

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

MONOGRAFIA

**Anestesia epidural com lidocaína-metadona ou lidocaína-fentanil, em cadelas
submetidas à ovário-histerectomia eletiva**

Kalyne Danielly Silva de Oliveira

2015



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

MONOGRAFIA

**Anestesia epidural com lidocaína-metadona ou lidocaína-fentanil, em cadelas
submetidas à ovário-histerectomia eletiva**

**Kalyne Danielly Silva de Oliveira
Graduanda**

**Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto
Orientador**

**Patos - PB
Maio de 2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**Kalyne Danielly Silva de Oliveira
Graduanda**

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Médica Veterinária.

APROVADO EM /..... /.....

EXAMINADORES:

**Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto
Orientador**

**Med. Vet. Msc. Fernanda Vieira Henrique
Examinador I**

**Prof. Dr. Almir Pereira de Souza
Examinador II**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

O48a Oliveira, Kalyne Danielly Silva de
Anestesia epidural com lidocaína-metadona ou lidocaína-fentanil, em
cadela submetidas à ovário-histerectomia eletiva / Kalyne Danielly Silva
de Oliveira. – Patos, 2015.

51f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) - Universidade
Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2015.

“Orientação: Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto”

“Orientação: Profa. Msc. Fernanda Vieira Henrique”

Referências.

1. Anestesia. 2. Analgesia. 3. Peridural. 4. Opioide I. Título.

CDU 616-089.5:619

“Talvez eu não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.

Não sou o que deveria ser, não sou o que irei ser... Mas não sou o que era antes.”

Martin Luther King

Dedicatória

Dedico essa vitória primeiramente a Deus, que me deu forças e perseverança para realizar esse grande sonho. A minha família, pela confiança depositada em mim, pelos esforços realizados para que eu chegasse até aqui. Ao meu orientador, aos professores e a minha equipe por todos os ensinamentos, e aos meus verdadeiros amigos que sempre me apoiaram e estiveram ao meu lado nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço antes de tudo ao meu bom Deus, que sempre me dá a sorte que eu preciso, que ilumina meus passos, decisões e caminhos. Obrigada meu pai, por todos os sonhos alcançados; pela força, coragem, conforto e sabedoria. Obrigada pela vitória, pela família e amigos. Obrigada por me acolher e me fazer ser uma pessoa digna de suas bênçãos.

Agradeço à minha família, por me fazer querer ser uma pessoa melhor; por me fazer querer crescer, obrigada por acreditarem em mim. Agradeço à minha mãe, Alzenir, por tudo: pela vida, pela educação, por me ensinar a caminhar com minhas próprias pernas. Obrigada mãe, por querer me ver feliz e por sempre estar comigo. Agradeço ao meu pai, Antônio (vulgo Teimozinho), pelos ensinamentos, confiança e, principalmente, pelo carinho de pai. Ao meu irmão, Douglas, que sonhou junto comigo esse momento, obrigada por acreditar na minha capacidade quando muitos duvidaram. Obrigada por ser sempre esse irmão maravilhoso, amigo e tão bom comigo, e obrigada também por me fazer ser titia do sobrinho mais lindo do mundo, o meu Ícaro. Agradeço à minha vovó, Carmem, por eu ser a sua neta preferida, por sempre me ajudar, e me dar os melhores conselhos nas horas mais certas. Agradeço à minha vó Tica, que mesmo do seu jeito simples, sempre me ensinou valores, que jamais serão esquecidos. Eu amo muito vocês, são minha base, meu alicerce, são minha vida. Agradeço aos demais membros da família que me apoiaram, em especial Dudu, Déia, Juliana, Tia Sônia, Tia Nair. Agradeço também as minhas madrinhas Vila e Menta, obrigada por tudo.

Aos meus verdadeiros amigos, que sempre estiveram e estão ao meu lado nos momentos mais difíceis. Quero pedir também desculpas para alguns pela ausência, e outros por alguns aborrecimentos. Agradeço à Gabi e ao Juninho por serem meus melhores amigos, um sentimento que vem do berço. À Mônica, minha irmãzinha do coração, agradeço por sempre lembrar de mim, e por me escolher para ser madrinha da Lara (madrinha já ama muito). À Michelle, minha amiga, a qual eu confio muito. A Thaysinha e Malu, minhas amigas por quem eu tenho um carinho imenso, e de quem eu sinto extrema saudade. A Bel e sua família, da qual eu tenho muita consideração e carinho, adoro vocês.

Agradeço pelas amizades que fiz, às quais eu quero levar comigo para sempre. À Aline Ferreira, por ter sido quase uma irmã para mim. Ao Chico, o meu amigo irmão, uma pessoa maravilhosa. À Érica, uma amiga recente, porém bastante querida, em quem confio bastante. Ao Arcanjo, o nego mais nego que eu conheço, eu gosto muito de você. A Joyce, Yasha, Lídio e Elisama, componentes da comissão de formatura, que se mostraram ser muito além disso,

são verdadeiros amigos. A alguns da minha turma que são bastante queridos: Luana, João Víctor, Camila, Júlia, Gian, Robinson. A Marcos, uma pessoa maravilhosa, que me acolheu divinamente em Patos, sempre me ajudando, e com quem eu sempre pude contar. À Milena, uma amiga bastante querida, que apesar do pouco tempo de convivência, tem se mostrado ser uma pessoa ótima, confiável e dedicada. Agradeço também as páreas dos meus amigos e amigas, Laninha, Érico, Édipo, obrigada pela amizade de vocês, vocês são maravilhosos.

À minha equipe, aliás, aos meus amigos, os quais eu aprendi a gostar de verdade. Agradeço à minha coorientadora, Fernanda, uma pessoa maravilhosa, inteligentíssima, simples, e tão pura, agradeço por ter sido tão importante nessa minha caminhada. Que além de me ajudar tanto, mostrou-se ser minha amiga, com quem eu sempre pude contar. És um verdadeiro exemplo a seguir. Ao Renato, por todos os ensinamentos, continue sendo essa pessoa que compartilha o que aprende. Parabéns pelos seus esforços e conquistas. À Lyllian, uma pessoa extremamente admirável, batalhadora e merecedora de todos os méritos. À Gracineide, uma pessoa de quem eu gosto de graça, uma pessoa que me mostrou ser minha amiga, que me ouve e que me faz rir como ninguém. À Alane, uma pessoa maravilhosa, bastante dedicada, de quem eu aprendi a gostar muito, e tenho um carinho imenso. Agradeço também à Roberta e ao Arthur, que também fizeram parte dessa equipe maravilhosa; Eu torço muito por todos vocês, e eu sei que vocês irão longe. Parabéns por serem essas pessoas incríveis, e muito obrigada por tudo.

Agradeço a todos do setor de cirurgia do Hospital Veterinário, pessoas extremamente admiráveis e queridas. Peço desculpas por ter atrapalhado a rotina de vocês. A Amara, Dona Clé, Davyd, Érica, Juliana, Nayanny, Grangeiro e Kath.

Ao meu querido orientador, uma pessoa extremamente admirável, correto, responsável, um verdadeiro exemplo. Quero que saiba que é uma honra poder ter sido sua aluna, poder ter aprendido com o senhor, e ter sido sua orientada. Muito obrigada por tudo, e desculpas pelos aperseios, (eu sei que eu sou ótima nisso). Obrigada por ter tido paciência, por ter me acolhido como filha. Sou muito grata por tudo. Que Deus te conserve sempre assim, para que, assim como eu, muitos outros alunos tenham a honra de tê-lo como professor. Agradeço a todos meus professores pelos ensinamentos, e pela amizade que construí com cada um deles. Agradeço também aos funcionários do *Campus* de Patos da UFCG, que de alguma forma foram também essenciais para minha chegada até aqui. Agradeço especialmente a Damião Nigth, Teresa, Celhinha, Fabiano, Fernanda, Maria José, Senhor Cuité, Dinho.

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Dor.....	16
2.1.1 Fisiopatologia da dor.....	16
2.1.2 Alterações comportamentais decorrentes da dor em pequenos animais.....	18
2.1.3 Avaliação da dor em animais.....	18
2.1.3.1 Métodos laboratoriais.....	18
2.1.3.2 Escalas de avaliação de dor.....	20
2.2 Anestesia Epidural.....	22
2.2.1 Lidocaína	22
2.3 Analgesia epidural.....	23
2.3.1 Opioides.....	24
2.3.1.1 Metadona.....	25
2.3.1.2 Fentanil.....	25
3. MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1 Metodologia.....	27
3.2 Grupos experimentais.....	29
3.3 Avaliação paramétrica.....	29
3.3.1 Frequência cardíaca.....	30
3.3.2 Frequência respiratória.....	30
3.3.3 Temperatura retal.....	31
3.3.4 Pressão arterial sistólica.....	31
3.3.5 Glicemia.....	32
3.4 Avaliação não-paramétrica.....	33
3.4.1 Consumo total de propofol.....	33
3.4.2 Grau de relaxamento dos pedículos ovarianos.....	33
3.4.3 Abolição do reflexo anal, período de latência e período hábil.....	33
3.4.4 Recuperação esternal e total.....	34
3.4.5 Avaliação clínica da analgesia.....	34
3.5 Análise estatística.....	34
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5. CONCLUSÃO	42
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura - 1 Escala Descritiva Simples.....	20
Figura - 2 Escala de Avaliação Numérica.....	21
Figura - 3 Escala Análoga Visual na posição horizontal.....	21
Figura - 4 Localização do espaço epidural na região lombossacra em cão.....	23
Figura - 5 Canino alojado em canil experimental.....	27
Figura - 6 Canino em decúbito esternoabdominal após a administração dos fármacos pela via epidural.....	30
Figura - 7 Aferição da frequência cardíaca com estetoscópio clínico.....	31
Figura - 8 Mensuração da temperatura retal com termômetro clínico digital.....	32
Figura - 9 Aferição da pressão arterial sistólica com <i>doppler</i> ultrassônico.....	32
Figura 10 Colheita de uma gota de sangue para aferição da glicemia.....	32

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1 - Critérios de avaliação do grau de analgesia.....	35

