARAÇÃO DA OZONIOTERAPIA INTRARRETAL OU  
EM ACUPONTOS OU MELOXICAM PARA ANALGESIA  
PREEMPTIVA EM CADELAS SUBMETIDAS À  
OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA**

**ALEGRE – ES**

**2012**

**LÍVIA RAMOS TEIXEIRA**

**COMPARAÇÃO DA OZONIOTERAPIA INTRARRETAL OU  
EM ACUPONTOS OU MELOXICAM PARA ANALGESIA  
PREEMPTIVA EM CADELAS SUBMETIDAS À  
OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de **Mestre em Ciências Veterinárias**, linha de pesquisa em Diagnóstico e Terapêutica das Enfermidades Clínico-Cirúrgicas,

Orientador: Profa. Dra. Patricia Maria Coletto Freitas

Coorientador: Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna

**ALEGRE – ES**

**2012**

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Central, Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

---

T266c Teixeira, Livia Ramos, 1984-  
Comparação da ozonioterapia intrarretal ou em acupontos ou meloxicam para analgesia preemptiva em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia / Livia Ramos Teixeira. – 2012.  
76 f. : il.

Orientadora: Patricia Maria Coletto Freitas.  
Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Agrárias.

1. Ozônio. 2. Dor. 3. Cirurgia. 4. Cão. I. Freitas, Patricia Maria Coletto. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências Agrárias. III. Título.

CDU: 619

---

LÍVIA RAMOS TEIXEIRA

COMPARAÇÃO DA OZONIOTERAPIA INTRARRETAL OU EM  
ACUPONTOS OU MELOXICAM PARA ANALGESIA  
PREEMPTIVA EM CADELAS SUBMETIDAS À  
OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Diagnóstico e Terapêutica das Enfermidades Clínico-Cirúrgicas.

Aprovada em 17 de fevereiro de 2012.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna  
Universidade Estadual Paulista  
Coorientador

---

Profa. Dra. Karina Aptekmann Preising  
Universidade Federal do Espírito Santo

---

Prof. Dr. Jean Guilherme Fernandes Joaquim  
Universidade Estadual Paulista

## AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida.

À minha mãe, que por mais que a palavra obrigada signifique muito, não tenho como colocar em palavras a minha gratidão. Então, agradeço pelo amor incondicional e pela dedicação.

Ao Guilherme Erler por estar ao meu lado durante esses anos, pelo companheirismo e paciência. E por não deixar a distância atrapalhar.

Aos meus amigos, aos mais antigos, em especial à Natália Teixeira e a Stela Passos e aos novos amigos que me acolheram em Botucatu, em especial o Gui Shiss por todo carinho e atenção.

Um agradecimento em especial à Marilda Taffarel que além de ser uma grande amiga, vem colaborando de maneira desmedida para o meu crescimento profissional. E não mediu esforços para que esse experimento fosse realizado da melhor maneira possível.

À Professora e Orientadora Patricia Freitas, por toda orientação não só durante o período de realização do mestrado, mas desde a graduação.

À Professora Karina Preising, por todo apoio, por ter aceitado os convites para participar da minha banca de qualificação e de defesa do mestrado e pelos cuidados com o Helmut. Agradeço a confiança por ter indicado a acupuntura para seus pacientes.

À Professora Flávia Lucas, por ter sido Professora responsável pelos meus dois estágios em docência, me orientando e ajudando a desenvolver habilidades em relação à didática. Agradeço também por ter aceitado o convite para participar da minha banca de qualificação e por todas as considerações feitas.

À Professora Isabella Martins, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação (PPG) do Centro de Ciências Agrárias (CCA) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), pelo apoio na graduação e pela atenção durante o mestrado.

Aos demais Professores do PPG dessa instituição pelos ensinamentos.

Aos alunos de Graduação por toda cooperação, paciência e respeito durante as aulas teóricas e práticas, que possibilitaram que ao ensiná-los eu pudesse aprender.

À Madalena Capucho e Alessandra Souza, secretárias do PPG dessa instituição, pela companhia e por todos “probleminhas” resolvidos.

Aos funcionários do Hospital Veterinário do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, em especial a Dona Gracinha por todo o carinho!

Aos colegas do mestrado pelos momentos compartilhados tanto na sala de aula como no Hospital Veterinário.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Ao médico veterinário Paulo Sérgio Júnior que fez parte do meu crescimento profissional desde a Graduação e durante o mestrado me ajudou me passando confiança e me encorajando a fazer o que eu achava que não conseguiria. Além de ter salvado o Helmut várias vezes! Foi muito bom trabalhar com você.

Ao Professor Stelio são tantas coisas a agradecer... Obrigada por mesmo sem me conhecer direito aceitar ser meu Co-Orientador, por depois permitir e possibilitar que eu pudesse realizar meu experimento na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade Estadual Paulista (Unesp), por além de fazer parte da minha banca de defesa de mestrado, presidi-la. Agradeço por todo apoio e orientação, e tudo sempre com muito carinho. E ainda agradeço por ter me aceitado

para ser sua futura orientada de doutorado. Espero fazer por merecer toda essa confiança.

Ao Professor Jean Joaquim por toda orientação no experimento em relação à ozonioterapia e por aceitar fazer parte da banca de defesa.

A Lídia Matsubara por todo apoio e por aceitar o convite para participar da banca de defesa.

A toda equipe envolvida neste trabalho: Alfredo Lima, Marilda Taffarel e Nicole Ruas, junto com outros amigos, que quando era necessário davam uma mãozinha, não é Carlos Renato e Guilherme? Todos vocês tornaram possível a execução desse experimento.

À Professora Regina Takahira e a equipe do laboratório clínico do hospital veterinário da FMVZ por todos os exames de hemograma e bioquímicos realizados.

À Tereza e à sua equipe, funcionários da Prefeitura de Botucatu, que todas as manhãs durante o experimento, nos traziam, sempre com muito bom humor, as cadelinhas que iriam participar do estudo.

Agradeço a todos os proprietários que confiaram em mim e no grupo envolvido nesse estudo, permitindo assim que suas cadelinhas permanecessem conosco dois dias e que pudessem ser submetidas aos procedimentos necessários aqui empregados.

Aos animais, que serviram aqui como objeto de estudo para que pudesse ser alcançado nosso objetivo maior: que é sempre promover o seu bem estar.

A todos os funcionários do hospital veterinário da FMVZ que de forma direta ou indireta ajudaram nesse experimento.

A toda equipe de Pós-graduandos da Anestesiologia que me recebeu de braços abertos na FMVZ-Unesp junto com a equipe do ambulatório de acupuntura.

“Você vê coisas e diz: Por quê?  
Mas eu sonho coisas que nunca  
existiram e digo: Por quê não?”

George Bernard Shaw



## RESUMO

O emprego da ozonioterapia em protocolos terapêuticos pode reduzir os efeitos adversos de fármacos utilizados na rotina veterinária. No intuito de se avaliar a analgesia pós-operatória promovida pela insuflação retal de ozônio e aplicação de ozônio em acupontos utilizaram-se 24 cadelas híginas, com idade de  $2,4 \pm 0,9$  anos e peso de  $9,9 \pm 4,4$  Kg, submetidas à ovariosalpingohisterectomia (OSH) eletiva. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de igual número: GCM – administração de meloxicam (0,5 mg/kg IM); GIO – insuflação retal de ozônio na concentração de 30  $\mu\text{g/mL}$  (10 mL); e GOA – aplicação de ozônio na mesma concentração nos acupontos BP6, E36, F3, IG4 e VB34 (0,5 mL por acuponto). Os animais foram sedados com acepromazina (0,05 mg/kg IM), a anestesia foi induzida com propofol (5 mg/kg IV) e fentanil (*bolus* 2,5  $\mu\text{g/kg}$  IV) e mantida com isoflurano/O<sub>2</sub> para realização da OSH. A analgesia preemptiva foi administrada de acordo com o grupo experimental 10 minutos após a administração de acepromazina. A dor foi mensurada pela escala de dor de Glasgow modificada (EDGM) e escala analógica visual (EAV), no dia anterior à cirurgia, antes da anestesia (basal) e 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a extubação. Na ocorrência de escores acima de 3,33 pontos pela EDGM procedeu-se a intervenção analgésica com morfina 0,5 mg/kg IM. A análise estatística consistiu de teste de Kruskal Wallis para avaliação do desempenho mediano dos grupos, teste de Friedman para verificar diferenças entre os momentos ao longo do tempo e análise de perfil. Não houve diferença significativa entre o desempenho mediano dos três protocolos analgésicos e não houve diferença significativa entre os momentos em cada grupo em nenhuma escala de dor. Os resultados indicam que o meloxicam, a insuflação retal de ozônio e a aplicação de ozônio nos acupontos BP6, E36, F3, IG4 e VB34 promovem analgesia satisfatória por 24 horas no período pós-operatório de cadelas submetidas à OSH eletiva e minimamente invasiva.

Palavras-chave: ozônio, dor, período pós-operatório, cirurgia, cães.

## ABSTRACT

The use of ozone therapy may reduce the adverse effects of drugs used in veterinary routine. The postoperative analgesic effect of intra rectal administration of ozone and ozone injected into acupoints was investigated in twenty four bitches submitted to ovariohysterectomy. The animals were divided in three groups of same number: GCM – administration of meloxicam (0.5 mg/kg SC); GIO – rectal administration of ozone (10 mL) and GOA – application of ozone in the Sp6, St36, Liv3 , LI4 and GB34 acupoints (0.5 mL per acupoint). Animals were sedated with acepromazine (0.05 mg/kg IM). After 10 minutes, preemptive analgesia was administered according to the experimental group and after 30 more minutes, anaesthesia was induced with propofol (5 mg/kg IV) and fentanyl (*bolus* 2.5 mg/kg IV) and maintained with isoflurane in O<sub>2</sub>. Pain score was measured by the modified Glasgow pain scale (MGPS) and visual analogue scale (VAS) the day before the procedure, before anaesthesia (basal) and at 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after extubation. In the event of scores above 3.33 points in the MGPS, rescue analgesia was performed with 0.5 mg/kg of morphine IM. Statistical analysis consisted of Kruskal-Wallis test for differences between groups, Friedman test for differences between moments in the same group and profile analysis. There were no significant differences between the three analgesic protocols and no differences among the moments in each group. The results of indicate that the rectal administration of ozone and ozone injected in the Sp6, St36, Liv3 , LI4 and GB34 acupoints produced satisfactory postoperative analgesia for 24 hours in bitches undergoing minimally invasive elective ovariohysterectomy.

Keywords: ozone, pain, postoperative period, surgery, dogs.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gráfico de Box-plot dos escores de dor obtidos por meio da EDGM em cadelas tratadas preventivamente com meloxicam (GCM; n=8), insuflação intrarretal de ozônio (GIO; n=8) e administração de ozônio em acupontos (GOA; n=8) e submetidas à OSH. ....	49
Figura 2 - Gráfico de Box-plot dos escores de dor obtidos por meio da EAV em cadelas tratadas preventivamente com meloxicam (GCM; n=8), insuflação intrarretal de ozônio (GIO; n=8) e administração de ozônio em acupontos (GOA; n=8) e submetidas à OSH. ....	51

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escala de dor de Glasgow modificada (Adaptado de MURREL et al., 2008). .....	75
Quadro 2 - Escala de analógica visual para avaliação da dor (Adaptado de HOLTON et al., 1998). .....	76
Quadro 3 – Escala numérica descritiva para avaliação da sedação (Adaptado de VALVERDE et al., 2004). .....	76

## LISTA DE SIGLAS e/ou ABREVIATURAS

a.C. – Antes de Cristo

AINE – Anti-inflamatório não esteroidal

°C – grau Celsius

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CCA – Centro de Ciências Agrárias

COX – cicloxigenases

d.C. – depois de Cristo

EA – eletroacupuntura

EAV – escala analógica visual

EAN – escala analógica numérica

EDG – escala de dor de Glasgow

EDS – escala descritiva simples

EDGM – escala de dor de Glasgow modificada

FC – frequência cardíaca

FR – frequência respiratória

FMVZ – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

GABA - ácido gama-aminobutírico

GCM – grupo controle com meloxicam

GI - gastrointestinal

GIO – Grupo insuflação retal de ozônio

GOA – Grupo de ozônio em acupontos

Hz - hertz

IM – intra muscular

IV – intra venoso

µg/kg – microgramas por quilograma

mg/kg – miligramas por quilograma

µg/mL – microgramas por mililitro

mL – mililitros

mL/kg/h – mililitros por quilograma por hora

OSH – ováriosalpingohisterectomia

O° – oxigênio atômico

O<sub>2</sub> – oxigênio

O<sub>3</sub> – ozônio

OT – ozonioterapia

PPG – Programa de Pós-Graduação

ppm – partes por milhão

SC – subcutânea

SNC – sistema nervoso central

UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

UI/kg – unidade internacional por quilograma

Unesp – Universidade Estadual Paulista

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	19
2.1 Ozonioterapia .....	19
2.1.1 O Ozônio .....	19
2.1.2 Histórico .....	19
2.1.3 Formas de tratamento .....	20
2.1.4 Aplicações da ozonioterapia na medicina .....	21
2.1.5 Aplicações da ozonioterapia na medicina veterinária.....	22
2.2 Acupuntura .....	24
2.2.1 Histórico .....	24
2.2.3 Analgesia por acupuntura .....	25
2.3 Dor.....	28
2.3.1 Fisiopatologia da dor .....	28
2.3.2 Reconhecimento da dor em cães.....	30
2.3.3 Tratamento da dor.....	32
2.3.3.1 Opioides .....	34
2.3.3.2 Analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) .....	35
2.4 Agentes anestésicos.....	36
2.4.1 Acepromazina .....	36
2.4.2 Propofol.....	37
2.4.3 Isoflurano .....	38
CAPÍTULO 1 .....	40
3 Cap. 1 – Comparação da ozonioterapia intrarretal ou em acupontos ou meloxicam para analgesia no pós-operatório de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia .....	41
3.1 RESUMO .....	41
3.2 INTRODUÇÃO.....	42
3.3 MATERIAL E MÉTODO.....	44
3.3.1 Animais .....	44
3.3.2 Protocolo experimental.....	45

3.3.3 Avaliações.....	46
3.3.4 Análise estatística .....	47
3.4 RESULTADOS .....	47
3.5 DISCUSSÃO.....	52
3.6 CONCLUSÕES.....	55
3.7 REFERÊNCIAS .....	56
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	62
5 REFERÊNCIAS.....	63
6 ANEXOS .....	75



## 1 INTRODUÇÃO

Vários procedimentos realizados na rotina veterinária promovem algum grau de desconforto, dentre os quais a OSH eletiva um exemplo. Adicionalmente aos procedimentos cirúrgicos, algumas injúrias sofridas pelos cães cursam com o sinal clínico de dor, e esta pode ser desde leve à severa. A dor pode estar associada a diversas enfermidades como na doença de disco intervertebral, peritonites, meningite, cistite, neoplasias, osteoartrites, traumas, glaucoma, uveítes, dentre outras (MATHEWS, 2000) e por isso o reconhecimento da dor se torna importante na clínica veterinária (WEARY et al., 2006).

O controle da dor em animais recebeu maior atenção na última década devido ao maior esclarecimento por parte dos veterinários sobre o fato de que os animais sentem a experiência da dor e sofrem assim como os humanos (ORSKOV, 2010).

A dor é uma experiência que resulta de lesão tecidual que pode ser potencial ou real. É um alerta fundamental para garantir a integridade e a sobrevivência dos animais (KARMELING, 2006). Contudo, ela deve ser prevenida e aliviada, pois contribui de forma negativa para a qualidade de vida dos animais (MCMILLAN, 2003).

Diferente do homem, os animais não são capazes de solicitar o tratamento da dor, portanto, é necessária a observação parâmetros para diagnosticar a presença e a magnitude do processo (MUIR III; HUBBEL, 2001). Holton e colaboradores (2001) e Wall (1994) afirmam que a observação do comportamento, agitação, vocalização e postura do animal são itens importantes e significativos de desconfortos causados pela dor.

Atualmente há uma série de fármacos capazes de controlar a dor (HANSEN, 2000), mas todos possuem algum tipo de efeito adverso (LUNA et al., 2007; FANTONI; MASTROCINQUE, 2009; NEIGER, 2003) que pode restringir o seu uso em determinadas situações (VONKEMAN, 2010). Assim, em muitos casos torna-se importante o uso de intervenções analgésicas não farmacológicas (BASS, 2010).

São necessárias novas classes de moléculas que aliviem a dor sem ocasionar os mesmos efeitos indesejáveis associados aos anti-inflamatórios não esteroidais e os opioides (WANG et al., 2004).

Há uma busca crescente por terapias naturais seguras, eficientes, com mínimos efeitos adversos e a um baixo custo (ALTMAN, 2007). Inserindo-se nesse conceito, o ozônio tem sido empregado para fins terapêuticos desde a Primeira Guerra Mundial (BOCCI, 2011).

Existem diversas formas de emprego da ozonioterapia, dentre elas está a acupuntura química, que consiste na aplicação do gás em pontos de acupuntura (BOCCI, 2011). Quando se compara à outras formas de aplicação, esta técnica é pouco utilizada. Entretanto a associação da acupuntura com a utilização de substâncias vem sendo empregada com excelentes resultados (LUNA et al., 2008; NIE et al., 2001; WYNN et al., 2001).

Apesar de serem publicados de 50 a 100 artigos científicos internacionais por ano dos efeitos biológicos do ozônio e de outras terapias oxidativas (ALTMAN, 2007), ainda se faz necessário o desenvolvimento de pesquisas em diversas espécies da medicina veterinária.

Espera-se que tanto a aplicação de ozônio em pontos de acupuntura com propriedades analgésicas como a administração intrarretal dessa substância promova analgesia satisfatória por 24 horas no pós-operatório de esterilização cirúrgica.

Objetivou-se comparar os efeitos analgésicos da ozonioterapia intrarretal ou em acupontos ou meloxicam para analgesia preemptiva em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva e minimamente invasiva.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Ozonioterapia

#### 2.1.1 O Ozônio

O ozônio (O<sub>3</sub>) é um componente da atmosfera que tem chamado a atenção da comunidade científica. Trata-se de um gás de cor azul claro e odor forte e pungente característico da substância. De acordo com a sua origem, na troposfera ou estratosfera, é considerado “vilão” ou “herói” respectivamente. Na baixa atmosfera, a presença do ozônio no ar respirado pode desencadear toxicidade. Na alta atmosfera há mudança no cenário, pois a existência da camada de ozônio possibilita a vida em nosso planeta, dada à redução da incidência de raios ultravioletas (MASTERTON; HURLEY, 2009).

Essa molécula oxidante, composta por três átomos de oxigênio reage com qualquer componente que possua ligações de carbono, quebrando as moléculas e gerando uma variedade de compostos (BRADY; SENESE, 2009).

O seu uso para fins industriais e para desinfecção da água é bem aceito na comunidade científica, enquanto seu uso na medicina ainda é controverso, pois pesquisadores e clínicos ainda se mantêm céticos em relação a sua utilidade (BOCCI, 2011).

