

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO E TECNOLOGIA INTEGRADAS
A MEDICINA VETERINÁRIA PARA O DESENVOLVIMENTO REGIONAL

Natanni Cinthia Vitor da Rocha

PRÓPOLIS VERMELHA E GUACO NA ANALGESIA CIRÚRGICA DE CADELAS

Viçosa

2018

Natanni Cinthia Vitor da Rocha

Própolis vermelha e guaco na analgesia cirúrgica de cadelas

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação e Tecnologia Integradas a Medicina Veterinária para o Desenvolvimento Regional da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador(a): Prof. Dr. Pierre Barnabé Escodro

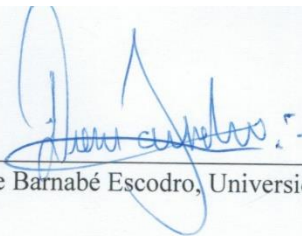
Viçosa
2018

Folha de Aprovação

AUTOR: NATANNI CINTHIA VITOR DA ROCHA

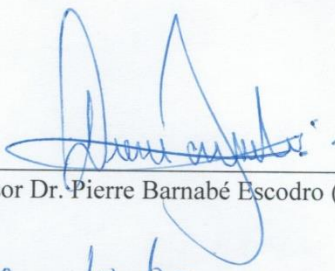
Própolis vermelha e guaco na analgesia cirúrgica de cadelas

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Inovação e Tecnologia Integradas a Medicina Veterinária para o Desenvolvimento Regional da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 24 de agosto de 2018.

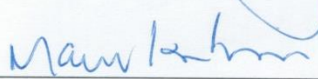


Professor Doutor Pierre Barnabé Escodro, Universidade Federal de Alagoas (Orientador)

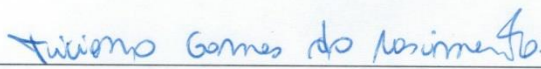
Banca Examinadora:



Professor Dr. Pierre Barnabé Escodro (Orientador)



Profª Drª Márcia Kikuyo Notomi – UFAL (Avaliadora Interna)



Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento – ENSEFAR - UFAL (Avaliador Externo)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pela vida, pelas oportunidades, pela família e amigos que possuo e pela minha profissão amada.

Agradeço a minha família pelo incentivo e aos meus amigos pelo apoio e compreensão.

Agradeço também, profundamente, ao meu orientador Professor Doutor Pierre Barnabé Escodro, pela oportunidade de ser mais uma vez sua orientada e por todo apoio durante o processo de obtenção deste título e dos outros anteriores, afinal, estamos juntos desde a metade da minha graduação em Medicina Veterinária.

E por fim, agradeço a Universidade Federal de Alagoas, minha casa desde 2007, aos membros das bancas de Qualificação e Defesa e aos demais envolvidos neste Programa de Pós-graduação.

RESUMO

A dor na rotina clínico-cirúrgica veterinária tem adquirido alta relevância na última década, sendo extremamente importante saber identificá-la, mensurar o grau e tratá-la adequadamente. A ovariohisterectomia (OH) é uma das cirurgias mais realizadas na clínica cirúrgica de pequenos animais, considerada como procedimento promotor de dor visceral moderada a severa. A mensuração da dor em animais é um desafio, porém, contamos hoje com pesquisas constantes para desenvolvimento de escalas avaliativas de dor, realizadas através de avaliações de sinais fisiológicos e comportamentais. Dentre as escalas mais utilizadas cita-se: a Escala visual analógica (EVA), Escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM) e Escala composta de dor de Glasgow (ECDG). Muitos fármacos podem ser utilizados para o controle da dor pós-cirúrgica, entre eles está o cetoprofeno, que é um dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) mais utilizados e considerado de alta eficácia para OH de cadelas. No entanto, atualmente vem sendo estudado fármacos fitoterápicos com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e possíveis menores efeitos colaterais. A própolis é um produto natural de grande aceitação por suas propriedades farmacológicas, atribuídas principalmente pela presença de flavonóides e isoflavonóides em sua composição. O guaco, um produto natural muito conhecido na cultura popular por sua ação benéfica no sistema respiratório, apresenta em sua composição as cumarinas, principais responsáveis por suas propriedades terapêuticas. Este trabalho reúne revisão de literatura e pesquisa científica intitulada *“Própolis vermelha e guaco na analgesia cirúrgica de cadelas”*, onde foram utilizadas 40 cadelas divididas em 4 grupos: Tratamento Controle (TC), Tratamento Própolis (TP), Tratamento Guaco (TG) e Tratamento Própolis-guaco (TPG), com propósito de avaliar o efeito analgésico pós-cirúrgico da própolis vermelha de Alagoas e do guaco em relação ao cetoprofeno em cadelas submetidas a OH, os quatro tratamentos foram estatisticamente satisfatórios, porém, considerando o menor índice de complicações e resgates analgésicos o TPG apresenta-se mais seguro e eficaz.

Palavras-chave: Ovariohisterectomia. Dor. Cetoprofeno. Produtos naturais.

ABSTRACT

Pain in the veterinary clinical-surgical routine has acquired a high relevance in the last decade, being extremely important to be able to identify it, to measure the degree and to treat it adequately. Ovariohysterectomy (OH) is one of the most performed surgeries in the surgical practice of small animals, considered as a procedure that promotes moderate to severe visceral pain. The measurement of pain in animals is a challenge, however, today we rely on constant research for the development of evaluative pain scales, performed through assessments of physiological and behavioral signals. Among the most used scales are: The Visual analogue scale (VAS), the University of Melbourne pain scale (UMPS) and the Glasgow composite measure pain scale (GCMPS). There is a variety of drugs that can be used to control postoperative pain, among them is ketoprofen, which is one of the most widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and considered highly effective in dogs submitted to OH. However, phytotherapeutic drugs with analgesic, anti-inflammatory and possible minor side effects are currently being studied. Propolis is a natural product of great acceptance for its pharmacological properties, attributed mainly by the presence of flavonoids and isoflavonoids in its composition. The guaco, a natural product well known in popular culture for its beneficial action on the respiratory system, presents in its composition the coumarins, mainly responsible for its therapeutic properties. This work brings together literature review and scientific research entitled "Effectiveness of red propolis and guaco in surgical analgesia of bitches", where forty dogs were divided into four groups: Control Treatment (CT), Propolis Treatment (PT), Guaco Treatment (GT) and Propolis-guaco Treatment (PGT), with the purpose of evaluating the post-surgical analgesic effect of Alagoas red propolis and guaco in relation to ketoprofen in dogs submitted to OH, the four treatments were statistically satisfactory, however, considering the lower index of complications and analgesic rescues the PGT were more effective and safer.

Key words: Ovariohysterectomy. Pain. Ketoprofen. Natural products.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OH	Ovariohisterectomia
EVA	Escala visual analógica
ECDG	Escala composta de dor de Glasgow
EDUM	Escala de dor da Universidade de Melbourne
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
COX	Ciclooxigenase
COX-2	Ciclooxigenase 2
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
TC	Tratamento controle
TP	Tratamento própolis
TG	Tratamento guaco
TPG	Tratamento própolis-guaco

SUMÁRIO

1. Introdução	08
2. Revisão de literatura	10
2.1 Métodos de avaliação da dor (Escala)	10
2.2 Analgesia preemptiva	12
2.3 Própolis	14
2.4 Guaco	15
2.5 Considerações Finais	16
3. Artigo Científico	18
4. Conclusão	30
Referências Bibliográficas	31
Anexo 1	34
Anexo 2	37

1. INTRODUÇÃO

A dor na rotina clínico-cirúrgica veterinária tem adquirido alta relevância na última década, sendo extremamente importante saber identificá-la, mensurar o grau e tratá-la adequadamente. Por muito tempo a medicina veterinária manteve a questão da dor negligenciada, porém o desenvolvimento das pesquisas aliadas às indagações da sociedade sobre a dor e bem-estar animal, fez com que o médico veterinário buscasse cada vez mais se aprimorar na temática, independentemente da espécie a ser tratada.

A dor, em sua fisiopatologia, é classificada em: fisiológica ou aguda, patológica ou crônica, neuropática, visceral e somática (Coutinho, 2012). A ovariectomia (OV) é uma das cirurgias mais realizadas na clínica cirúrgica de pequenos animais (Lacerda & Nunes, 2008), visto a crescente conscientização da sociedade na importância do procedimento na saúde pública e bem-estar animal. A longo prazo, a realização da OV evita a circulação de animais errantes nas vias públicas, disseminação de doenças de caráter zoonótico e proporcionam mais saúde às fêmeas, evitando problemas no sistema reprodutor. Porém, segundo Slingsby et al. (2011) e Morgaz et al. (2013), a OV é um procedimento que causa dor visceral, considerada moderada a severa, e deve ser dada a atenção à sua analgesia visando proporcionar melhor recuperação e conforto ao paciente.

A mensuração da dor em animais é um desafio, visto a incapacidade em relatar a presença e intensidade da dor, porém os mesmos a manifestam por sinais fisiológicos e comportamentais sugestivos (Pereira, 2007). Através da avaliação desses sinais, que depende da análise e interpretação de um ou mais observadores (Pohl et al., 2011), está disponível hoje na rotina veterinária a possibilidade de utilização de escalas de dor. Várias escalas de avaliação de dor foram desenvolvidas e adaptadas à medicina veterinária ao longo das últimas décadas (Coutinho, 2012), dentre as mais utilizadas: a escala visual analógica (EVA), escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM) e escala composta de dor de Glasgow (ECDG).

