

**ADMINISTRAÇÃO PERIDURAL DE MORFINA OU TRAMADOL EM
CÃES: EFEITO ANALGÉSICO E CARDIORRESPIRATÓRIO**

CELSO SAWAYA NEVES

**ADMINISTRAÇÃO PERIDURAL DE MORFINA OU TRAMADOL EM
CÃES: EFEITO ANALGÉSICO E CARDIORRESPIRATÓRIO**

CELSO SAWAYA NEVES

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

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Renata Navarro Cassu

636.7089796 Neves, Celso Sawaya
N519a Administração peridural de morfina ou tramadol em
cães: efeito analgésico e cardiorespiratório / Celso
Sawaya Neves. – Presidente Prudente, 2009.
54 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) –
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE: Presidente
Prudente – SP, 2009.
Bibliografia.

1. Opióide. 2. Analgesia. 3. Castração. 4. Cães. I.
Título.

CELSO SAWAYA NEVES

**ADMINISTRAÇÃO PERIDURAL DE MORFINA OU TRAMADOL
EM CÃES: EFEITO ANALGÉSICO E CARDIORRESPIRATÓRIO**

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

Presidente Prudente, 26 de agosto de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Renata Navarro Cassu
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE
Presidente Prudente - SP

Prof^a. Dr^a. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva
UNESP – Araçatuba - SP

Prof^a. Dr^a Alessandra Melchert
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE
Presidente Prudente - SP

DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar ao meu Deus grandioso cujo nome é Jeová, por me sustentar e proteger em suas mãos poderosas em todos os momentos de minha vida.

Há um só Deus, o Pai, de quem vêm todas as coisas e para quem vivemos; e um só Senhor, Jesus Cristo, por meio de quem vieram todas as coisas e por meio de quem nós vivemos. I Coríntios 8.6

Aos meus pais, Jay e Olga (*in memorian*) e aos meus sogros, Francisco (*in memorian*) e Mary, pelo amor, carinho, respeito, compreensão, integridade, dignidade e muitos outros sentimentos verdadeiros com os quais me ensinaram a viver, tornando-me o ser humano que sou hoje.

A minha querida esposa Cleide, grande amiga e adjutora!
“que pelas suas palavras suaves foram como favos de mel, doces para minha alma e saúde para os meus ossos.” Provérbios 16.25

Aos meus filhos Cynthia e Daniel, que em momentos difíceis, sempre me receberam com sorriso nos lábios e mãos prontas para me acariciar.
“Os filhos são herança do Senhor.” Salmos 127.3

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^ª Dra. Renata Navarro Cassu, excelente mestre, que ensinando, fez nascer no espírito do discípulo um grande desejo de aprender.

Aos acadêmicos do curso de Medicina Veterinária, Juliana Osório Balan, Diego Roberto Pereira e Carlos Collares Meirelles pela contribuição na parte prática deste trabalho.

Ao Prof^º Dr. Luis Roberto A. Gabriel Filho pela realização da parte estatística do trabalho.

À Prof^ª. Helaine Stevanin pela realização das cirurgias nas cadelas.

Aos docentes do Departamento de Fisiologia, Alexandre Portelinha Filho, Almir Lima de Castro (*in memoriam*), Eloisa Ferreira de Almeida Costa, Luciane S. Portelinha, Marcelo Ferreira de Almeida, Margarete Jardimete e Michel Jorge Cecílio, pela amizade, colaboração e estímulo incessantes. Que bom é pertencer a esta equipe!

Às bibliotecárias do Campos I da UNOESTE, Jakeline Margaret de Queiroz Ortega e do Campos II, Mara Lúcia Magalhães pela atenção e eficiência na comutação bibliográfica e formatação deste trabalho.

Ao auxiliar administrativo da biblioteca do Campos I da UNOESTE Adalberto Alves Costa pela valiosa colaboração na confecção das tabelas.

À Farmacêutica e Bioquímica do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Veterinário, Ana Maria Siqueira Silveira pela realização dos exames hemogasométricos.