#### 2.1.2 Histórico

O ozônio foi descoberto em 1839, pelo cientista germânico Christian Friedrich Schönbein. O cientista nomeou o gás com a palavra grega *ozein* que significa “cheirar”, devido ao forte cheiro que o gás exalava. A existência do ozônio na troposfera foi descrita por Walter N. Hartley no ano de 1858 e somente em 1881 foi

demonstrado que a mistura desse gás encontra-se em maiores concentrações na alta atmosfera do que perto do solo. Foi no início do século XX, por análises quantitativas, que Charles Fabry e Henri Buisson, descobriram a camada de ozônio (HOLLOWAY; WAYNE, 2010).

Terapias com o emprego do oxigênio são usadas há mais de 120 anos, entretanto a primeira publicação em revista científica sobre o assunto foi em 1888. A primeira utilização do ozônio para fins terapêuticos foi durante a Primeira Guerra Mundial, para desinfecção de feridas. Desde então, essa substância tem sido estudada para fins terapêuticos. Na década de 30, o ozônio foi objeto de pesquisa em um número considerável de estudos na Alemanha (ALTMAN, 2007).

Em 1936 foi proposta na França pela primeira vez o uso da insuflação retal do ozônio e na sequência a administração do ozônio por via intravenosa, mas dado ao uso indevido por pessoas não qualificadas e pelo risco implicado, em 1984 essa via de administração foi proibida. Como alternativa para essa proibição passou-se a empregar auto-hemoterapia maior, explicado a seguir (BOCCI, 2011).

### **2.1.3 Formas de tratamento**

Vários argumentos foram utilizados para a proibição do uso terapêutico do ozônio, dentre eles está o fato de que um forte oxidante e um gás tóxico não deveria ser respirado, ou de que como algumas doenças estão relacionadas a um estresse oxidativo crônico e ainda assim deve ser indicado o uso de um gás que gera radicais livres, ou ainda devido a negligências relacionadas à aplicação IV errônea do ozônio causando embolismo pulmonar (BOCCI, 2006a) como citado anteriormente. Mas esse mesmo autor já esclareceu que apesar desse gás ser tóxico quando presente na troposfera pode ser uma terapia eficaz se for utilizado em doses seguras.

Devido ao seu poder oxidante, o ozônio reage com componentes do sangue para ativar diversas funções biológicas. Essa substância além de possuir efeitos terapêuticos abrangentes, segundo Bocci (2005) não apresenta efeitos adversos em

seres humanos. A estimulação com o ozônio pode ser realizada em diversos tecidos, como pele, subcutâneo e músculos, além do sangue (BOCCI, 2011).

Há várias maneiras de se realizar a ozonioterapia (OT), cada uma com suas indicações específicas ou generalizadas (ALTMAN, 2007). As aplicações mais comuns incluem a insuflação intrarretal de ozônio em mistura  $O_2-O_3$ ; a auto-hemoterapia maior e menor, que consistem na retirada do sangue venoso para que este possa ser exposto ao ozônio e em seguida reinfundido por via intravenosa (maior) ou por via intramuscular (menor) (BOCCI, 2011) e as aplicações tópicas, tanto do próprio gás como de soluções ou óleos ozonizados (ALTMAN, 2007).

#### **2.1.4 Aplicações da ozonioterapia na medicina**

Apesar das evidências de que o ozônio é benéfico em várias desordens do organismo, são poucos os estudos que elucidam os mecanismos bioquímicos e farmacodinâmicos do ozônio (LEÓN et al., 1998). Em um estudo pioneiro na demonstração dos mecanismos moleculares da ação do ozônio, observou-se a diminuição da expressão de caspases pró-inflamatórias e da interleucina-1 $\beta$  no córtex frontal de camundongos e prevenção da alodinia (FUCCIO et al., 2009). Há outros estudos que também sugerem a interação do ozônio com os mediadores da dor (RE; SANCHEZ; MAWSOUF, 2010) e atuação no mecanismo endógeno de prostaglandinas, por um estímulo seletivo na síntese de prostaciclina ( $PGI_2$ ) pela indução da expressão vascular da ciclooxigenase-2 (COX-2) (SCHULZ et al., 2011).

A literatura apresenta vários estudos sobre a OT na medicina humana, empregada em diversas desordens como: paralisia facial (ALONSO GARCÍA et al., 2008); hérnia discal lombar (ALVARADO, 2007; CALUNGA FERNÁNDEZ et al., 2007; DAS et al., 2009; PAOLONI et al., 2009); periodontites (MARTÍNEZ ABREU; ABREU SARDINAS, 2005); infecções ósseas (ESCARPANTER BULIÉS, 2005); síndrome da imunodeficiência adquirida (MÉNDEZ PÉREZ; MENÉNDEZ CEPERO; RIVERO WONG, 2005); hepatites (GU et al., 2010; ZAKY et al., 2011); estomatites (GARCÍA LÓPEZ et al., 2003; CRUZ MORALES et al., 1999; MENA RODRÍGUEZ;

MENÉNDEZ CEPERO; OMECHEVARRÍA PERDOMO, 1994); síndrome da má absorção intestinal (MÉNDEZ PÉREZ; CALUNGA FERNÁNDEZ; MENÉNDEZ CEPERO, 2003); alveolites (CRUZ GUERRA et al., 1997); retinose pigmentar (MENÉNDEZ CEPERO et al., 1990; GUERRA VERANES et al., 1996); glaucoma (FERRER, 1996; FERRER MAHOJO et al., 1996; IBANEZ MORALES et al., 1996) e osteoartrite (ESCARPANTER BULIÉS et al., 1997).

Demonstrou-se que a auto-hemotransusão de sangue ozonizado na concentração de 60 µg/mL aumentou de forma prolongada o fluxo sanguíneo nas artérias carótida comum e cerebral média, detectado por ultrassonografia Doppler. Sugeriu-se que essa melhora do fluxo sanguíneo cerebral, por meio da OT, pode ser uma ferramenta complementar importante para o tratamento de síndromes de baixa perfusão cerebral (CLAVO et al., 2004). Outra aplicação do ozônio já demonstrada é a sua capacidade antimicrobiana, principalmente sobre o *Staphylococcus aureus* (ESTRELA et al., 2006; PEREIRA et al., 2005; VELANO et al., 2001).

### **2.1.5 Aplicações da ozonioterapia na medicina veterinária**

O ozônio é empregado na rotina veterinária há mais de 30 anos com uma ampla variedade de formas de aplicação (ALVES et al., 2004; LAKE *et al.*, 2004; SILVA et al., 2009; SOUZA et al., 2010). Apresenta importância não só para utilização em animais de companhia, mas também para animais de produção. Sendo amplamente utilizado na Rússia em animais de produção, para tratamento de doenças e feridas (ALTMAN, 2007).

Lake e colaboradores (2004) mostram que a aplicação intra-vítrea de 0,1 mL de solução salina balanceada com ozônio diluído a 2 ppm em coelhos diminuiu significativamente a reação inflamatória em modelo de endoftalmite.

A administração IV de 500 mL de solução fisiológica ozonizada na concentração de 50 µg/mL atenuou a lesão de reperfusão no jejuno de equinos submetidos à obstrução vascular (ALVES et al., 2004).

Em ratos, a aplicação de ozônio intraperitoneal, modulou a resposta anti-inflamatória e atenuou a injúria aguda do pulmão em infecções intra-abdominais (SOUZA et al., 2010). Também se constatou efeito protetor em modelo de peritonite, com reversão do estresse oxidativo e prevenção do dano tecidual (RODRÍGUEZ et al., 2009) e também promoveu ação bactericida em pneumoperitônio (SILVA et al., 2009).

Em ratos a administração de ozônio causou diminuição nos níveis do colesterol total e de triglicerídios (HERNÁNDEZ et al., 1990) e não provocou atividades tóxicas em eritrócitos e nem clastogenicidade (GONZÁLES CARVAJAL, 1999; REMIGIO MONTERO et al., 1999). Em coelhos a administração retal de ozônio não causou efeitos adversos nem mortalidade e aumentou a atividade de enzimas relacionadas à primeira linha de defesa (GUANCHE et al., 2010).

Em equinos a administração IV da mistura O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>, em solução salina a 0,9%, em concentrações de 30 µg/mL e 75 µg/mL, não causa alterações clínicas na temperatura corporal, frequências cardíaca e respiratória, coloração das mucosas e tempo de preenchimento capilar. Nos exames bioquímicos o uso da OT não causou alteração nas concentrações de creatinina fosfoquinase e causou discreta diminuição da gama-glutamyltransferase e glicose. Por outro lado aumentou os valores de fibrinogênio (HADDAD et al., 2009).

Grande parte do que é conhecido sobre OT na medicina veterinária é baseado em relatos da experiência clínica de profissionais com experiência em terapias oxidativas. Ainda há poucos estudos publicados em revistas científicas sobre o assunto (ALTMAN, 2007). Este cenário é decorrente possivelmente da falta de interesse de alguns terapeutas na inteligibilidade da forma de atuação do ozônio e de como evitar a sua toxicidade. A preocupação se restringe ao protocolo de sua utilização, o que limita o conhecimento das bases fundamentais do uso do ozônio.

Esse panorama associado à dificuldade no acesso à financiamento para pesquisas nessa área, tem retardado a potencialidade do progresso da OT e mantido essa técnica terapêutica à margem da ciência, reduzindo-se à mais uma prática complementar (BOCCI, 2006b).

## 2.2 Acupuntura

### 2.2.1 Histórico

No período neolítico, que compreende os anos entre 1200 a 2000 a.C, houve a domesticação dos animais, o início da produção da seda e o início do uso de instrumentos de pedra. Dentre eles pode-se destacar o *bian*, objetos afiados que eram utilizados para perfurar a pele. Os *bians*, de forma especulativa, foram considerados como as primeiras agulhas para a prática de acupuntura, mas não há provas que esse material fosse realmente usado para esta finalidade (JAGGAR; ROBINSON, 2006).

Há documentos históricos comprovando que durante as dinastias Xia, Shang, Zhou (2100-1122 a.C.) e durante o período Chuen Chiou Zhan Kuo (1122-221 a.C.) houve a formulação do princípio Yin-Yang, da teoria dos Cinco Elementos e dos meridianos e a evolução das agulhas. Entre os documentos mais importantes está o Hwang Ti Nei Jing, livro clássico do Imperador Amarelo, que descreve todas essas técnicas. Foi nesse período que ocorreu a famosa história que um médico, Pien Chueh, ressuscitou uma pessoa por colocação de agulhas (WEN, 1987).

Toda a civilização antiga acreditava em espíritos, demônios e outras entidades que poderiam causar algum tipo de mal, que poderia ser a causa de doenças. Durante a dinastia Zhou (1027-221 a.C.) a acupuntura provavelmente foi utilizada para eliminar estes “espíritos malignos” e foi nessa mesma dinastia que a medicina veterinária foi reconhecida como um ramo da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) (JAGGAR; ROBINSON, 2006). Acredita-se que a acupuntura na veterinária seja tão antiga quanto a história da acupuntura, evoluindo assim em cronologia paralela (ALTMAN, 1997).

Um dos períodos mais importantes para a acupuntura antiga foi o que abrangeu as dinastias Chin, Han, Hwei (221 a.C.-264 d.C.), no qual o médico Tsan Kung relatou sobre o uso das agulhas no tratamento das doenças e deu nome a vários pontos



dos meridianos (WEN, 1987). Com a introdução de instrumentos de ferro no século XV, os antigos *bians* foram substituídos por agullas (ZHUFAN, 2000).

A história da acupuntura, tanto a humana quanto a veterinária, é vaga. Existem outras nações, que não a China, que se dizem fundadoras da acupuntura (JAGGAR; ROBINSON, 2006). Atualmente, a acupuntura estendeu-se para o ocidente e é considerada uma técnica terapêutica que pode ser adjuvante às demais terapias existentes na medicina veterinária (BOTTEY, RODRIGUEZ, 2005).

### **2.2.3 Analgesia por acupuntura**

A acupuntura age sobre o sistema nervoso central (SNC) e estimula o mecanismo de compensação e homeostase orgânica. Facilita a coagulação sanguínea (ANGELI et al., 2005), relaxa a musculatura, reduz o espasmo, causa sedação (LUNA et al., 2002; LUNA et al., 2008) e diminui a inflamação e a dor aguda pós-operatória (BARROS; LUNA; SCOGNAMILLO-SZABÓ, 2006; CASSU et al., 2008; FERRARI et al., 2006), bem como a dor crônica (JOAQUIM et al., 2010). Promove liberação de hormônios, como o cortisol e opioides endógenos, o que resulta em analgesia (LUNA; TAYLOR, 1998).

A analgesia por acupuntura está relacionada à ativação de fibras nervosas dos nervos periféricos. Esses nervos fazem sinapse no corno dorsal da medula espinhal e ativam entre outras, diversas regiões da medula espinhal, tronco cerebral e eixo hipotálamo-hipofisário no SNC. Desta forma há liberação de neurotransmissores que minimizam os estímulos dolorosos. Durante a transmissão do estímulo nocivo, ocorrem sinapses dentro dos núcleos da formação reticular medular, que emitem impulsos à substância cinzenta periaquedural e ao tálamo, regiões com altas concentrações de opioides endógenos e/ou receptores opiáceos (HE, 1987).

A acupuntura promove a liberação de endorfinas hipofisárias, as quais inibem na pré-sinapse a transmissão de impulsos dolorosos, onde também atuam outros

neurotransmissores inibidores, como o GABA (ácido gama-aminobutírico) e a serotonina. (LIN; CHEN, 2008).

Chen e Han (1992) e Han e colaboradores (1984) relataram que a eletroacupuntura (EA), em baixa frequência combinada com alta frequência, pode ser mais efetiva, pois liberam diferentes opioides endógenos, com ação sinérgica. Em ratos, Chen, Geller e Adler (1996) demonstraram que a analgesia induzida pelo estímulo de 2 Hz, 30 Hz e 100 Hz é mediada pelos receptores mu e delta; mu, delta e kappa e kappa, respectivamente.

Koo e colaboradores (2008) analisaram os efeitos analgésicos da EA em ratos submetidos à torção do tarso e observaram que a EA ativa os neurônios bulboespinais, o que resulta na liberação de noradrenalina e ativação de  $\alpha$ 2-adrenoreceptores do corno dorsal da medula, o que caracteriza uma via não-opioide de ação da EA.

A estimulação dos pontos E36, Bp6 e VB34 produziu analgesia pós-operatória superior à administração preemptiva de morfina em cadelas submetidas à mastectomia (GAKIYA et al., 2011) e similar à cadelas submetidas à OSH (BARROS; LUNA; SCOGNAMILLO-SZABÓ, 2006). Ao utilizar a estimulação do IG4, E36, VB34 e mais outros quatro pontos, Groppetti e colaboradores (2011) observaram analgesia pós-operatória por mais de 24 horas em cadelas submetidas à OSH eletiva, superior à produzida pelo butorfanol. Da mesma forma a acupuntura foi tão efetiva quando o meloxicam para analgesia pós-operatória em cadelas submetidas à OSH (FERRARI et al. 2006).

Pignaton, Simão e Freitas (2006) observaram que a EA nos acupontos E36 e VB34 reduziu o consumo de isoflurano e melhorou a estabilidade cardiorrespiratória, quando comparada a morfina, durante OSH em gatas. Zetun e colaboradores (2008) também observaram redução do consumo de Isoflurano e estabilidade cardiovascular, ao utilizar a EA no acuponto TA5 em gatas submetidas à OSH. Tais resultados são contraditórios quando se trata da potencialização ou não da anestesia intravenosa. Enquanto Cassu, Pessoa e Luna (2008) ao empregarem a EA nos acupontos E36, VB34 e BP6, não observaram redução da dose de indução

anestésica do propofol em cães, sugerindo que a EA não potencializou o efeito depressor do propofol sobre o SNC, Luna e colaboradores (2002) observaram uma discreta redução na dose de tiopental para perda de reflexo interdigital na mesma espécie.

Wright e McGrath (1981) compararam o efeito da EA para analgesia por meio do estímulo isolado do ponto E36, ou associado ao VB34 ou ao BP6, em resposta à incisão abdominal de cães. A associação do E36 com o VB34 promoveu analgesia em 89% dos cães. Já a associação do E36 com o BP6 proporcionou analgesia em apenas 25% dos animais. Observaram também que a frequência cardíaca (FC) e a respiratória (FR) não apresentaram alterações significativas na associação E36 e VB34, porém, quando E36 foi estimulado sozinho, a pressão arterial apresentou diminuição.

Jeong (2002) verificou o efeito da EA na concentração mínima alveolar (CAM) de isoflurano e no sistema cardiovascular. Ao estimular os acupontos F4, BP6, E36 e TA8 por 30 minutos, houve redução significativa da CAM do anestésico inalatório em  $17,5 \pm 3,1$ ,  $21,3 \pm 8$ %,  $20,5 \pm 8,2$ % e  $15,6 \pm 3,1$ % respectivamente, enquanto que os pontos *sham* não reduziram de forma significativa a CAM. Concluiu que a eletroestimulação desses acupontos ofereceu vantagens na anestesia com Isoflurano tanto por reduzir a concentração e, por conseguinte, os efeitos cardiovasculares produzidos anestésico.

Em três estudos no homem, Morioka e colaboradores (2002) utilizaram a EA para diminuir o consumo anestésico de desflurano. No primeiro estudo estimulou-se um único acuponto auricular, quando obteve-se uma redução de 11% no consumo anestésico. O segundo estimulou quatro acupontos auriculares e observou-se uma redução de 8% no consumo anestésico. No último estudo, em que foram estimulados os pontos E36, VB34 e B60, localizados nos membros pélvicos, não ocorreu diminuição do consumo anestésico.

Qu e Zhou (2007) estudaram o uso da EA nos acupontos F4 e E36 bilateralmente em mulheres durante o parto e concluíram que foi eficaz para o alívio da dor durante o parto. Lin e colaboradores (2002) analisaram os efeitos da EA em baixa e alta

frequência no acuponto E36, para verificar alívio da dor quando realizada incisão abdominal baixa em mulheres. Demonstraram que esses tratamentos podem reduzir a necessidade de analgésicos no pós-operatório, sendo que os melhores resultados foram encontrados no tratamento com a alta frequência, além de diminuir a incidência de náuseas no pós-operatório.

Chu e colaboradores (2003) estimularam o acuponto E36 associado aos pontos BP6, VB27, VB28, R13, R14, bem como inseriram agulhas para-incisionais para avaliar a analgesia trans-operatória no reparo de hérnia inguinal no homem. Observaram que em 33% dos pacientes tratados não foi necessário o uso de outra técnica analgésica durante a cirurgia.

A acupuntura nos acupontos IG4, Pc6, E36, E44, Bp6 e F3 aliviou a dor e impediu o vômito e náusea pós-operatórios em cirurgias abdominais em seres humanos (GRUBE et al., 2009; LIODDEN et al.,2011; MA; WU; LIANG, 2010).