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 - Valor médio e desvio padrão do tempo (em minutos) necessário para abolição do reflexo anal e dos períodos de latência, hábil anestésico, de duração da cirurgia, de recuperação esternal e de recuperação total, em cadelas submetidas à cirurgia de ovário-histerectomia e tratadas com lidocaína e metadona (0,3 mg/kg) (grupo LM) ou lidocaína e fentanil (5µg/kg) (grupo LF), administrados por via epidural.....	36
Tabela 2 - Média e desvio padrão da Pressão Arterial Sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (<i>f</i>) e temperatura retal (TR) e mediana e desvio interquartilico da glicemia, em cadelas submetidas à cirurgia de ovário-histerectomia e tratadas com lidocaína e metadona (0,3 mg/kg) (grupo LM) ou lidocaína e fentanil (5µg/kg) (grupo LF), administrados por via epidural.....	37
Tabela 3 - Valor médio e desvio-padrão do requerimento de propofol para obtenção de sedação (em mg/kg), do consumo total de propofol (em mg/kg) e do número de reaplicação de propofol durante o procedimento cirúrgico em cadelas submetidas à cirurgia de ovário-histerectomia e tratadas com lidocaína e metadona (0,3 mg/kg) (grupo LM) ou lidocaína e fentanil (5µg/kg) (grupo LF), administrados por via epidural.....	40
Tabela 4 - Média e desvio-padrão dos escores de analgesia, em cadelas submetidas à cirurgia de ovário-histerectomia e tratadas com lidocaína e metadona (0,3 mg/kg) (grupo LM) ou lidocaína e fentanil (5 µg/kg) (grupo LF), administrados por via epidural.....	41

OLIVEIRA, KALYNE DANIELLY SILVA. Anestesia epidural com lidocaína-metadona ou lidocaína-fentanil, em cadelas submetidas à ovário-histerectomia eletiva. Patos, UFCG. CSTR/UAMV. 2015, 52p. (Trabalho de conclusão de curso em Medicina Veterinária)

RESUMO

Objetivou-se comparar a anestesia, analgesia e alterações cardiopulmonares promovidas pela metadona ou fentanil, associados à lidocaína, por via epidural, em cadelas submetidas à ovário-histerectomia eletiva. Foram utilizadas 18 cadelas, distribuídas em dois grupos: LM - metadona (0,3 mg/kg) + lidocaína 2% sem vasoconstrictor; e LF - fentanil (5 µg/kg) + lidocaína 2% sem vasoconstrictor. Os fármacos foram administrados por via epidural, num volume de 0,25 mL/kg. As cadelas foram alojadas em canis experimentais por um período de sete dias, para adaptação ao local. A medicação pré-anestésica consistiu em acepromazina (0,1 mg/kg), e midazolam (0,3 mg/kg), ambos pela via intramuscular. A indução anestésica foi realizada com propofol (4 mg/kg), em sistema dose-efeito. Registraram-se: frequência cardíaca (FC) e respiratória (*f*), temperatura retal (TR), pressão arterial sistólica (PAS) e glicemia, antes e 15 minutos após a MPA (T0 e T1); 15 minutos após a epidural (T2); cinco minutos após a dermatomia (T3); cinco minutos após o pinçamento dos pedículos ovarianos (T4); cinco minutos, uma, 3, 6, 12, 18 e 24 horas (T5, T6, T7, T8, T9, T10 e T11, respectivamente) após o término da cirurgia. Mensuraram-se ainda o número de reaplicação de propofol e o consumo total, em mg/kg. Avaliou-se a analgesia através de escala descritiva numérica. Não houve diferença significativa na PAS e na FC entre os grupos, porém ocorreu hipotensão em alguns momentos em ambos os grupos. Ocorreu redução significativa na frequência respiratória no momento T6 no grupo LF, sendo inclusive, neste momento, significativamente menor que no grupo LM. Ocorreu hipotermia em ambos os grupos, porém houve diferença estatística, em relação ao valor basal, apenas no momento T4 no grupo LF. A glicemia aumentou significativamente apenas no grupo LF, nos momentos T4, T7 e T8. Todos os animais do grupo LF e oito animais do grupo LM necessitaram de reaplicação de propofol no T4, porém não houve diferença significativa quanto ao número de reaplicações e ao consumo total de propofol entre os grupos LF (3 ± 1 reaplicações; 7,5 ± 4,5 mg/kg) e LM (2 ± 2 reaplicações; 4,5 ± 3,4 mg/kg). Os períodos de latência e hábil anestésico e de duração do procedimento cirúrgico foram semelhantes em ambos os grupos. A metadona proporciona uma maior analgesia transoperatória, quando comparada ao fentanil. **Palavras-chave:** analgesia, opioide, peridural.

OLIVEIRA, KALYNE DANIELLY SILVA. Epidural anesthesia with lidocaine-methadone or lidocaine-fentanyl, in female dogs undergoing to elective ovariohysterectomy. Patos, UFCG. CSTR / UAMV. 2015, 52p. (Work of conclusion of course of Veterinary Medicine)

ABSTRACT

The objective was to compare the anesthesia, analgesia and cardiopulmonary changes provided by methadone or fentanyl in combination with lidocaine, by epidural route in female dogs undergoing to elective ovariohysterectomy. It was used 18 female dogs distributed into two groups: LM - methadone (0.3 mg/kg) + 2% lidocaine without vasoconstrictor; and LF - fentanyl (5 ug/kg) + 2% lidocaine without vasoconstrictor. The drugs were administered by epidural route in a volume of 0.25 ml/kg. The female dogs were housed in experimental kennels for a period of seven days for adaptation to the site. The premedication consisted of acepromazine (0.1 mg/kg) and midazolam (0.3 mg/kg), both administered intramuscularly. Anesthesia was induced with propofol (4 mg/kg) in dose-effect system. It was registered: heart rate (HR) and respiratory (RR), rectal temperature (RT), systolic blood pressure (SBP) and blood glucose before and 15 minutes after premedication (T0 and T1); 15 minutes after the epidural (T2); five minutes after the dermatomia (T3); five minutes after the clamping of the ovarian pedicle (T4); five minutes, one, 3, 6, 12, 18 and 24 hours (T5, T6, T7, T8, T9, T10 and T11, respectively) after the end of the surgery. It were measured the number of reapplying of propofol and the total consumption, in mg/kg. We evaluated the analgesia by numerical descriptive scale. There was no significant difference in the SBP and HR between the groups, but hypotension occurred in some times in both groups. There was a significant reduction in the respiratory rate in the moment T6 in the LF group, significantly lower than in the Group LM. Hypothermia occurred in both groups, but there was a statistical difference compared to baseline, just in time T4 in the LF group. Blood glucose increased significantly only in the LF group, at times T4, T7 and T8. All animals of the LF group and eight of the LM group required propofol rebound in T4, but there was no significant difference in the number of reapplications and in the total consumption of propofol between the LF group (3 ± 1 reapplications, 7.5 ± 4.5 mg/kg) and LM (2 ± 2 reapplications, 4.5 ± 3.4 mg/kg). The period of latency and anesthetic and duration of surgical procedure were similar in both groups. Methadone provides more perioperative analgesia compared to fentanyl.

Keywords: analgesia, opioid, peridural.

1. INTRODUÇÃO

O manejo da dor em pequenos animais tem se tornado um importante componente da rotina da Medicina Veterinária. O reconhecimento da dor necessita de uma interpretação complexa dos comportamentos apresentados pelo animal, além da avaliação de parâmetros fisiológicos, o que permite identificar e intervir no processo doloroso proporcionando bem estar ao paciente.

Os opioides são os analgésicos mais conhecidos na medicina veterinária. Estes fármacos interagem com receptores específicos localizados no sistema nervoso central, causando efeitos como: depressão respiratória, analgesia espinhal, sedação, euforia, redução da motilidade gástrica, ansiedade e efeitos alucinógenos, entre outros.

Seja no período pré ou transoperatório, os opioides são utilizados com o objetivo principal de analgesia, reduzindo o consumo de anestésico e promovendo mais conforto aos pacientes. Um exemplo de opioide utilizado na medicina humana, e que vem sendo cada vez mais utilizado na medicina veterinária é a metadona que causa uma analgesia multimodal, e pode ser considerado um fármaco seguro quando administrado pelas vias intravenosa e epidural, apresentando poucos efeitos secundários. O fentanil é um opioide sintético, derivado da morfina, comumente utilizado em pequenos animais para o tratamento da dor moderada a grave com alta potência analgésica apresentando mínimos efeitos colaterais.

A ovário-histerectomia eletiva é uma das cirurgias mais realizadas na rotina cirúrgica veterinária, e sabe-se que os momentos de maior estímulo doloroso nesta cirurgia concentram-se na dermatomia e na ligadura dos pedículos ovarianos. Acredita-se que o uso isolado de anestésicos locais pela via epidural não seja suficiente para produzir anestesia que viabilize a realização deste tipo de procedimento cirúrgico em cães. Desta forma, são necessárias novas pesquisas a respeito das associações de fármacos analgésicos e anestésicos administrados pela via epidural, visando a uma anestesia mais eficaz e com mínimos efeitos adversos.

Objetivou-se com este estudo comparar a anestesia, a analgesia e os efeitos sobre alguns parâmetros fisiológicos promovidos pela associação de metadona-lidocaína ou fentanil-lidocaína, administrados pela via epidural, nos períodos trans- e pós-operatório da ovário-histerectomia, em cadelas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dor

Em 1986, a Associação Internacional para o Estudo da Dor definiu a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais” (FANTONI; CORTOPASSI, 2009). Pode-se dizer que a mesma é uma resposta do organismo que se manifesta a partir da percepção de um estímulo e, quando não tratada, provoca distúrbios sistêmicos que agravam a situação do paciente (FANTONI; MASTROCINQUE, 2004).

A dor pode se manifestar de duas formas: fisiológica ou patológica. A fisiológica tem a finalidade de proteger o organismo contra estímulos nocivos, promovendo a ativação de receptores periféricos de alto limiar e alerta sobre possíveis perigos de lesões teciduais. Já a dor patológica envolve mudanças que possam prejudicar o sistema nervoso central e periférico, podendo acontecer na ausência de estímulos nocivos ou de lesão tecidual aparente (MUIR III, 2009; DOWNING, 2011; MEINTJES, 2012).

2.1.1 Fisiopatologia da dor

Vários mecanismos diferentes estão envolvidos na fisiopatologia da dor. A percepção da dor é caracterizada pela transformação de estímulos nociceptivos externos em potenciais de ação que são conduzidos por meio de fibras nervosas periféricas para o sistema nervoso central, pelos processos de transmissão, transdução e modulação (TAYLOR; ROBERTSON, 2004).

Existem receptores específicos para a dor, os nociceptores, formados por terminações nervosas livres de fibras aferentes A σ e C, podendo ser encontrados na epiderme, hipoderme, musculatura, articulações, periósteo e vísceras (BONICA, 1990). Estes receptores tem a finalidade de transformar os estímulos em impulsos nervosos (LEMONICA; PEREIRA, 1992) que são conduzidos ao corno dorsal da medula espinhal, modulados e enviados para o tronco cerebral e encéfalo, onde serão integrados, reconhecidos e identificados e, posteriormente, convertidos em respostas motoras e outros fenômenos de autodefesa (MUIR III, 2002).