Existem inúmeros fármacos utilizados para o controle da dor pós-operatória, entre eles estão: os opioides, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) e atualmente vem sendo estudado e descobertos fármacos fitoterápicos com propriedades analgésicas. O cetoprofeno é um dos AINE's mais utilizados e considerado de alta eficácia nas OV, sendo um potente inibidor da Ciclooxygenase-2 (COX-2) e da síntese de prostaglandinas (Selmi et al., 2009).

Dentre os produtos naturais, o onoterápico própolis, apresenta diversas propriedades terapêuticas e é altamente utilizado pela população. Entre as propriedades atribuídas a ele observa-se: ação antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, hipotensora, cicatrizante, anestésica, anticancerígena, anti-HIV e anti-cariogênica (Barbosa et al., 2009). Essas propriedades estão relacionadas à sua composição química que apresenta em maior parte flavonóides e isoflavonóides, que são as principais substâncias responsáveis pela sua ação biológica (Barbosa et al., 2009; Batista et al., 2015; Bueno-Silva et al., 2015). A própolis vermelha Alagoana é protegida como Indicação geográfica de denominação de origem junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), sob registro *IG201101* (INPI, 2012), podendo apresentar potencialidades de uso na analgesia cirúrgica veterinária.

As folhas do Guaco (*Mikania glomerata*) também são pesquisadas pelas propriedades anti-inflamatórias, com ausência de estudos em analgesia cirúrgica. Crescem no cerrado da América do Sul, primariamente na Argentina, Paraguai, Uruguai e Brasil (Oliveira et al., 2013). O guaco, muito utilizado na cultura popular, possui ação broncodilatadora, antitussígena e expectorante, além de ser empregado no tratamento da asma, que é causada pela obstrução e inflamação das vias aéreas (Czelusniak et al., 2012). A substância responsável por essas propriedades é a cumarina que apresenta diversas propriedades terapêuticas (Oliveira et al., 2013; Czelusniak et al., 2012).

Este trabalho reúne a revisão de literatura e pesquisa científica intitulada “*Própolis vermelha e guaco na analgesia cirúrgica de cadelas*”, onde foram utilizadas 40 cadelas divididas em quatro grupos: Tratamento Controle (TC), Tratamento Própolis (TP), Tratamento Guaco (TG) e Tratamento Própolis-guaco (TPG), com o propósito de avaliar o efeito analgésico pós-cirúrgico da própolis vermelha de Alagoas e do guaco em relação ao cetoprofeno em cadelas submetidas a OH, onde os quatro tratamentos foram estatisticamente satisfatórios e considerando o menor índice de complicações e resgates analgésicos o TPG apresentou-se mais seguro e eficaz.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Métodos de avaliação da dor (Escala)

Levando em consideração a incapacidade dos animais em verbalizar, a mensuração da dor é tarefa difícil na rotina veterinária. Mas, nos últimos anos, identificar e mensurar o grau de dor vem se tornando uma necessidade clínico-cirúrgica cada vez mais emergente, devido aos avanços no reconhecimento da dor e a maior conscientização do ser humano em relação ao bem-estar animal.

Dispõe-se de métodos de avaliação da dor, onde as informações coletadas são subjetivas e interpretativas, isto é, avaliam sinais comportamentais, mas também podem avaliar sinais fisiológicos. Dentre esses métodos estão as escalas de avaliação de dor, instrumentos muito utilizados na medicina humana, principalmente em pacientes pediátricos e com comprometimento cognitivo, adaptados para a medicina veterinária (Coutinho, 2012). Dentre as escalas existentes, as mais utilizadas são: a escala visual analógica (EVA), escala composta de dor de Glasgow (ECDG) e escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM).

A EDUM tem uma maior sensibilidade e especificidade pois além de avaliar sinais comportamentais também avalia parâmetros fisiológicos relacionados à dor (Pohl et al., 2011; Coutinho, 2012; Comassetto et al., 2017). Esta escala foi criada especificamente para avaliar a dor pós-operatória em cães, podendo, portanto, não ser útil para outras situações e espécies. Segundo Coutinho (2012) apesar de específica para avaliação da dor pós-operatória, esta escala não leva em consideração as possíveis reações causadas pela anestesia, e ainda, exige um certo conhecimento do comportamento normal do cão por parte do observador. A EDUM é dividida em seis categorias de descrições múltiplas e a pontuação somada vai de 0 a 27 pontos (que indica maior experiência dolorosa possível) (Quadro 1), sendo que cada parâmetro atribui uma porcentagem que vira pontos, sendo a pontuação indicativa de dor sugerida na EDUM para resgate analgésico 13. Pohl et al. (2011) e posteriormente Comassetto et al. (2017) relataram em seus estudos que os parâmetros fisiológicos avaliados na EDUM são ineficientes para detectar resgates analgésicos e sugerem que quando a EDUM for utilizada para dor pós-operatória em cadelas submetidas à OH, deve-se considerar uma pontuação menor como indicador para administração da analgesia de resgate.

Quadro 1: Intervalos de pontuações de dor da Escala de dor da Universidade de Melbourne.

0	Sem dor
0-6	Dor ligeira
6-17	Dor moderada
17-24	Dor intensa
24-27	Dor muito intensa

A ECDG tem uma maior precisão pois a sua pontuação baseia-se na interpretação dos sinais comportamentais, limitando a subjetividade e variabilidade por parte do observador (Coutinho, 2012; Comassetto et al., 2017). Esta escala foi projetada para o uso em animais, usando princípios psicométricos bem estabelecidos na medicina humana, envolvendo a seleção de itens, construção de questionários, testes de validade, confiabilidade e sensibilidade (Murrell et al., 2008). A ECDG soma pontuação de 0 a 24 pontos, indicando que quanto maior a pontuação mais intensa está a dor (Quadro 2). Não inclui dados fisiológicos, tornando uma escala de fácil utilização. Murrell et al. (2008) afirmam que a ECDG é útil para medir a dor pós-operatória e fácil para qualquer observador sugerindo que ela pode ser prática para uso na rotina de pequenos animais assim como corroboram Comassetto et al. (2017) quando dizem que a ECDG é precisa, devido a especificidade dos termos utilizados, e não necessita de experiência prévia por parte do observador, porém, frisa que essa escala não leva em consideração o temperamento do animal e nem a sua adaptação ao ambiente hospitalar.

Quadro 2: Intervalos de pontuações de dor da Escala composta de dor de Glasgow.

0	Sem dor
0-5	Dor ligeira
5-15	Dor moderada
15-20	Dor intensa
20-24	Dor muito intensa

Por fim, a EVA é um método simples e de boa objetividade, onde o observador do animal desenha uma linha reta horizontal, de 0 a 100mm, delimitada por duas intensidades antagônicas de dor (onde 0 significa sem dor e 100 máximo de dor possível) (Pohl et al., 2011; Coutinho, 2012; Comassetto et al., 2017). Apesar de ter uso fácil e permitir a identificação rápida da diminuição ou aumento da dor, essa escala pode ter sua precisão afetada pela variabilidade entre os observadores (Pohl et al., 2011; Coutinho, 2012). Para Comassetto et al. (2017) que correlacionaram escalas de avaliação de dor utilizadas em animais, a subjetividade

desta escala se deve a necessidade de ter um avaliador habilitado, que identifique e interprete os comportamentos de dor e saiba diferenciá-los dos sinais clássicos referentes à sedação. Selmi et al. (2009) encontraram uma alta correlação entre a EVA com a EDUM em seu estudo e obteve bons resultados ao utilizá-las.

Morgaz et al. (2013) utilizaram a ECDG em cadelas submetidas a OH ao atestar a eficácia de três analgésicos e obteve boa concordância entre o método e os resultados. Zanuzzo et al. (2015) utilizaram também a ECDG em seu estudo com cadelas submetidas a OH e relata que os efeitos da sedação podem alterar os resultados desta escala, porém isso não ocorreu em seu estudo devido aos fármacos que foram utilizados para anestesia serem de rápida eliminação não estando mais presentes na primeira avaliação. Comassetto et al. (2017) utilizaram a mesma escala em seu estudo com cadelas submetidas a mastectomia unilateral e obteve a melhor correlação para resgate analgésico com ela, pois é uma escala que avalia os comportamentos mais comuns relacionados à dor.

Segundo Selmi et al. (2009) e Pohl et al. (2011) a EDUM teve boa correlação com a EVA na avaliação da dor pós OH, porém a pontuação para resgate foi considerada alta (sendo 13, valor intermediário entre 0 e 27), não tendo nenhum animal atingido essa pontuação. Para Pohl et al. (2011) a pontuação ideal para resgate na EDUM no pós-operatório da OH em comparação com a EVA (considerando valor intermediário de 50mm) é entre 6 e 7, Comassetto et al. (2017) corroboram com esse ponto e acrescenta que os subitens que mais pontuam nesta escala são em relação à palpação e a vocalização. Em contrapartida Aguirre et al. (2014) utilizaram a EDUM para avaliar a dor pós mastectomia unilateral utilizando a pontuação 11 para resgate e obteve bons resultados, tendo 2 animais resgatados e os demais considerados com boa analgesia.

2.2 Analgesia Preemptiva

A dor pós-cirúrgica, se não tratada, pode causar danos ao paciente que vão além do mal-estar, com complicações que se estendem aos altos níveis de estresse, retardo na cicatrização e imunossupressão. Muitos tipos de analgesia são utilizados para tratar a dor em animais, desde fármacos anestésicos e opioides, utilizados via sistêmica ou em bloqueios regionais; analgésicos; tratamentos alternativos, como a acupuntura e a fitoterapia; e mais comumente utilizados os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's).