## **2.3 Dor**

### **2.3.1 Fisiopatologia da dor**

A dor se origina a partir da transformação de estímulos químicos ou físicos traduzidos em impulso elétrico e transmitidos pelas fibras nervosas periféricas até o SNC. Tanto mecanismos periféricos quanto centrais estão envolvidos na percepção e na manutenção da dor (TEIXEIRA et al., 2008). A transmissão e a modulação envolvem os nociceptores, o corno dorsal da medula e o cérebro, onde ocorre a percepção ou consciência da dor (SERPELL, 2006). Os processos fisiológicos que envolvem a transdução, transmissão e modulação dos estímulos dolorosos até a percepção da dor são chamados de nocicepção (LAMONT et al., 2000). O termo nocicepção não pode ser confundido com a dor propriamente dita, pois se refere apenas à recepção dos estímulos nocivos pelos nociceptores (KAMERLING, 2006).

Os nociceptores são terminações livres dos neurônios sensoriais, responsáveis por sinalizar uma lesão tecidual, de forma seletiva de acordo com o tipo do estímulo doloroso (LAMONT et al., 2000; KAMERLING, 2006). Os receptores são divididos em três tipos: mecânicos de alto e baixo limiar e polimodais. Os dois primeiros são inervados por fibras nervosas mielinizadas A-delta e A-beta respectivamente (MUIR III, 2009a). Respondem apenas a estímulos mecânicos, por isso são considerados nociceptores unimodais (KAMERLING, 2006). Transmitem o potencial de ação em rápida condutância (10-30 m/s) (SERPELL, 2006). Os receptores de baixo-limiar são normalmente responsáveis pela informação de estímulos inócuos, enquanto os de alto-limiar são essenciais para a detecção de estímulos dolorosos (MUIR III, 2009a). O receptor polimodal é inervado pela fibra nervosa amielínica C e responde a estímulos nocivos mecânicos, térmicos e químicos (KAMERLING, 2006). Seus estímulos são transmitidos de forma mais lenta (0,5-2 m/s) (SERPELL, 2006).

Diante da lesão tecidual os receptores polimodais são ativados por diversas substâncias que incluem mediadores inflamatórios como leucotrienos, bradicininas, acetilcolina, substância P e histamina (HELMS; BARONE, 2009). Essas substâncias são alogênicas, ou seja, são substratos químicos endógenos que diminuem o limiar para ativação dos nociceptores (TRANQUILLI, 2004). Outras substâncias alogênicas que estão envolvidas no processo da inflamação são as prostaglandinas e os tromboxanos, metabólitos do ácido araquidônico (MEYER et al., 2006). Já foram identificados outros mediadores, como a caspase-1, que desempenha papel importante no mecanismo de sensibilização dos nociceptores (LIANG, 2010).

Depois que os nociceptores são ativados, o estímulo doloroso é conduzido para medula espinhal pelas fibras A-delta e C, primeiros moduladores da via da condução da dor. Essas fibras fazem sinapse com neurônios secundários da medula, que por sua vez, fazem sinapse com um terceiro neurônio no encéfalo, o que completa a condução nociceptiva (SERPELL, 2006).

Quando ocorre o estímulo doloroso, as substâncias alogênicas liberadas no local do tecido danificado sensibilizam os nociceptores, o que causa a hiperalgesia periférica. Estes mediadores sensibilizantes produzem diferentes graus de dor e em conjunto amplificam o sinal doloroso. A hiperalgesia provavelmente deve ocorrer na medula

espinhal, onde há liberação de mediadores que agem sobre os neurônios espinhais (KAMERLING, 2006).

A nocicepção visceral é exclusivamente transmitida pelas fibras C, diferente das vias de transmissão de estímulos dolorosos em geral, que são mediadas pelas demais fibras. A dor visceral apresenta intensidade e localização diferente das demais, e de forma diversa à dor somática, não possui localização precisa, sendo geralmente relatada em um local distante (KAMERLING, 2006).

### **2.3.2 Reconhecimento da dor em cães**

A dor é uma experiência individual (HARDIE, 2002; JOHNSON, 1997) e a resposta do animal depende de alguns fatores, como a espécie, a linhagem genética, o sexo, o peso corpóreo, o condicionamento prévio, a dominância social, a saúde em geral e as condições do meio ambiente. O reconhecimento da intensidade dolorosa é dificultado pela incapacidade verbal dos animais (HARDIE, 2002).

Devido à impossibilidade dos animais de descreverem sua dor, para sua avaliação, utilizam-se alguma das seguintes abordagens: mensuração das funções orgânicas gerais, tais como ingestão de água e alimento; mensuração de respostas fisiológicas, como cortisol plasmático; e alterações comportamentais, como vocalização (WEARY et al., 2006).

Até recentemente, os métodos para avaliar a dor em cães eram os mesmos utilizados na avaliação de dor em seres humanos, como a escala descritiva simples (EDS), a escala analógica visual (EAV) e a escala de analógica numérica (EAN) (MURREL et al., 2008). Entretanto, de acordo com Holton e colaboradores (1998) essas escalas não são realistas na avaliação de dor em cães em ambiente hospitalar, pois o reconhecimento da dor nesses animais depende da interpretação do seu comportamento por um observador, quando não há comunicação efetiva entre ambos.

As escalas descritivas simples possuem de três a cinco gradações e descrições do que cada número representa. Nesse tipo de escala, o observador escolhe um número que representa adequadamente a situação de seu paciente. Na EAV, é traçada uma linha reta de comprimento padronizado, com descrições comportamentais nas extremidades, como por exemplo: “nenhuma dor” e “pior dor possível”. O observador marca um ponto no qual julga haver dor. A EAN é semelhante a escala visual, porém o observador escolhe um número de zero a 10 ou zero a 100 (HARDIE, 2002).

Já nas escalas de contagem variável, são avaliadas variáveis comportamentais e fisiológicas, associadas a números que ao final da avaliação são somados, obtendo-se uma contagem total (HARDIE, 2002).

Para validar uma escala de mensuração de dor como padrão ouro, devem ser realizados estudos que avaliem as respostas dos animais nas seguintes situações: com e sem exposição a uma condição de dor, com e sem analgesia eficaz em ambos os casos. Uma escala útil irá distinguir a condição de exposição à dor sem analgesia e não detectar diferença entre os outros grupos (WEARY et al., 2006).

Com o intuito de avaliar a dor pós-operatória em cães, foram desenvolvidas escalas como a “Escala de Dor da Universidade de Melbourne”. Essa escala consiste em seis categorias com alguns descritores de vários comportamentos, aos quais são atribuídos valores numéricos. Cabe ao observador decidir qual descritor se aproxima mais do comportamento do animal e fazer a soma dos valores numéricos. A mínima contagem total é zero e a máxima de 27 pontos (FIRTH; HALDANE, 1999).

Holton e colaboradores (2001) desenvolveram uma escala multidimensional para avaliação da dor, a escala de dor de Glasgow (EDG). Essa escala foi desenvolvida a partir da resposta de 69 cirurgiões veterinários sobre uma lista de palavras e expressões descrevendo todos os sinais de comportamento que poderiam ser apresentados por um cão com dor. Essa lista foi reduzida para que não houvessem palavras ou expressões repetidas ou com o mesmo sentido. Um novo grupo de 75 cirurgiões veterinários foi designado para estabelecer valores numéricos de

intensidade de dor para cada expressão nas diversas categorias, para que assim as expressões pudessem ser ranqueadas em cada categoria por análise estatística.

Apesar de a EDG ter sido validada como uma ferramenta confiável para a avaliação de dor em pesquisas, o seu formato não é ideal para o uso na rotina veterinária devido ao tempo para preencher o formulário e ao fato dessa escala não indicar quando deve ser feita uma intervenção analgésica (ORSKOV, 2010). Por isso, Reid e colaboradores (2007) desenvolveram um formulário mais curto baseado nessa escala. Tal escala, além de ser mais simples, recomenda quando deve haver analgesia adicional ou de resgate. Possui quatro categorias, ou três, se o animal tiver sofrido alguma intervenção cuja movimentação esteja impossibilitada. No primeiro caso, o total de pontos é 24, e neste caso quando for atingida uma pontuação de seis ou mais, deve ser realizada a analgesia. No segundo caso, não devem ser respondidas as questões referentes ao parâmetro de mobilidade, então, o total de pontos é 20, e quando a pontuação chegar a cinco, a intervenção analgésica deve ser procedida. O formulário foi validado ao avaliar 122 cães em pós-operatório em três escolas veterinárias diferentes (REID et al., 2007).

A EDG foi desenvolvida para ambientes hospitalares. Murrel e colaboradores (2008) investigaram uma versão modificada dessa escala, a escala de dor de Glasgow modificada (EDGM). Esses autores a testaram em um centro com diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos e protocolos anestésicos, onde a primeira língua falada não era o inglês, para testar sua validade em diferentes ambientes clínico-cirúrgicos. A escala foi avaliada em 60 cães por um período de 24 horas após a cirurgia. A GCMPS modificada foi validada com uma escala útil para avaliar dor aguda em cães (MURREL et al., 2008).

### **2.3.3 Tratamento da dor**

O tratamento adequado da dor implica em diagnóstico preciso, assim a avaliação criteriosa do paciente é necessária (GRIMM, 2004). É importante considerar fatores sensoriais, emocionais e comportamentais (SERPELL, 2006). O manejo da dor deve



atuar tanto na perda da percepção, quanto no bloqueio da sensibilização central e da transmissão do estímulo nervoso (ANDRADE; CASSU, 2008).

A escolha do protocolo analgésico depende do local de origem e intensidade do estímulo doloroso. O tratamento deve ter abordagem multimodal, por bloqueio das vias de transdução, condução, percepção e sensibilização central e preemptiva, pela utilização de fármacos de modo a evitar a “memória dolorosa”. Adicionalmente o protocolo para controle da dor deve objetivar segurança, simplicidade e mínimos efeitos adversos (FANTONI, MASTROCINQUE, 2009).

Apesar do termo analgesia, em sua origem, significar a ausência de dor, rotineiramente é utilizado para a redução da mesma (KAMERLING, 2006). Hipoalgesia é o termo correto para o tratamento clínico da dor, que frequentemente consiste em promover a diminuição da sensibilidade ao estímulo nocivo. Pois clinicamente, se objetiva fazer com que o animal tolere a dor, mas sem que ocorram os efeitos adversos dos analgésicos (GRIMM, 2004).

O tratamento da dor tem que considerar tanto o componente sensorial discriminativo quanto o afetivo ou emocional, que apesar de distintos, estão relacionados. É o componente afetivo que torna a resposta da dor tão diferente entre os animais (KAMERLING, 2006).

Os medicamentos normalmente utilizados para o alívio da dor inflamatória atuam sobre alguns dos mediadores químicos liberados durante o estímulo nocivo (KAMERLING, 2006). Na rotina da medicina veterinária, os medicamentos mais utilizados para causar analgesia são os anestésicos gerais, os anestésicos locais, os agonistas  $\alpha_2$  – adrenérgicos, os anti-inflamatórios não-esteroidais e os opioides. (ANDRADE; CASSU, 2008; LASCELLES; WATERMAN, 1997; MUIR III, 2009b; WRIGHT, 2002).

### 2.3.3.1 Opioides

Os analgésicos opioides produzem analgesia eficaz e sedação moderada, são seguros e indicados para o tratamento da dor em diversas situações (FANTONI; MASTROCINQUE, 2009). Elevam o limiar da dor ao aumentar o tempo de reação à mesma (KAMERLING, 2006). Atuam por meio da ligação com receptores específicos tanto no SNC como na medula espinhal, com alteração na nocicepção e percepção da dor (ANDRADE; CASSU, 2008). Há pelo menos três tipos de receptores de opioides e cada um atua de forma diferente no SNC. São classificados em mu, kappa e delta, mas existem subtipos desses receptores (PASCOE, 2000). Os efeitos adversos mais comuns dessa classe de fármacos incluem depressão respiratória, náusea e vômito, liberação de histamina, constipação e excitação (MUIR III, 2009b).

A morfina é considerada o protótipo dos opioides e todos os outros são comparados à ela. Produz analgesia satisfatória e possui alta afinidade pelos receptores mu. Ocasionalmente analgesia satisfatória no pós-operatório de OH em cadelas quando administrada na dose de 0,4 mg/kg de forma preemptiva, seguida de aplicações a cada 4-6 horas na dose de 0,2 mg/kg (DZIKITI et al., 2006). A analgesia da morfina foi considerada adequada na maioria dos casos de pós-operatório de artrotomia em cães quando empregada na dose de 0,3 mg/kg (BRODBELT et al., 1997).

Para o período transoperatório os agentes opioides de eleição são a fentanila, sulfentanila, alfentanila e remifentanila. Esses agentes sintéticos são agonistas mu, que por possuírem alta lipossolubilidade, possuem curto período de latência e curta duração (FANTONI; MASTROCINQUE, 2009). Podem ser utilizados em *bolus* ou em infusão contínua (PASCOE, 2000). A fentanila possui potência analgésica 75 a 125 vezes maior que a da morfina. Sua latência é de aproximadamente de dois a três minutos e seu período de ação dura em torno de 20 minutos. A dose varia de 1 a 5 µg/kg quando utilizado em *bolus* (FANTONI; MASTROCINQUE, 2009).

### 2.3.3.2 Analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

O AINE é uma classe de fármacos amplamente utilizada para analgesia em animais. Inibem completamente ou seletivamente as enzimas cicloxigenases (COX), envolvidas no ciclo do ácido araquidônico, que resultam em substâncias envolvidas no processo inflamatório, como as prostaglandinas e tromboxanos. As COX's desempenham papéis distintos, a COX-1 é constitutiva, ou seja, está relacionada à processos fisiológicos, enquanto que a COX-2, além de participar desses mesmos processos, apresenta sua síntese aumentada quando há processos inflamatórios (MUIR III, 2009b).

Entre os principais AINE empregados na medicina veterinária está o meloxicam (FANTONI; MASTROCINQUE, 2009; LORENA et al., 2009). É um fármaco preferencial na inibição de COX-2 (PAIRET et al., 1998) e, desta forma, está associado a baixa ocorrência de efeitos adversos no trato gastrointestinal (GI) (YOCUM et al., 2000) e na função renal e hepática (KUKANICH et al., 2012). Entretanto, sugere-se que tanto o meloxicam como o carprofeno comprometem a integridade da mucosa gástrica e a camada protetora de muco gástrico em cães (HICKS et al., 2011). Mesmo cães com aparência clinicamente saudáveis podem apresentar lesões gastroduodenais após a administração de AINE seletivo COX-2, (LUNA et al., 2007; WOOTEN et al., 2010).

O meloxicam é completamente absorvido no trato GI, possui meia-vida de 24 horas no cão e é eliminado nas fezes e urina. A dose preconizada é de 0,2 mg/kg no primeiro dia e de 0,1 mg/kg para manutenção do tratamento, o que caracteriza uma curva favorável de concentração plasmática, por atingir um estado estacionário com dois dias sem a ocorrência de acúmulo (POULSEN; HÖRSTERMANN, 1999).

A analgesia produzida pelo meloxicam é efetiva e segura para controlar a dor pós-operatória por 20 horas em cadelas submetidas a OH (MATHEWS et al. 2001). Leece e colaboradores (2005) observaram analgesia satisfatória por 72 horas para este mesmo tipo de procedimento. A analgesia produzida pelo meloxicam chega a ser superior à produzida pelo butorfanol (CAULKETT et al., 2003). Também foi eficaz para tratar a dor peri-operatória e a inflamação (GRUET et al., 2011) e a dor

pós-operatória por 24 horas (LAREDO et al., 2004) associadas à cirurgias ortopédicas em cães.

O seu emprego preventivo não compromete a hemostasia primária (CRUZ et al., 2000; FRESNO et al., 2005) e nem afeta a função plaquetária (CRUZ et al., 2000), mas causa uma diminuição significativa na concentração de fibrinogênio (BLOIS et al., 2010). Em estudo com o uso prolongado, os efeitos adversos desse fármaco foi responsável pela retirada de 5% dos animais do experimento (NELL et al., 2002) e incidência de gastrite e presença de sangue oculto nas fezes (LUNA et al., 2007). Apesar da sua seletividade COX-2 ainda há risco de perfuração no trato GI (ENBERG et al., 2006).

A administração do AINE em cães saudáveis uma hora antes da anestesia e do estímulo doloroso não causou alterações clínicas importantes na função renal (CRANDELL et al., 2004). O seu uso por um período de sete dias também não causou alteração na função renal (FUSELLIER et al., 2008). Os metabólitos encontrados na urina são biologicamente inativos e não interferem na síntese de prostaglandinas no rim (POULSEN; HÖRSTERMANN, 1999). Mas em cães idosos, o uso do meloxicam causou redução da função renal (SIEGL et al., 1999).

## **2.4 Agentes anestésicos**

### **2.4.1 Acepromazina**

A acepromazina é um tranquilizante do grupo das fenotiazinas (CORTOPASSI; FANTONI, 2009) amplamente utilizado em pequenos animais na medicina veterinária (MURREL, 2007). Sua administração tem como principal função o controle da ansiedade (LIGHT et al., 1993), com diminuição da reação do animal ao estresse (DALLAIRE; CHALIFOUX, 1985).

As fenotiazinas são neurolépticos que produzem uma sedação leve (MONTEIRO et al., 2009), que pode ser profunda quando associados a um opioide (HELLYER et al., 2002). Aparentemente apresentam pequeno ou nenhum efeito analgésico

(BARNHART et al., 2000) nem propriedades anti-nociceptivas em cães (BERGADAMO et al., 2009; BARNHART et al., 2000). A acepromazina atua de forma seletiva no SNC, nos núcleos talâmicos, hipotálamo, vias aferentes sensitivas e estruturas límbicas. Bloqueia os receptores dopaminérgicos e  $\alpha$ -adrenérgicos e reduz a liberação de dopamina e noradrenalina. Causa vasodilatação periférica com hipotensão, depressão miocárdica, aumento da perfusão cutânea e visceral, depressão respiratória leve e diminuição da temperatura corporal. Possui ação anti-histamínica (CORTOPASSI; FANTONI, 2009). Sua administração 15 minutos antes da administração de um opioide diminui a incidência de vômitos (VALVERDE et al., 2004)

Em pequenos animais recomenda-se a dose de 0,05 a 0,2 mg/kg pela via intramuscular (IM). O período de latência é de cinco a dez minutos por essa via (CORTOPASSI; FANTONI, 2009). Os efeitos clínicos da acepromazina duram de quatro a seis horas, mas o pico de sedação é entre 35-40 minutos (MURREL, 2007).

#### **2.4.2 Propofol**

O propofol é um anestésico geral alquilfenólico sem propriedades analgésicas (CILLIO JR, 2011). O fármaco atua no sistema neurotransmissor do ácido gama-aminobutírico (GABA), com promoção de sedação e hipnose. O propofol desencadeia hipotensão arterial e bradicardia, que pode ser acentuada se forem utilizados opioides concomitantemente. A depressão respiratória é dose-dependente e pode ocorrer apneia transitória após sua administração, principalmente se esta for realizada rapidamente em menos que 60 segundos (MASSONE; CORTOPASSI, 2009). Possui ação rápida, curto período de duração e recuperação (CILLO JR, 2011)

O uso do propofol para indução da anestesia é seguro (HALL; CHAMBERS, 1987; TSAI et al., 2007), entretanto a anestesia com propofol e isoflurano foi considerada mais segura que a infusão de propofol, dado ao menor grau de depressão respiratória e recuperação mais rápida (KUUSELA et al., 2003).