Além destes, o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) tem recebido maior atenção, devido ao seu papel na transmissão sináptica excitatória, na plasticidade, e na neurodegeneração do SNC. Os receptores NMDA são formados por sete subunidades: NR1, NR2 (A, B, C, e D), e NR3 (A e B). A subunidade NR2B tem grande importância na nocicepção, acreditando-se que a utilização de um fármaco que promova um antagonismo seletivo para esta subunidade possa ser útil no tratamento dos processos algícos (PETRENKO et al., 2003).

O sistema nervoso, ao receber a informação de um estímulo nociceptivo, oferece ao organismo meios de reagir contra este. A dor promove uma elevação do tônus simpático, causando vasoconstrição, aumento da resistência vascular sistêmica, aumento do débito cardíaco, em decorrência do aumento da frequência cardíaca, elevação do consumo de oxigênio pelo miocárdio, diminuição do tônus gastrointestinal e urinário e aumento do tônus musculoesquelético (MATHEWS, 2005).

Como resposta endócrina há um aumento da secreção de corticotropina, cortisol, hormônio antidiurético, hormônio do crescimento, AMP cíclico, catecolaminas, renina, angiotensina II, aldosterona, glucagon e interleucina 1, com concomitante diminuição da secreção de insulina e testosterona. Estas alterações causam hiperglicemia, aumentam o catabolismo proteico, promovem lipólise e retenção de água e sódio pelo sistema renal, aumentam a excreção de potássio e diminuem a taxa de filtração glomerular. A estimulação nociceptiva de centros cerebrais promove hipoventilação e a resposta simpática colabora para o aumento da viscosidade sanguínea, aumento do tempo de coagulação, fibrinólise e agregação plaquetária (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; MATHEWS, 2005; TEIXEIRA, 2005).

O cortisol é um glicocorticoide do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal, sendo responsável pela regulação da absorção de cálcio, manutenção da pressão sanguínea, secreção de pepsina e ácidos gástricos, gliconeogênese, além de possuir também atividade anti-inflamatória e imunológica. As variações das concentrações dos níveis de cortisol são decorrentes de reações aos agentes estressores, aos desafios ambientais (DALLA COSTA et al., 2006; KOEPPEN; STANTON, 2009) e aos estímulos dolorosos. Em situações estressantes ou dolorosas, os glicocorticoides são liberados na circulação sanguínea em grandes concentrações, no entanto, os mesmos só podem ser detectados na circulação a partir de três a cinco minutos após sua liberação (ROMERO; BUTLER, 2007).

2.1.2 Alterações comportamentais decorrentes da dor em pequenos animais

Diferente dos humanos, os animais não usam a linguagem para expressar suas sensações de desconforto, portanto, é necessário observar o seu comportamento para entender os possíveis sinais de dor (SACKMAN, 1991).

Vale salientar que a avaliação da dor pode ser mascarada devido ao estresse provocado pela mudança de ambiente, uma vez que o comportamento observado no hospital veterinário pode diferir daquele que o animal apresenta em seu ambiente natural, sendo o proprietário um grande aliado na avaliação da dor, antes e durante o tratamento estabelecido (BUFALARI et al., 2007). A mudança de ambiente, contato com pessoas estranhas e transporte, podem causar alguns transtornos e ocasionar a elevação da concentração do cortisol (HAUBENHOFER; KIRCHENGAST, 2006). Em estudo realizado por Hennessy et al. (1997) observou-se elevação nos níveis de cortisol nos três primeiros dias após a chegada dos animais aos abrigos, diminuindo as concentrações gradativamente com o passar dos dias. Já Henrique (2014) observou em seu estudo que seis dias foram suficientes para cadelas de abrigo se adaptarem a um novo ambiente. Isso demonstra a importância de se realizar o período de adaptação quando da avaliação da dor em animais, para que não haja interferência nos resultados experimentais.

Cães com dor aguda demonstram carência, aumento ou diminuição da atividade, apatia, inquietação, agitação, tentativas de fuga, vocalização, tremores, desconfiança ou agressividade. Além disso, quando acometidos por dor os cães tendem a proteger a parte que está dolorida, adotam posturas anormais e relutam em deitar-se, permanecendo sentados por muito tempo (MALM et al., 2005). A vocalização é um dos indicadores mais utilizados para avaliação de dor pós-operatória (MALM et al. 2005), sendo muito mais frequente em cães do que em gatos (BRONDANI et al., 2009).

2.1.3 Avaliação da dor em animais

2.1.3.1 Métodos laboratoriais

Dentre os métodos utilizados na avaliação da dor, destaca-se a dosagem plasmática e sérica de cortisol e de beta-endorfinas (HELLYER et al., 2007). Porém, esses parâmetros podem sofrer interferência do estresse, como afirmam Hekman et al. (2012).

Mesmo o cortisol sendo um importante aliado na avaliação da dor, deve-se lembrar que nas primeiras horas após o procedimento cirúrgico pode haver interferência no reconhecimento da dor devido à sedação que alguns analgésicos promovem, principalmente quando se utilizam opioides (PIBAROT et al., 1997).

Em estudo realizado em cães por Popilskis et al. (1993) pôde-se observar grandes variações dos valores de catecolaminas, sugerindo que a dosagem de cortisol pode fornecer resultados mais favoráveis para a avaliação da dor. Segundo Kotani et al. (2001) as concentrações plasmáticas de norepinefrina no homem não estão totalmente correlacionadas à dor, sendo portanto a mensuração plasmática de epinefrina e cortisol mais fidedignas.

Fox et al. (1994) mensuraram o cortisol durante a realização da ovariectomia, constatando que o valor sérico desse hormônio elevou-se em quase 100% em relação ao momento basal. A concentração sérica de cortisol também foi mensurada em estudo realizado com gatas submetidas à ovariectomia (SMITH et al., 1996), porém este parâmetro nem sempre se correlaciona com outros métodos de aferição clínica, como a frequência cardíaca e a pressão arterial (SMITH et al., 1999).

Existem ainda métodos não invasivos de avaliação da dor, onde as amostras são mais facilmente obtidas, como por exemplo, a dosagem de cortisol na saliva, que é sugerida por alguns autores, por não expor o animal a um estresse adicional, o qual pode influenciar nos resultados (QUEYRAS; CAROSI, 2004).

Outro método de avaliação laboratorial é a mensuração das catecolaminas. No entanto, apesar dessa mensuração possuir grande valor de diagnóstico, trata-se de um método que exige bastante cautela, uma vez que a meia vida destas é extremamente curta, e a amostra colhida deve ser bem conservada, pois as aminas são termolábeis (RAWLINGS et al., 1989).

Um estudo demonstrou um aumento nas concentrações de epinefrina e norepinefrina em gatos submetidos à onicectomia, sendo as concentrações de norepinefrina mais evidentes (LIN et al., 1993). Rawlings et al. (1989) mensuraram as concentrações de catecolaminas plasmáticas em cães submetidos a cirurgias cervicais, laparotomias ou excisão de glândulas salivares, e verificaram que houve maior aumento de epinefrina.

Segundo Pica et al. (2003) outro método de avaliar a dor é a mensuração dos níveis de glicose no sangue. A hiperglicemia é considerada uma resposta metabólica ao estresse cirúrgico (LAMONT; TRANQUILLI, 2000). No entanto, em estudo realizado por Henrique (2014) ao avaliar a eficácia analgésica de metadona ou morfina, por via epidural, em cadelas

submetidas à ovariectomia, observou-se que a glicemia manteve-se dentro dos limites fisiológicos para cães, não sendo um bom indicativo de dor.

2.1.3.2 Escalas de avaliação de dor

Outro método de avaliação de dor em animais é a utilização de escalas baseadas, inicialmente, em sistemas para uso em humanos.

Uma escala bastante utilizada na Medicina Veterinária é a Escala Descritiva Simples (SDS – *Simple Descriptive Scale*), que inclui seis descrições da intensidade da dor, sendo elas: “sem dor”, “dor leve”, “dor moderada”, “dor severa”, “dor muito severa” e “pior dor possível” (Figura 1). Nesta escala é atribuído um número para cada descrição, estabelecendo-se um escore de dor do paciente. Apesar de ser uma escala de fácil uso, este método impossibilita o reconhecimento de mudanças na resposta do animal (FIRTH; HALDANE, 1999; MORAN; HOFMEISTER, 2013).

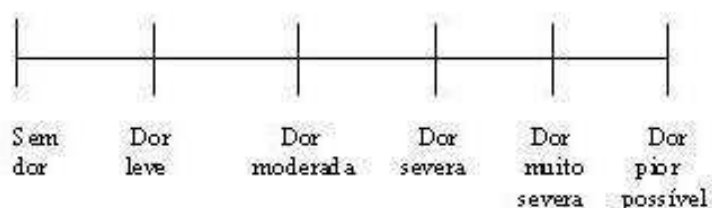


FIGURA 1 - Escala descritiva simples. Fonte:

www.fisiobemviver.com.br

A Escala de Avaliação Numérica (NRS – *Numeric Rating Scale*) possui uma classificação numérica, na qual os princípios são os mesmos das categorias da SDS, porém são atribuídos valores numéricos para a análise (Figura 2). Para a ausência de dor atribui-se o número 0 e para a dor mais intensa o número 10. A numeração permite ao observador avaliar aspectos comportamentais e parâmetros fisiológicos do paciente. Porém, a classificação é feita com números inteiros, causando uma falta de precisão, sendo útil somente na identificação dos animais que demonstram dor extrema ou comportamentos claros de dor (HELLYER et al., 2007).



FIGURA 2 - Escala de Avaliação Numérica. Fonte:
www.nacmedicalcenter.com

A Escala Análoga Visual (VAS – *Visual Analogue Scale*), bastante utilizada na Medicina Humana, consiste em uma linha reta de 10 cm, na horizontal ou na vertical, com uma descrição dos limites em suas extremidades, à direita (ou acima) nenhuma dor e, à esquerda (ou abaixo), a dor mais grave possível de imaginar (Figura 3). Os avaliadores marcam um ponto ao longo da linha para interpretar o grau de dor, e o escore é dado pela medição da distância entre o ponto nenhuma dor e o ponto indicado pelo avaliador (GRINT et al., 2006).