Os AINE's inibem a síntese de prostaglandinas centrais e periféricas o que reduz a inflamação que acompanha a injúria tecidual e atenua a resposta ao estímulo nocivo (Fantoni et al., 2015). A Ciclooxygenase (COX) é uma enzima que favorece a transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas. Logo, substâncias com capacidade de inibir a ação dessa enzima, diminuindo a produção de prostaglandinas, como os AINE's, são utilizadas para o controle da dor e da inflamação causadas por injúrias teciduais (Alves et al., 2001; Lacerda e Nunes, 2008; Selmi et al., 2009; Morgaz et al., 2013; Fantoni et al., 2015).

Os AINE's maximizam o controle da dor pós-operatória quando administrados antes ao invés de após a cirurgia, ato denominado analgesia preemptiva. Segundo Alves et al. (2001), ao bloquear a condução nervosa aferente antes da ocorrência do estímulo nocivo, pode-se eliminar ou reduzir a hiperexcitabilidade neuronal. Portanto, a analgesia preemptiva é uma das estratégias para se obter analgesia pós-operatória eficiente (Alves et al., 2001; Fantoni et al., 2015).

O cetoprofeno é um AINE, derivado do ácido propiônico, que além das propriedades anti-inflamatória e antipirética também tem alto poder analgésico, seu uso é aprovado em humanos, caninos e equinos por ser um potente inibidor da COX e da síntese de tromboxanos e ter efeitos colaterais mínimos quando utilizado na dose recomendada (Alves et al., 2001; Lacerda & Nunes, 2008; Selmi et al., 2009; Morgaz et al., 2013). O cetoprofeno tem sua eficácia comprovada na analgesia pós OH por um período de até 24 horas (Lacerda & Nunes, 2008; Selmi et al., 2009).

O carprofeno é um AINE derivado do ácido propiônico, que tem eficácia na dor pós-operatória e é bem tolerado pelos cães quando usado na dose recomendada (Selmi et al., 2009). Esse AINE é muito utilizado em analgesia preemptiva, no alívio da dor pós-operatória e também em pacientes com doença articular degenerativa (Slingsby & Waterman-pearson, 2002). O vedaprofeno, AINE também derivado do ácido propiônico, em cães e cavalos é satisfatório e seguro para prevenir a ação dos mediadores inflamatórios, tendo ainda excelente tolerância renal e hepática nessas espécies (Selmi et al., 2009). Segundo Fantoni et al. (2015), é satisfatório na analgesia pós-operatória da mandibulectomia e maxilectomia em cães assim como o cetoprofeno, administrado antes ou após a cirurgia.

Lacerda & Nunes (2008) relataram em seu estudo que a administração do cetoprofeno e flunixin meglumine de forma profilática contribuiu para diminuir a hiperglicemia e a liberação de cortisol em resposta a dor decorrente da OH. O mesmo ocorreu no estudo de Selmi et al. (2009), onde o vedaprofeno, cetoprofeno e carprofeno administrados antes da cirurgia

mostraram eficácia na analgesia pós ovariectomia. Em ambos os estudos, os níveis de cortisol e glicose foram mais elevados na primeira hora após o procedimento, o que pode ser explicado pela excitação e estresse que ocorrem no período de recuperação anestésica, normalizando nas avaliações de 12 e 24 horas seguintes, comprovando a eficácia analgésica dos fármacos administrados previamente (Lacerda & Nunes, 2008; Selmi et al., 2009).

2.3 Própolis

Ruffato et al. (2017) relatam que os produtos naturais do Brasil vêm sendo atribuídos a valiosas fontes de substâncias, usadas para descobrir e desenvolver novos agentes terapêuticos. A própolis é um desses produtos que atrai a atenção de pesquisadores por suas ações terapêuticas utilizadas desde a antiguidade. Se trata de uma resina natural complexa coletada por abelhas (*Apis mellifera*) de diferentes partes de plantas, com consistência e coloração variada, podendo ir do verde ao marrom escuro, e de cheiro agradável (Paulino et al., 2006; Batista et al., 2015; Bueno-silva et al., 2015; Askari et al., 2017; Rufatto et al., 2017).

Barbosa et al. (2009), Rufatto et al. (2017) e Paulino et al. (2003), relataram que cerca de 300 elementos já foram identificados na composição química da própolis, dentre eles os principais são flavonoides, ácidos graxos, aminoácidos, vitaminas e minerais. Os flavonoides e isoflavonoides encontrados na composição da própolis são os principais responsáveis por suas ações terapêuticas. Os autores corroboram que essa composição é complexa, variada, depende da genética das abelhas responsáveis por sua coleta e a quantidade de flavonoides e outros compostos que promovem suas ações terapêuticas é suscetível a variações geográficas e sazonais (Barbosa et al., 2009; Nascimento et al., 2018).

Dentre as propriedades da própolis já relatadas as principais são: antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, hipotensora, cicatrizante, anestésica, anticancerígena e anticariogênica (Barbosa et al., 2009; Batista et al., 2015), sendo a propriedade antimicrobiana a mais importante, segundo Askari et al. (2017), que observaram a efetividade contra bactérias gram-negativas e gram-positivas, além de vírus e fungos.

A Própolis Vermelha tem tido suas propriedades estudadas, protegida como Indicação geográfica de denominação de origem junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), sob registro *IG201101* (INPI, 2012), é encontrada principalmente no litoral do estado de Alagoas. Com grande importância regional, a própolis vermelha é bastante utilizada na

cultura popular local e a crença em suas propriedades terapêuticas começam muito antes das descobertas dos pesquisadores.

Porto et al. (2018) relataram em seu estudo que o extrato de acetato de etila e nano compósitos micelares da própolis vermelha são capazes de inibir o crescimento de micro-organismos causadores da cárie dental como o *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus mutans* e *Candida albicans*. Nascimento et al. (2018) mostraram em seu estudo que bactérias gram-positivas como *Staphylococcus aureus* tem alta sensibilidade ao extrato de própolis vermelha e bactérias gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa* tem sensibilidade moderada.

Segundo Dulcetti Junior et al. (2004) nos testes com ratos a própolis provou não ser tóxica nas doses estudadas, não apresentando nenhum efeito deletério envolvendo o sistema nervoso central, autônomo e motor. Relatam ainda sua ação anti-inflamatória, na administração do extrato hidro alcoólico de própolis por via oral em ratos, sendo capaz de reduzir a evolução do edema causado pela aplicação subplantar de carragenina. Cavendish et al. (2015) em um estudo também utilizando a indução do edema pela administração de carragenina, observaram que o extrato hidro alcoólico de própolis vermelha foi capaz de inibir a migração de leucócitos tendo assim significativa ação anti-inflamatória além da ação antinociceptiva. Bueno-silva et al. (2015) sugerem que a própolis vermelha, oriunda do litoral Alagoano, tem propriedades farmacológicas potenciais para uso no controle da inflamação, como observado em seu estudo que a mesma reduz a resposta inflamatória de macrófagos ativados *in vitro*.

A ação antinociceptiva ou anestésica da própolis vem sendo estudada com frequência, Paulino et al. (2003) relataram em seu ensaio que o extrato de própolis Búlgaro, foi capaz de inibir as contrações causadas por agentes irritantes na cavidade abdominal de ratos, seus resultados sugerem que o seu efeito analgésico está associado a inibição das respostas inflamatórias. Em ensaio posterior Paulino et al. (2006) relataram mais uma vez que o extrato de própolis induziu ação anti-inflamatória e analgésica em ratos que tiveram contrações abdominais induzidas pelo ácido acético. Em estudo similar, Batista et al. (2015) relataram que a própolis em extrato hidro alcoólico foi capaz de inibir a sensação dolorosa na cavidade abdominal de camundongos e comparou sua atividade antinociceptiva à dipirona.

2.4 Guaco

O guaco (*Mikania*), encontrado em florestas do cerrado da América do Sul, principalmente na Argentina, Paraguai, Uruguai e Brasil, é uma planta com caules volumosos e muitos ramos, suas folhas são de cor verde brilhante, rígidas e quase triangulares e exalam

um forte odor quando esfregadas ou quebradas (Oliveira et al., 2013). Tem seu hábitat nas margens dos rios, crescendo espontaneamente em matas primárias e possui boa adaptação ao cultivo doméstico (Czelusniak et al., 2012).

Em 1929, a *M. Glomerata*, uma das espécies mais comuns, foi incluída na Farmacopéia Brasileira, 1ª edição, devido às suas propriedades terapêuticas (Oliveira et al., 2013; Polonio et al., 2015). Algumas substâncias da composição química do guaco são: diterpenos, estigmasterol, cinamoilgrandiflórico, taninos, ácido caurenico e cumarinas, sendo os dois últimos os principais responsáveis por suas ações terapêuticas (Czelusniak et al., 2012; Oliveira et al., 2013).

Essa planta é utilizada popularmente no tratamento da asma e da bronquite, porém possui outras ações relatadas, como a de: expectorante, broncodilatador, antioxidante, antimicrobiano, anti-inflamatório, antidiarreico, vasodilatador, anticoagulante e analgésico (Castro et al., 2006; Czelusniak et al., 2012; Oliveira et al., 2013; Polonio et al., 2015; Dutra et al., 2016; Fulanetti et al., 2016).