O propofol possui ação antiemética (MCCOLLUM et al., 1988). Entretanto a sua administração foi associada a 16% de incidência de vômito no pós-operatório (HALL; CHAMBERS, 1987).

### **2.4.3 Isoflurano**

O isofluorano é um agente anestésico inalatório, cuja concentração alveolar mínima para a espécie canina é de 1,41, o que lhe confere uma alta potência anestésica. Apresenta baixa solubilidade no sangue o que possibilita uma indução e recuperação rápida. Causa depressão cardiovascular dose-dependente, com hipotensão e diminui a resistência vascular periférica (OLIVA; FANTONI, 2009). Não causa efeitos adversos tanto na função renal como na hepática (ALTUG et al., 2009).

 *Capítulo 1*

## CAPÍTULO 1

Comparação da ozonioterapia intrarretal ou em acupontos ou meloxicam para analgesia no pós-operatório de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia

O artigo será submetido à publicação na Revista *The Veterinary Journal*.



### **3 Cap. 1 – Comparação da ozonioterapia intrarretal ou em acupontos ou meloxicam para analgesia no pós-operatório de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia**

#### **3.1 RESUMO**

Para avaliar a analgesia pós-operatória promovida pela insuflação retal de ozônio e aplicação de ozônio em acupontos foram utilizadas 24 cadelas híbridas de peso  $9,98 \pm 4,45$  kg, distribuídas aleatoriamente em três grupos de igual número: GCM – administração de meloxicam (0,5 mg/kg) por via subcutânea; GO – insuflação retal de ozônio na concentração de 30  $\mu\text{g/mL}$  (10 mL); e GOA – aplicação de ozônio na mesma concentração nos acupontos BP6, E36, F3, IG4 e VB34 (0,5 mL por acuponto). Os animais foram sedados com acepromazina (0,05 mg/kg IM), a anestesia foi induzida com propofol (5 mg/kg IV) e fentanil (*bolus* 2,5  $\mu\text{g/kg}$  IV) e mantida com isoflurano/ $\text{O}_2$  para realização de ovariosalpingohisterectomia (OSH) eletiva. A analgesia preemptiva foi administrada de acordo com o grupo experimental 10 minutos após a administração de acepromazina. A dor foi mensurada pela escala de dor de Glasgow modificada (EDGM) e escala analógica visual (EAV), no dia anterior à cirurgia, antes da anestesia (basal) e 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após a extubação. Na ocorrência de escores acima de 3,33 pontos pela EDGM procedeu-se a intervenção analgésica com morfina 0,5 mg/kg IM. A análise estatística consistiu de teste de Kruskal Wallis para avaliação do desempenho mediano dos grupos, teste de Friedman para verificar diferenças entre os momentos ao longo do tempo e análise de perfil. Não houve diferença significativa entre o desempenho mediano dos três protocolos analgésicos e não houve diferença significativa entre os momentos em cada grupo em nenhuma escala de dor. Os resultados indicam que o meloxicam, a insuflação retal de ozônio e a aplicação de ozônio nos acupontos BP6, E36, F3, IG4 e VB34 promovem analgesia satisfatória por 24 horas no período pós-operatório de cadelas submetidas à OSH eletiva e minimamente invasiva.

**Palavras-chave:** ozônio; dor; período pós-operatório; cirurgia; cães.

### 3.2 INTRODUÇÃO

O ozônio desempenha dois papéis controversos: Na baixa atmosfera (troposfera), a presença do ozônio pode causar toxicidade no ar respirado (MASTERTON; HURLEY, 2009), pelo fato de quando em contato com o fluido biológico reage com biomoléculas do surfactante pulmonar resultando em radicais livres e não penetra nos capilares alveolares (BOCCI, 2006a). Por outro lado na alta atmosfera (estratosfera), a camada de ozônio diminui a incidência dos raios ultra-violetas e possibilita a vida no planeta (MASTERTON; HURLEY, 2009).

Durante a primeira guerra mundial foi atribuído um terceiro papel ao ozônio: o uso terapêutico (BOCCI, 2011). A ozonioterapia (OT) cresceu de forma tímida no último século, mas recentemente tem chamado a atenção da comunidade científica. O ozônio é empregado na rotina veterinária há mais de 30 anos e apresenta uma ampla variedade de formas de aplicação (ALTMAN, 2007).

Essa molécula oxidante, composta por três átomos de oxigênio, reage com qualquer componente que possua ligações de carbono, quebrando as moléculas e gerando uma variedade de produtos (BRADY; SENESE, 2009). Desta forma, reage com componentes do sangue para ativar diversas funções biológicas. A estimulação com o ozônio pode ser realizada em diversos tecidos, como na pele, no subcutâneo e nos músculos, além do sangue (BOCCI, 2011).

O mecanismo de ação da OT ainda não é bem elucidado, mas sabe-se que o ozônio promove um estresse oxidativo que estimula mecanismos endógenos de defesa (LEÓN et al., 1998). Há evidências de que a forma de atuação do ozônio está relacionada com a preparação do organismo para lidar com um estresse oxidativo e tal adaptação estimula mecanismos endógenos de defesa (LEÓN et al., 1998). O ozônio ao entrar em contato com qualquer tecido biológico reage imediatamente com as biomoléculas formando oxigênio ( $O_2$ ) e oxigênio atômico ( $O^\circ$ ), um átomo extremamente reativo. Há uma reação com os ácidos graxos poli-insaturados, antioxidantes como o ácido ascórbico e o úrico e outros componentes, que atuam como doadores de elétrons durante a oxidação. Essa reação forma espécies reativas de oxigênio (ROS), principalmente o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e os

produtos da oxidação de lipídios (LOPs). O peróxido de hidrogênio atua como um mensageiro do ozônio, provocando uma série de efeitos biológicos e terapêuticos. Já foi abolido o conceito de que os ROS são sempre prejudiciais, já que em quantidades fisiológicas, podem servir como mediadores da resposta imune. Entretanto é importante que a quantidade de peróxido de hidrogênio formada seja precisa para causar um efeito biológico, sem causar qualquer tipo de dano (BOCCI, 2006b).

Essa terapia já foi investigada no homem em diversas desordens, como na paralisia facial (ALONSO GARCÍA et al., 2008); compressão reticular (ALVARADO, 2007); hérnia discal lombar (CALUNGA FERNÁNDEZ et al., 2007; PAOLONI et al., 2009); periodontites (MARTÍNEZ ABREU; ABREU SARDINAS, 2005); infecções ósseas (ESCARPANTER BULIÉS, 2005); síndrome da imunodeficiência adquirida (MÉNDEZ PERÉZ et al., 2005); hepatites (GU et al., 2010; ZAKY et al., 2011); estomatites (GARCÍA LÓPEZ et al., 2003; CRUZ MORALES et al., 1999; MENA RODRÍGUEZ; MENÉNDEZ CEPERO; OMECHEVARRÍA PERDOMO, 1994); síndrome da má absorção intestinal (MÉNDEZ PÉREZ et al., 2003); alveolites (CRUZ GUERRA et al., 1997); retinose pigmentar (MENÉNDEZ CEPERO et al., 1990; GUERRA VERANES et al., 1996); glaucoma (FERRER, 1996; FERRER MAHOJO et al., 1996; IBANEZ MORALES et al., 1996) e osteoartrite (ESCARPANTER BULIÉS et al., 1997).

Em medicina veterinária existem algumas pesquisas sobre sua utilização, como na atenuação de lesão de reperfusão do jejuno de equinos (ALVES et al., 2004) e em estudo de alterações clínicas e componentes bioquímicos após a aplicação do ozônio nessa mesma espécie e se verificou que não há alterações na temperatura corporal, frequências cardíaca e respiratória, coloração das mucosas e tempo de preenchimento capilar. Em exames bioquímicos o uso da OT não causou alteração nas concentrações de creatinina fosfoquinase e causou discreta diminuição da gama-glutamilttransferase e glicose. Houve aumento nos valores de fibrinogênio (HADDAD et al., 2009). Em ratos a OT modula a resposta anti-inflamatória (SOUZA et al., 2010) e promover ação bactericida em pneumoperitônio (SILVA et al., 2009). Em coelhos o ozônio diminuiu a inflamação em endoftalmite (LAKE *et al.*, 2004).

Uma abordagem indireta da OT é a acupuntura química, onde pode-se injetar ozônio em pontos de acupuntura (BOCCI, 2011). A utilização dessas duas técnicas distintas pode possibilitar agregar os benefícios de cada uma, com mínimos efeitos adversos.

O emprego de novas técnicas pode substituir o uso de analgésicos convencionais, principalmente os anti-inflamatórios não esteroidais e opioides é importante na medida em que estes fármacos podem desencadear diversos efeitos adversos, tais como alterações gastrointestinais, renais e hemostáticas, no caso dos primeiros (HICKS et al., 2011; LUNA et al., 2007; NEIGER, 2003; VONKEMAN, 2010; WOOTEN et al., 2010) e depressão respiratória, náusea e vômito, liberação de histamina, constipação e excitação no caso dos opioides (PASCOE, 2000; MUIR III, 2009b). Desta forma o uso de intervenções analgésicas não farmacológicas deve ser considerado (BASS, 2010) e, no caso específico, a OT além de apresentar mínimos efeitos adversos, pode reduzir os custos do tratamento.

Objetivou-se comparar os efeitos analgésicos da ozonioterapia intrarretal ou em acupontos ou meloxicam para analgesia preemptiva em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia eletiva e minimamente invasiva.

### **3.3 MATERIAL E MÉTODO**

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Instituição, sob o número de protocolo 202/2010.

#### **3.3.1 Animais**

Foram utilizadas 24 cadelas com idade de  $2,4 \pm 0,9$  anos e peso de  $9,9 \pm 4,4$  Kg, consideradas saudáveis com base no exame clínico, hemograma e bioquímico.

Os animais foram recebidos na manhã anterior ao procedimento cirúrgico para avaliação pré-operatória e familiarização ao ambiente. Durante este período até o

momento da cirurgia, os animais ficaram acomodados em ambiente calmo e individualizados, quando tiveram contato com o responsável pela avaliação da dor. Ao final da tarde, aproximadamente 12 horas antes do procedimento cirúrgico, os animais foram avaliados pela escala de dor de Glasgow modificada (EDGM) (MURREL et al. 2008), por escala analógica visual (EAV) e por exame clínico. Os animais foram submetidos a um período de restrição hídrica e alimentar de duas e 12 horas, respectivamente.

### **3.3.2 Protocolo experimental**

O experimento foi realizado no período matutino e a temperatura do ambiente cirúrgico foi mantida em torno de 24°C. Os animais foram avaliados mais uma vez e receberam medicação pré-anestésica (MPA) com acepromazina (Acepran 0,2%; Univet, São Paulo, SP, Brasil) na dose de 0,05 mg/kg por via intramuscular (IM). Após 10 minutos da realização da MPA, os animais receberam analgesia preemptiva de acordo com o grupo experimental. Os animais foram distribuídos em três grupos de mesmo número: GOA - aplicação de ozônio na concentração de 30 µg/kg nos acupontos BP6, E36, F3, IG4 e VB34 localizados conforme Chrisman e Xie (2007) na dose de 0,5 mL por cada acuponto, num total de 10 mL por animal; GIO - insuflação de ozônio na mesma concentração via retal na dose de 10 mL por animal e GCM - administração de meloxicam (Bioflac; Cristália, Itapira, SP, Brasil) na dose de 0,2 mg/kg por via IM. Em seguida, foram realizadas a tricotomia da região ventral do abdômen, a cateterização da veia cefálica, com cateter 20 GA e a administração de antibiótico composto por benzilpenicilina benzatina, benzilpenicilina procaína, benzilpenicilina potássica e estreptomicina base (Multibiótico veterinário; Vitalfarma, São Sebastião do Paraíso, MG, Brasil) na dose de 40.000 UI/kg por via IM.

A indução anestésica constituiu da administração intravenosa de propofol (Propovan; Cristália, Itapira, SP, Brasil) na dose de 5 mg/kg, mantendo-se a fluidoterapia com solução de cloreto de sódio a 0,9%, na velocidade de 10 mL/kg/h. A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano (Isoforine; Cristália, Itapira, SP, Brasil), em circuito anestésico circular valvular (Galant; HB Hospitalar, São

Paulo, SP), com fluxo diluente de 50 mL/kg/h de oxigênio. Os animais foram posicionados em decúbito dorsal, sobre colchão térmico ativo, para controle da temperatura do animal em torno de 38 °C. Imediatamente antes da incisão foi realizada a administração de fentanil (Fentanest; Cristália, Itapira, SP, Brasil) na dose de 2,5 µg/kg diluído em 3 mL de solução salina a 0,9% e administrada em três minutos. A seguir os animais foram submetidos à ováriossalpingohisterectomia minimamente invasiva.

O ozônio foi obtido por meio do gerador de ozônio (Modelo O&L3.0 RM; Ozone & Life, São José dos Campos, SP, Brasil) acoplado a um cilindro de oxigênio portátil. O gerador foi programado para produzir uma mistura de oxigênio-ozônio na concentração de 30 µg/mL, que era coletada por seringa de 10 mL, acoplada a uma torneira de três vias. O ozônio foi produzido imediatamente antes da sua utilização.

### **3.3.3 Avaliações**

Após o procedimento cirúrgico os animais voltaram para o canil e foram avaliados por um observador com experiência e treinamento no reconhecimento da dor em cães, em sete momentos distintos: uma, duas, quatro, seis, oito, 12 e 24 horas decorridas da extubação após o fim do procedimento cirúrgico. Foi realizada avaliação analgésica pelas EDGM e EAV. Em todas as avaliações foi realizado exame físico dos animais em que eram mensurados os seguintes parâmetros: temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de preenchimento capilar, coloração das mucosas e pulso. Foi realizada a avaliação do grau de sedação por EAV e escala numérica descritiva (EDN) (VALVERDE et al, 2004). O anestesiologista e o avaliador da dor no pré e pós-operatório eram a mesma pessoa que desconhecia o tratamento utilizado.

Realizou-se resgate analgésico com morfina (Dimorf; Cristália, Itapira, SP, Brasil) na dose de 0,5 mg/kg por via intramuscular, quando fosse atingido 33% do valor total da escala EDGM, durante a avaliação pós-anestésica.

### **3.3.4 Análise estatística**

Para conhecimento da distribuição dos dados foi realizado o teste de Shapiro-Wilk. Na ausência de normalidade, foi realizada análise não paramétrica por meio do teste de Kruskal Wallis. Para verificar diferenças estatísticas entre os momentos utilizou-se o teste de Friedman. Todos os testes foram realizados em nível de 5% de significância. Avaliou-se o perfil de acordo com os tipos de procedimentos analgésicos empregados segundo as escalas. Os testes foram realizados no programa estatístico *PASW Statistics 18*.

## **3.4 RESULTADOS**

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à idade e ao peso ( $p < 0,05$ ). O tempo médio de cirurgia foi de  $8,7 \pm 1,7$  minutos.

Todos os animais apresentaram valores de referência para a espécie para os parâmetros temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de preenchimento capilar, coloração das mucosas e pulso, exceto um animal do grupo do grupo GIO, que se apresentou ofegante a partir das quatro horas após a extubação até o final das 24 horas de avaliação (frequência respiratória média de 48 mpm).

Um animal do grupo GOA realizou mímica de êmese antes da indução da anestesia. Durante o período pós-operatório, ao todo, cinco animais apresentaram êmese. No grupo GIO dois animais vomitaram duas vezes cada, um às duas e seis horas após a extubação e o outro duas vezes às seis horas de avaliação. No grupo GCM três animais vomitaram: um animal vomitou três vezes, aos 15 minutos, uma e quatro

horas após a extubação; um animal vomitou duas vezes, às duas e quatro horas de avaliação e outro animal vomitou às duas horas após a extubação. No grupo GOA nenhum animal vomitou.

Nenhum animal apresentou sedação moderada ou intensa no pós-operatório. Com duas horas de avaliação pós-operatória todos os animais já apresentavam zero grau de sedação na EDN.

Não foram detectadas diferenças estatísticas entre o desempenho mediano dos grupos em relação aos escores de dor obtidos por meio da EDGM em nenhum momento (Figura 1). Somente no grupo GOA houve intervenção analgésica, já que um animal apresentou escore de 3,8 com uma hora após extubação e o outro animal apresentou escore de 3,86 com seis horas após a extubação. Ao avaliar o perfil de acordo com os tipos de protocolos analgésicos empregados, observou-se que o GCM apresentou um comportamento mais homogêneo que os outros tratamentos. Entretanto, o GIO foi o único grupo que apresentou animais sem variação nos escores de dor.