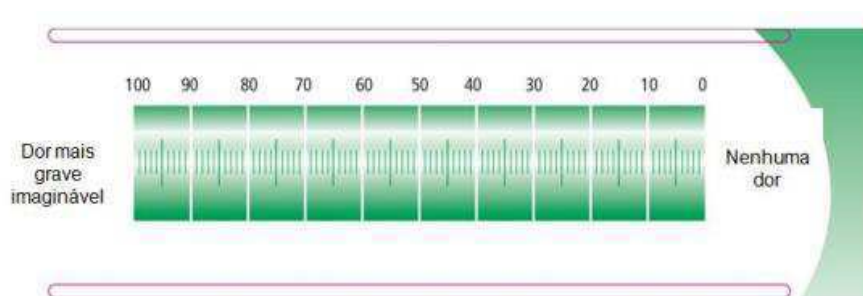


FIGURA 3 - Escala Análoga Visual na posição horizontal.

Fonte: www.painonline.ch.

Dentre as escalas utilizadas na Medicina Veterinária, a Escala de Dor da Universidade de Melbourne e a Escala Composta de Glasgow são as mais utilizadas. A Escala de Dor da Universidade de Melbourne (UMPS – *University of Melbourne Pain Scale*) foi criada a partir de alterações comportamentais, tais como grau de atividade, postura, resposta à palpação, estado mental e vocalização. Diferente das demais, nesta foram incluídos parâmetros fisiológicos, como a frequência cardíaca, frequência respiratória, grau de dilatação pupilar e temperatura retal. A somatória da pontuação pode variar entre 0 e 27, e quando o escore fica acima de 13 interpreta-se que o animal está sentindo dor (FIRTH; HALDANE, 1999).

A Escala Composta de Glasgow (GCMPS – *Glasgow Composite Measure Pain Scale*) foi criada a partir de 279 expressões que demonstram dor, simplificadas em 47 palavras específicas, divididas em fisiológicas e comportamentais, validadas através de métodos estatísticos. As categorias comportamentais incluem a avaliação de vocalização, postura, cuidado com a ferida cirúrgica, conforto, mobilidade, conduta em resposta à interação com humanos, e resposta ao toque. A categoria é bem detalhada, com o intuito de se evitar interpretação errada (HOLTON et al., 2001).

No presente estudo, a avaliação da analgesia foi realizada através de uma escala descritiva numérica, que tem sido previamente descrita para quantificação de dor em cães (PIBAROT et al., 1997) (Quadro 1).

2.2 Anestesia Epidural

A anestesia epidural é uma técnica que promove um bloqueio local a partir da deposição do anestésico ao redor da dura-máter (MASSONE, 2011).

No cão, a medula espinhal e o espaço subaracnóideo terminam ao nível da sétima vértebra lombar (L7) (GRIMM, 2004). Assim, a anestesia epidural nesses animais é realizada no espaço lombossacro (L7-S1). No entanto, vale ressaltar que é possível acessar o espaço epidural em qualquer espaço intervertebral da coluna lombar (KLAUMANN; OTERO, 2013). Para a realização da técnica, o animal é posicionado em decúbito esternoabdominal, mantendo o eixo longitudinal da coluna vertebral paralelo à mesa. Colocam-se os dedos polegar e médio sobre as asas do íleo, e com o dedo indicador, localiza-se a depressão situada entre a L7 e S1. A mão direita guia a agulha até o espaço epidural (Figura 4) (OTERO, 2005).

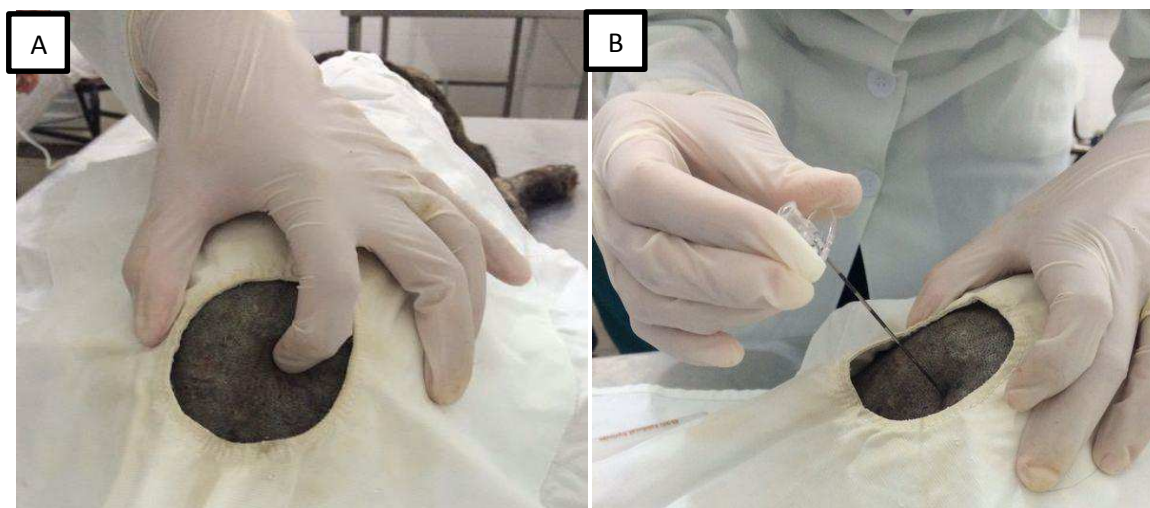


FIGURA 4 – A: Localização do espaço epidural na região lombossacra em cão. Os dedos polegar e médio se localizam sobre as asas do íleo enquanto o indicador encontra a depressão entre L7 e S1. **B:** Insere-se a agulha direcionando-a até o espaço epidural. Fonte: Arquivo Pessoal (2014).

2.2.1 Lidocaína

A lidocaína é um anestésico local, pertencente ao grupo das aminas, que possui um rápido início de ação e período hábil anestésico curto (CATTERALL; MACKIE, 1996).

A anestesia epidural com lidocaína, na concentração de 2%, sem a associação de vasoconstritor, promove um período hábil que varia de 45 a 120 minutos (MASSONE, 2011). Porém, o uso isolado da lidocaína pela via epidural não promove uma anestesia suficiente que viabilize a ovário-histerectomia em cães. Assim, recomenda-se a associação de lidocaína a analgésicos e fármacos de longa duração (ISHIY, 2002).

2.3 Analgesia Epidural

O pico da dor pós-operatória geralmente ocorre entre seis e 24 horas após o procedimento cirúrgico, com declínio após este período (HANSEN, 1997). Por isso, acredita-se que a intervenção terapêutica nesta fase seja de extrema importância para o bem-estar do paciente.

A analgesia preemptiva é uma técnica prática, segura e efetiva na qual o analgésico é administrado antes do início do procedimento cirúrgico, prevenindo a sensibilização dos neurônios da medula espinhal, desencadeada pelos estímulos nocivos (LASCELLES, 1997).

Em casos de dor aguda, a injeção parenteral de opioides mostra-se eficaz, porém essas substâncias possuem uma meia-vida relativamente curta e, geralmente, se faz necessário a aplicação de doses repetidas para manter a analgesia, conseqüentemente, aumentando o risco do aparecimento de efeitos colaterais (THURMON et al., 1996).

Segundo Torske e Dyson (2000), quando administrados pela via epidural em humanos, os opioides produzem uma analgesia mais profunda, quando comparada à administração sistêmica, além de reduzir ou abolir efeitos indesejáveis, como a toxicidade. Além disto, o tempo de ação destes fármacos por via epidural é mais prolongado, devido aos mesmos serem liberados lentamente na circulação sistêmica onde são sujeitos à metabolização e excreção.

A associação epidural de anestésicos locais e opioides apresenta resultados satisfatórios (TORSKE; DYSON, 2000), tendo como maiores vantagens: diminuição do período de latência, redução dos efeitos colaterais, potencialização dos efeitos anestésicos e analgésicos (CARVALHO; LUNA, 2007) e redução das doses (CAVALCANTI et al., 2008).

2.3.1 Opioides

Os opioides são fármacos que produzem analgesia sem perda da propriocepção ou consciência e que se ligam aos receptores opioides no sistema nervoso, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios no encéfalo e medula espinhal, prevenindo a dor sem interferir com a função motora (WRIGHT, 2002).

Esses fármacos atuam se ligando a receptores específicos dispersos por todo o organismo, como coração, rins, tecido sinovial, mesentério, glândula adrenal e, principalmente, no cérebro, na medula e no sistema nervoso periférico (PASCOE, 2000).

Os receptores para opioides são classificados em: receptor mu (μ), responsável por euforia, sedação, analgesia e depressão respiratória; receptor kappa (κ), responsável por analgesia espinhal e sedação; receptor sigma (σ), responsável por excitação, ansiedade e efeitos alucinógenos; e receptor delta (δ), responsável por depressão respiratória, analgesia espinhal e redução da motilidade gástrica (LUCHETTA FILHO, 2008).

A analgesia epidural promovida pelos opioides varia de acordo com o tipo e com o tempo que o fármaco leva para atravessar as meninges, chegar ao líquido cefalorraquidiano e, posteriormente, à medula espinhal (McMURPHY, 1993). Além disso, o efeito desses

analgésicos depende da relação entre eles e o seu receptor. Logo, aqueles com afinidade para vários receptores, causam diferentes efeitos clínicos (HELLYER, 1997).

2.3.1.1 Metadona

A metadona é um opioide que pertence à classe difenilpropilamina e apresenta propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina. O efeito analgésico em cães após administração parenteral varia entre uma a quatro horas (LEIBETSEDER et al., 2006; MANFRINATE et al., 2009; FERREIRA, 2010).

É um fármaco altamente lipossolúvel e por isso seu período de latência e duração analgésica não sofrem alteração decorrente da administração epidural (COUSINS; MATHER, 1984). Segundo Leibetseder et al. (2006) o uso da metadona pela via epidural promove um período de latência em cães de 20 minutos e período hábil de sete horas.

A metadona possui atividade agonista em receptores opioides mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) situados nos sítios centrais e periféricos. Parte dos efeitos proporcionados por este opioide, desejáveis (analgesia) ou não (depressão respiratória), são oriundos da atuação em receptores do tipo μ , pelo qual possui maior afinidade e seletividade (PECKHAM; TRAYNOR, 2006). Além disso, a metadona possui também afinidade com receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e causa inibição na recaptção de norepinefrina e serotonina e bloqueio de receptores nicotínicos (XIAO et al., 2001). A metadona é considerada um fármaco seguro para utilização por via endovenosa e epidural, com mínimos efeitos indesejáveis (MONTEIRO et al., 2008).

No homem, quando administrada pela via epidural, a metadona proporcionou analgesia similar à morfina, à meperidina e ao fentanil (TORDA; PYBUS, 1982). Nos equinos a metadona, na dose de 0,1 mg/kg, pela via epidural, promoveu analgesia com duração de 5 horas, no períneo, região lombossacra e torácica, sem efeitos indesejáveis (OLBRICH; MOSING, 2003). Já em gatos a administração de metadona pela via epidural proporcionou analgesia de duração similar à meperidina (TUNG; YAKSH, 1982). No entanto, há carência de estudos sobre o uso da metadona pela via epidural na espécie canina.