Apesar da literatura relatar seu efeito vasodilatador, Fulanetti et al. (2016) mostraram em seu estudo que o extrato seco de *Mikania glomerata* em solução aquosa a 20% administrado a ratas gestantes não foi capaz de induzir o efeito hipotensor nas quantidades administradas, porém esse extrato não apresentou capacidade teratogênica.

Salgado et al. (2005) em um estudo com ratos avaliaram a mobilidade gastrointestinal, utilizando o extrato aquoso de *Mikania glomerata* e confirmaram a ação já relatada na cultura popular, de que o guaco tem efeito antidiarreico, pela observação da diminuição do peristaltismo gastrointestinal.

Recentemente, Siddiqui et al. (2018) relataram em seu estudo utilizando o ácido acético para indução da dor em ratos, as potentes propriedades do guaco (*Mikania cordata*), como anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Sugere ainda que estas ações estejam ligadas a componentes encontrados no extrato e no óleo da *Mikania cordata*, que são capazes de inibir leucotrienos, prostaglandinas, ácido araquidônico e outros mediadores inflamatórios.

2.5 Considerações finais

Identificar e mensurar a dor em animais é um desafio, porém, hoje, o médico veterinário pode contar com diversos métodos para este fim e um deles é a utilização de escalas de avaliação de dor. Algumas delas são eficazes para mensuração da dor pós-operatória na OH, como as EDUM e ECDG, que causa dor moderada a severa.

Para tratar a dor no pós-operatório estão disponíveis diversos fármacos, porém os mais utilizados são os AINE's. Produtos naturais, como a própolis e o guaco, tem boa aceitação devido às suas ações terapêuticas conhecidas há muito tempo. Essas substâncias têm atraído a atenção dos pesquisadores por possuírem tais propriedades e muito se tem descoberto a respeito delas. Nesse mesmo contexto, o artigo apresentado a seguir intitulado: "*Própolis vermelha e guaco na analgesia cirúrgica de cadelas*", mostra a ação da própolis vermelha Alagoana e do guaco como analgésicos no pós-operatório de cadelas submetidas a OH.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Effectiveness of red propolis and guaco in surgical analgesia of dogs

Natanni Cinthia Vitor da Rocha^a, Pierre Barnabé Escodro^b, Jackellyne Lais Ferreira Lins^c,
Mylene Ferreira Rodrigues^c, Diogo Alexandre Tenório Mata^c, Jamile Prado dos Santos^d,
Ticiano Gomes do Nascimento^e, Fábio Raphael Pascoti Bruhn^f

a - Master student in Veterinary Medicine, Federal University of Alagoas;

b -Veterinary Medicine course professor, Federal University of Alagoas; c - Researchers
PIBIT Veterinary Medicine, Federal University of Alagoas; d – Veterinary Medicine course
professor, Federal University of Sergipe; e – Pharmacy course professor, Federal University
of Alagoas; f – Veterinary Medicine course professor, Federal University of Pelotas, RS.

Federal University of Alagoas, Veterinary Medicine course - Veterinary Acupuncture and
Analgesia Ambulatory

Address: São Luiz Farm, Viçosa – Alagoas - Brazil, Zip code: 57700-000

Email: natanni@gmail.com, pierre.vet@gmail.com

Federal University of Alagoas, Nursing and Pharmacy school

Address: Lourival Melo Mota Avenue, Tabuleiro do Martins, Maceió – Alagoas – Brazil, Zip
code: 57072-900

Federal University of Sergipe, Veterinary Medicine course

Address: Marechal Rondon Avenue, Rosa Elze, São Cristóvão – Sergipe - Brazil, Zip code:
49100-000

Federal University of Pelotas, Veterinary Medicine course

Address: Gomes Carneiro Street, number 1 - Center, Pelotas – Rio Grande do Sul - Brazil,
Zip code: 96010-610

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank to all of those involved in this project.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

NR: Data collection, data interpretation, and preparation of manuscript. PE: Study design, data collection, data interpretation, and preparation of manuscript. JL, MR and DM: Data collection. JS and TN: Study design. FB: Statistical analyses, data interpretation, and preparation of manuscript.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the red propolis and guaco analgesia in dogs submitted to OH compared to the standard treatment with ketoprofen.

Animals: 40 bitches.

Materials and methods: 4 treatments were employed in a blind and randomized study, in which they received one of the following analgesic medications two hours before OH: control treatment (CT), propolis treatment (PT), guaco treatment (GT), or propolis-guaco treatment (PGT). Pain evaluation was performed 1 (T1), 6 (T6), 12 (T12), and 24 hours (T24) after OH using both the UMPS and the GCMPS. Glucose levels were also measured at the same times, except at 6 hours after OH (T6).

Results: All four treatments achieved similar and satisfactory analgesia. During the experiment, only three dogs were rescued, two belonging to the PT and one to the GT.

Conclusions: Considering the lower rate of complications and no need for rescue to be performed while using the PGT and CT treatments, these were concluded to be the most effective and safe. The combined treatment with propolis and guaco could thus be a promising alternative method for surgical analgesia of dogs.

Clinical relevance: Ovariohysterectomy (OH) is one of the most frequently performed surgeries in small animal clinics, which results in moderate postoperative pain. Research on natural products is an important source of new substances with pharmacological analgesic activities.

Keywords: Ovariohysterectomy, Ketoprofen, Pain, Natural products.

INTRODUCTION

In the last decade, the measurement and control of pain in pets has been the subject of increasing concern and more research. Among the most frequently performed and under-monitored surgeries in terms of postoperative pain is ovariohysterectomy (OH), which is presumed to cause moderate to severe abdominal pain (Slingsby et al. 2011; Morgaz et al. 2013).

As a result of it being impossible to quantify pain intensity in nonhuman animals due to their inability to rationalize and express their perceptions verbally, pain scales based on the analysis of physiological and behavioral parameters are used and extremely important in veterinary medicine (Zanuzzo 2014). In dogs, the University of Melbourne pain scale (UMPS) (Muir & Gaynor. 2009) and the Glasgow composite measure pain scale (GCMPS) (Murrell et al. 2008) are the most commonly used.

The efficacy of analgesic drugs is frequently investigated for use in the pet veterinary market, and many of non-steroidal anti-inflammatory drugs have been indicated for use in bitches submitted to OH, including ketoprofen, meloxicam, and dipyrone (Selmi et al. 2009; Morgaz et al. 2013; Zanuzzo et al. 2015). However, the use of natural products as analgesics is still relatively little explored in this sector. This is especially surprising considering that many potential natural products are of national and regional importance to Brazil, such as guaco and red propolis from Alagoas, the latter of which is among the last protected and endemic species of this region designated by the National Institute of Industrial Property (INPI) (under registration number IG201101) (INPI – Brazil 2012).

Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug with anti-inflammatory, antipyretic, and strong analgesic properties, which is known to be an effective treatment for pain during OH (Alves et al. 2001; Fantoni et al. 2015) that minimizes hyperglycemia and cortisol release in response to surgical pain in the 24-hour period containing and following OH surgery (Lacerda & Nunes. 2008).

The leaves of *Mikania glomerata*, popularly known as guaco, have been used for centuries in traditional and popular medicine for their tonic, bronchodilatory, anti-flu, antipyretic, and appetite-stimulating actions. According to Castro et al. (2006), they are extremely beneficial in the treatment of asthma, which suggests that guaco also has anti-inflammatory and antiallergic action (Czelusniak et al. 2012).

Propolis is widely used in Brazilian medicine and it is sold in many ways. Its main components are isoflavonoids and flavonoids (Bueno-Silva et al. 2015), the latter of which interact with different physiological processes, such as the action and absorption of vitamins, healing processes, antioxidant pathways, and antimicrobial and modulating functions of the

immune system (Barbosa et al. 2009). Additionally, according to Batista et al. (2015), in mice it has an antinociceptive (i.e. pain-relieving) action similar to dipirone.

The objective of this study was to evaluate the analgesic action of guaco (*Mikania glomerata*) and red propolis from Alagoas, Brazil, in isolation and in combination, for use in dogs submitted to OH. The analgesic effects of these compounds were compared with that of ketoprofen, using the UMPS and the GCMPS to assess pain levels in the patients.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was approved by Ethics Committee on the use of animals/Federal University of Alagoas (CEUA/UFAL), under approval number 039/2016. Forty healthy dogs were used, belonging to an animal protection non-governmental organization, with a mean $\pm$ standard deviation (SD) age of 2.77 ± 1.38 years and mean body mass of 13.15 ± 4.88 kg. All were subjected to clinical examinations to evaluate their heart rates (HR), respiratory rates (*f*R), rectal temperatures (T, in °C), detailed cardiac and pulmonary auscultations, mucosa, presence of appetite, weight, and complete blood cell counts. All dogs used in this study had normal values for the species of all of these measured parameters (Muir et al. 2013), and were thus considered healthy.

Adaptation of the dogs to recovery conditions occurred over a minimum period of 72 hours, during which they were kept in individual cages 2 m² in floor area and fed with commercial dog food and provided with water *ad libitum*. Walks were conducted twice daily for 15 minutes each throughout the experiment. Complete blood cell counts and blood glucose tests were performed 24 hours prior to the experiment.

After blood sample through the cephalic vein, the dogs were submitted to trichotomy in the surgical area. The experimental procedures were performed at the Laboratory of Innovation in Surgery, Hemotherapy, and Veterinary Cellular Therapies of the Federal University of Alagoas (LABINOVET- UFAL). All animals were fasted and water-fasted for 12 and 4 hours, respectively, before surgery.