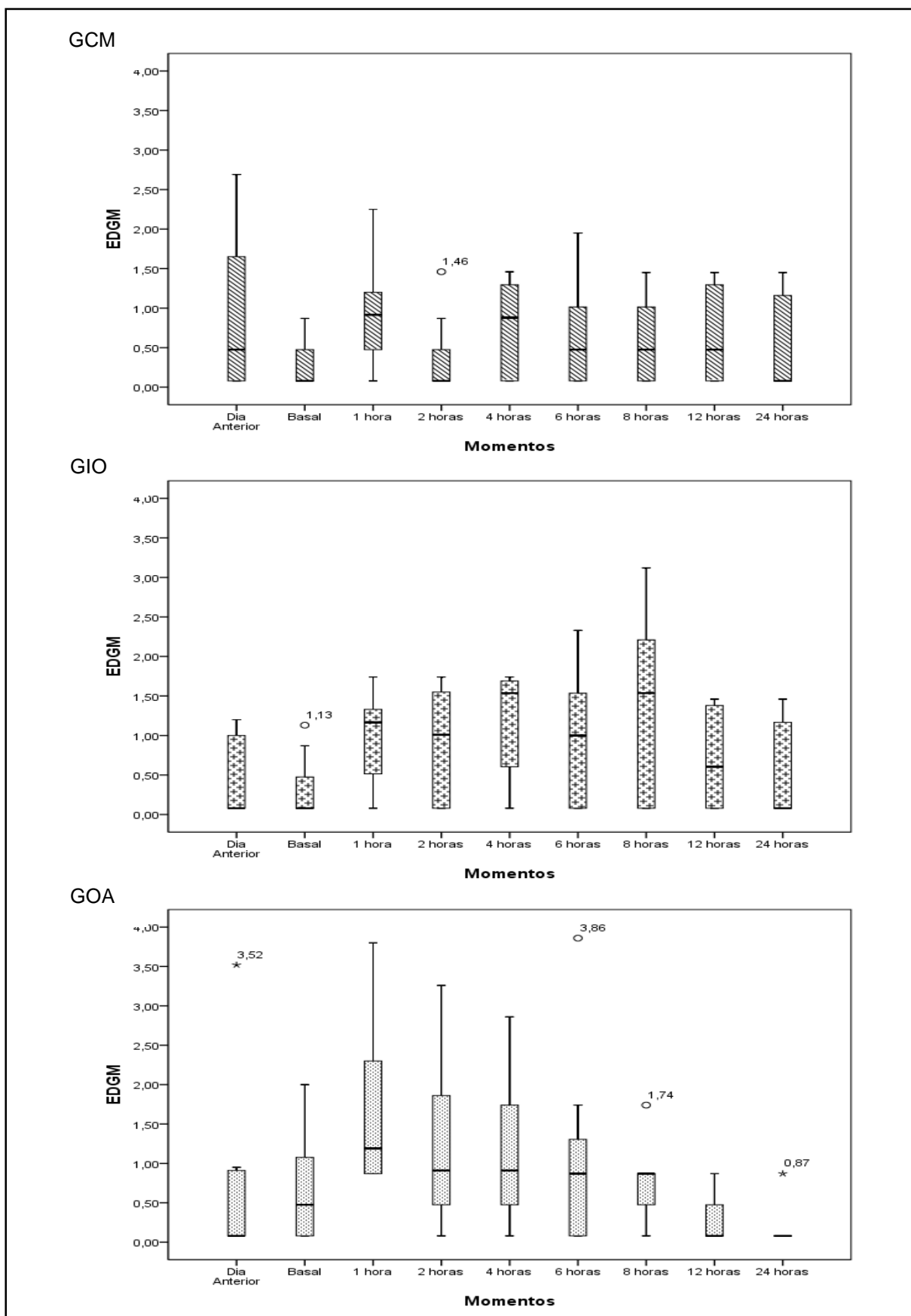


Figura 1 – Gráfico de Box-plot dos escores de dor obtidos por meio da EDGM em cadelas tratadas preventivamente com meloxicam (GCM; n=8), insuflação intrarretal de ozônio (GIO; n=8) e administração de ozônio em acupontos (GOA; n=8) e submetidas à OSH.

°Outliers \* Valores extremos

Não houve diferença significativa no desempenho mediano entre os três tratamentos em cada momento para a EAV (Figura 2). Não houve diferença significativa entre os momentos em cada grupo. Na avaliação de perfil dos escores de dor obtidos por meio da EAV observou-se que, em geral, os três tratamentos apresentaram comportamento semelhante.

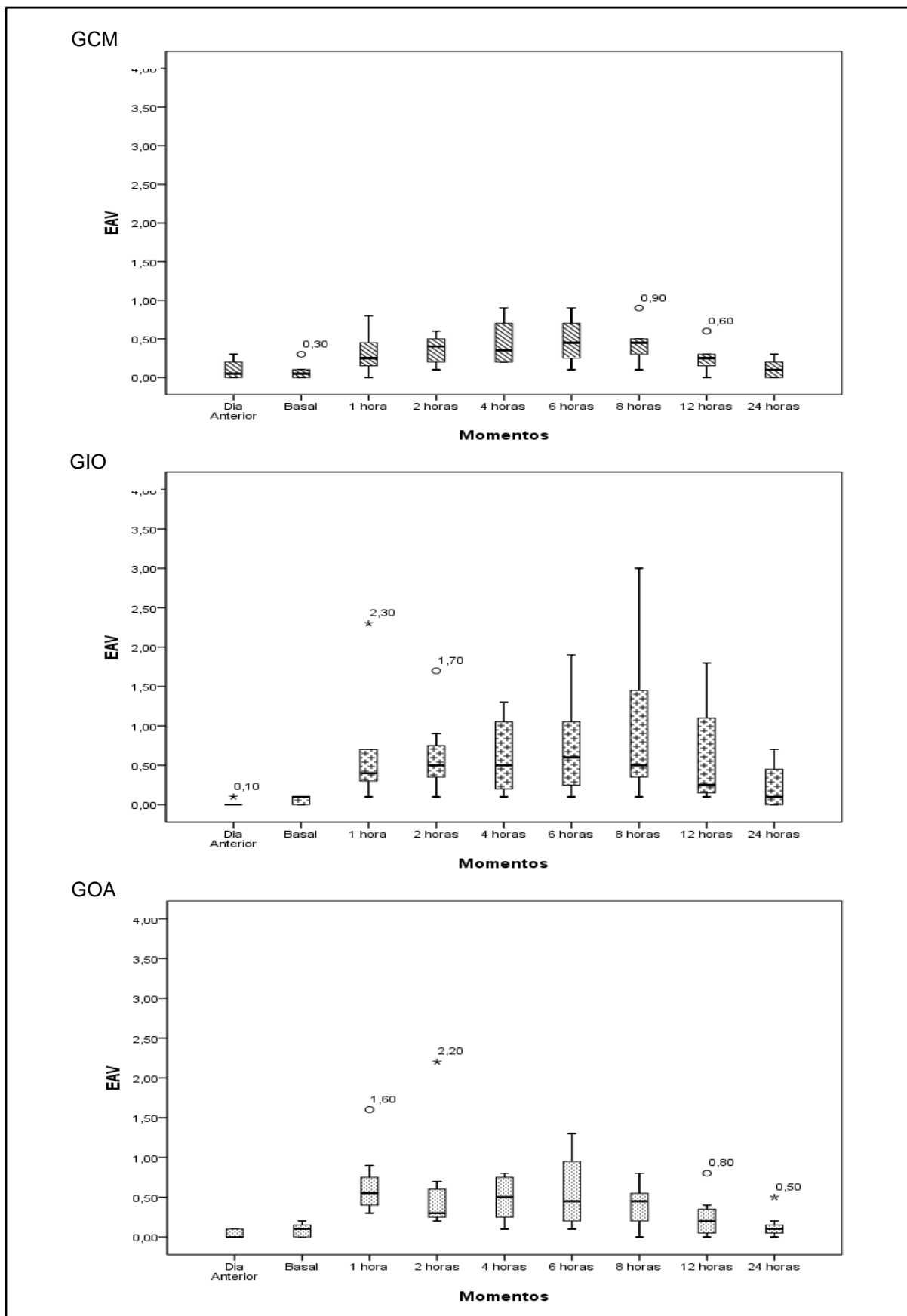


Figura 2 - Gráfico de Box-plot dos escores de dor obtidos por meio da EAV em cadelas tratadas preventivamente com meloxicam (GCM; n=8), insuflação intrarretal de ozônio (GIO; n=8) e administração de ozônio em acupontos (GOA; n=8) e submetidas à OSH.  
 °Outliers \* Valores extremos

### 3.5 DISCUSSÃO

O estudo foi padronizado de forma a minimizar a possibilidade de variáveis que interferissem no resultado. Para tanto o peso e a idade dos animais foram semelhantes, a cirurgia foi executada sempre pelo mesmo cirurgião com experiência, quando se padronizou o tempo de duração da cirurgia e o tamanho da incisão. Manteve-se o mesmo anestesta e acupunturista, ambos com experiência obtida por especialização em todos os procedimentos. O avaliador também era experiente, possuía treinamento para o reconhecimento da dor em cães e desconhecia qual tratamento cada animal estava sendo submetido. Foram utilizadas duas escalas diferentes para a mensuração da dor para tornar a avaliação mais confiável.

A limitação do estudo foi a utilização da medicação pré-anestésica, pois apesar do emprego da acepromazina reduzir o estresse (DALLAIRE; CHALIFOUX, 1985), facilitar o manuseio dos animais e promover indução e recuperação mais tranquilas (CORTOPASSI; FANTONI, 2009), a sedação produzida pelo fármaco pode mascarar o comportamento do animal e interferir no escore de dor. Entretanto aparentemente este fármaco não apresenta ação analgésica em cães (BARNHART et al., 2000). A utilização da acepromazina na dose de 0,025 mg/kg afeta de forma similar o comportamento de dor, quando comparado a utilização à dose convencional de 0,05 mg/kg (HELLYER et al., 2002). Desta forma, para minimizar a influência da acepromazina no escore de dor foi realizada a avaliação do grau de sedação dos animais pela escala analógica visual e numérica descritiva (VALVERDE et al., 2004). A sedação produzida pela acepromazina é discreta (MONTEIRO et al., 2009), já que observou-se que os animais apresentaram apenas diminuição do estado de alerta e em nenhum momento da avaliação pós-operatória os animais apresentaram sedação moderada, que pudesse influenciar na locomoção.

Apesar de o vômito ser um possível efeito adverso do uso do meloxicam, normalmente esse sinal ocorre pelo uso prolongado (YOCUM et al., 2000). No homem o emprego do propofol está pouco associado a ocorrência de vômito no pós-operatório (BROOKER et al., 1998; MCCOLLUM et al., 1988; CILLO, 2011), mas a infusão de propofol em cães apresentou 16% de incidência de vômito no período

pós-anestésico (HALL; CHAMBERS, 1987). Em estudo onde excluiu-se as intervenções cirúrgicas gastrointestinais, a incidência de êmese foi de 1,7% na anestesia intravenosa total com propofol e de 4,4% na anestesia com isoflurano (TSAI et al., 2007). Tais taxas de incidência de vômito no pós-operatório estão abaixo da encontrada no presente estudo, que foi de 20,8% (5/24). A possível razão de que nenhum animal do grupo GOA ter apresentado êmese é que a acupuntura é capaz de prevenir e tratar a náusea e o vômito no pós-operatório (GRUBE et al. 2009; LIODDEN et al. 2011; MA; WU; LIANG, 2010).

Os resultados de GCM confirmam que a analgesia produzida pelo meloxicam é satisfatória para o pós-operatório de OSH (LEECE et al., 2005; MATHEWS et al. 2001), pois nenhum animal necessitou de resgates, assim como observado por Caulkett e colaboradores (2002). A baixa ocorrência de resgates analgésicos, de apenas dois em GOA, e a ausência de diferença entre o desempenho mediano dos grupos, indicam que os três tratamentos analgésicos foram equivalentes para promover analgesia satisfatória no período pós-operatório de cadelas submetidas à OSH eletiva e minimamente invasiva.

Entre os efeitos biológicos do ozônio, está a estimulação de mecanismos de proteção endógena, como o aumento da atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) e glutathiona peroxidase (GPx) (RODRÍGUEZ et al., 2009). Ao utilizar um mimético da SOD foi possível reduzir os indicadores de inflamação e a hiperalgesia (WANG et al., 2004).

Recentemente foi descrita a ação do ozônio no metabolismo endógeno de prostanoídes, sendo esta a primeira evidencia de que a insuflação de ozônio causa um estímulo seletivo na síntese de prostaciclina ( $PGI_2$ ) pela indução da expressão vascular da ciclooxygenase-2 (COX-2), gerando um efeito anti-vasoconstritor e inibidor de agregação plaquetária. Doenças associadas à ação endógena de  $PGI_2$  seriam beneficiadas pelo tratamento com o ozônio, como a hipertensão pulmonar. Esse resultado foi obtido por meio da insuflação de ozônio intraperitoneal na concentração de 50  $\mu\text{g/ml}$  em camundongos (SCHULZ et al., 2011).

Há aparentemente apenas um estudo que identificou um possível mecanismo molecular para diminuir a hiperalgesia. Apenas uma aplicação de ozônio por via subcutânea preveniu a alodinia e diminuiu a expressão de caspases pró-inflamatórias e da interleucina-1 $\beta$  no córtex frontal de camundongos (FUCCIO et al., 2009). Demonstrou-se que a inibição da caspase-1 reduz a sensibilização pós-cirúrgica e a inflamação, por um mecanismo caspase-1/interleucina-1 $\beta$  dependente (LIANG et al., 2010).

No homem, Re, Sanchez e Mawsouf (2010) observaram que a aplicação subcutânea do O<sub>3</sub> em áreas de dor, gera maior área de eritema do que na área contralateral. Os autores sugeriram que o O<sub>3</sub> interage com os mediadores da dor.

Apesar de ter sido relatado por ozônio-terapeutas a aplicação da mistura O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> em pontos gatilho para promover alívio da dor em pacientes com hérnia de disco (BOCCI, 2011), não há relatos científicos da aplicação de ozônio em pontos de acupuntura. O objetivo da aplicação foi obter tanto os benefícios da OT quanto os da acupuntura, bem como promover um estímulo mecânico prolongado no acuponto.

Estudos anteriores comprovaram que a estimulação dos pontos de acupuntura utilizada nesse estudo deflagra analgesia (CASSU et al., 2008; CHU et al., 2003; FERRARI et al., 2006; GAKIYA et al., 2011; GROPPETTI et al., 2011; GRUBE et al., 2009; JEONG, 2006; LIN et al., 2002; QU; ZHOU, 2007; WRIGHT; MCGRATH, 1981). O uso de substâncias em acupontos já tem sido estudado, principalmente por meio da farmacopuntura, que é a administração de subdoses de fármacos em pontos de acupuntura, e já demonstrou resultados promissores (LUNA et al., 2008; NIE et al., 2001; WYNN et al., 2001). Possivelmente a emprego da substância promove uma ação sinérgica entre a substância e o ponto de acupuntura, mas outros mecanismos não podem ser descartados como o teleantagonismo (FUNEZ et al., 2008).

### **3.6 CONCLUSÕES**

Os resultados desse estudo apontam que a administração intrarretal de ozônio, a injeção de ozônio em acupontos e a administração de meloxicam promovem analgesia satisfatória para o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OSH eletiva e minimamente invasiva.

### 3.7 REFERÊNCIAS

- ALONSO GARCÍA, A.; PALMA LÓPEZ, M.; SANTANA ÁLVAREZ, J.; CUESTA GUERRA, I. Ozonoterapia como tratamiento rehabilitador de la parálisis facial periférica tipo Bell. *AMC*, Camagüey, v. 12, n. 5, oct. 2008.
- ALVARADO, R. Tratamiento de la compresión redicular con ozono terapia experiencia pionera en Bolivia / Radicular compression treatment with ozone: early experience in Bolivia. *Rev. chil. Neurocir.*, Viña del Mar, v. 28, p. 46-9, jun. 2007.
- ALVES, G.E.S.; ABREU, J.M.G.; RIBEIRO FILHO, J.D.; MUZZI, L.A.L. OLIVEIRA, H.P.; TANNUS, R.J.; BUCHANAN, T. Efeitos do ozônio nas lesões de reperfusão do jejuno em equinos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte, v. 56, n. 4, p. 433-7, ago. 2004.
- ALTMAN, N. *The oxygen prescription – The miracle of oxidative therapies*. 3. ed. Rochester: Healing Arts Press, 2007. 367 p.
- BASS, M. Anatomy and physiology of pain and the management of breakthrough pain in palliative care. *J. palliat. nurs.*, London, v. 16, n. 10, p. 486-92, Oct. 2010.
- BARNHART, M. D.; HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W. Evaluation of the analgesic properties of acepromazine maleate, oxymorphone, medetomidine and a combination of acepromazine-oxymorphone. *Vet Anaesth Analg*, Malden, v. 27, n. 2, p. 89-96, Jul. 2000.
- BOCCI, V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol. appl. pharmacol.*, New York, v. 216, n. 3, p. 493-504, Nov. 2006a.
- BOCCI, V. A. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art *Arch Med Res*, New York, v. 37, n. 4, p. 425-35, May 2006b.
- BOCCI, V. *Ozone: a new medical drug*. 2. ed. London: Springer, 2011. 315 p.
- BRADY, J. E.; SENESE, F. *Chemistry: The study of matter and its changes*. 5. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2009. 505 p.
- BROOKER, C. D.; SUTHERLAND, J.; COUSINS, M. J. Propofol maintenance to reduce postoperative emesis in thyroidectomy patients: a group sequential comparison with isoflurane/nitrous oxide. *Anaesth Intensive Care*, Edgecliff, v. 26, n. 6, p. 625-9, Dec.1998.
- CALUNGA FERNÁNDEZ, J. L.; RAMOS PARRA, T. L.; CASTILLO, P.; MENÉNDEZ, S.; CARBALLO, A.; CÉSPEDES, J. Ozonoterapia combinada en el tratamiento del paciente portador de hernia discal lumbar: estudio preliminar. *Rev Cubana Invest Bioméd*, Habana, v. 26, n. 1, p. 0-0, enero-marzo 2007.
- CAULKETT, N.; READ, M.; FOWLER, D.; WALDNER, C. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Can Vet J*, Ontario, v. 44, n. 7, p. 565-70, Jul. 2003.
- CHRISMAN, C.; XIE, H. Canine transpositional acupoints. In: XIE, H.; PREAST, V. *Xie's veterinary acupuncture*. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. cap. 5, p. 129-216
- CHU, D. W.; LEE, D. T. Y.; CHAN, T. T. F.; CHOW, T. L.; QUE, M. B. W.; KWOK, S. P. Y. Acupuncture anaesthesia in inguinal hernia repair. *ANZ J. Surg.*, Malden, v. 73, n. 3, p.125-7, Mar. 2003



- CILLO JR., J. E. Analysis of Propofol and Low-Dose Ketamine Admixtures for Adult Outpatient Dentoalveolar Surgery: A Prospective, Randomized, Positive-Controlled Clinical Trial. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, In Press, Corrected Proof, Dec. 2011.
- CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2009. cap. 13, p. 217-27.
- CRUZ GUERRA, O.; MENENDEZ CEPERO, S.; MARTINEZ JORDAN, M. E.; CLAVERA VAZQUEZ, T. Aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la alveolitis. *Rev Cubana Estomatol*, Habana, v. 34, n. 1, p. 21-4, enero-jun. 1997.
- CRUZ MORALES, R.; MARTINEZ SILVEIRA, G.; DIAZ CUELLAR, F. MENENDEZ, S. Utilizacion del aceite ozonizado (Oleozone) en la estomatitis aftosa. *Rev. medica electron*, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 32-6, 1999.
- DALLAIRE, A.; CHALIFOUX, A. Premedication of dogs with acepromazine or pentazocine before euthanasia with carbon monoxide. *Can J Comp Med*. Bethesda, v. 49, n. 2, p. 171-8, Apr. 1985.
- ESCARPANTER BULIÉS, J. C. Oxígeno-ozonoterapia como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones óseas. *Rev Cubana Ortop Traumatol*, Habana, v. 19, n. 1, p. 0-0, enero-jun. 2005.
- ESCARPANTER BULIÉS, J. C.; VALDÉS DÍAZ, O.; SÁNCHEZ RAUDER, R.; LÓPEZ VALDÉS, Y.; LÓPEZ GARCÍA, C. Resultados terapéuticos en la osteoartritis de la rodilla en infiltraciones de ozono. *Rev Cubana Invest Bioméd*, Habana, v. 16, n. 2, p. 124-32, jul.-dic. 1997.
- FERRER, L. Nuevas terapias en glaucoma. *Av. méd. Cuba*, Habana, v. 3, n. 8, p. 32-4, 1996.
- FERRER MAHOJO, L. A.; SANTOS DIAZ, D.; MENENDEZ CEPERO, S.; PEREZ RODRIGUEZ, Z. Ozonoterapia y Magnetoterapia: Nuevos metodos en la Rehabilitacion del paciente con Glaucoma Cronico Simple. *Rev. cuba. oftalmol*, Habana, v. 9, n. 2, p. 102-9, jul.-dic. 1996.
- FUCCIO, C.; LUONGO, C.; CAPODANNO, P.; GIORDANO, C.; SCAFURO, M. A.; SINISCALCO, D.; LETTIERI, B.; ROSSI, F.; MAIONE, S.; BERRINO, L. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 603, n. 1-3, p. 42-9, Jan. 2009.
- FUNEZ, M. I.; FERRARI, L. F.; DUARTE, D. B.; SACHS, D.; CUNHA, F. Q.; LORENZETTI, B. B.; PARADA, C. A.; FERREIRA, S. H. Teleantagonism: A pharmacodynamic property of the primary nociceptive neuron. *Proc Natl Acad Sci USA*, Washington, v. 105, n. 49, p. 19038-43, Dec. 2008.
- GAKIYA, H. H.; SILVA, D. A.; GOMES, J.; STEVANIN, H.; CASSU, R. N. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. *Acta cir. bras.*, São Paulo, v. 26, p. 346-51, Oct. 2011.
- GARCÍA LÓPEZ, E.; ROCHE MARTÍNEZ, A.; BLANCO RUIZ, A. O.; RODRÍGUEZ GARCÍA, L. O. La ozonoterapia en el tratamiento de la estomatitis subprótesis. *Rev Cubana Estomatol*, Habana, n. 40, n. 2, p. 0-0, mayo-agosto 2003.