2.3.1.2 Fentanil

O fentanil é um agonista sintético, com alta afinidade pelo receptor mu (μ) (KYLES, 1998), altamente lipofílico e que produz efeito analgésico em 13 a 18 minutos, quando

administrado pela via epidural, em cães (CHRUBASIK et al., 1993), com duração limitada (NOVELLO; CORVETTO, 2006). O fentanil nas doses de 1 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, por via epidural em cães, promove um período de latência que varia de 10 a 20 minutos, e uma analgesia de 3 a 5 horas (MARUCIO; COTES, 2012).

É bastante utilizado para tratar a dor moderada e grave, podendo ser empregado como adjuvante anestésico no transoperatório, apresentando poucos efeitos hemodinâmicos (GRIMM et al., 2005; STEAGALL et al., 2006).

Sua ação analgésica é 100 vezes mais potente que a morfina quando administrado pela via intravenosa, porém, só quatro vezes quando administrado por via epidural (PALMER et al., 1998). A dose de fentanil relacionada a efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos pela via epidural ainda é incerta, variando de 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (NAGANOBU et al., 2004).

Segundo Cassu et al. (2008) em estudo realizado em cães, a associação do fentanil (7mg/kg) à lidocaína na anestesia epidural, permitiu um bloqueio sensitivo mais cranial em alguns animais, possibilitando assim a realização de ovário-histerectomia em cadelas, com mínimos efeitos depressores no sistema cardiovascular e respiratório.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Metodologia

Após aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do CSTR/UFCG (protocolo n° 93-2013) e a permissão para a participação de cada animal, obtida do proprietário através da assinatura do termo de consentimento, foram utilizadas 18 cadelas sem raça definida, híginas, com idade de 3 ± 1 anos e pesando $16,65\pm 4,2$ kg, atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande, *Campus* de Patos, Paraíba, Brasil. O estado de higidez foi determinado com base no exame físico e nos resultados do hemograma e dos exames bioquímicos (ureia, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e fosfatase alcalina).

Os animais foram alojados em canis individuais, onde permaneceram por sete dias, para adaptação ao local, recebendo alimentação à base de ração comercial para cães e água *ad libitum* (Figura 5). No dia anterior à cirurgia, realizou-se tricotomia das regiões abdominal ventral, lombossacra e radial dorsal direita e jejum alimentar de 12 horas e hídrico de quatro horas.



FIGURA 5 – Canino alojado em canil experimental. Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

A medicação pré-anestésica (MPA) consistiu em acepromazina (Acepran 1%, Vetnil, Brasil), na dose de 0,1 mg/kg, e midazolam (Dormonid 0,5%, Roche, Brasil), na dose de 0,3

mg/kg, ambos pela via intramuscular (IM). Decorridos 10 minutos, um cateter 22 G foi introduzido na veia cefálica direita para administração de fármacos e fluidoterapia com solução de Ringer com lactato (Solução de Ringer com lactato, Equiplex Indústria Farmacêutica, Brasil), na dose de 10 mL/kg/h, durante todo o procedimento cirúrgico.

Administrou-se propofol (Propovan 1%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Brasil), em sistema dose-efeito, por via intravenosa (IV), obtendo-se sedação profunda, sem a presença de hipnose. Ato contínuo foi realizada a punção epidural lombossacra, após antissepsia da região com solução de clorexidina 0,5% (Riohex 0,5%, Rioquímica, Brasil). A agulha (Agulha Spinal 22G x 3,5 – Becton Dickinson Ind. Cirurg. Ltda., Brasil) foi introduzida no espaço epidural, o que foi confirmado pela observação da aspiração de uma gota de solução de NaCl 0,9% (Solução de Cloreto de Sódio a 0,9% - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Brasil) colocada previamente no canhão da agulha. A anestesia foi realizada sempre pelo mesmo anestesista, o qual não tinha conhecimento sobre o protocolo utilizado. A administração epidural foi realizada em um tempo padronizado de um minuto.

Após a administração epidural os animais foram mantidos em decúbito esternoabdominal por 15 minutos, para a devida migração dos fármacos, (Figura 6) e em seguida foram imobilizados em decúbito dorsal sobre uma calha cirúrgica coberta com colchão térmico. Na sequência, realizou-se a antissepsia do campo operatório e iniciou-se a cirurgia de ovário-histerectomia, seguindo a metodologia proposta por Macphail et al. (2013). As cirurgias foram realizadas sempre pela mesma equipe cirúrgica, obedecendo à mesma técnica. Após a completa recuperação da anestesia, o animal foi encaminhado ao respectivo canil experimental.



FIGURA 6 – Canino em decúbito esternoabdominal, após a administração dos fármacos pela via epidural. Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

Foram considerados os seguintes momentos experimentais: Imediatamente antes e 15 minutos após a MPA (T0 e T1); 15 minutos após a punção epidural (T2); cinco minutos após a dermatomia (T3); cinco minutos após o pinçamento dos pedículos ovarianos (T4); cinco minutos, uma, três, seis, 12, 18 e 24 horas (T5, T6, T7, T8, T9, T10 e T11, respectivamente) após o término do procedimento cirúrgico.

Após a última avaliação da analgesia cada animal foi tratado com meloxicam (Maxicam 2%, Ourofino, Brasil) na dose de 0,2 mg/kg por via IM, e devolvido ao seu respectivo proprietário, sendo prescrito o mesmo fármaco, a cada 24 horas, por três dias, e realizadas as devidas instruções sobre a realização de limpeza e curativos diários, a cada 12 horas durante 10 dias, e solicitando o retorno do animal ao hospital veterinário para a retirada dos pontos e reavaliação do mesmo.

3.2 Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos aleatoriamente compondo dois grupos com nove animais cada, nos quais foram administrados os seguintes fármacos:

Grupo LM: metadona (Metadon 1% - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Brasil) na dose de 0,3 mg/kg, associada à lidocaína 2% sem vasoconstrictor em volume suficiente para compor, junto com a metadona, 0,25 mL/kg;

Grupo LF: fentanil (Fentanest 0,005% - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Brasil) na dose de 5 µg/kg associado à lidocaína 2% sem vasoconstrictor em volume suficiente para compor, junto com o fentanil, 0,25 mL/kg.

3.3 Avaliação Paramétrica:

3.3.1 Frequência cardíaca:

Em cada momento foram avaliados a frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto, empregando-se um estetoscópio clínico (Estetoscópio clínico, Becton Dickinson Brasil Ltda., Brasil) (Figura 7).



FIGURA 7 – Aferição da frequência cardíaca, com estetoscópio clínico. Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

3.3.2 Frequência respiratória:

A frequência respiratória (f) foi aferida pela observação dos movimentos respiratórios torácicos, durante um minuto (mpm).

3.3.3 Temperatura retal:

A temperatura retal (TR) foi mensurada com termômetro clínico digital (Termômetro Clínico Digital TH186-G-Tech, Brasil) introduzido no reto do animal e mantido em contato com a mucosa retal. A unidade utilizada foi graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$). (Figura 8).



FIGURA 8 – Mensuração da temperatura retal, com termômetro clínico digital. Fonte: Arquivo pessoal. 2014.

3.3.4 Pressão Arterial Sistólica:

A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida por método não invasivo com auxílio de *doppler* ultrassônico (Doppler Vascular Portátil DV610 - Medmega Produtos Eletrônicos Ltda., São Paulo, SP) (Figura 9). O manguito pneumático foi aplicado ao redor da região média do úmero esquerdo e sua largura era correspondente a 40% da circunferência desta.

A cada momento experimental foram realizadas três mensurações da pressão arterial e obteve-se a média dos valores, a qual foi anotada como o valor para aquele momento. A unidade considerada foi milímetros de mercúrio (mmHg).



FIGURA 9 – Aferição da pressão arterial sistólica com *doppler* ultrassônico. Fonte: Arquivo pessoal, 2014.

3.3.5 Glicemia

Mensurou-se ainda a glicemia (em mg/dL) por meio de um glicosímetro portátil (Accu-ChekPerforma, Roche, Brasil), utilizando-se uma gota de sangue colhida do capilar da orelha do animal, nos momentos T0, T3, T4, T7, T8, T9 e T11 (Figura 10).



FIGURA 10 – Colheita de uma gota de sangue para aferição da glicemia.

3.4 Avaliação Não-Paramétrica

3.4.1 Consumo total de propofol:

A dose total de propofol, em mg/kg, empregada para a obtenção de sedação para a realização da punção epidural, também foi registrada. No momento em que havia um aumento na FC e PAS superior a 10% em relação aos valores basais, realizava-se uma replicação da metade da dose total de propofol utilizada inicialmente. O número e a dose total de replicação, em mg/kg, também foram registrados.

3.4.2 Grau de relaxamento muscular dos pedículos ovarianos:

Realizou-se ainda a avaliação do grau de relaxamento muscular apresentado durante os momentos de ligadura dos pedículos e do coto uterino, analisados pelo cirurgião, empregando a tabela de escores proposta por Albuquerque et al. (2013), sendo: 0: ruim - sem relaxamento muscular/dificuldade para tracionar o pedículo; 1: regular – pouco relaxamento muscular/menos resistência para tracionar o pedículo; 2: bom – bom relaxamento muscular/sem dificuldade para tracionar o pedículo, porém não totalmente relaxado; 3: ótimo – excelente relaxamento muscular/pedículo totalmente relaxado.

3.4.3 Avaliação da abolição do reflexo anal, período de latência e período hábil:

Avaliou-se também: o tempo decorrido entre o final da administração dos fármacos no espaço epidural e a abolição do reflexo anal, mensurado pela ausência de resposta ao toque de uma agulha hipodérmica no esfíncter anal.

O período de latência foi determinado pelo momento da perda da sensibilidade dolorosa avaliada através do pinçamento interdigital com pinça hemostática de Crile de 16 centímetros, travada até o primeiro dente da cremalheira, em ambos os membros pélvicos. Este parâmetro foi avaliado a cada minuto após a administração da epidural.

Já o período hábil anestésico foi considerado o tempo decorrido desde a perda da sensibilidade dolorosa até a recuperação da mesma, quando o animal retirava o membro pinçado após o pinçamento interdigital nos membros pélvicos. Os pinçamentos interdigitais eram realizados a cada 10 minutos, após a perda da sensibilidade.

3.4.4 Recuperação esternal e total:

Mensurou-se ainda o tempo decorrido entre o final da administração dos fármacos no espaço epidural até o momento em que o animal assumiu o decúbito esternal (recuperação esternal) e a posição quadrupedal (recuperação total), em minutos.