Aos funcionários da Pós-Graduação e do Hospital Veterinário da UNOESTE pela valiosa atenção.

Ao amigo de pós-graduação Hugo H. Gakiya, pelo estímulo incessante e principalmente companheirismo.

RESUMO

Administração peridural de morfina ou tramadol em cães: efeito analgésico e cardiorrespiratório

Objetivou-se com este estudo duplo cego avaliar o efeito analgésico e cardiorrespiratório da morfina ou tramadol quando utilizados via peridural, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (OSH). Vinte e quatro cadelas foram tranquilizadas com acepromazina ($0,05\text{mg kg}^{-1}$ iv), seguindo-se indução e manutenção anestésicas com propofol (4mg kg^{-1} iv) e isoflurano, respectivamente. Os animais foram distribuídos em três grupos, com 08 animais em cada: GM, GT e GS, tratados com morfina ($0,1\text{mg kg}^{-1}$), tramadol (2mg kg^{-1}) ou solução salina ($0,2\text{ml kg}^{-1}$), respectivamente pela via peridural lombo-sacra. Foram mensurados: frequências cardíaca (FC) e respiratória (f), pressão arterial sistólica (PAS), variáveis hemogasométricas, e temperatura retal (T) durante os períodos pré e trans-cirúrgico. O grau de analgesia, mensurado mediante escala descritiva numérica, bem como a necessidade de analgesia resgate foram avaliadas nas primeiras 24 horas após a cirurgia. A estatística foi realizada mediante análise de variância com aplicação do teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. Resultados analgésicos semelhantes foram obtidos com o uso de morfina ou tramadol, com observação de analgesia de longa duração. Analgesia resgate foi necessária em 06 animais tratados com solução salina e 01 animal tratado com tramadol. Mínimas alterações cardiorrespiratórias foram observadas durante o procedimento anestésico. Conclui-se que tanto a administração peridural de morfina quanto a de tramadol resultam em analgesia adequada e de longa duração, com mínimos efeitos cardiorrespiratórios em cadelas submetidas à OSH.

Palavras-chave: Opióide. Analgesia. Ovariosalpingohisterectomia. Cadelas.

ABSTRACT

Epidural morphine or tramadol administration in dogs: analgesic and cardiopulmonary effects

This double-blind study compared the analgesic and cardiopulmonary effects of the peridural morphine or tramadol in bitches submitted to ovariohysterectomy. Dogs were randomly assigned to three groups of 08 animals each and received morphine ($0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ GM), tramadol ($2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ GT) or a saline placebo ($0.2\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ GS). Pre-anaesthetic medication was acepromazine ($0.05\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv). Anaesthesia was induced with propofol ($4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv) and maintained with isoflurane. Heart and respiratory rates, systolic arterial pressure, rectal temperature, arterial blood gases and analgesia degree were evaluated. The quality and duration of postoperative pain relief did not differ between morphine or tramadol treatments. Rescue analgesia was administered to 06 dogs in the GS and just to 01 dog in the GT. During anesthesia, mild respiratory and cardiovascular depression was reported. It was concluded that peridural administration of morphine or tramadol is a safe and effective method to inducing long-lasting analgesia in dogs submitted to ovariohysterectomy.

Key-words: Opioid. Analgesia. Ovariohysterectomy. Bitches.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Crítérios empregados para avaliação do grau de analgesia.....	40
TABELA 2 -	Valores médios e desvio padrão dos parâmetros cardiovascular e respiratório de cadelas tratadas por via peridural com morfina (GM, n=8), tramadol (GT, n=8) ou solução salina (GS, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia..	41
TABELA 3 -	Valores médios e desvio padrão das variáveis hemogasométricas de cadelas tratadas por via peridural com morfina (GM, n=8), tramadol (GT, n=8) ou solução salina (GS, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.....	41
TABELA 4 -	Valores médios e desvio padrão dos escores de dor de cadelas tratadas por via peridural com morfina (GM, n=8), tramadol (GT, n=8) ou solução salina (GS, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.....	42
TABELA 5 -	Valores médios e desvio padrão dos dados demográficos de cadelas tratadas por via peridural com morfina (GM, n=8), tramadol (GT, n=8) ou solução salina (GS, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.....	43