The dogs received one of four different types of analgesic medication two hours before surgery, which was administered orally in a blind (i.e. without the person administering the drug knowing what type was used) and randomized way as follows: control treatment (CT): 2 mg/kg of ketoprofen (Profenid®; Sanofi-aventis, SP, Brazil) in the form of drops, in a commercial presentation of 20 mg/mL; propolis treatment (PT): 50 mg/kg of red propolis from Alagoas, at a concentration of 20% in hydro-alcoholic extract; guaco treatment (GT): 50 mg/kg

guaco, at a concentration of 20% in hydro-alcoholic extract; or propolis-guaco treatment (PGT): 25 mg/kg of red propolis from Alagoas + 25 mg/kg of guaco, at a concentration of 20% each in hydro-alcoholic extract. The doses of propolis and guaco were calculated by extrapolating those used in popular or traditional medicine and established as effective through experiments with mice (Batista et al. 2015), which were then prepared in the Laboratory of Natural Products of the School of Nursing and Pharmacy of the Federal University of Alagoas.

The anesthetic procedures used on all dogs consisted of the subcutaneous administration of 0.2% acepromazine (Aceproven®; Vencofarma, PR, Brazil) (0.1 mg/kg) as a preanesthetic medication, and then after 15 minutes the cephalic vein was accessed for the administration of lactated ringer's solution at a rate of 10 mL/kg/hour throughout the surgical procedure. Anesthetic induction was performed with intravenous midazolam (Midazolam; União Química, SP, Brazil) (0.5 mg/kg) and ketamine (Dopalen®; Ceva, SP, Brazil) (10 mg/kg) in the same syringe, seeking to mimic the protocol used in small clinics in Brazil. All procedures were performed by the same surgeon and using the same surgical technique. Throughout the surgical procedure, heart rate, respiratory rate, and rectal temperature were monitored. At the end of the procedure, all the dogs received a single dose of 30000 IU/kg benzathine penicillin (Benzetacil®; Eurofarma, SP, Brazil) intramuscularly.

Pain evaluation was performed 1 (T1), 6 (T6), 12 (T12), and 24 hours (T24) after OH using both the UMPS (Muir & Gaynor 2009) and the GCMPs (Murrell et al. 2008). Glucose levels were also measured at the same times, except at 6 hours after OH (T6). After collection, blood samples for glucose measurement were processed within less than 20 minutes using Accu-chek® *aviva plus*.

The dogs were evaluated for 24 hours because this was the period over which ketoprofen has been previously shown to have effective analgesic action (Selmi et al. 2009); the ketoprofen-treated CT animals were thus used as the control group for pain evaluation. In the cases of pain observation, analgesic rescues of bitches with tramadol (Tramadon®; Cristália, SP, Brazil) were performed intramuscularly at the dose of 2 mg/kg, as this has been shown to be an analgesic effective for use after OH (Mastrocinque & Fantoni 2003; Morgaz et al. 2013), in addition to oral administration of ketoprofen at a dose of 2 mg / kg for another 4 days for all dogs at the end of the 24-hour period, rescued or not. At the end of the experiment all animals were sent for adoption.

Statistical analyses were performed using repeated measures ANOVAs in time and a significance level of 5% ($p \leq 0.05$) of the clinical parameters used in the pain scales (heart rate, respiratory rate, and temperature) and glucose measurements, which were then followed by

multiple comparisons using LSD test. The non-parametric Kruskal-wallis test was used for analyses of the pain scale scores. All statistical analyses were performed using SPSS® software 17.0. A minimum confidence level of 95% ($p < 0.05$) was considered in all statistical analyses.

RESULTS AND DISCUSSION

All phases of the experiments were performed in a fluid and efficient way, without any complications in the pre-, trans-, and postoperative periods, except for the 3 rescues performed (discussed below). The mean $\pm$ SD length of the incision was 4 ± 1.2 cm, and the mean surgery time was 20 ± 4.62 minutes, requiring no additional anesthetic doses in all experimental dogs.

In terms of the clinical parameters evaluated (HR, fR , and T) and glucose, there were no statistically significant differences among treatments. In other words, in terms of these variables all treatments behaved in a similar way. Statistically significant differences ($p < 0.05$) were only found among times in all treatments (Table 1).

Table 1 Mean $\pm$ standard deviation (SD) values of the HR, fR , T, and glucose variables calculated and compared in all the treatments at different times in relation to OH, where T0 is 24 hours before, T1 is 60 min after, T6 is 6 hours after, T12 is 12 hours after, and T24 is 24 hours after surgery.

Variable	T0	T1	T6	T12	T24
HR	112.8 ± 30.5^a	144 ± 37^b	129 ± 32^c	126 ± 26^c	116 ± 20.7^a
fR	30.5 ± 12.6^a	29.87 ± 9^a	25 ± 9^b	23 ± 5.66^b	26 ± 10^b
T	38 ± 0.52^a	36.61 ± 0.74^b	37.82 ± 0.44^c	38 ± 0.51^c	37.91 ± 1.61^c
Glucose	91 ± 12^a	115.62 ± 38^b	-----	105 ± 24^c	101 ± 22.5^c

Different letters in the same row indicate statistically significant differences ($p < 0.05$) between times, as determined by repeated measures ANOVAs followed by multiple comparisons with LSD test.

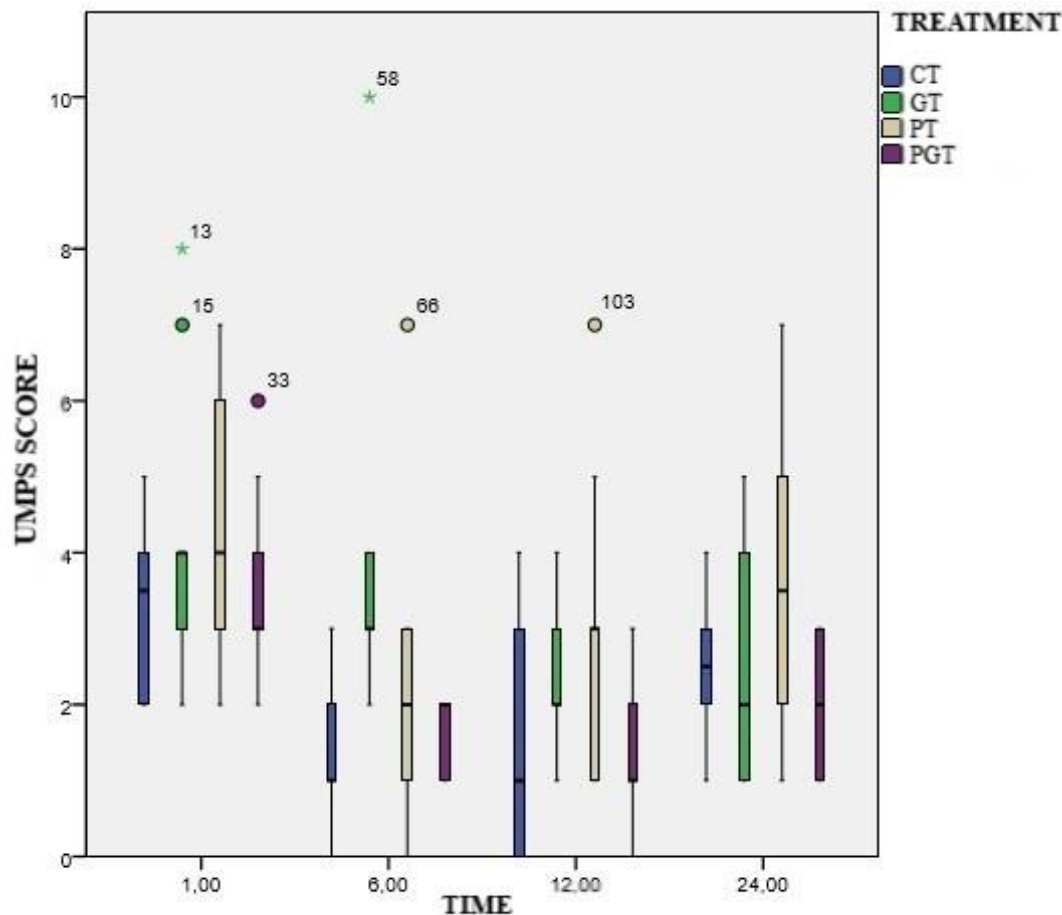
There was a visible increase in HR between T0 (where the animals had their normal parameters) and T1, which may have been associated with the effects of ketamine because according to Souza et al. (2002) it elevates fR and blood pressure as a result of central nervous system stimulation. It is also notable that at T6 and T12, the averages still differed significantly from baseline values, and baseline values were not restored until the T24 evaluation. Regarding HR, it was noted that there was no difference between T0 and T1, but there was a decrease at T6, which may be related to increased manipulation stress by this point. Acepromazine, on the

other hand, can cause hypotension and hypothermia (Almeida et al. 2000), which explains the T decrease observed at T1.

At T0, glucose levels in all bitches were within the normal range for the species, which is from 77 mg/dL to 126 mg/dL (Muir et al. 2013). However, at T1 a significant increase was observed ($p = 0.042$), which was associated with the manipulation of the animals and anaesthetic recovery, as corroborated by observations by Guimarães et al. (2007). According to Lacerda & Nunes (2008), a neuroendocrine and metabolic response to the painful stimulus during surgery begins immediately and lasts for 24 to 48 hours, which increases the release of cortisol, *adrenocorticotrophic hormone*, and glucagon, in addition to causing an inhibition of insulin secretion that may cause hyperglycemia.