3.4.5 Avaliação clínica da analgesia:

Para avaliar o grau de analgesia empregou-se a escala descritiva numérica adaptada de Pibarot et al. (1997) (Quadro 1). A analgesia obtida foi classificada em intensa (escores de 0 a 8), moderada (escores de 9 a 16) ou discreta (escores > 16). Esta avaliação foi realizada nos momentos T6, T7, T8, T9, T10 e T11, sempre pelo mesmo avaliador, o qual não tinha conhecimento quanto ao protocolo utilizado. Caso fosse detectado um escore superior a 16, administrava-se morfina (0,5 mg/kg, via IM). Registrou-se a ocorrência de alterações comportamentais e físicas como: sialorreia, vômito, midríase, hipertermia e euforia, durante todo o período de avaliação.

3.5 Análise estatística:

Os dados obtidos foram analisados com o programa Bioestat 5.0, ao nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Para comparação entre os momentos, dentro de cada grupo, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de duas vias com múltiplas comparações, seguida pelo teste de Tukey, nos dados que apresentavam distribuição normal, ou o teste de Friedman, nos de distribuição não normal. Para avaliação dos escores de analgesia e de relaxamento muscular dos pedículos ovarianos utilizou-se o teste de U-Mann Withney. A recuperação anestésica e a comparação dos grupos entre si, em cada momento experimental, foram analisados empregando o teste t de Student para os dados de distribuição normal, ou o teste de U-Mann Withney para os de distribuição não normal. Os dados de distribuição normal são apresentados como média \pm desvio padrão, e os de distribuição não normal como mediana \pm desvio interquartilico.

Quadro 1 – Critérios de avaliação do grau de analgesia.

Parâmetro	Critério	Score
Comportamento interativo	Atento e responde à voz e toques humanos	0
	Responde timidamente	1
	Não responde imediatamente	2
	Não responde ou responde agressivamente	3
FC, FR, PA	<= 10% maior que o valor pré-operatório	0
	11 a 30 % maior que o valor pré-operatório	1
	31 a 50% maior que o valor pré-operatório	2
	50% maior que o valor pré-operatório	3
Salivação	Normal	0
	Aumentada	1
Vocalização	Sem vocalização	0
	Vocalização presente e controlada sem medicação	1
	Vocalização presente não controlada	2
Agitação	Adormecido ou calmo	0
	Leve agitação	1
	Moderada agitação	2
	Severa agitação	3
Postura	Decúbito esternal ou movendo-se com tranquilidade	0
	Defendendo e protegendo a área afetada, incluindo posição fetal, ou decúbito lateral	1
Reação à manipulação da ferida cirúrgica	Sem reação audível ou visível após 4 manipulações	0
	Reação audível ou visível após a 4ª manipulação	1
	Reação audível ou visível entre a 2ª e 3ª manipulação	2
	Reação audível ou visível na 1ª manipulação	3
Resposta à manipulação	Sem resposta	0
	Resposta mínima, tenta esquivar-se	1
	Vira a cabeça em direção à ferida cirúrgica, leve vocalização	2
	Vira a cabeça com intenção de morder, severa vocalização	3

Fonte: adaptada de PIBAROT et al. (1997).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as cirurgias foram realizadas de acordo com a técnica preconizada pela literatura, não havendo intercorrências. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os dois grupos quanto à duração do procedimento cirúrgico (Tabela 1).

Tabela 1- Valor médio e desvio padrão do tempo (em minutos) necessário para abolição do reflexo anal e dos períodos de latência, hábil anestésico, de duração da cirurgia, de recuperação esternal e de recuperação total, em cadelas submetidas à cirurgia de ovário-histerectomia e tratadas com lidocaína e metadona (0,3 mg/kg) (grupo LM) ou lidocaína e fentanil (5 µg/kg) (grupo LF), administrados por via epidural.

Parâmetro	Grupo	
	LM	LF
Duração da cirurgia	59±4	52±7
Abolição do reflexo anal	1±0	1±0
Período de Latência	2±0,75	1±0,75
Período Hábil Anestésico	200±60	150±34
Recuperação esternal	135±25	125±20
Recuperação total	194±52	147±19

Não houve diferença significativa em relação ao tempo necessário para abolição do reflexo anal e ao período de latência entre os grupos (Tabela 1), demonstrando que estes parâmetros, que estão associados à lidocaína, não foram influenciados pela adição dos opioides empregados.

O período de latência para o grupo LF nesse estudo foi semelhante ao encontrado por Cassu et al. (2008) quando associaram a lidocaína ao fentanil por via epidural. Já o período de latência do grupo LM foi menor do que o descrito por Monteiro et al. (2008) onde, ao administrarem metadona na dose de 0,3 mg/kg associada à lidocaína por via epidural em cães, encontraram um período de latência de seis minutos. O período hábil anestésico, bem como os tempos de recuperação esternal e total, foram semelhantes entre os dois grupos (Tabela 1), demonstrando que os opioides utilizados influenciaram de forma similar no efeito anestésico da lidocaína.

	17	11	50	15	0 ^a	3 ^{*b}	1,2	0,8		
T7	95	99	99	116	20	22	37,8	38,0	88,5	96,0
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	8	12	28	25	6	7	0,5	0,5	13,2	18,5*
T8	106	109	113	131	20	26	38,4	38,7	84,5	95,5
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	23	21	31	43	12	10	0,7	0,5	7,7	7,7*
T9	109	125	114	108	21	23	38,2	38,6	88,0	87,5
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	20	12	24	36	5	5	0,7	0,5	13,2	19,5
T10	122	130	113	118	27	35	38,7	38,3	-	-
	±	±	±	±	±	±	±	±		
	26	28	29	30	6	16	0,4	0,4		
T11	132	127	106	121	28	24	38,6	38,5	92,0	89,0
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	17	13	25	29	12	6	0,4	0,3	12,7	5,7

Em cada linha: média ou mediana (valor superior) e desvio-padrão ou desvio interquartilico (valor inferior). * - estatisticamente diferente do T0, no mesmo grupo ($p < 0,05$); a, b - letras diferentes significam diferença estatística entre os grupos, no mesmo momento ($p < 0,05$).

Quanto à frequência cardíaca não houve diferença significativa entre os grupos nem ao longo do tempo em cada grupo (Tabela 2), mantendo-se dentro do padrão fisiológico para cães. Neste caso, o opioide epidural pode ter contribuído para a falta de resposta autonômica nos animais (CARREGARO et al., 2014).

A frequência respiratória reduziu significativamente em relação ao momento basal no momento T6 no grupo LF, porém essa redução foi clinicamente irrelevante uma vez que se observou que os valores desse parâmetro mostraram-se inicialmente elevados, possivelmente devido ao estresse dos animais durante aferição dos parâmetros basais. No mesmo momento experimental (T6) observou-se que a frequência respiratória foi significativamente menor no grupo LF do que no LM (Tabela 2), concordando com os achados de Leibetseder et al. (2006) que relataram ausência de depressão respiratória em cães quando da administração epidural de metadona, e de Freitas et al. (2008), que observaram redução na frequência respiratória ao utilizarem 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanil associado à lidocaína por via epidural. A diferença significativa entre os grupos nesse momento não apresenta relevância clínica uma vez que ambos os opioides são agonistas μ puros e apresentam alta lipossolubilidade influenciando de forma similar na ocorrência de depressão respiratória (VALADÃO et al., 2002).

Observou-se hipotermia nos dois grupos a partir da administração epidural dos fármacos, mesmo com a utilização do colchão térmico, que não foi suficiente para evitar esta ocorrência. A temperatura manteve-se abaixo dos limites fisiológicos para a espécie até três horas após o procedimento cirúrgico (T7) nos dois grupos, porém houve diferença significativa em relação ao momento basal apenas no momento T4 no grupo LM. A redução da temperatura possivelmente decorreu dos efeitos da acepromazina, que causa redução da temperatura corporal por depressão do sistema termorregulador do hipotálamo e vasodilatação periférica (ARENA et al., 2009). Além disso, tal alteração também pode ser atribuída à ação termolítica dos opioides (FREITAS et al., 2008), e à perda de calor causada pela laparotomia e pela imobilidade induzida pelas anestésias geral e epidural (CASSU et al., 2008).

Embora a hiperglicemia seja considerada uma resposta metabólica ao estresse cirúrgico (LAMONT; TRANQUILLI, 2000), os resultados do presente estudo demonstraram que a glicemia manteve-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie durante toda a cirurgia (SERÔDIO et al., 2008). Ocorreu hipoglicemia em alguns animais no momento basal devido, provavelmente, ao período de jejum. Não houve diferença estatística entre os grupos, porém no grupo LF a glicemia aumentou significativamente, em relação ao valor basal, nos momentos T4, T7 e T8. A elevação da glicemia após o pinçamento dos pedículos ovarianos (T4) deveu-se provavelmente à percepção dos estímulos nociceptivos gerados neste momento da cirurgia, que causam elevação dos níveis séricos de cortisol determinando aumento da glicogênese hepática e, conseqüentemente, aumento da glicemia (ROMERO; BUTLER, 2007). No período pós-cirúrgico (T7 e T8) a elevação da glicemia pode ser atribuída à persistência dos efeitos nociceptivos após a remoção do estímulo algico (FOX et al., 1998). A ausência de alteração nos níveis de glicose no grupo LM sugere que essa associação foi mais eficaz na supressão da resposta à nocicepção, embora não tenha havido diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 2).

O requerimento de propofol para a obtenção de sedação para a realização da punção epidural, o consumo total de propofol e o número de reaplicações não variaram entre os grupos (Tabela 3). Todos os animais dos grupos LF e oito animais do grupo LM necessitaram de reaplicação de propofol no momento do pinçamento dos pedículos ovarianos. Este resultado sugere que a dispersão cranial dos fármacos administrados dentro do espaço epidural, em ambos os grupos, foi insuficiente para alcançar a inervação dos pedículos ovarianos, que está localizada no terceiro e quarto nervos aferentes lombares (DINIZ et al., 2013) impedindo o bloqueio do estímulo nociceptivo decorrente da manipulação dos pedículos ovarianos.

Tabela 3 – Valor médio e desvio-padrão do requerimento de propofol para obtenção de sedação (mg/kg), do consumo total de propofol (mg/kg) e do número de replicações durante o procedimento cirúrgico em cadelas submetidas à cirurgia de ovário-histerectomia e tratadas com lidocaína e metadona (0,3 mg/kg) (grupo LM) ou lidocaína e fentanil (5 µg/kg) (grupo LF), administrados por via epidural.