- GROPPETTI, D.; PECILE, A. M.; SACERDOTE, P.; BRONZO, V.; RAVASIO, G. Effectiveness of electroacupuncture analgesia compared with opioid administration in a dog model: a pilot study. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v. 107, n. 4, p. 612-8, Oct. 2011.
- GUERRA VERANES, X.; LIMONTA NÁPOLES, Y.; CONTRERA HECHEVARRIA, I.; FREYRE LUQUE, R.; MARTÍNEZ BLANCO, C. Labor de la enfermera en la aplicación de la Ozonoterapia en Retinosis Pigmentaria. January-May, 1996. *Rev. cuba. enferm.*, Habana, v. 14, n. 2, p. 99-102, mayo-agosto 1998.
- GRUBE, T.; UHLEMANN, C.; WEISS, T.; MEISSNER, W. [Influence of acupuncture on postoperative pain, nausea and vomiting after visceral surgery: a prospective, randomized comparative study of metamizole and standard treatment]. *Schmerz*, New York, v. 23, n. 4, p. 370-6, Aug. 2009.
- GU, X. B.; YANG, X. J.; ZHU, H. Y.; XU, Y. Q.; LIU, X. Y. Effect of medical ozone therapy on renal blood flow and renal function of patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J (Engl)*, Beijing, v. 123, n. 18, p. 2510-3, Sep. 2010.
- HADDAD, M. A.; SOUZA, M. V.; HINCAPIE, J. J.; RIBEIRO JUNIOR, J. I.; RIBEIRO FILHO, J. D.; BENJAMIN, L. A. Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte, v. 61, n. 3, p. 539-46, jun. 2009.
- HALL, L. W.; CHAMBERS, J. P. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. *J. Small Anim. Pract.*, Malden, v. 28, n. 7, p. 623-37, Jul. 1987.
- HELLYER, P. W.; KEELER, G. A.; EVERDING, H. E.; GAYNOR, J. S.; WAGNER, A. E. GLAWE, C. Preliminary evaluation of pain behaviors following neutering in dogs: effect of acepromazine dose. *Vet. Anaesth. Analg.* Malden, v. 29, n. 2, p. 97-112, Apr. 2002.
- HICKS, M. A.; HOSGOOD, G. L.; MORGAN, T. W.; BRIERE, C. A. MCCONNICO, R. S. In vitro effect of carprofen and meloxicam on the conductance and permeability to mannitol and the histologic appearance of the gastric mucosa of dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 72, n. 4, p. 570-577, Apr. 2011.
- IBANEZ MORALES, M.; RODRIGUEZ ROMERO, A.; FERRER MAHOJO, L. A.; FERNANDEZ SIFONTES, G. Estudio Comparativo de dos metodos terapeuticos en el Glaucoma Cronico Simple. *Rev. cuba. oftalmol*, Habana, v. 9, n. 2, p. 110-5, jul.-dic. 1996.
- JEONG, S. M. Effects of electroacupuncture on minimum alveolar concentration of isoflurane and cardiovascular system in isoflurane anesthetized dogs. *J. Vet. Sci.*, v. 3, n. 3, p. 193-201, Sep. 2002.
- LAKE, J. C.; FELBERG, S.; MALAVAZZI, G. R.; GOULART, D. A.; NISHIWAKI-DANTAS, M. C.; DANTAS, P. E. Efeito terapêutico da aplicação intra-ocular de ozônio em modelo experimental de endoftalmite por *Staphylococcus epidermidis* em coelhos. *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo, v. 67, n. 4, p. 575-9, ago. 2004.
- LEECE, E. A.; BREARLEY, J. C.; HARDING, E. F. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, Malden, v. 32, n. 4, p.184-92, Jul. 2005.
- LEÓN, O. S.; MENENDEZ, S.; MERINO, N.; CASTILLO, R.; SAM, S.; PEREZ, L.; CRUZ, E.; BOCCI, V. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. *Mediat. Inflamm.*, New York, v. 7, n. 4, p. 289-94, 1998.

- LIANG, D. Y.; LI, X.; LI, W. W.; FIORINO, D.; QIAO, Y.; SAHBAIE, P.; YEOMANS, D. C. CLARK, J. D. Caspase-1 Modulates Incisional Sensitization and Inflammation. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.113, n. 4, p. 945–56, Oct. 2010.
- LIN, J. G.; LO, M. W.; WEN, Y. R.; HSIEH, C. L.; TSAI, S. K.; SUN, W. Z. The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery. *Pain*, Amsterdam, v. 99, n. 3, p. 509-14, Oct. 2002.
- LIODDEN, I.; HOWLEY, M.; GRIMSGAARD, A. S.; FONNEBO, V. M.; BORUD, E. K. ALRAEK, T.; NORHEIM, A. J. Perioperative acupuncture and postoperative acupressure can prevent postoperative vomiting following paediatric tonsillectomy or adenoidectomy: a pragmatic randomised controlled trial. *Acupunct Med.*, Norwich, v. 29, n. 1, p. 9-15, Mar. 2011.
- LUNA, S. P.; ANGELI, A. L.; FERREIRA, C. L.; LETTRY, V.; SCOGNAMILLO-SZABO, M. Comparison of pharmacopuncture, aquapuncture and acepromazine for sedation of horses. *Evid.-based Complement Altern. Med.*, Oxford, v. 5, n. 3, p. 267-72, Set. 2008.
- MA, T. T. ; WU, X. ; LIANG, F. R. [Current overseas researches on prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting with acupuncture]. *Zhongguo Zhen Jiu*, Chengdu, v. 30, n. 5, p. 407-11, May 2010.
- MCCOLLUM, J. S. C.; MILLIGAN, K. R.; DUNDEE, J. W. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia*, Malden, v. 43, n. 3, p. 239-40, Mar. 1988.
- MARTÍNEZ ABREU, J.; ABREU SARDINAS, M. Oleozón en el tratamiento de la periodontitis simple. *Rev. medica electron*, Matanzas, v. 27, n. 3, p. 0-0, mayo-jun. 2005.
- MASTERTON, W. L.; HURLEY, C. N. *Chemistry: Principles and reactions*. 6. ed. Belmont: Brooks/Cole Cengage Learning, 2009. 699 p.
- MATHEWS, KA; PETTIFER, G. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 62, n. 6, p. 882-8, Jun. 2001.
- MENA RODRÍGUEZ, L.; MENÉNDEZ CEPERO, S.; OMECHEVARRÍA PERDOMO, E. Efectos del ozono en el tratamiento de la gingivoestomatitis herpética aguda. *Rev Cubana Estomatol*, Habana , v. 31, n. 1, p. 14-7, enero-jun. 1994.
- MÉNDEZ PÉREZ, L. I.; CALUNGA FERNÁNDEZ, J. L.; MENÉNDEZ CEPERO, S. Ozonoterapia en el síndrome de malabsorción intestinal secundario a parasitismo por *Giardia lamblia*: estudio preliminar. *Rev. cuba. invest. bioméd.*, Habana, v. 22, n. 3, jul.-sept. 2003.
- MÉNDEZ PÉREZ, N. I.; MENÉNDEZ CEPERO, S.; RIVERO WONG, J. Ozonoterapia en SIDA / Ozone therapy in AIDS. *Rev. cuba. invest. bioméd.*, Habana, v. 24, n. 1, enero-marzo 2005.
- MENÉNDEZ CEPERO, S. M.; PELAÉZ MOLINA, O.O.; GÓMEZ MORALEDA, M.; COPELLO NOBLET, M. Aplicación de la ozonoterapia en la retinosis pigmentaria: informe preliminar. *Rev. cuba. oftalmol.*, Habana, v. 3, n. 1, p. 35-9, enero-abr. 1990.
- MONTEIRO, E. R.; JUNIOR, A. R.; ASSIS, H. M. Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J. G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg*, Malden, v. 36, n. 1, p. 25-33, Jan. 2009.

- MURREL, J. C. Premedication and sedation. In: .SEYMOUR, C.; DUKE-NOVAKOVSKI, T. (Ed.) BSAVA Manual of canine and feline – Anesthesia and analgesia. 2. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2001. p. 120-32.
- MURRELL, J. C.; PSATHA, E. P.; SCOTT, E. M.; REID, J.; HELLEBREKERS, L. J. Application of a modified from of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet. Rec.*, London, n. 162, p. 403-8, Mar. 2008.
- NEIGER, R. Editorial: NSAID-Induced Gastrointestinal Adverse Effects in Dogs—Can We Avoid Them? *J. Vet. Intern. Med.*, Malden, v. 17, n. 3, p. 259-61, May-Jun. 2003.
- NIE, G. J.; GOODIN, A. N.; BRADEN, T. D.; WENZEL, J. G. Luteal and clinical response following administration of dinoprost tromethamine or cloprostenol at standard intramuscular sites or at the lumbosacral acupuncture point in mares. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 62, n. 8, p. 1285–9, Aug. 2001.
- PAOLONI, M.; DI SANTE, L.; CACCHIO, A.; APUZZO, D.; MAROTTA, S.; RAZZANO, M. FRANZINI, M.; SANTILLI, V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *SPINE*, Philadelphia, v. 34, n. 13, p. 1337-44, Jun. 2009.
- QU, F.; ZHOU, J. Electro-acupuncture in relieving labor pain. *Evid.-based Complement Altern. Med.*, Oxford, v. 4, n. 1, p. 125-30, Mar. 2007.
- RE, L.; SANCHEZ, G. M.; MAWSOUF, N. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudi Med. J.*, Saudi Arabia, v. 31, n. 12, p. 1363-7, Dec. 2010.
- RODRÍGUEZ, Z. Z.; GUANCHE, D.; ALVAREZ, R. G.; ROSALES, F. H.; ALONSO, Y.; SCHULZ, S. Preconditioning with ozone/oxygen mixture induces reversion of some indicators of oxidative stress and prevents organic damage in rats with fecal peritonitis. *Inflamm. Res.*, Basel, v. 58, p. 371-5, Mar. 2009.
- SCHULZ, S.; NINKE, S.; WATZER, B.; NÜSING, R. M. Ozone induces synthesis of systemic prostacyclin by cyclooxygenase-2 dependent mechanism in vivo. *Biochemical Pharmacology*, Oxford, In Press, Corrected Proof, Dec. 2011.
- SILVA, R. A.; GAROTTI, J. E.; SILVA, R. S.; NAVARINI, A.; PACHECO, A. M., JR. Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 124-7, Mar.-Abr. 2009.
- SOUZA, Y. M. ; FONTES, B. ; MARTINS, J. O.; SANNOMIYA, P. ; BRITO, G. S. ; YOUNES, R. N. ; RASSLAN, S. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats. *Clinics*, São Paulo, v. 65, n. 2, p. 195-202, Feb. 2010.
- TSAI, Y. C.; WANG, L. Y.; YEH, L. S. Clinical Comparison of Recovery from Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Inhalation Anesthesia with Isoflurane in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, Tokio, v. 69, n. 11, p. 1179–82, Nov. 2007.
- VALVERDE, A.; CANTWELL, S.; HERNANDEZ, J.; BROTHERTON, C. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, Malden, v. 31, n. 1, p. 40-5, Jan. 2004.
- VONKEMAN, H. E.; VAN DE LAAR, M. A. F. J. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.*, Philadelphia, v. 39, n. 4, p. 294-312, Feb. 2010.

- WANG, Z. Q.; PORRECA, F.; CUZZOCREA, S.; GALEN, K.; LIGHTFOOT, R.; MASINI, E. MUSCOLI, C.; MOLLACE, V.; NDENGELE, M.; ISCHIROPOULOS, H.; SALVEMINI, D. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Bethesda, v. 309, n. 3, p. 869–78, Jun. 2004.
- WOOTEN, J. G.; LASSALLE, B. D.; COOK, V. L.; LAW, J. M.; BLIKSLAGER, A. T. Evaluation of the relationship between lesions in the gastroduodenal region and cyclooxygenase expression in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 71, n. 6, p. 630-5, Jun. 2010.
- WRIGHT, M.; MCGRATH, C. J. Physiologic and analgesic effects of acupuncture in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, Chicago, v. 178, n. 5, p. 502-7, Mar. 1981.
- WYNN, S. G.; LUNA, S. P. L.; LIU, H.; XIE, H.; NAN, T. C.; CHIEN, C. H. Global acupuncture research: previously untranslated studies. Studies from Brazil. In: SCHOEN, A. M. (Ed.). *Veterinary Acupuncture: Ancient Art to Modern Medicine*, St Louis: Mosby, 2001, p. 53–7.
- YOCUM, D.; FLEISCHMANN, R.; DALGIN, P.; CALDWELL, J.; HALL, D.; ROSZKO, P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, n. 160, p. 2947-54, Oct. 2000.
- ZAKY, S.; KAMEL, S. E.; HASSAN, M. S.; SALLAM, N. A.; SHAHATA, M. A.; HELAL, S. R.; MAHMOUD, H. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis. *C. J. Altern. Complement Med.*, New York, v. 17, n. 3, p. 259-63, Mar. 2011.

## **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados desse estudo indicam que a administração intrarretal de ozônio, a injeção de ozônio em acupontos e a administração de meloxicam promovem analgesia satisfatória para o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OSH eletiva e minimamente invasiva. Assim, o emprego da ozonioterapia é uma ferramenta importante para o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OSH eletiva e minimamente invasiva, tanto quando o ozônio foi injetado em acupontos como quando administrado por via intrarretal.

## 5 REFERÊNCIAS

- ALONSO GARCÍA, A.; PALMA LÓPEZ, M.; SANTANA ÁLVAREZ, J.; CUESTA GUERRA, I. Ozonoterapia como tratamiento rehabilitador de la parálisis facial periférica tipo Bell. *AMC*, Camagüey, v. 12, n. 5, oct. 2008.
- ALVARADO, R. Tratamiento de la compresión redicular con ozono terapia experiencia pionera en Bolivia / Radicular compression treatment with ozone: early experience in Bolivia. *Rev. chil. Neurocir.*, Viña del Mar, v. 28, p. 46-9, jun. 2007.
- ALVES, G.E.S.; ABREU, J.M.G.; RIBEIRO FILHO, J.D.; MUZZI, L.A.L. OLIVEIRA, H.P.; TANNUS, R.J.; BUCHANAN, T. Efeitos do ozônio nas lesões de reperfusão do jejuno em equinos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte, v. 56, n. 4, p. 433-7, ago. 2004.
- ALTMAN, N. *The oxygen prescription – The miracle of oxidative therapies*. 3. ed. Rochester: Healing Arts Press, 2007. 367 p.
- ALTMAN, S. Acupuncture therapy in small animal practice. *Comp. contin. Educ. Pract. vet.*, Beltsville, v. 19, n. 11, p. 1233- 45, Nov. 1997.
- ALTUG, M. E.; GONENCI, R.; DURGUT, R.; KARASU, A.; ABDULHAYOGLU, B. Effects of desflurane and isoflurane on postanaesthetic recovery characteristics with hepatic and renal functions in dogs. *J. Anim. Vet. Adv.*, Faisalabad, v. 8, n. 2, p. 350-7, 2009.
- ANDRADE, S. F.; CASSU, R. N. Analgésicos. In: ANDRADE, S. F. *Manual de terapêutica veterinária*. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 6, p. 97-114.
- ANGELI, A. L.; JOAQUIM, J. G.; TAKAHIRA, R. K.; BULLA, C.; LUNA, S. P. Effect of acupuncture, electroacupuncture and Panax pseudoginseng on blood coagulation variables in horses. *Vet Rec*, London, v. 157, n. 21, p. 662-4, 2005.
- BARROS, M. S. P.; LUNA, S. P. L.; SCOGNAMILLO-SZABÓ, M. V. R. Pre-treatment with eletroacupuncture, morphine and carprofen for postoperative analgesia in ovariohysterectomy in dogs. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON VETERINARY ACUPUNCTURE, Boston. 32., 2006, Boston. Proceedings... Boston: Society IVA, 2006. v. 32.
- BASS, M. Anatomy and physiology of pain and the management of breakthrough pain in palliative care. *j. palliat. nurs.*, London, v. 16, n. 10, p. 486-92, Oct. 2010.
- BARNHART, M. D.; HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W. Evaluation of the analgesic properties of acepromazine maleate, oxymorphone, medetomidine and a combination of acepromazine-oxymorphone. *Vet Anaesth Analg*, Malden, v. 27, n. 2, p. 89-96, Jul. 2000.
- BOCCI, V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol. appl. pharmacol.*, New York, v. 216, n. 3, p. 493-504, Nov. 2006a.
- BOCCI, V. A. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art *Arch Med Res*, New York, v. 37, n. 4, p. 425-35, May 2006b.
- BOCCI, V. *Ozone: a new medical drug*. 2. ed. London: Springer, 2011. 315 p.