For pain scores evaluated using the UMPS, a intense decrease in the score in all 4 treatments between T1 and the remaining times (T6, T12, and T24) was observed (Figure 1).

Figure 1 Boxplot of the University of Melbourne Pain Scale (UMPS) scores assessed in each of the 4 treatments at different evaluation times.



Blue boxes indicate the control treatment (CT), green indicates the guaco treatment (GT), beige indicates the propolis treatment (PT), and purple indicates the propolis-guaco treatment (PGT). The lower and upper boundaries of the boxes represent the 25th and 75th percentiles, the lines inside the boxes represent the median values, the upper ends of the whiskers represent the maximum values, and the lower ends of the whiskers represent the minimum values observed in terms of this pain scale.

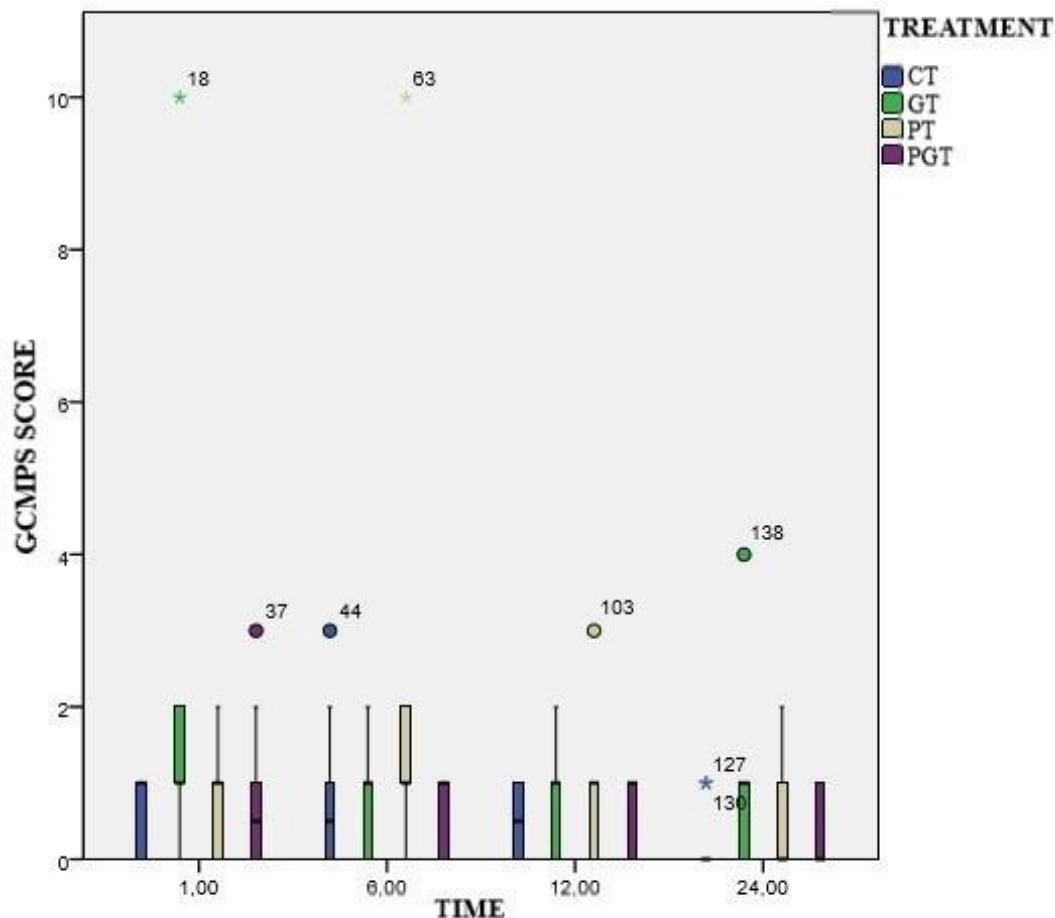
The symbols * and ° represent extreme values (outliers).

There was a significant difference in the magnitude of the decrease in the UMPS score at T6 between the GT and PGT ($p = 0.001$), which indicated that better analgesia was achieved with PGT. The decrease in the UMPS score at T6 was also significantly less for the GT than for either CT ($p = 0.007$) or PT ($p = 0.051$) in T6. These results show that among the 4 treatments tested, the least effective at this time point was the GT one.

During the experiment, only three dogs were rescued, two belonging to the PT and one to the GT. The UMPS scores for the two dogs rescued in the PT were 7 and 8 at the moment of the rescue at T1, and for the dog rescued in the GT the score was 10 at T6. Although none of the 3 dogs scored 13, the minimum score that the literature defines as requiring rescue, in this study the surgical team decided to perform rescues if the UMPS score reached levels considered to represent moderate pain by Coutinho (2012), which were those between 6 and 17. Pohl et al. (2011) and Comassetto et al. (2017) correlated the UMPS with the Visual Analog Scale in dogs submitted to OH, and agreed that a UMPS score between 6 and 7 requires the administration of analgesic medication, which corroborates what was done in the present study. It should also be noted that the UMPS may have a somewhat subjective score in the period of anesthetic recovery, as seen at T1 (Figure 1), since the parameters evaluated are behavioral and physiological but such parameters can be altered by the use of anesthetics.

Regarding the GCMPS, there were no significant differences in the pain scores recorded among any treatments or evaluation times based on this scale (Figure 2).

Figure 2 Boxplot of the Glasgow Composite Measure Pain Scale (GCMPS) scores assessed in each of the 4 treatments at different evaluation times.



Blue boxes indicate the control treatment (CT), green indicates the guaco treatment (GT), beige indicates the propolis treatment (PT), and purple indicates the propolis-guaco treatment (PGT). The lower and upper boundaries of the boxes represent the 25th and 75th percentiles, the lines inside the boxes represent the median values, the upper ends of the whiskers represent the maximum values, and the lower ends of the whiskers represent the minimum values observed in terms of this pain scale.

The symbols * and ° represent extreme values (outliers).

The GCMPS considers moderate pain to occur at scores between 6 and 24, but it assesses pain scores based only on behavioral evaluations (Coutinho 2012); therefore, the analgesic recovery period may mask the actual pain signals from being detected by the observer. All mean values for the dogs evaluated in this study were thus very low according to this scale. However, we agree with this scale for the combined scores of two of the three rescued dogs, one of which (in PT) had a score of 6 at T1 and another (in GT) of which had a score of 10 at T6 according to this scale; these rescued animals were thus in moderate pain based on the GCMPS as well as the UMPS.

In the GT, it was also notice that ten dogs presented nystagmus and tremors at T1, and six (60%) presented greater bleeding of the surgical wound than others, a fact that can be explained by the presence of coumarins in guaco, which inhibit the formation of thromboxane

in platelets (Czelusniak et al. 2012). In addition to these signs, the rescued dog of GT presented: vocalization, reaction to palpation, and presence of edema in the surgical wound. It is noteworthy that the dose of guaco used was experimental, based only on the dose of propolis that was previously demonstrated to be able to cause analgesia in mice (Batista et al. 2015). Such a dose of guaco appears to have caused adverse effects in the present study, or may even have interacted with another drug used during the anesthetic procedure or for antimicrobial prophylaxis. This demonstrates that further studies are needed to elucidate the function, drug interactions, and optimal dosing of this herbal medicine.

Comparing the analgesic action of the groups tested in relation to CT, and considering that ketoprofen decreases the action of prostaglandins and provides analgesic effects for a period of 24 hours, it was possible to affirm in the present study that PT and GT were effective analgesics in 80% and 90% of the dogs treated, respectively. However, PGT presented similar results to CT, with effectiveness in 100% of the dogs submitted to OH.

CONCLUSION

The evaluation of red propolis and guaco demonstrated that the four treatments had similarly satisfactory results in the postoperative analgesia of dogs submitted to OH. However, considering the number of complications and analgesic rescues that occurred when using GT, this was concluded to be the least satisfactory treatment, while PGT was found to be more effective and safer.

REFERENCES

- Almeida EMP, Nunes N, Fantinatti AP, Santos PSP, Bolzan AA, Rezende ML (2000) Efeitos cardiorrespiratórios da associação de tiletamina/zolazepam em cães (*Canis familiaris*) pré-tratados ou não pela acepromazina. Braz J Vet. Res Anim Sci 37, 210-215.
- Alves AS, Campello RAV, Mazzanti A, Alievi MM, Faria RX, Stedile R, Braga FA (2001) Emprego do antiinflamatório não esteróideketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. Ciênc Rural 31, 439-444.
- Barbosa MH, Zuffi FB, Maruxo H.B, Jorge LLR (2009) Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. Acta Paul Enferm 22, 318-322.

Batista EKF, Trindade HI, Batista MCS (2015) Efeito antinociceptivo da própolis oriunda de duas vegetações distintas. *Semin, Ciênc Biol Saúde* 36, 23-30.

Bueno-Silva B, Kawamoto D, Ando-Suguimoto ES, Alencar SM, Rosalen PL, Mayer MPA (2015) Brazilian red propolis attenuates inflammatory signaling cascade in LPS activated macrophages. *PLoS ONE* 10, e0144954.

Castro EM, Pinto JEBP, Bertolucci SKV, Malta MR, Cardoso MG, Silva FAM (2006) Coumarin contents in young *Mikania glomerata* plants (Guaco) under different radiation levels and photoperiod. *Acta Farm Bonaerense* 25, 387-392.

Comassetto F, Rosa L, Ronchi SJ, Fuchs K, Regalin BD, Regalin D, Padiha V, Oleskovicz N (2017) Correlação entre as escalas analógica visual, de Glasgow, Colorado e Melbourne na avaliação de dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral. *Arq Bras Med Vet Zootec* 69, 355-363.