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Número de animais tratados com analgesia resgate (morfina, 0,5 mg kg ⁻¹ i.m.) às 1, 3, 6, 12 e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico. GT (n=8): tratamento por via peridural com tramadol, GS(n=8) tratamento por via peridural com solução salina.....	43
------------	--	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO1 -	Valores normais de parâmetros clínicos e laboratoriais no cão....	44
-----------	---	----

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 -	Valores individuais da frequência cardíaca (FC), temperatura (T°C), pressão arterial sistólica (PAS) e frequência respiratória (f) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com morfina para ovariossalpingohisterectomia (OSH).....	46
ANEXO 2 -	Valores individuais da frequência cardíaca (FC), temperatura (T°C), pressão arterial sistólica (PAS) e frequência respiratória (f) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com tramadol para ovariossalpingohisterectomia (OSH).....	47
ANEXO 3 -	Valores individuais da frequência cardíaca (FC), temperatura (T°C), pressão arterial sistólica (PAS) e frequência respiratória (f) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com salina para ovariossalpingohisterectomia (OSH).....	48
ANEXO 4 -	Valores individuais do pH, pressão parcial de gás carbônico (PaCO ₂), pressão parcial de oxigênio (PaO ₂), bicarbonato de sódio (HCO ₃) e excesso ou déficit de base (BE) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com morfina para OSH.....	49
ANEXO 5 -	Valores individuais do pH, pressão parcial de gás carbônico (PaCO ₂), pressão parcial de oxigênio (PaO ₂), bicarbonato de sódio (HCO ₃) e excesso ou déficit de base (BE) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com tramadol para OSH.....	51
ANEXO 6 -	Valores individuais do pH, pressão parcial de gás carbônico (PaCO ₂), pressão parcial de oxigênio (PaO ₂), bicarbonato de sódio (HCO ₃) e excesso ou déficit de base (BE) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com salina para OSH.....	53

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Mecanismos de Nocicepção	13
2.2 Métodos de Avaliação de Dor em Animais	15
2.3 Tratamento da Dor	17
2.3.1 Opióides	18
2.3.2 Analgesia peridural	20
REFERÊNCIAS	24
3 ARTIGO CIENTÍFICO	
Administração peridural de morfina ou tramadol em cães: efeito analgésico e cardiorrespiratório	30
Abstract	30
Resumo	30
Introdução	31
Material e Métodos	31
Resultados	33
Discussão	34
Conclusões	36
Referências	36

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve um crescimento expressivo no que concerne aos estudos envolvendo a dor e os mecanismos nociceptivos, favorecendo o desenvolvimento de terapias antálgicas que possam contribuir para o alívio dos sintomas dolorosos.

A dor pós-operatória, normalmente, segue um curso previsível, com pico entre seis a vinte e quatro horas após o procedimento cirúrgico com queda progressiva após este período (HANSEN, 1997; MATHEWS, 2000). A intervenção terapêutica nesta fase é fundamental, sendo que o ideal é que o paciente não experimente o insulto doloroso. Com este intuito, várias estratégias terapêuticas podem ser empregadas de forma segura e efetiva para os animais, como é o caso da analgesia preemptiva, onde o analgésico é administrado ao paciente antes que se inicie o estímulo cirúrgico, possibilitando que haja prevenção da sensibilização dos neurônios da medula espinhal, desencadeados por estímulos nocivos, evitando assim um estado de hiperalgesia pós-operatória, observado após os procedimentos cirúrgicos (LASCELLES; WATERMAN, 1997) já que o procedimento anestésico por si só, não é capaz de produzir esta dessensibilização (CARROLL, 1999; LASCELLES, 1999).