- BOCCI, V.; LARINI, A.; MICHELI, V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. *J. Altern. Complement Med.*, New Rochelle, v. 11, n. 2, p. 257-65, Apr. 2005.
- BOTEY, G. G.; RODRIGUEZ, B. G. Tratamento da dor por meio da acupuntura. In: OTERO, E. P. *Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais*. São Paulo: Interbook, 2005. cap. 16, p. 226-47.
- BLOIS, S. L.; ALLEN, D. G.; WOOD, R. D.; CONLON, P. D. Effects of aspirin, carprofen, deracoxib, and meloxicam on platelet function and systemic prostaglandin concentrations in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 71, n. 3, p. 349-58, Mar. 2010.
- BRADY, J. E.; SENESE, F. *Chemistry: The study of matter and its changes*. 5. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2009. 505 p.
- BRODBELT, D. C.; TAYLOR, P. M.; STANWAY, G.W. A comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, Malden, v. 20, n. 4, p. 284-98, Aug. 1997.
- BROOKER, C. D.; SUTHERLAND, J.; COUSINS, M. J. Propofol maintenance to reduce postoperative emesis in thyroidectomy patients: a group sequential comparison with isoflurane/nitrous oxide. *Anaesth Intensive Care*, Edgecliff, v. 26, n. 6, p. 625-9, Dec.1998.
- CALUNGA FERNÁNDEZ, J. L.; RAMOS PARRA, T. L.; CASTILLO, P.; MENÉNDEZ, S.; CARBALLO, A.; CÉSPEDES, J. Ozonoterapia combinada en el tratamiento del paciente portador de hernia discal lumbar: estudio preliminar. *Rev Cubana Invest Bioméd*, Habana, v. 26, n. 1, p. 0-0, enero-marzo 2007.
- CASSU, R. N.; LUNA, S. P.; CLARK, R. M.; KRONKA, S. N. Electroacupuncture analgesia in dogs: is there a difference between uni- and bi-lateral stimulation? *Vet Anaesth Analg*, Malden, v. 35, n. 1, p. 52-61, 2008.
- CASSU, N. R.; PESSOA, M. M. D.; LUNA, L. P. S. Eletroacupuntura na anestesia com propofol em cães. *Ciênc. rural.*, Santa Maria, v. 38, n. 6, 1658-61, jul.-set. 2008.
- CAULKETT, N.; READ, M.; FOWLER, D.; WALDNER, C. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Can Vet J*, Ontario, v. 44, n. 7, p. 565-70, Jul. 2003.
- CHEN, X.H.; GELLER, E.B.; ADLER, M.W. Electrical stimulation at traditional acupuncture sites in periphery produces brain opioid-receptor-mediated antinociception in rats. *J. pharmacol. exp. ther.*, Baltimore v. 277, p. 654-60, May 1996.
- CHEN, X.H.; HAN, J.S. Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies in mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study. *Behav. Brain Res.*, Amsterdam, v. 47, p. 143-9, Apr. 1992.
- CHU, D. W.; LEE, D. T. Y.; CHAN, T. T. F.; CHOW, T. L.; QUE, M. B. W.; KWOK, S. P. Y. Acupuncture anaesthesia in inguinal hernia repair. *ANZ J. Surg.*, Malden, v. 73, n. 3, p. 125-7, Mar. 2003.
- CILLO JR., J. E. Analysis of Propofol and Low-Dose Ketamine Admixtures for Adult Outpatient Dentoalveolar Surgery: A Prospective, Randomized, Positive-Controlled Clinical Trial. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, In Press, Corrected Proof, Dec. 2011.



- CLAVO, B.; CATALÁ, L.; PÉREZ, J. L.; RODRÍGUEZ, V.; ROBAINA, F. Ozone therapy on cerebral blood flow: A preliminary report. *Evid.-based Complement Altern. Med.*, Oxford, v. 1, n. 3, p. 315-319, Dec. 2004.
- CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2009. cap. 13, p. 217-27.
- CRANDELL, D. E.; MATHEWS, K. A.; DYSON, D. H. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 65, n. 10, p. 1384-90, Oct. 2004.
- CRUZ, M. L.; LUNA, S. P. L.; SILVA JUNIOR, J. R.; IAMAGUTE, P.; CROCCI, A.; TAKAHIRA, R. K. Efeitos do flunixin, ketoprofeno, carprofeno, brupenorfina e placebo para analgesia pós-operatória em cães submetidos à osteossíntese de fêmur. *Hora vet.*, Porto Alegre, v.114, p.19-25, 2000.
- CRUZ GUERRA, O.; MENENDEZ CEPERO, S.; MARTINEZ JORDAN, M. E.; CLAVERA VAZQUEZ, T. Aplicación de la ozonoterapia en el tratamiento de la alveolitis. *Rev Cubana Estomatol*, Habana, v. 34, n. 1, p. 21-4, enero-jun. 1997.
- CRUZ MORALES, R.; MARTINEZ SILVEIRA, G.; DIAZ CUELLAR, F. MENENDEZ, S. Utilización del aceite ozonizado (Oleozone) en la estomatitis aftosa. *Rev. medica electron*, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 32-6, 1999.
- DALLAIRE, A.; CHALIFOUX, A. Premedication of dogs with acepromazine or pentazocine before euthanasia with carbon monoxide. *Can J Comp Med*. Bethesda, v. 49, n. 2, p. 171-8, Apr. 1985.
- DAS, G.; RAY, S.; ISHWARARI, S.; ROY, M.; GHOSH, P. Ozone nucleolysis for management of pain and disability in prolapsed lumbar intervertebral disc: A prospective cohort study. *Interv. Neuroradiol.*, Bologna, v. 15, n. 3, p. 330-4, Sep. 2009.
- DZIKITI, T.B.; JOUBERT, K.E.; VENTER, L.J.; DZIKITI, L.N. Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, Pretoria, v. 77, n. 3, p. 120-6, Sep. 2006.
- ENBERG, T. B.; BRAUN, L. D.; KUZMA, A. B. Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, Malden, v. 16, n. 1, p. 34-43, Mar. 2006.
- ESCARPANTER BULIÉS, J. C. Oxígeno-ozonoterapia como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones óseas. *Rev Cubana Ortop Traumatol*, Habana, v. 19, n. 1, p. 0-0, enero-jun. 2005.
- ESCARPANTER BULIÉS, J. C.; VALDÉS DÍAZ, O.; SÁNCHEZ RAUDER, R.; LÓPEZ VALDÉS, Y.; LÓPEZ GARCÍA, C. Resultados terapéuticos en la osteoartritis de la rodilla en infiltraciones de ozono. *Rev Cubana Invest Bioméd*, Habana, v. 16, n. 2, p. 124-32, jul.-dic. 1997.
- ESTRELA, C.; ESTRELA, C. R. A.; DECURCIO, A.; SILVA, J. A.; BAMMANN, L. L. Antimicrobial potential of ozone in an ultrasonic cleaning system against *Staphylococcus aureus*. *Braz. Dent. J.*, Ribeirão Preto, v. 17, n. 2, p. 134-8, 2006.

- FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2009. cap. 35, p. 521-44.
- FERRARI, D.; LUNA, S. P. L.; LIMA, A. F. M.; MARUCIO, R. L.; PAPANOTTO, T.; TAKAHIRA, R.; VESCE, G. Effetti analgesici ed emostatici perioperatori dell'agopuntura in cagne sottoposte ad ovarioisterectomia. *Obiettivi & Documenti Veterinari*, [S.l.], v. 27, p. 11-20, 2006.
- FERRER, L. Nuevas terapias en glaucoma. *Av. méd. Cuba*, Habana, v. 3, n. 8, p. 32-4, 1996.
- FERRER MAHOJO, L. A.; SANTOS DIAZ, D.; MENENDEZ CEPERO, S.; PEREZ RODRIGUEZ, Z. Ozonoterapia y Magnetoterapia: Nuevos metodos en la Rehabilitacion del paciente con Glaucoma Cronico Simple. *Rev. cuba. oftalmol*, Habana, v. 9, n. 2, p. 102-9, jul.-dic. 1996.
- FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, Schaumburg, v. 214, n. 5, p. 651-9, Mar. 1999.
- FRESNO, L.; MOLL, J.; PENALBA, B.; ESPADA, Y.; ANDALUZ, A.; PRANDI, D.; RUIZ DE GOPEGUI, R.; GARCIA, F. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet. J.*, Oxford, v. 170, n. 1, p. 138-40, Jul. 2005.
- FUCCIO, C.; LUONGO, C.; CAPODANNO, P.; GIORDANO, C.; SCAFURO, M. A.; SINISCALCO, D.; LETTIERI, B.; ROSSI, F.; MAIONE, S.; BERRINO, L. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 603, n. 1-3, p. 42-9, Jan. 2009.
- FUSELLIER, M.; DESFONTIS, J. C.; LE ROUX, A.; MADEC, S. GAUTIER, F.; THULEAU, A.; GOGNY, M. Effect of short-term treatment with meloxicam and pimobendan on the renal function in healthy beagle dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, Malden, v. 31, n. 2, p. 150-5, Apr. 2008.
- GAKIYA, H. H.; SILVA, D. A.; GOMES, J.; STEVANIN, H.; CASSU, R. N. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. *Acta cir. bras.*, São Paulo, v. 26, p. 346-51, Oct. 2011.
- GARCÍA LÓPEZ, E.; ROCHE MARTÍNEZ, A.; BLANCO RUIZ, A. O.; RODRÍGUEZ GARCÍA, L. O. La ozonoterapia en el tratamiento de la estomatitis subprótesis. *Rev Cubana Estomatol*, Habana, n. 40, n. 2, p. 0-0, mayo-agosto 2003.
- GONZÁLES CARVAJAL, Y.; REMIGIO MONTEIRO, A.; ZAMORA RODRÍGUEZ, Z.; FONCECA LÓPEZ, G. Ozonoterapia: efectos genotóxicos en sangre periférica de ratón. *Rev. cuba. Invest. bioméd*, Habana, v. 18, n. 1, p. 37-9. enero-abr. 1999.
- GRIMM, A. K. Reconhecimento da dor em pequenos animais. In: GREENE, A. S. *Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor*. Porto Alegre: Artmed, 2004. cap. 55, p. 403-6.
- GROPPETTI, D.; PECILE, A. M.; SACERDOTE, P.; BRONZO, V.; RAVASIO, G. Effectiveness of electroacupuncture analgesia compared with opioid administration in a dog model: a pilot study. *Br. J. Anaesth.*, Oxford, v. 107, n. 4, p. 612-8, Oct. 2011.

- GRUET, P.; SEEWALD, W.; KING, J. N. Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 72, n. 2, p. 184-93, Feb. 2011.
- GRUBE, T.; UHLEMANN, C.; WEISS, T.; MEISSNER, W. [Influence of acupuncture on postoperative pain, nausea and vomiting after visceral surgery: a prospective, randomized comparative study of metamizole and standard treatment]. *Schmerz*, New York, v. 23, n. 4, p. 370-6, Aug. 2009.
- GUERRA VERANES, X.; LIMONTA NÁPOLES, Y.; CONTRERA HECHEVARRIA, I.; FREYRE LUQUE, R.; MARTÍNEZ BLANCO, C. Labor de la enfermera en la aplicación de la Ozonoterapia en Retinosis Pigmentaria. January-May, 1996. *Rev. cuba. enferm.*, Habana, v. 14, n. 2, p. 99-102, mayo-agosto 1998.
- GU, X. B.; YANG, X. J.; ZHU, H. Y.; XU, Y. Q.; LIU, X. Y. Effect of medical ozone therapy on renal blood flow and renal function of patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J (Engl)*, Beijing, v. 123, n. 18, p. 2510-3, Sep. 2010.
- GUANCHE, D.; ZAMORA, Z.; HÉRNANDEZ, F.; MENA, K.; ALONSO, Y.; RODA, M.; GONZÁLEZ, M.; GONZALEZ, R. Effect of ozone/oxygen mixture on systemic oxidative stress and organic damage. *Toxicol. Mech. Methods*, London, v. 20, n. 1, p. 25-30, Jan. 2010.
- HADDAD, M. A.; SOUZA, M. V.; HINCAPIE, J. J.; RIBEIRO JUNIOR, J. I.; RIBEIRO FILHO, J. D.; BENJAMIN, L. A. Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte, v. 61, n. 3, p. 539-46, jun. 2009.
- HALL, L. W.; CHAMBERS, J. P. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. *J. Small Anim. Pract.*, Malden, v. 28, n. 7, p. 623-37, Jul. 1987.
- HAN, J. S.; XIE, G. X.; DING, X. Z.; FAN, S. G. High and low frequency electroacupuncture analgesia are mediated by different opioid peptides. *Pain*, Amsterdam, v. 18, S. 1, p. S369, Jan. 1984.
- HANSEN, B. Acute Pain Management. *Vet. clin. north am. small anim. pract.*, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 899-916, Jul. 2000.
- HARDIE, E. M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: HELLEBREKERS, L. J. *Dor em animais*. São Paulo: Manole, 2002. p. 49-68.
- HELLYER, P. W.; KEELER, G. A.; EVERDING, H. E.; GAYNOR, J. S.; WAGNER, A. E. GLAWE, C. Preliminary evaluation of pain behaviors following neutering in dogs: effect of acepromazine dose. *Vet. Anaesth. Analg.* Malden, v. 29, n. 2, p. 97-112, Apr. 2002.
- HELMS, J. E.; BARONE, C. P. Physiology and Treatment of Pain. *Crit. Care Nurse*, Aliso Viejo, v. 28, p. 38-49, Dec. 2008.
- HERNÁNDEZ ROSALES, F.; NOA PUIG, M.; ARMAS CASTRILLÓN, L.; MENÉNDEZ CEPERO, S. Efecto de la ozonioterapia intramuscular sobre el metabolismo de los lípidos de ratas normocolesterolémicas. *Rev. cuba. invest. Bioméd.*, Habana, v. 9, n. 1, p. 40-47, enero-abr. 1990.
- HE, L. F. Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. *Pain*, Amsterdam, v. 31, n. 1, p. 99-121, Oct. 1987.

HICKS, M. A.; HOSGOOD, G. L.; MORGAN, T. W.; BRIERE, C. A. MCCONNICO, R. S. In vitro effect of carprofen and meloxicam on the conductance and permeability to mannitol and the histologic appearance of the gastric mucosa of dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 72, n. 4, p. 570-577, Apr. 2011.

HOLLOWAY, A. M.; WAYNE, R. P. Ozone. In: \_\_\_\_\_. Atmospheric chemistry. Cambridge: RSCPublishing, 2010. cap. 5, p. 57-66.

HOLTON, L.; PAWSON, P.; NOLAN, A.; REID, J.; SCOTT, E. M. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet. Rec.*, London, v. 148, n. 17, p. 525-31, Apr. 2001.

HOLTON, L.; SCOTT, E. M.; NOLAN, A. M.; REID, J.; WELSH, E.; FLAHERTY, D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, Schaumburg, v. 212, n. 1, p. 61-6, Jan. 1998.

IBANEZ MORALES, M.; RODRIGUEZ ROMERO, A.; FERRER MAHOJO, L. A.; FERNANDEZ SIFONTES, G. Estudio Comparativo de dos metodos terapeuticos en el Glaucoma Cronico Simple. *Rev. cuba. oftalmol*, Habana, v. 9, n. 2, p. 110-5, jul.-dic. 1996.

JAGGAR, H. A.; ROBINSON G. N. História da acupuntura veterinária. In: SCHOEN, M. A. *Acupuntura veterinária: da arte antiga à medicina moderna*. 2. ed. São Paulo: Rocca, 2006. cap. 1, p. 2-16.

JEONG, S. M. Effects of electroacupuncture on minimum alveolar concentration of isoflurane and cardiovascular system in isoflurane anesthetized dogs. *J. Vet. Sci.*, v. 3, n. 3, p. 193-201, Sep. 2002.

JOAQUIM, J. G.; LUNA, S. P.; BRONDANI, J. T.; TORELLI, S. R.; RAHAL, S. C.; DE PAULA FREITAS, F. Comparison of decompressive surgery, electroacupuncture, and decompressive surgery followed by electroacupuncture for the treatment of dogs with intervertebral disk disease with long-standing severe neurologic deficits. *J Am Vet Med Assoc*, Washington, v. 236, n. 11, p. 1225-9, 2010.

JOHNSON, M. I. The physiology of the sensory dimensions of clinical pain. *Physiotherapy*. Oxford, v. 83, n. 10, p. 526-36, Oct. 1997.

KAMERLING, S. G. O sistema sensorial somático. In: REECE, W. O. (Ed.). *Dukes, fisiologia dos animais domésticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 45, p. 763-84.

KOO, S. T.; LIM, K. S.; CHUNG, K.; JU, H.; CHUNG, J. M. Electroacupuncture-induced analgesia in a rat model of ankle sprain pain is mediated by spinal alpha-adrenoceptors. *Pain*, Amsterdam, v. 135, n. 1-2, p. 11-9, Mar. 2008.

KUKANICH, B.; BIDGOOD, T.; KNESEL, O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet. Anaesth. Analg., Malden*, v. 39, p. 69-90, Jan. 2012

KUUSELA, E.; VAINIO, O.; SHORT, C. E.; LEPPLUOTO, J.; HUTTUNEN, P.; STRÖM, S.; HUJU, V.; VALTONEN, A.; RAEKALLIO, M. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, Malden, v. 26, n. 3, p. 199-204, Jun. 2003.

- LAKE, J. C.; FELBERG, S.; MALAVAZZI, G. R.; GOULART, D. A.; NISHIWAKI-DANTAS, M. C.; DANTAS, P. E. Efeito terapêutico da aplicação intra-ocular de ozônio em modelo experimental de endoftalmite por *Staphylococcus epidermidis* em coelhos. *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo, v. 67, n. 4, p. 575-9, ago. 2004.
- LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Physiology of Pain. *Vet. clin. north am. small anim. pract.*, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 703-28, Jul. 2000.
- LAREDO, F. G.; BELDA, E.; MURCIANO, J.; ESCOBAR, M.; NAVARRO, A.; ROBINSON, K. J.; JONES, R.S. Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet. Rec.*, London, v. 155, n. 21, p. 667-71, Nov. 2004.
- LASCELLES, D., WATERMAN, A. Analgesia in cats. *In pract.*, London, v. 19, n. 4, p. 203-213, Apr. 1997.
- LEECE, E. A.; BREARLEY, J. C.; HARDING, E. F. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, Malden, v. 32, n. 4, p.184-92, Jul. 2005.
- LEÓN, O. S.; MENENDEZ, S.; MERINO, N.; CASTILLO, R.; SAM, S.; PEREZ, L.; CRUZ, E.; BOCCI, V. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. *Mediat. Inflamm.*, New York, v. 7, n. 4, p. 289–94, 1998.
- LIANG, D. Y.; LI, X.; LI, W. W.; FIORINO, D.; QIAO, Y.; SAHBAIE, P.; YEOMANS, D. C. CLARK, J. D. Caspase-1 Modulates Incisional Sensitization and Inflammation. *Anesthesiology*, Philadelphia, v.113, n. 4, p. 945–56, Oct. 2010.
- LIGHT, G. L.; HARDIE, E. M.; YOUNG, M. S.; HELLYER, P. W.; BROWNIE, C.; HANSEN, B. D. Pain and anxiety behaviors of dogs during intravenous catheterization after premedication with placebo, acepromazine or oxymorphone. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, Amsterdam, v. 37 n. 4, p. 331-43, Sep. 1993.
- LIN, J.G.; CHEN, W. L. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. *Am. j. chin. med.*, Garden City, v. 36, n. 4, p. 635-45, 2008.
- LIN, J. G.; LO, M. W.; WEN, Y. R.; HSIEH, C. L.; TSAI, S. K.; SUN, W. Z. The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery. *Pain*, Amsterdam, v. 99, n. 3, p. 509-14, Oct. 2002.
- LIODDEN, I.; HOWLEY, M.; GRIMSGAARD, A. S.; FONNEBO, V. M.; BORUD, E. K. ALRAEK, T.; NORHEIM, A. J. Perioperative acupuncture and postoperative acupressure can prevent postoperative vomiting following paediatric tonsillectomy or adenoidectomy: a pragmatic randomised controlled trial. *Acupunct Med.*, Norwich, v. 29, n. 1, p. 9-15, Mar. 2011.
- LORENA, S. E. R. S., LUNA, S. P. L., LASCELLES, D. X. B., CORRENTE, J. E. Demographic study of the perioperative use of analgesics in small animals by Brazilian veterinarians In: CONGRESSO MUNDIAL DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA,10., 2009, Glasgow. Proceedings... Glasgow: 2009. v.10. p.141-1.
- LUNA, S. P.; ANGELI, A. L.; FERREIRA, C. L.; LETTRY, V.; SCOGNAMILLO-SZABO, M. Comparison of pharmacopuncture, aquapuncture and acepromazine for sedation of horses. *Evid.-based Complement Altern. Med.*, Oxford, v. 5, n. 3, p. 267-72, Set. 2008.
- LUNA, S. P. L.; BASÍLIO, A. C.; STEAGALL, P. V. M.; MACHADO, L. P.; MOUTINHO, F. Q.; TAKAHIRA, R. K.; BRANDÃO, C. V. S. Evaluation of adverse

effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 68, p. 258 - 64, 2007.