Coutinho A (2012) Subjetividade na avaliação da dor animal. M.Sc. thesis, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa. pp. 7-64.

Czelusniak KE, Brocco A, Pereira DF, Freitas GBL (2012) Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. *Rev Bras Pl Med, Botucatu* 14, 400-409.

Fantoni DT, Ida KK, Almeida TI, Ambrosio AM (2015) A comparison of pre- and post-operative vedaprofen with ketoprofen for pain control in dogs. *BMC Vet Res* 24, 1-8.

Guimarães SM, Oliva VNLS, Maia CAA, Ciarlini LDRP, Perri SHV, Silva ARS, Oliveira DB, Vivan MCR (2007) Correlação de diferentes períodos de jejum com níveis séricos de cortisol, glicemia plasmática, estado clínico e equilíbrio ácido-base em cães submetidos à anestesia geral inalatória. *Braz J Vet Res Anim Sci* 44, 96-102.

Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Brasil (2012) Pedidos de indicação geográfica concedidos e em andamento. <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/indicacao-geografica/pedidos-de-indicacao-geografica-no-brasil>. Last accessed 10 May 2018.

Lacerda MS, Nunes TC (2008) Efeitos do cetoprofeno e flunixin meglumine na modulação neuroendócrina à dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovário-histerectomia. *Biosci J* 24, 131-137.

Mastrocinque S, Fantoni DT (2003) A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 30, 220-228.

Morgaz J, Navarrete R, Muñoz-Rascon P, Dominguez JM, Fernandez-Sarmiento JA, Gomez-Villamandos RJ, Granados MM (2013) Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Res Vet Sci* 95, 278-282.

Muir WW, Gaynor JS (2009) *Handbook of Veterinary Pain Management* (2nd edn), Mosby, Inc., Sant Louis. pp. 89-94.

Muir WW, Hubbell JAE, Bednarski RM, Lerche P (2013) *Handbook of Veterinary Anesthesia* (5nd edn), Mosby, Sant Louis. pp. 12-21.

Murrel JC, Psatha EP, Scott EM, Reid J, Hellebrekers LJ (2008) Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet Rec* 162, 403-408.

Pohl VH, Carregaro AB, Lopes C, Garlet C, Marques JS (2011) Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. *Ciênc Rur* 41, 154-159.

Selmi AL, Lins BT, Cesar FB, Figueiredo JP, Duque JC (2009) A comparison of the analgesic efficacy of vedaprofeno, carprofen or ketofen after hysterectomy in bitches. *Ciênc Rur* 39, 785-790.

Slingsby LS, Taylor PM, Murrell JC (2011) A study to evaluate buprenorphine at 40 $\mu\text{g kg}^{-1}$ compared to 20 $\mu\text{g kg}^{-1}$ as a post-operative analgesic in the dog. *Vet Anaesth Analg* 38, 584-593.

Souza AP, Carareto R, Nunes N, Leite AV, Paula DP (2002) Eletrocardiografia em cães anestesiados com cetamina-s ou cetamina. *Ciênc Rur* 32, 787-791.

Zanuzzo FS (2014) Efeitos da dipirona, do meloxicam e da associação dipirona e meloxicam sobre a hemostasia em cães conscientes e sobre o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. M.Sc. thesis, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista. pp. 11-18.

Zanuzzo FS, Neto FJT, Teixeira LR, Diniz MS, Souza VL, Thomazini CM, Steagall PVM (2015) Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. Vet J 205, 33-37.

4. CONCLUSÃO

É possível concluir que produtos naturais (fitoterápicos e onoterápicos) tem grande projeção para produzir analgesia em animais, como visto nesse trabalho, a própolis vermelha Alagoana, o guaco e a combinação dos dois são promissores para o uso no pós-cirúrgico de cadelas, tendo a última demonstrado mais eficácia e segurança assim como fármacos comumente utilizados na clínica cirúrgica de pequenos animais como o cetoprofeno.

REFERÊNCIAS

- AGUIRRE, C. S.; MINTO, B. W.; FARIA, E. G.; HERR, M.; FILGUEIRA, F. G. F.; NARDI, A. B. Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós-operatória. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v. 66, n. 4, p. 1073-1079, 2014.
- ALVES, A. S.; CAMPELLO, R. A. V.; MAZZANTI, A.; ALIEVI, M. M.; FARIA, R. X.; STEDILE, R.; BRAGA, F. A. Emprego do antiinflamatório não esteróide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. Ciência Rural, Santa Maria, v. 31, n. 3, p. 439 - 444, 2001.
- ASKARI, M.; SAFFARPOUR, A.; PURHASHEMI, J.; BEYKI, A. Effect of Propolis Extract in Combination with Eugenol-Free Dressing (Coe-Pak™) on Pain and Wound Healing after Crown-Lengthening: A Randomized Clinical Trial. J Dent Shiraz Univ Med Sci., v. 18, n. 3, p. 173 - 180, 2017.
- BARBOSA, M. H.; ZUFFI, F. B.; MARUXO, H.B.; JORGE, L. L. R. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. Acta Paul Enferm, v. 22, n. 3, p. 318 – 22, 2009.
- BATISTA, E. K. F.; TRINDADE, H. I.; BATISTA, M. C. S. Efeito antinociceptivo da própolis oriunda de duas vegetações distintas. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 36, n. 1, p. 23 - 30, 2015.
- BUENO-SILVA, B.; KAWAMOTO, D.; ANDO-SUGUIMOTO, E. S.; ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P. L.; MAYER, M. P. A. Brazilian Red Propolis Attenuates Inflammatory Signaling Cascade in LPS Activated Macrophages. Plos one, v. 10, n. 12, p. 1 – 14, 2015.
- CASTRO, E. M.; PINTO, J. E. B. P.; BERTOLUCCI, S. K. V.; MALTA, M. R.; CARDOSO, M. G.; SILVA, F. A. M. Coumarin Contents in Young *Mikania glomerata* Plants (Guaco) under Different Radiation Levels and Photoperiod. Acta Farm. Bonaerense, v. 25, n. 3, p. 387 - 92, 2006.
- CAVENDISH, R. L.; SANTOS, J. S.; NETO, R. B.; PAIXÃO, A. O.; OLIVEIRA, J. V.; ARAUJO, E. D.; BARRETA E SILVA, A. A.; THOMAZZI, S. M.; CARDOSO, J. C.; GOMES, M. Z. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Brazilian red propolis extract and formononetin in rodents. Journal of Ethnopharmacology, v. 173, p. 127–133, 2015.
- COMASSETTO, F.; ROSA, L.; RONCHI, S. J.; FUCHS, K.; REGALIN, B. D.; REGALIN, D.; PADIHA, V.; OLESKOVICZ, N. Correlação entre as escalas analógica visual, de Glasgow, Colorado e Melbourne na avaliação de dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.69, n.2, p.355-363, 2017.
- COUTINHO, Ana Filipa Oliveira Samúdio Viana. Subjetividade na avaliação da dor animal. 2012. 64 f. Tese (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2012.
- CZELUSNIAK, K. E.; BROCCO, A.; PEREIRA, D. F.; FREITAS, G. B. L. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, v. 14, n. 2, p. 400 - 409, 2012.
- DULCETTI JUNIOR, O.; ANDREUCCI, V. C.; CUNHA, I. B. S.; ARAUJO, C. E. P.; OLIVEIRA, F.; MARCUCCI, M. C. Investigation of the Anti-inflammatory and Analgesic

Activities of a Sample of Brazilian Propolis. *Acta Farm. Bonaerense*, v. 23, n. 3, p. 285-91, 2004.

DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug Discovery, challenges and perspectives. *Pharmacological research*, v. 112, p. 4 – 29, 2016.

FANTONI, D. T.; IDA, K. K.; ALMEIDA, T. I.; AMBROSIO, A. M. A comparison of pre and post-operative vedaprofen with ketoprofen for pain control in dogs. *BMC veterinary research*, v. 24, n. 11, p. 1 - 8, 2015.

FULANETTI, F. B.; CAMARGO, G. G. R.; FERRO, M. C.; RANDAZZO-MOURA, P. Toxic effects of the administration of *Mikania glomerata* Sprengel during the gestational period of hypertensive rats. *Open Veterinary Journal*, v. 6, n. 1, p. 23 - 29, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL – INPI (Brasil). Pedidos de indicação geográfica concedidos e em andamento. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/indicacao-geografica/pedidos-de-indicacao-geografica-no-brasil>>. Acesso em: 10 de maio de 2018.

LACERDA, M. S.; NUNES, T. C. Efeitos do cetoprofeno e flunixin meglumine na modulação neuroendócrina à dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovário-histerectomia, *Biosci. J.*, v. 24, n. 4, p. 131-137, 2008.

MORGAZ, J.; NAVARRETE, R.; MUÑOZ-RASCON, P.; DOMINGUEZ, J. M.; FERNANDEZ-SARMIENTO, J. A., GOMEZ-VILLAMANDOS, R. J., GRANADOS, M. M. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Research in veterinary Science*, v. 95, p. 278 - 282, 2013.

NASCIMENTO, T. G.; SILVA, A. S.; CONSTANT, P. B. L.; SILVA, S. A. S.; MOURA, M. A. B. F.; ALMEIDA, C. P.; SILVA, V. C.; WANDERLEY, A. B.; JÚNIOR, I. D. B.; ESCODRO, P. B. Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activities of some commercial extract of propolis, *Journal of Apicultural Research*, v. 57, n. 2, p. 246-254, 2018.