Propofol	Grupos	
	L+M	L+F
Necessário para sedação	4,3±2,5	3±0,8
Consumo total	4,5±3,4	7,5±4,5
Quantidade de reaplicação	2±2	3±1

Os escores de relaxamento muscular dos pedículos ovarianos não variaram significativamente entre os grupos, sendo que 67% dos animais do grupo LM apresentaram um escore classificado como ótimo e 33% como bom, comparativamente ao grupo LF onde 40% dos animais apresentaram escore ótimo, 26,7% escore bom e 33,3% escore regular. Esse resultado demonstra a semelhança entre os protocolos quanto ao relaxamento dos pedículos ovarianos promovido durante a cirurgia.

A escala de dor empregada no presente estudo tem sido previamente descrita para quantificação de dor em cães (PIBAROT et al.,1997). Não houve diferença significativa em relação aos escores de analgesia entre os grupos (tabela 4) e não foi necessária analgesia de resgate em nenhum animal, demonstrando que fentanil e metadona, quando associados à lidocaína, possuem eficácia analgésica pós-operatória similar após cirurgia de ovário-histerectomia em cadelas. Estes dados diferem dos achados de Freitas et al. (2008) que, ao administrarem 4 µg/kg de fentanil associado à lidocaína, também por via epidural, viram a necessidade de analgesia de resgate em alguns animais. Em outro estudo, no qual se avaliou o efeito analgésico da metadona na dose de 0,3 mg/kg e do fentanil, 5 µg/kg, ambos por via epidural, observou-se a necessidade de analgesia de resgate em torno de 50% dos animais de ambos os grupos (DINIZ et al., 2013).

Tabela 4 - Média e desvio-padrão dos escores de analgesia, em cadelas submetidas à cirurgia de ovário-histerectomia e tratadas com lidocaína e metadona (0,3 mg/kg) (grupo LM) ou lidocaína e fentanil (5 µg/kg) (grupo LF), administrados por via epidural.

Momento	FC (bpm)	
	LM	LF
T6	4,0 ± 3,4	3,0 ± 2,5
T7	3,8 ± 4,2	3,5 ± 2,6
T8	5,2 ± 3,6	3,5 ± 3,2
T9	4,5 ± 2,7	4,2 ± 2,9
T10	6,0 ± 3,0	6,5 ± 3,0
T11	8,3 ± 3,6	6,8 ± 2,5

Em relação às alterações comportamentais e físicas, no grupo LM um animal apresentou vocalização intensa uma hora após a cirurgia, um animal apresentou apatia e um animal apresentou sialorreia e euforia desde o término do procedimento cirúrgico (T5) até seis horas após a cirurgia (T8). Acredita-se que a sialorreia observada no grupo LM possa ser atribuída à ação parassimpaticomimética dos opioides (MAIANTE et al., 2008). Já a vocalização e a euforia são citados como possíveis efeitos induzidos pela metadona (STEAGALL et al., 2006), os quais também podem ter ocorrido devido ao temperamento intrínseco do animal ou à presença de dor. Não ocorreram efeitos adversos no grupo LF, devido, provavelmente, à baixa dose de fentanil utilizada.

5 CONCLUSÃO

A anestesia promovida pelas associações lidocaína-metadona ou lidocaína-fentanil, por via epidural, promove mínimas alterações cardiorrespiratórias, porém não é suficiente para abolir a dor no momento da manipulação ovariana, durante a realização da ovário-histerectomia em cadelas. A ausência de alterações nos níveis de glicemia no grupo LM sugere que a metadona proporciona uma maior analgesia transoperatória, quando comparada ao fentanil.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, V. B.; SOUZA, T. F. B.; VIVAN, M. C. R.; FERREIRA, J. Z.; FRADE, M. C.; PERRI, S. H. V.; OLIVA, V. N. L. S. Ropivacaína isolada ou associada à morfina, butorfanol ou tramadol pela via peridural em cadelas para realização de ovariosalpingohisterectomia. **Veterinária e Zootecnia**, v. 20, n. 1, p. 111-123, 2013.

ARENA, G.; BOTELHO, A.; EVARISTO, B.; MORAES, P. V.; NEGRI, D. Fenotiazínicos: usos, efeitos e toxicidade em animais de grande e pequeno porte. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 7, n. 12, 2009.

BONICA, J. J. Evolution and current status of pain programs. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 5, n. 6, p. 368-374, 1990.

BRONDANI, J. T.; LUNA, S. P. L.; BEIER, S. L.; MINTO, B. W.; PADOVANI, C. R. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 6, p. 420-429, 2009.

BUFALARI, A.; ADAMI, C.; ANGELI, G.; SHORT, C. E. Pain assessment in animals. **Veterinary Research Communications**, v. 31, n. 1, p. 55-58, 2007.

CARREGARO, A. B.; FREITAS, G. C.; LOPES, C.; LUKARSEWSKI, R.; TAMIOZZO, F. S.; SANTOS, R. R. Evaluation of analgesic and physiologic effects of epidural morphine administered at a thoracic or lumbar level in dogs undergoing thoracotomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 2, p. 205-211, 2014.

CARVALHO, Y. K.; LUNA, S. P. L. Anestesia e analgesia por via epidural em cães - atualização farmacológica para uma técnica tradicional. **Revista Clínica Veterinária**, v. 1, n. 70, p. 68-76, 2007.

CASSU, R.N.; MELCHERT, A.; MACHADO, G. M.; MEIRELLES, C. C. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de ovário-salpingohisterectomia em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, p. 825-831, 2008.

CATTERALL, W.; MACKIE, K. Anestésicos locais. In: Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Editora McGraw-Hill: Rio de Janeiro, 1996. p. 241-255.

CAVALCANTI, R. L.; CROSIGNANI, N.; NATALINI, C. C.; BRANQUINHO, L. Q.; POLYDORO, A. S.; SERPA, P. B. S.; MOLNAR, B. F. P.; SCHALLENBERGER, R. G.; GALANT, P. Administração epidural de uma associação de morfina, lidocaína e fentanil em

um felino submetido à osteossíntese em membro pélvico. In: **Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária**, 35.; CONBRAVET, 2008.

CHRUBASIK, J.; CHRUBASIK, S.; MARTIN, E, The ideal epidural opioid - Fact or fantasy? **European Journal of Anaesthesiology**, v. 10, n. 2, p. 79-100, 1993.

COUSINS M. J.; MATHER, L. E. Intrathecal and epidural administration of opioids. **Anesthesiology**, v. 61, n. 3, p. 276-310, 1984.

DALLA COSTA, O. A.; COSTA, M. J. R. P.; FAUCITANO, L.; KICH, J. D.; ARMILIATO, N. M.; TRIQUES, N. J.; COLDEBELLA, A.; LUDKE, J. V.; PELOSO, J. V.; HOLDEFER, C.; BALDI, P. C.; ROZA, D. D. Efeito do tempo de jejum dos suínos na granja sobre o bem-estar, medido pelo cortisol na saliva e pela frequência cardíaca, durante o manejo pré-abate. **Concórdia: Embrapa Suínos e Aves**, p. 3, 2006.

DINIZ, M. S.; KANASHIRO, G. P.; BERNARDI, C. A.; NICÁCIO, G.M.; CASSU, R. N. Extradural anesthesia with lidocaine combined with fentanyl or methadone to ovariohysterectomy in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 28, n. 7, p. 531-536, 2013.

DOWNING, R. Pain Management for Veterinary Palliative Care and Hospice Patients. **The Veterinary Clinic of North America - Small Animal Practice**, v. 41, n. 3, p. 531-550, 2011.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Analgesia Preemptiva: mito ou fato? **Clínica Veterinária**, v. 49, p. 24-32, 2004.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009.

FERREIRA, T. H. **A farmacocinética da metadona e seus efeitos antinociceptivos, comportamentais e sobre a concentração alveolar mínima de sevofluorano em felinos**. 2010. 118f. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo.

FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, n. 5, p. 651-659, 1999.

FOX, S. M.; MELLOR, D. J.; HODGE, H.; FIRTH, E. C.; LAWOKO, C. R. O. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Research in Veterinary Science**, v. 57, n. 1, p. 110-118, 1994.

FOX, S. M.; MELLOR, D. J.; LAWOKO, C. R. O.; HODGE, H.; FIRTH, E. C. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. **Research in Veterinary Science**, v. 65, n. 2, p. 125-133, 1998.

FREITAS, G. C.; CARREGARO, A. B.; LOPES, C.; TAMIOZZO, F. S.; CRUZ, F. S. F.; FESTUGATTO, R., MAZZANTI, A. Analgesia trans e pós-operatória da morfina ou fentanil por via epidural em cães submetidos à biópsia atlanto-axial. **Ars Veterinária**, v. 24, n. 2, p. 103-109, 2008.

GRIMM, K. A. Anestesia epidural. In: GREENE, S. A. **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. Artmed, 2004. p. 387-392.

GRIMM, K. A.; TRANQUILLI, W. J.; GROSS, D. R.; SISSON, D. D.; BULMER, B. J.; BENSON, G. J. Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 7, p. 1222-1226, 2005.

GRINT, N.J.; MURISON, P.J.; COE, R.J.; WATERMAN-PEARSON, A. E.; Assessment of the influence of surgical technique on postoperative pain and wound tenderness in cats following ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 1, p. 15-21, 2006.

HANSEN, B. Through a glass darkly: using behaviour to assess pain. **Seminars In Veterinary Medicine And Surgery: Small Animal**, v. 12, n. 2, p. 61-74, 1997.

HAUBENHOFER, D. K.; KIRCHENGAST, S. Dog handlers' and dogs' emotional and cortisol secretion responses associated with animal-assisted therapy sessions. **Society and Animals**, v. 15, n. 2, p. 127-150, 2006.

HEKMAN, J. P.; KARAS, A. Z.; DRESCHER, N. A. Salivary cortisol concentrations and behavior in a population of healthy dogs hospitalized for elective procedures. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 141, n. 3-4, p. 149-157, 2012.

HELLYER, P. W. Management of acute and surgical pain. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, n. 2, p. 106-114, 1997.

HELLYER, P. W.; ROBERSON, S. A.; FAILS, A. D. **Pain and its management. Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4th. Ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. p. 31.

HENNESSY, M. B.; WILLIAMS, M. T.; MILLER, D. D.; DOUGLAS, C. W. Plasma cortisol levels of dogs at a county animal shelter. **Physiology & Behavior**, v. 62, n. 3, p. 485-490, 1997.

HENRIQUE, F. V. **Cortisolemia e glicemia em cadelas: estresse de adaptação e analgesia trans- e pós-operatória com metadona ou morfina**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, 2014.