Torske e Dyson (2000) observaram, em humanos, que analgésicos administrados pela via peridural produziam analgesia mais profunda comparando-se com a administração sistêmica dos mesmos, o que reduz, ou até mesmo abole, os efeitos adversos ou toxicidade produzidos por alguns fármacos. Além disto, a duração de ação destes agentes se torna mais prolongada, uma vez que os mesmos são liberados lentamente para a circulação sistêmica, onde se tornam disponíveis para metabolização e excreção e, portanto, permanecem mais tempo em seu sítio de atuação.

Muitos estudos têm demonstrado a eficiência da analgesia preemptiva com opióides quando empregados via peridural, em relação ao uso sistêmico destes fármacos (CALDEIRA et al., 2006; MASTROCINQUE, 2005).

Este estudo justifica-se, portanto, pelo interesse de se buscar novas possibilidades para a modulação nociceptiva na espécie canina, comparando dois fármacos opióides, morfina e tramadol, com a finalidade de favorecer o bem estar do animal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Mecanismos de Nocicepção

Tem sido demonstrado a existência de receptores específicos para a dor, os nociceptores, os quais são terminações nervosas livres de fibras aferentes A delta e C, sendo encontrados na pele, no tecido subcutâneo, no periósteo, nas articulações, na musculatura e nas vísceras. Estes receptores agem de modo a transformar o estímulo mecânico, térmico ou químico em impulso nervoso (BONICA, 1990).

Os nociceptores localizados na pele, no subcutâneo e na fáscia são de três tipos: mecânicos, polimodais e termomecânicos (THURMON et al., 1996). Os nociceptores mecânicos são compostos por fibras A delta, os quais respondem apenas a estímulos nociceptivos mecânicos de intensidade moderada, não respondendo ao estímulo térmico ou químico, no entanto podem ser sensibilizados através de repetidas aplicações de calor. A existência desses nociceptores foi demonstrada na pele de cães, de gatos, de macacos e do homem (BURGESS; WHITEHORN, 1973). Os nociceptores polimodais são representados por fibras C, os quais respondem a estímulos mecânicos de alta intensidade, estímulos térmicos (45-53°C) e freqüentemente a estímulos químicos. Tais nociceptores são de extrema importância no mecanismo de nocicepção, (VAN HEES; GYBELS, 1972; DUBNER; BENETT, 1983). Os nociceptores termomecânicos respondem a estímulo de calor e forte estímulo mecânico. São responsáveis pela resposta inicial frente ao estímulo de calor, sendo encontrados no cão, no gato, no macaco e no homem (BURGESS; WHITEHORN, 1973; DUBNER; BENETT, 1983).

Na musculatura, a nocicepção é primeiramente mediada através de fibras C polimodais, as quais são sensibilizadas por estímulos químicos, como bradicinina, histamina ou serotonina e estímulo pressórico de alta intensidade. Os nociceptores A - delta e C constituem um plexo na cápsula articular, ligamentos e membrana adventícia dos vasos sangüíneos que irrigam as articulações. Esses nociceptores são sensíveis a estímulos mecânico e

químico, podendo ser ativados por prostaglandinas (COGGESHALL; YOUNGLOOD, 1983).

A inervação visceral é diferente da pele em relação à proporção de fibras A: C. Na pele a proporção é de 1:2, enquanto nas vísceras é de 1:8 a 1:10. Dessa forma, a atividade nociceptiva visceral é mediada principalmente através de nociceptores polimodais representados pelas fibras C. A compressão mesentérica, isquemia, inflamação, espasmo ou dilatação resultam em dor intensa, enquanto queimaduras, pinçamento ou incisão não estimulam a dor visceral (CERVERO, 1983; JANIG; MORRISON, 1986).

Tanto as fibras A-delta quanto as C são essenciais para a percepção da dor aguda, porém a informação nociceptiva é transmitida mais rapidamente através das primeiras. As fibras A delta são finas e pouco mielinizadas, capazes de conduzir o impulso nervoso com velocidade média de 14 a 17 ms⁻¹ enquanto as fibras C são muito finas e não mielinizadas, com velocidade média de condução de 1,4 a 1,5 ms⁻¹ (TEIXEIRA; DONAHOE, 1996).