LUNA, S. P. L. ; MAIANTE, A.; XAVIER, F. ; OSÓRIO, D. D. P. ; ENDO, Y. ; KARASAWA, A. S. M. Effect of acupuncture on the thiopental dose for induction of anaesthesia in dogs. *Rev. bras. ciênc. vet.*, Niterói, v. 9, p. 286-8, 2002.

LUNA, S. P. L., TAYLOR, POLLY, M. Effect Of Electroacupuncture On Endogenous Opioids , Avp, Acth, Cortisol And Catecholamine Concentrations. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON VETERINARY ACUPUNCTURE, 24., 1998, Formosa. Proceedings... Formosa: 1998. v. 24, p.172 – 4.

MA, T. T. ; WU, X. ; LIANG, F. R. [Current overseas researches on prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting with acupuncture]. *Zhongguo Zhen Jiu*, Chengdu, v. 30, n. 5, p. 407-11, May 2010.

MARTÍNEZ ABREU, J.; ABREU SARDINAS, M. Oleozón en el tratamiento de la periodontitis simple. *Rev. médica electron*, Matanzas, v. 27, n. 3, p. 0-0, mayo-jun. 2005.

MASSONE, F.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia intravenosa. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2009. cap. 14, p. 228-36.

MASTERTON, W. L.; HURLEY, C. N. *Chemistry: Principles and reactions*. 6. ed. Belmont: Brooks/Cole Cengage Learning, 2009. 699 p.

MATHEWS, K. A. Pain assessment and general approach to management. *Vet. clin. north am. small anim. pract.*, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 729-55, Jul. 2000.

MATHEWS, K. A.; PETTIFER, G. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res*, Schaumburg, v. 62, n. 6, p. 882-8, Jun. 2001.

MCCOLLUM, J. S. C.; MILLIGAN, K. R.; DUNDEE, J. W. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia*, Malden, v. 43, n. 3, p. 239-40, Mar. 1988.

MCMILLAN, F. D. Maximizing quality of life in ill animals. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, South Bend, v. 39, n. 3, p. 227-35, May-Jun. 2003.

MENA RODRÍGUEZ, L.; MENÉNDEZ CEPERO, S.; OMECHEVARRÍA PERDOMO, E. Efectos del ozono en el tratamiento de la gingivoestomatitis herpética aguda. *Rev Cubana Estomatol*, Habana , v. 31, n. 1, p. 14-7, enero-jun. 1994.

MÉNDEZ PÉREZ, L. I.; CALUNGA FERNÁNDEZ, J. L.; MENÉNDEZ CEPERO, S. Ozonoterapia en el síndrome de malabsorción intestinal secundario a parasitismo por *Giardia lamblia*: estudio preliminar. *Rev. cuba. invest. bioméd.*, Habana, v. 22, n. 3, jul.-sept. 2003.

MÉNDEZ PÉREZ, N. I.; MENÉNDEZ CEPERO, S.; RIVERO WONG, J. Ozonoterapia en SIDA / Ozone therapy in AIDS. *Rev. cuba. invest. bioméd.*, Habana, v. 24, n. 1, enero-marzo 2005.

MENÉNDEZ CEPERO, S. M.; PELAÉZ MOLINA, O.O.; GÓMEZ MORALEDA, M.; COPELLO NOBLET, M. Aplicación de la ozonoterapia en la retinosis pigmentaria: informe preliminar. *Rev. cuba. oftalmol.*, Habana, v. 3, n. 1, p. 35-9, enero-abr. 1990.

- MEYER, R. A.; RINGKAMP, M.; CAMPBELL, J. N.; RAJA, S. N. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: MCMAHON, S. B.; KOLTZENBURG, M. *Wall and Melzack's textbook of pain*. 5. ed. Oxford: Elsevier Churchill Livingstone, 2006. cap. 1. p. 3-34.
- MONTEIRO, E. R.; JUNIOR, A. R.; ASSIS, H. M. Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J. G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet Anaesth Analg*, Malden, v. 36, n. 1, p. 25-33, Jan. 2009.
- MORIOKA, N.; AKÇA, O.; DOUFAS, G. A.; CHERNYAK, G.; SESSLER, I. D. Eletroacupuncture at the zusanli, yanglingquan, and kunlun points not reduce anesthetic requirement. *Anesth. Analg.*, Philadelphia, v. 95, n. 1, p. 98-102, Jul. 2002.
- MUIR III, W. W. Physiology and pathophysiology of pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W.W. *Handbook of veterinary pain management*. 2. ed. St. Louis: Mosby, 2009a. cap. 2, p. 13-41.
- MUIR III, W. W. Drugs used to treat pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. *Handbook of veterinary pain management*. 2. ed. St. Louis: Mosby, 2009b. cap. 8, p. 141-62.
- MUIR III, W. W.; HUBBEL, J. A. E.; SKARDA, R. T.; BEDNARSKI, R. M. *Manual de anestesia veterinária*. 3. ed. São Paulo: Artmed, 2001. 432 p.
- MURREL, J. C. Premedication and sedation. In: SEYMOUR, C.; DUKE-NOVAKOVSKI, T. (Ed.) *BSVA Manual of canine and feline – Anesthesia and analgesia*. 2. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2001. p. 120-32.
- MURRELL, J. C.; PSATHA, E. P.; SCOTT, E. M.; REID, J.; HELLEBREKERS, L. J. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Veterinary Rec.*, London, n. 162, p. 403-8, Mar. 2008.
- NEIGER, R. Editorial: NSAID-Induced Gastrointestinal Adverse Effects in Dogs—Can We Avoid Them? *J. Vet. Intern. Med.*, v. 17, n. 3, p. 259-61, May-Jun. 2003.
- NELL, T.; BERGMAN, J.; HOEIJMAKERS, M.; VAN LAR, P.; HORSPOOL, L.J. Comparison of vedaprofen and meloxicam in dogs with musculoskeletal pain and inflammation. *J Small Anim Pract*, Malden, v. 43, n. 5, p. 208-12, May 2002.
- NIE, G. J.; GOODIN, A. N.; BRADEN, T. D.; WENZEL, J. G. Luteal and clinical response following administration of dinoprost tromethamine or cloprostenol at standard intramuscular sites or at the lumbosacral acupuncture point in mares. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 62, n. 8, p. 1285–9, Aug. 2001.
- OLIVA, V.N.L.; FANTONI, D.T. Anestesia inalatória. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2009. cap. 16, p. 246-58.
- ORSKOV, T. Pain assessment in cats and dogs. *Irish Vet. J.*, Dublin, v. 63, n. 6, p. 362-364, 2010.
- PAIRET, M.; VAN RYN, J.; SCHIEROK, H.; MAUZ, A.; TRUMMLITZ, G.; ENGELHARDT, G. Differential inhibition of cyclooxygenases-1 and -2 by meloxicam and its 4'-isomer. *Inflamm. Res.*, Basel, v. 47, n. 6, p. 270-6, Jun. 1998.

- PAOLONI, M.; DI SANTE, L.; CACCHIO, A.; APUZZO, D.; MAROTTA, S.; RAZZANO, M. FRANZINI, M.; SANTILLI, V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *SPINE*, Philadelphia, v. 34, n. 13, p. 1337-44, Jun. 2009.
- PASCOE, P. J. Opioid Analgesics. *Vet. clin. north am. small anim. pract.*, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 757-72, Jul. 2000.
- PEREIRA, M. M. S.; NAVARINI, A.; MIMICA, L. M. J.; PACHECO JR, A. M.; SILVA, R. A. Efeito de diferentes gases sobre o crescimento bacteriano: estudo experimental "in vitro". *Rev. Col. Bras. Cir.*, Rio de Janeiro, v. 32, n. 1, p. 12-4, fev. 2005.
- PIGNATON, W.; SIMÕES, J. R.; FREITAS, P. M. C. Efeito da eletroacupuntura e da morfina sobre parâmetros cardiorrespiratórios e consumo de anestésico em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. *Acta Sci. Vet.*, Porto Alegre, v. 35, S. 2, p. 331-2, 2006.
- POULSEN, N. B.; HÖRSTERMANN, D. [Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of the non-inflammatory non-steroidal agent meloxicam in dogs]. *Dtsch. tierarztl. wochenschr.*, Hannover, v. 106, n. 3, p. 94-100, Mar. 1999.
- QU, F.; ZHOU, J. Electro-acupuncture in relieving labor pain. *Evid.-based Complement Altern. Med.*, Oxford, v. 4, n. 1, p. 125-30, Mar. 2007.
- RE, L.; SANCHEZ, G. M.; MAWSOUF, N. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudi Med. J.*, Saudi Arabia, v. 31, n. 12, p. 1363-7, Dec. 2010.
- REID, J.; NOLAN, A. M.; HUGHES, J. M. L.; LASCELLES, D.; PAWSON, P.; SCOTT, E. M. Development of the short form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Anim. Welf.*, Herts, v. 16, n. 8, p. 97-104, Jan. 2007.
- REMIGIO MONTERO, A.; GONZÁLEZ CARVAJAL, Y.; ZAMORA RODRÍGUEZ, Z.; FONCECA LÓPEZ, G. ¿Influye la ozonoterapia sobre la médula ósea de ratones tratados?. *Rev. cuba. Invest. Bioméd.*, Habana, v. 18, n. 1, p. 24-6, enero-abr. 1999.
- RODRÍGUEZ, Z. Z.; GUANCHE, D.; ALVAREZ, R. G.; ROSALES, F. H.; ALONSO, Y.; SCHULZ, S. Preconditioning with ozone/oxygen mixture induces reversion of some indicators of oxidative stress and prevents organic damage in rats with fecal peritonitis. *Inflamm. Res.*, Basel, v. 58, p. 371-5, Mar. 2009.
- SCHULZ, S.; NINKE, S.; WATZER, B.; NÜSING, R. M. Ozone induces synthesis of systemic prostacyclin by cyclooxygenase-2 dependent mechanism in vivo. *Biochemical Pharmacology*, Oxford, In Press, Corrected Proof, Dec. 2011.
- SERPELL, M. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Surgery*, New York, v. 24, n. 10, p. 350-3, Oct. 2006.
- SIEGL, P. K. S.; CHAN, C. C.; BOHN, D. L.; EVANS, R. M.; BUNTING, P. B.; SOPER, K. A.; PATRICK, D. H. Effect of age on renal responses to COX-2 inhibitors, rofecoxib (VIOXX™, MK-0966), celecoxib and meloxicam, in conscious dogs. *Am. J. Hypertens.*, New York, v. 12, n. 4, s. 1, p. 58, Apr. 1999.
- SILVA, R. A.; GAROTTI, J. E.; SILVA, R. S.; NAVARINI, A.; PACHECO, A. M., JR. Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 124-7, Mar.-Abr. 2009.



- SOUZA, Y. M. ; FONTES, B. ; MARTINS, J. O.; SANNOMIYA, P. ; BRITO, G. S. ; YOUNES, R. N. ; RASSLAN, S. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats. *Clinics*, São Paulo, v. 65, n. 2, p. 195-202, Feb. 2010.
- TEIXEIRA, M. J.; YENG, L. T.; KAZIYAMA, H. H. S. Fisiopatologia da dor músculo-esquelética. In: TEIXEIRA, M. J.; YENG, L. T.; KAZIYAMA, H. H. S. *Dor: síndrome dolorosa miofacial e dor músculo esquelética*. São Paulo: Roca, 2008. cap. 3, p. 53-66.
- TRANQUILLI, J. W. Fisiologia da dor aguda. In: GREENE, A. S. *Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor*. Porto Alegre: Artmed, 2004. cap. 54, p. 399-402.
- TSAI, Y. C.; WANG, L. Y.; YEH, L. S. Clinical Comparison of Recovery from Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Inhalation Anesthesia with Isoflurane in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, Tokio, v. 69, n. 11, p. 1179–82, Nov. 2007.
- VALVERDE, A.; CANTWELL, S.; HERNANDEZ, J.; BROTHERTON, C. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.*, Malden, v. 31, n. 1, p. 40-5, Jan. 2004.
- VELANO, H. E.; NASCIMENTO, L. C.; BARROS, L. M.; PANZERI, H. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana da água ozonizada frente ao *Staphylococcus aureus*. *Pesqui. Odontol. Bras.*, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 18-22, mar. 2001.
- VONKEMAN, H. E.; VAN DE LAAR, M. A. F. J. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Semin. Arthritis Rheum.*, Philadelphia, v. 39, n. 4, p. 294-312, Feb. 2010.
- WALL, P. D. Defining "pain in animals". In: SHORT, C. E., POZNAK, A.V. *Animal pain*. New York : Churchill Livingstone, 1994. cap. 3, p. 63-79.
- WANG, Z. Q.; PORRECA, F.; CUZZOCREA, S.; GALEN, K.; LIGHTFOOT, R.; MASINI, E. MUSCOLI, C.; MOLLACE, V.; NDENGELE, M.; ISCHIROPOULOS, H.; SALVEMINI, D. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Bethesda, v. 309, n. 3, p. 869–78, Jun. 2004.
- WEARY, D. M.; NIEL, L.; FLOWER, F. C.; FRASER, D. Identifying and preventing pain in animals. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, Langford, v. 100, p. 64-76, Oct. 2006.
- WEN, T. S. *Acupuntura clássica chinesa*. São Paulo: Cultrix, 1987. 226 p.
- WOOTEN, J. G.; LASSALLE, B. D.; COOK, V. L.; LAW, J. M.; BLIKSLAGER, A. T. Evaluation of the relationship between lesions in the gastroduodenal region and cyclooxygenase expression in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 71, n. 6, p. 630-5, Jun. 2010.
- WRIGHT, B. D. Clinical pain management techniques for cats. *Clin. tech. small anim. pract.*, Philadelphia, v. 17, n. 4, p.151-7, Nov. 2002.
- WRIGHT, M.; MCGRATH, C. J. Physiologic and analgesic effects of acupuncture in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, Chicago, v. 178, n. 5, p. 502-7, Mar. 1981.
- WYNN, S. G.; LUNA, S. P. L.; LIU, H.; XIE, H.; NAN, T. C.; CHIEN, C. H. Global acupuncture research: previously untranslated studies. Studies from Brazil. In: SCHOEN, A. M. (Ed.). *Veterinary Acupuncture: Ancient Art to Modern Medicine*, St Louis: Mosby, 2001. p. 53–7.

YOCUM, D.; FLEISCHMANN, R.; DALGIN, P.; CALDWELL, J.; HALL, D.; ROSZKO, P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 160, p. 2947-54, Out. 2000.

ZAKY, S.; KAMEL, S. E.; HASSAN, M. S.; SALLAM, N. A.; SHAHATA, M. A.; HELAL, S. R.; MAHMOUD, H. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis. *C. J. Altern. Complement Med.*, New York, v. 17, n. 3, p. 259-63, Mar. 2011.

ZETUN, M. C.; SANTIAGO, M. T.; SALGADO, A. E. P.; TAFFAREL, M. O.; LUZ, M. R.; FREITAS, P. M. C. Eletroestimulação dos acupontos Zulinqi (VB41) e Waiguan (TA5) sobre parâmetros cardiorrespiratórios e consumo do anestésico isofluorano em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 8, 2008, Recife. [Anais eletrônicos...]. Recife: CBCAV, 2008. CD-ROM.

ZHUFAN, X. *Practical traditional chinese medicine*. Beijing: Foreign Languages Press, 2000. 594 p.

## 6 ANEXOS

Escala de dor de Glasgow modificada (EDGM)		
PARÂMETROS	CRITÉRIO	PESO
<b><i>Ao olhar o cão no canil, o cão está?</i></b>		
Postura	Rígido	1,20
	Corcunda	1,13
	Normal	0,00
Vocalização	Chora	0,83
	Geme	0,92
	Grita/berra	1,75
	Não vocaliza	0,00
Atenção à ferida cirúrgica	Mordendo	1,40
	Lambendo, olhando ou esfregando	0,94
	Ignorando	0,00
<b><i>Coloque a guia no animal e o retire do canil. Ao caminhar o cão está?</i></b>		
Mobilidade	Recusa-se a se mover	1,56
	Rígido, duro, inflexível	1,17
	Lento ou relutante para levantar e sentar	0,87
	Claudicando	1,46
	Normal	0,00
<b><i>Aplique uma leve pressão sobre a área dolorida O cão...?</i></b>		
Resposta ao toque	Chora	1,37
	Foge/tira o corpo fora	0,81
	Tenta morder	1,38
	Rosna ou Guarda	1,12
	Não reage	0,00
<b><i>Ao avaliar o cão como um todo, O cão está?</i></b>		
Comportamento	Agressivo ou deprimido	1,22
	Desinteressado	1,56
	Nervoso, ansioso ou medroso	1,13
	Quieto ou indiferente	0,87
	Contente ou saltitante	0,08
Conforto	Desconfortável	1,17
	Confortável	0,00

Quadro 1 - Escala de dor de Glasgow modificada (Adaptado de MURREL et al., 2008).

---

Nenhuma dor \_\_\_\_\_ A pior dor possível

---

Quadro 2 - Escala de analógica visual para avaliação da dor (Adaptado de HOLTON et al., 1998).

---

<b>Escala numérica descritiva (END)</b>		
<b>GRAUS DE SEDAÇÃO</b>	<b>SEDAÇÃO</b>	<b>CRITÉRIO</b>
0	Nenhuma	Animal apresenta estar normal
1	Leve	Animal apresenta uma diminuição da atenção, mas continua ativo
2	Moderada	Animal apresenta alguma ataxia, mas consegue andar
3	Intensa	Animal não consegue andar

---

Quadro 3 – Escala numérica descritiva para avaliação da sedação (Adaptado de VALVERDE et al., 2004).