HOLTON, L.; REID, J.; SCOTT, E. M.; PAWSON, P.; NOLAN, A. Development of a behavior-based scale to measure acute pain in dogs. **The Veterinary Records**, v. 148, n. 17, p. 525-531, 2001.

ISHIY, H. M. Uso da lidocaína isolada ou associada à quetamina ou ao butorfanol, em anestesia epidural em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 9, n. 1, p. 134-136, 2002.

KLAUMANN, P. R.; OTERO; P. E. **Anestesia locorregional em pequenos animais**. Roca: São Paulo, 2013. p. 135-175.

KOEPPEN, B.M.; STANTON, B.A. **Berne y Levy: fisiología**. 3. ed. Barcelona: Elsevier Mosby, 2009. p. 834.

KOTANI, N.; HASHIMOTO, H.; SATO, Y.; SESSLER, D. I.; YOSHIOKA, H.; KITAYAMA, M.; YASUDA, T.; MATSUKI, A. Preoperative intradermal acupuncture reduces postoperative pain, nausea and vomiting, analgesic requirement, and sympathoadrenal responses. **Anesthesiology**, v. 95, n. 2, p. 349-356, 2001.

KYLES, A. E. Transdermal fentanyl. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 20, n. 6, p. 721- 726, 1998.

LASCELLES, B. D.; CRIPPS, P. J.; JONES, A.; WATERMAN, A. E. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of phetidine for ovariohysterectomy. **Pain**, v. 73, n. 3, p. 461-471, 1997.

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

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A.; Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4. ed. Iowa: Blackwell Publishing, p. 241-272, 2007.

LEIBETSEDER, E. N.; MOSING, M.; JONES, R. S. A. Comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 2, p. 128-136, 2006.

LEMONICA, L.; PEREIRA, S. M. Dor: bases anátomo-fisiológicas e do tratamento. In: BRAZ, J. R. C.; CASTIGLIA, Y. M. M. **Temas de Anestesiologia**. São Paulo: Editora Unesp, 1992. Cap. 15, p. 163-170.

LIN, H. C.; BENSON, G. J.; THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; OLSON, W. A.; BEVILL, R. F. Influence of anesthetic regimens on the perioperative catecholamine response associated with onychectomy in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 10, p. 1721-1724, 1993.

LUCHETTA FILHO, C. A. L. **Anestesia peridural em cães**. 2008. Tese (Especialização Lato Sensu em Anestesiologia Veterinária) - Faculdade de Jaguariuna, Instituto Brasileiro de Pós-Graduação e Educação Continuada, São Paulo, 2008.

MACPHAIL, C. M. Surgery of the Reproductive and Genital Systems. In: FOSSUM, T. W.; DEWEY, C. W.; HORN, C. V.; JOHNSON, A. L.; MACPHAIL, C. M.; RADLINSKY, M. G.; SCHULZ, K. S.; WILLARD, M. D. **Small Animal Surgery**. 4. Ed. St. Louis: Elsevier, 2013. Cap. 27. p. 780-853.

MAIANTE, A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; BEIER, S. L.; CORRENTE, J. E.; PEDROSO, C. E. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 4, p. 317-328, 2008.

MALM, C.; SAVASSI-ROCHA, P. R.; GHELLER, V. A.; OLIVEIRA, H. P.; LAMOUNIER, A. R.; FOLTYNEK, V. Ovário-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. II – Solução clínica pós-operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 2, p. 162-172, 2005.

MANFRINATE, R.; DAHROUG, M. A. A., FARIAS, D. C.; VASCONCELOS, L. P. S.; WAYHS, N. N. S. MONZEM, S.; SILVA, E. C. GALCERAN, J.V. A.; BOGORNÍ, F.; SOUZA, R. L.; GUIMARÃES, L. D. Efeitos da morfina e da metadona associadas à acepromazina em gatas anestesiadas com propofol e halotano e submetidas à ovariosalpingoisterectomia. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 3, p. 245-251, 2009.

MARUCIO, R.; COTES, L. Fármacos de uso espinhal. In: FANTONI, D. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: 2012. p. 181-193.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e técnicas, texto e atlas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 467 p.

MATHEWS, K. A. Dor origem e efeito. In: RABELO, R. C.; CROWE JR, D. T. **Fundamentos de terapia intensiva veterinária em pequenos animais – Condutas no paciente crítico**. Rio de Janeiro: L F livros, 2005. p. 519-527.

McMURPHY, R. M. Postoperative epidural analgesia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 23, n. 4, p. 703-717, 1993.

MEINTJES, R. A. An overview of the physiology of pain for the veterinarian. **The Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 344-348, 2012.

MONTEIRO, E. R.; DOSSI, R. J. O.; ANTUNES, A. P.; CAMPAGNOL, D.; BETTINI, C. M.; CHOMA, J. C. Efeitos da metadona ou do neostigmine, associados à lidocaína administrados pela via epidural em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 6, p. 1439-1446, 2008.

MORAN, C. E.; HOFMEISTER, E. H. Prevalence of pain in a university veterinary intensive care unit. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 29–36, 2013.

MUIR, III. W. W. Pain and stress. In: GAYNOR J. S.; MUIR III W. W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. Missouri: Mosby, 2002. p. 46-59.

MUIR, III. W. W. Physiology and pathophysiology of pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Handbook of veterinary pain management**. 2th ed. Mosby Elsevier: St Louis, 2009. p. 14.

NAGANOBU, MAEDA, K. N.; MIYAMOTO, T.; HAGIO, M, NAKAMURA, T.; TAKASAKI, M. Cardiorespiratory effects of epidural administration of morphine and fentanyl in dogs anesthetized with sevoflurane. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 224, n. 1, p. 67-70, 2004.

NOVELO, L.; CORLETTI, F. Combined Spinal- Epidural Anesthesia in a Dog. **Veterinary Surgery**, v. 35, n. 2, p. 191-197, 2006.

OLBRICH, V. H.; MOSING, M. A comparison of the analgesic effects of caudal epidural methadone and lidocaine in the horse. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 3, p. 156-164, 2003.

OTERO, P. E. **Dor avaliação e tratamento de pequenos animais**. Intebok: São Caetano do Sul, 2005. p. 192-211.

PALMER, C. M.; CORK, R. C.; HAYS, R.; VAN MAREN, G.; ALVES, D. The dose response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. **Anesthesiology**, v. 88, n. 2, p. 355 n. 361, 1998.

PASCOE, P. J. Opioid analgesics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 757-772, 2000.

PECKHAM, E. M.; TRAYNOR, J. R. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 316, n. 3, p. 1195-201, 2006.

PETRENKO, A. B.; YAMAKURA, T.; BADA, H. SCHIMOJI, K. The role of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. **Anesthesia & Analgesia**, v. 97, n. 4, p. 1108-1116, 2003.

PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; GRISNEAUX, E.; CUVELLIEZ, S.; PLANTÉ, J.; BEAUREGARD, G.; BONNEAU, N. H.; BOUFFARD, J.; BLAIS, D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 211, n. 4, p. 438-444, 1997.

PICA, C. Q.; MENEZES, J. R.; ALBERTAZZI, J. A.; CAMIÑA, R. M. Avaliação comparativa de glicosímetros portáteis através de curva glicêmica induzida. In: **Congresso Brasileiro de Metrologia**, 3, Recife, PE. Anais, Recife: Sociedade Brasileira de Metrologia, p. 1-7, 2003.

POPILSKIS, S.; KOHN, D.; LAURENT, L. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for postthoracotomy pain in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 20, n. 1, p. 21-25, 1993.

QUEYRAS, A.; CAROSI, M. Non-invasive techniques for analysing hormonal indicators of stress. **Ann Ist Super Sanità**. v. 40, n. 2, p. 11-221, 2004.

RAWLINGS, C. A.; TACKETT, R. L.; BJORLING, D. E.; ARNOLD, T. H. Cardiovascular function and serum catecholamine concentrations after anesthesia and surgery in the dog. **Veterinary Surgery**, v. 18, n. 4, p. 255-260, 1989.

ROMERO, L. M.; BUTLER, L. K. Endocrinology of Stress. **International Journal of Comparative Psychology**, v. 20, n. 1, p. 89-95, 2007.

SACKMAN, J. E. Pain: its perception and alleviation in dogs and cats. Pat I. The physiology of pain. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**, v. 1, p. 35-40, 1991.

SERÔDIO, A. T.; CARVALHO, C. B.; MACHADO, J. A. Glicemia em cães (*Canis familiaris*) com glucômetro digital portátil e teste laboratorial convencional. **Jornal Brasileiro de Ciência Animal**, v. 1, n. 1, p. 25-34, 2008.

SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E.; TACKETT, R. L. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, n. 11, p. 1674-1678, 1996.

SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 4, p. 432-436, 1999.

STEAGALL, P. V.; TEIXEIRA NETO, F. J.; MINTO, B.W.; CAMPAGNOL, D.; CORREA, M. A. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 4, p. 522-527, 2006.

TAMANHO, R. B.; OLESKOVICZ, N.; MORAES, A. N.; FLÔRES, F. N.; DALLABRIDA, A. L.; REGALIN, D.; CARNEIRO, R.; PACHECO, A. D.; ROSA, A. C. Anestesia epidural cranial com lidocaína e morfina para campanhas de castração em cães. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 115-122, 2009.

TAYLOR, P. M.; ROBERTSON, S. A. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 6, n. 5, p. 321-333, 2004.

TEIXEIRA, M. W. Dor em pequenos animais. **Revista Conselho Federal de Medicina Veterinária**, n. 34, p. 31-40. 2005.

TORDA, T. A.; PYBUS, D. A. Comparison of four narcotic analgesics for extradural analgesia. **British Journal of Anaesthesia**. v. 54, n. 3, p. 291-295, 1982.

TORSKE, K. E.; DYSON, D. H. Epidural Analgesia and Anesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 30, n. 4, p. 859- 874, 2000.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, N. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones veterinary anaesthesia**. 3. ed. New York: Lea & Febiger, 1996. p. 928.

TUNG, A. S.; YAKSH, T. L. The antinociceptive effects of epidural opiates in the cat: studies of the pharmacology and the effects of lipophilicity in spinal analgesia. **Pain**, v. 12, n. 4, p. 343-356, 1982.

VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Ciência Rural**, v. 32, n. 2, p. 347-355, 2002.

WRIGHT, B. D. Clinical pain management techniques for cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 17, n. 4, p. 151-157, 2002.

XIAO, Y.; SMITH, R. D.; CARUSO, F. S; KELLAR, K. J. Blockade of rat $\alpha 3\beta 4$ nicotinic receptor function by methadone, its metabolites, and structural analogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 299, n. 1, p. 366-371, 2001.