Os tecidos lesionados através de traumatismos, isquemia ou inflamação, liberam substâncias algogênicas no fluido extracelular que nutre os nociceptores, modulando a atividade dos mesmos. Dentre essas substâncias, podem ser destacadas: íons H⁺ e K⁺, serotonina, histamina, prostaglandinas, bradicinina, substância P, acetilcolina, leucotrienos, tromboxana e fator de ativação plaquetária (TEIXEIRA; DONAHOE, 1996; THURMON et al., 1996).

Os corpos celulares das fibras aferentes encontram-se nos gânglios sensitivos. As divisões proximais dos axônios que se originam destes, estão agrupadas em radículas que penetram na medula espinhal, sobretudo através das raízes dorsais. Na medula espinhal, os aferentes primários bifurcam-se em ramos ascendentes e descendentes, participando da constituição do trato de Lissauer e fazendo sinapse na substância cinzenta do corno dorsal da medula espinhal. Além das aferências oriundas dos nervos periféricos, as células do corno dorsal recebem projeções oriundas do córtex cerebral nas estruturas subcorticais e no tronco cerebral, as quais participam do mecanismo de modulação segmentar da atividade sensitiva (TEIXEIRA; DONAHOE, 1996).

O corno dorsal da medula espinhal pode ser dividido em lâminas, de acordo com a morfologia celular, bioquímica das unidades celulares, atividade celular perante estímulos de diferente natureza ou em função das fibras de projeção supra-segmentares que originam. A substância cinzenta da medula espinhal é dividida em 10 lâminas. O corno dorsal corresponde às seis primeiras lâminas, as lâminas de VII a IX estão no corno ventral e a lâmina X corresponde às células circundantes ao canal central (THURMON et al., 1996).

Existem inúmeros neurotransmissores nas terminações dos nervos aferentes primários, incluindo: aspartato, glutamato, substância P, somatostatina, peptídeo vasoativo intestinal, colecistoquinina, peptídeo liberador de gastrina, angiotensina II, encefalina, dinorfina e peptídeo relacionado com a calcitonina (YAKSH, 1986). Devido à rápida difusão desses neurotransmissores no tecido nervoso e no líquido cefalorraquidiano, os mesmos podem atuar em pontos distantes daqueles em que foram liberados. Além da atividade neurotransmissora, os peptídeos também podem ter ação neuromodulatória. A transmissão das informações nociceptivas da medula espinhal para as estruturas encefálicas é realizada mediante os tratos espinotalâmico, espinorreticular, espinomesencefálico, espinocervical pós sináptico do funículo posterior e tratos intracornuais (TEIXEIRA; DONAHOE, 1996).

2.2 Métodos de Avaliação de Dor em Animais

A avaliação da dor em animais se torna tarefa difícil, uma vez que não há comunicação verbal, de modo que as observações são subjetivas, havendo dificuldade em se diferenciar efeitos da recuperação anestésica, ansiedade e medo nestes pacientes. Além disso, o grau de socialização e domesticação dos animais possui grande influência no comportamento dos mesmos (CONZEMIUS et al., 1997; FIRTH; HALDANE, 1999; LIVINGSTON, 1994).

A avaliação do comportamento animal é fundamental para o correto diagnóstico e tratamento da dor. As respostas à dor e desconforto são

função direta da interação entre o indivíduo e o meio ambiente, e estes são influenciados por muitos fatores, incluindo: espécie, raça, idade, sexo, fonte causadora do estímulo doloroso e doenças coexistentes (HANSEN, 1997).

Devido à subjetividade ao se avaliar as alterações comportamentais nos animais com dor, foram criadas escalas descritivas, as quais quantificam escores de dor, baseadas naquelas empregadas em Medicina, especialmente em pediatria (HANSEN, 1997). As escalas podem ser numéricas ou visuais. A escala descritiva numérica padroniza o escore de dor através de categorias comportamentais (vocalização, característica do decúbito, resposta à palpação da área operada, entre outros) e fisiológicas, incluindo: frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial e temperatura (STOBIE et al., 1995; PIBAROT et al., 1997; FIRTH; HALDANE, 1999; HOLTON, et al., 2001; NATALINI; ROBINSON, 2004).