OLIVEIRA, A. L.; POZZA, L. N. L.; SANTOS, D. N.; KAMIMURA, E. S.; VICENTE, E.; CABRAL, F. A. Supercritical extraction of coumarin from guaco (*Mikania laevigata* and *Mikania glomerata*) for pharmaceutical applications. *Journal of supercritical fluids*, v. 83, p. 65 - 71, 2013.

PAULINO, N.; DANTAS, A. P.; BANKOVA, V.; LONGHI, D. T.; SCREMIN, A.; CASTRO, S. L.; CALIXTO, J. B. Bulgarian Propolis Induces Analgesic and Anti-inflammatory Effects in Mice and Inhibits In Vitro Contraction of Airway Smooth Muscle. *Journal of Pharmacological Sciences*. v. 93, p. 307 – 313, 2003.

PAULINO, N.; TEIXEIRA, C.; MARTINS, R.; SCREMIN, A.; DIRSCH, V. M.; VOLLMAR, A. M.; ABREU, S. R. L.; CASTRO, S. L.; MARCUCCI, M. C. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of a brasilian green propolis. *Planta med.* v. 72, p. 899 - 906, 2006.

PEREIRA, Daniele Amaro. Uso da morfina, xilazina e meloxicam para o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. 2007. 77 f. Tese (Mestrado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal, 2007.

POHL, V. H.; CARREGARO, A. B.; LOPES, C.; GARLET, C.; MARQUES, J. S. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor

pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 41, n. 1, p. 154 - 159, 2011.

POLONIO, J. C.; ALMEIDA, T. T.; GARCIA, A.; MARIUCCI, G. E. G.; AZEVEDO, J. L.; RHODEN, S. A.; PAMPHILE, J. A. Biotechnological prospecting of foliar endophytic fungi of guaco (*Mikania glomerata* Spreng.) with antibacterial and antagonistic activity against phytopathogens. *Genetics and Molecular Research*, v. 14, n. 3, p. 7297 - 7309, 2015.

PORTO, I. C. C. M.; ALMEIDA, D. C. C.; COSTA, G. V. C. O.; DONATO, T. S. S.; NUNES, L. M.; NASCIMENTO, T. G.; OLIVEIRA, J. M. S.; SILVA, C. B.; SANTOS, N. B.; LEITE, M. L. A. S.; BASÍLIO-JÚNIOR, I. D.; DORNELAS, C. B.; ESCODRO, P. B.; FONSECA, E. J. S.; KAMIYA, R. U. Mechanical and aesthetics compatibility of Brazilian red propolis micellar nanocomposite as a cavity cleaning agent. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 18, p. 202-219, 2018.

RUFATTO, L. C.; SANTOS, D. A.; MARINHO, F.; HENRIQUES, J. A. P.; ELY, M. R.; MOURA, S. Red propolis: Chemical composition and pharmacological activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. v. 7, p. 591 - 598, 2017.

SALGADO, H. R. N.; RONCARI, A. F. F. R.; MOREIRA, R. R. D. Antidiarrhoeal effects of *Mikania glomerata* Spreng. (Asteraceae) leaf extract in mice. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 15, n. 3, p. 205-208, 2005.

SELMÍ, A. L.; LINS, B. T.; CESAR, F. B.; FIGUEIREDO, J. P.; DUQUE, J. C. A comparison of the analgesic efficacy of vedaprofeno, carprofen or ketofen after hysterectomy in bitches. *Ciência rural*, Santa Maria, v. 39, n. 3, p. 785 - 790, 2009.

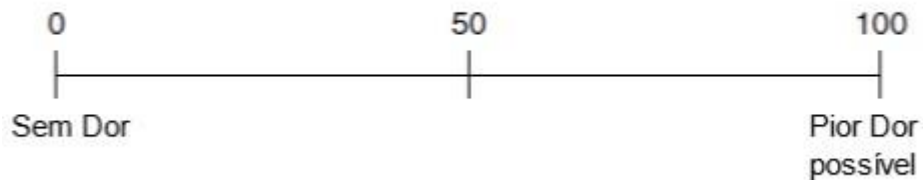
SIDDIQUI, S. A.; RAHMAN, A.; RAHMAN, M. O.; AKBAR, M. A.; ROUF, A. S. S.; ALI, M. A.; AL-HEMAID, F. M. A.; FARAH, M. A. Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antipyretic potential of *Mikania cordata* (Burm. F.) Robinson in experimental animal model. *Saudi journal of biological sciences*, 2018, disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.01.009>.

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

SLINGSBY, L. S.; TAYLOR, P. M.; MURRELL, J. C. A study to evaluate buprenorphine at 40 µg kg⁻¹ compared to 20 µg kg⁻¹ as a post-operative analgesic in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 38, p. 584 – 593, 2011.

ANEXO 1 – Escalas de dor

1.1 Escala Visual Analógica



(Coutinho, 2012)

1.2 Escala Composta de dor de Glasgow

Nas seções abaixo circule o escore apropriado em cada lista e ao final some todos os escores para obter a pontuação total.

A- Olhe para o cão no canil: O cão está?

(I)		(II)	
Quieto	0	Ignorando qualquer ferida ou área dolorosa	0
Chorando ou choramingando	1	Olhando para a ferida ou área dolorosa	1
Gemendo	2	Lambendo a ferida ou área dolorosa	2
Gritando	3	Friccionando a ferida ou área dolorosa	3
		Mordendo a ferida ou área dolorosa	4

B- Coloque a guia no cão e leve-o para fora do canil:

Quando o cão levanta e caminha ele está?

(III)	
Normal	0
Coxo (Claudica)	1
Devagar ou relutante	2
Rígido	3
Recusa mover-se	4

C- Se houver uma ferida ou área dolorosa no abdômen, aplique uma leve pressão 2 polegadas ao redor do local.

Ele faz?

(IV)	
Não faz nada	0
Olha ao redor	1
Estremece	2
Rosna ou guarda a área	3
Estalido/Ruído	4
Chora	5

D- No geral:
O cão está?

(V)		(VI)	
Feliz e alegre ou feliz e saltitante	0	Confortável	0
Quieto	1	Perturbado	1
Indiferente ou não responsivo ao seu redor	2	Inquieto	2
Nervoso ou ansioso ou temeroso	3	Curvado ou tenso	3
Depressivo ou não responsivo a estimulações	4	Rígido	4

Escore total:

(Adaptado de Murrell et al, 2008)

1.3 Escala de dor da Universidade de Melbourne

Categoria	Descrição	Valor
1- PARAMETROS FISIOLÓGICOS		
a.	Fisiologicamente Normal	0
b.	Pupilas Dilatadas	2
c. Escolha apenas uma	Percentagem de aumento da FC comparada com a pré-operatória	1
	>20%	2
	>50%	3
d. Escolha apenas uma	Percentagem de aumento de FR comparada com a pré-operatória	1
	>20%	2
	>50%	3
e.	Temperatura rectal acima da de referência	1
f.	Salivação	2
2- RESPOSTA A PALPAÇÃO		
Escolha apenas uma	Sem alterações para a pré-operatória	0
	Defesa/Reacção* aquando a palpação	2
	Defesa/Reacção* antes da palpação	3
3- ACTIVIDADE		
Escolher apenas uma	Em repouso: Dorme	0
	Em repouso: Semiconsciente	0
	Em repouso: Alerta	1
	Come	0
	Deprimido	2
	Rolling	3
4- ESTADO MENTAL†		
Escolha apenas uma	Submissivo	0
	Amigável	1
	Desconfiado	2
	Agressivo	3
5- POSTURA		
a.	Defende e protege a área afectada (inclui a posição fetal)	2
b. Escolha apenas uma	Decubito lateral	0
	Decúbito Esternal	1
	Sentado e estático, Cabeça levantada	1
	Estático, Cabeça pendente	2
	Em movimento	1
	Postura anormal (ex. posição de reza ou curvado)	2
6- VOCALIZAÇÃO ‡		
Escolha apenas uma	Não vocaliza	0
	Vocalização quando manipulado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização constante	3

O examinador consulta as descrições em cada categoria e decide qual a que aproxima mais do comportamento do cão. O valor da descrição seleccionada é adicionado à pontuação de dor. Algumas das descrições são mutuamente exclusivas (e.g um cão não pode estar em decúbito lateral ou de pé ao mesmo tempo), estando nestes casos as descrições agrupadas com a nota "escolha apenas uma". A mínima pontuação de dor possível é 0 e a máxima pontuação de dor possível é 27.

* Inclui virar a cabeça para o lado da zona afectada; morder, lambear ou arranhar a ferida; tentar morder o avaliador; músculos tensos e posição protectora. † Nesta categoria é necessário ter em conta a avaliação pré-cirúrgica, para estabelecer um comportamento de dominância/agressividade normal para o cão. A pontuação adquirida nesta categoria é a diferença absoluta entre a pontuação pré- e pós-cirúrgica. ‡ Não inclui ladrar de alerta.

(Coutinho, 2012)

ANEXO 2

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Veterinary Anaesthesia and Analgesia

Manuscript ID

VAA-18-0189

Title

Effectiveness of red propolis and guaco in surgical analgesia of bitches

Authors

Rocha, Natanni
Escodro, Pierre
Lins, Jackellyne
Rodrigues, Mylena
Mata, Diogo
Santos, Jamile
Nascimento, Ticiano
Bruhn, Fabio

Date Submitted

09-Aug-2018