Os parâmetros fisiológicos se modificam uma vez que o estímulo doloroso acarreta alterações no sistema nervoso autonômico, as quais podem ser mensuradas de maneira objetiva e auxiliar no diagnóstico da dor em animais (CONZEMIUS et al., 1997). Segundo Mathews (2000), entretanto, as alterações das frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial e diâmetro pupilar nem sempre são indicadores fidedignos de dor, uma vez que o estresse, tipo de procedimento cirúrgico e ação de fármacos utilizados nos períodos pré, trans e pós-operatórios podem influenciar sobremaneira estes parâmetros. Para minimizar tais interferências durante a avaliação da dor, outros procedimentos, como a mensuração de cortisol sérico e catecolaminas plasmáticas, podem auxiliar na identificação de processos causadores de estresse. Muitos estudos empregaram estes métodos auxiliares para diagnóstico da dor em animais. Fox et al. (1994) demonstraram que a concentração sérica de cortisol se eleva em quase 100%, em comparação ao valor basal, após a incisão de pele e tração dos ovários, em cadelas submetidas à ovarioossalpingohisterectomia (OSH).

Mastrocinque e Fantoni (2003) observaram, da mesma forma, que os níveis de cortisol se elevam, durante ovariohisterectomia em cadelas, apesar do emprego de fármacos opióides, os quais foram capazes de modular a resposta neuroendócrina à dor apenas no período pós-operatório.

A concentração sérica de cortisol também foi mensurada em gatas submetidas à ovariectomia para auxiliar no diagnóstico da dor nesta espécie (SMITH et al., 1996), porém, este parâmetro nem sempre se correlaciona com outros métodos objetivos clínicos, como pressão arterial e frequência cardíaca (SMITH et al., 1999).

Buback (1996) também avaliou os valores séricos de cortisol para comparação de três protocolos de analgesia em cães, após ablação de meato acústico. Em um grupo de pacientes utilizou-se oximorfona sistemicamente e, nos demais grupos adicionaram-se duas técnicas diferentes de analgesia local com bupivacaína. No referido estudo, houve correlação positiva entre os níveis séricos de cortisol e demais parâmetros fisiológicos e através da avaliação conjunta dos resultados pode-se concluir que não houve diferença entre os tratamentos empregados.

2.3 Tratamento da Dor

O manejo da dor consiste na inibição da percepção, da sensibilização central (modulação das etapas medulares), da transmissão (inibição da condução do impulso) e da transdução do estímulo nociceptivo (inibição da sensibilização periférica dos nociceptores). A avaliação do tipo de dor que o animal está sentindo é importante para a escolha do analgésico mais adequado para seu tratamento (ANDRADE; CASSU, 2008).

Os fármacos mais utilizados rotineiramente na Medicina Veterinária para alívio e manejo da dor são: os analgésicos opióides, os agonistas alfa₂ adrenérgicos, os antiinflamatórios, tanto não-esteroidais (AINE) como esteróides (corticosteróides), e os anestésicos locais. Dentre os principais fármacos empregados para o tratamento da dor aguda em pequenos animais salienta-se o uso dos antiinflamatórios não esteroidais (AINES), os opióides, os anestésicos locais, os agonistas alfa₂ adrenérgicos e os antagonistas de receptores NMDA (BASSO, 2008; CUNHA et al., 2009)

2.3.1 Opióides

São os mais potentes analgésicos utilizados na medicina e na medicina veterinária. São bastante efetivos para tratar dores moderadas e graves, particularmente a dor aguda, profunda, visceral, decorrente de trauma, câncer ou procedimentos cirúrgicos. O termo opióide refere-se a todas as substâncias, naturais, semi-sintéticas ou sintéticas, que se ligam totalmente ou parcialmente a receptores opióides. O termo opiáceo refere-se a substâncias derivadas do ópio, ou seja, da papoula *Papaver somniferum*, e que são semelhantes à morfina. Os opióides endógenos são as endorfinas relacionadas a três famílias de peptídeos opióides: as encefalinas, dinorfinas e beta-endorfinas (LASCELLES, 1999; ANDRADE; CASSU, 2008).

O efeito analgésico dos opióides se dá quando estes atuam sobre um ou mais receptores opióides presentes no organismo,, principalmente no sistema nervoso central (SNC). Há a descrição de vários receptores opióides sendo que os três receptores de importância são: delta (δ), Kappa (κ) e μ (μ), atualmente descritos como OP1, OP2 e OP3 respectivamente. Os receptores sigma(σ) e épsilon(ϵ) são descritos, porém suas especificidades ainda são controversas (GIUBLIN; LAAT, 2005; ANDRADE; CASSU, 2008).

Estes receptores opióides ligados à proteína G estão nos tecidos, como na musculatura lisa, no sistema nervoso periférico (SNP) e em diversas áreas do SNC (corno posterior da substância cinzenta da medula espinal, substância cinzenta da formação reticular do tronco encefálico, núcleo caudado, amígdala) que modulam as atividades sensitivas, motoras e psíquica (SATO; MINAMI,1995).

Os efeitos farmacológicos dos opióides dependem das características dos receptores em que se ligam (TUNG; YAKSH, 1982). Modulam a liberação de dopamina nos núcleos da base e tronco encefálico, ativam o sistema inibitório rostrocaudal que modula a aferência nociceptiva na medula espinal, ligam-se a receptores opióides, exercendo analgesia no corno posterior da medula espinal. No sistema límbico modificam as reações emocionais à dor tornando-a mais tolerável (TRAYNOR, 1996) e no córtex cerebral modificam os processamentos cognitivos associados à dor. (FOLEY; MACALUSO, 1992).

O receptor OP2, Kappa (κ) está envolvido na modulação da dor visceral ou química e na expressão da abstinência à morfina. O receptor OP3 ou μ é subdividido em μ_1 , μ_2 , e μ_3 . Os receptores opióides se localizam nas terminações das fibras C, especialmente na lâmina I do corno posterior da medula espinal; na substância gelatinosa há predominância de receptores μ seguindo-se os receptores delta (δ) e kappa (κ).

A estimulação dos receptores kappa e delta resulta em hiperpolarização das terminações nervosas na medula espinal e em redução da liberação de neurotransmissores excitatórios (substância P e outros neuropeptídeos), principalmente em decorrência da inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem; as membranas pós-sinápticas contêm receptores opióides ligados aos canais de potássio; quando ativados, aumentam o fluxo de potássio para o espaço extracelular, estabilizando a membrana neuronal que se torna menos sensível à ação de neurotransmissores. Os receptores de opióides no sistema nervoso periférico reduzem a liberação de neurotransmissores algogênicos (colecistocinina, substância P) e são silenciosos até que sejam ativados por substâncias inflamatórias. Os receptores opióides (μ , δ e κ) também são identificados na superfície de célula imunes (linfócitos T e B, monócitos, macrófagos) que contêm RNA-mensageiro para opiomelanocortina e pró-encefalina, fenômeno que sugere a ver síntese de opióides por estas células. Os receptores kappa estão presentes nos tecidos e no SNC envolvidos nos mecanismos de defesa. Os opióides podem atuar como citocinas, regulando as funções de granulócitos como de mononucleares; A alfa-endorfina e as encefalinas atuam como hormônios endócrinos quando secretados na circulação sistêmica. Podem, portanto, influenciar a atividade dos tecidos periféricos envolvidos na defesa e na imunidade (GIUBLIN; LAAT, 2005).

2.3.2 Analgesia Peridural

A analgesia peridural consiste em método no qual ocorre a administração do fármaco analgésico em proximidade ao sítio de atuação, tanto próximo aos receptores específicos na medula espinhal, quanto nos nervos que se ramificam a partir da mesma. Ao se ligarem aos receptores, produzem analgesia mais profunda e permitem que doses menores dos agentes analgésicos sejam empregadas, comparando-se com a administração sistêmica dos mesmos, o que reduz, ou até mesmo abole, os efeitos adversos ou toxicidade produzidos por alguns fármacos. Além disto, a duração de ação destes agentes se torna mais prolongada, uma vez que os mesmos são liberados lentamente para a circulação sistêmica, onde se tornam disponíveis para metabolização e excreção e, portanto, permanecem mais tempo em seu sítio de atuação (TORSKE; DYSON, 2000).

Uma vez que o espaço peridural possui volume fixo, a quantidade de líquidos a ser injetada não deve ser excessiva, pois a migração cranial do agente administrado depende deste volume, que deve ser determinado individualmente. Na analgesia peridural com opióides sem associação com anestésicos locais o volume recomendado é de 1ml para cada 5 quilos de peso. No entanto o volume máximo não deve ultrapassar 6 ml (TORSKE; DYSON, 2000). Volumes menores devem ser utilizados em cadelas prenhes (as quais possuem canal espinhal reduzido pelo ingurgitamento dos vasos), em animais idosos (uma vez que o tamanho do canal se reduz com a idade) e em animais obesos, pois o canal não aumenta com o ganho de peso (CARROLL, 1999; PASCOE, 1997).

O local ideal para administração peridural dos agentes anestésicos e analgésicos em cães e gatos é o espaço lombo-sacro, podendo ser realizada ainda, em cães grandes, no espaço sacro-coccígeo (JONES; BLIKSLAGER, 2001; PASCOE, 1997; PASCOE, 1992; SMITH et al., 1996; SKARDA, 1996).

Dentre os agentes que podem ser administrados no espaço peridural, os mais empregados são os anestésicos locais, os opióides, os α -agonistas e a quetamina (PASCOE, 1997).

Muitos estudos têm demonstrado resultados satisfatórios com o uso de opióides via peridural. (MATIA et al., 1991; SIDDIK-SAYYID et al., 1999; PACHARINSAK et al., 2003; MASTROCINQUE, 2005).

O corno dorsal da medula espinhal é o sítio primário de atuação dos opióides, que são administrados pela via peridural ou intratecal, onde se ligam aos receptores pré-sinápticos dos neurônios aferentes, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e a substância P. Paralelamente, os opióides antagonizam os efeitos dos neurotransmissores excitatórios pela inibição da transmissão dos impulsos pós-sinápticos nas vias ascendentes, além de promoverem incremento de atividade nas vias inibitórias descendentes que atuam na modulação da dor (YAKSH, 1986).

A morfina é o opióide mais amplamente utilizado para analgesia peridural até a presente data, na Medicina e na Medicina Veterinária, devido à sua potência elevada e duração de ação prolongada por ser hidrossolúvel (PASCOE, 1997). Em cães, por via peridural, na dose de 0,1 mg/kg possui latência de 20 a 60 minutos e duração de ação de 16 a 24 horas (BONATH; SALEH, 1985), sendo esta dose apenas 20 a 40% da dose sistêmica usualmente empregada nesta espécie (PACHARINSAK et al., 2003).

No entanto, Valverde et al. (1989) observaram um período de latência entre 30-40 minutos, com duração de analgesia entre 10-24 horas quando da utilização deste mesmo fármaco e na mesma via, na espécie canina.

Mastrocinque (2005) observou que a administração da morfina via peridural em cães foi capaz de reduzir os requerimentos do anestésico halogenado no período trans-operatório, além de não observar efeitos adversos nos sistemas cardiovascular e respiratório.

O principal efeito adverso da morfina peridural é a depressão respiratória que, provavelmente, está relacionada à absorção deste agente por vasos do espaço peridural, acarretando efeitos sistêmicos, após distribuição até o sistema nervoso central (depressão respiratória precoce), além da migração rostral do agente contido no líquido cefalorraquidiano, levando à depressão respiratória mais tardia, a qual pode ser agravada mediante utilização concomitante de opióides sistêmicos (KAFFER et al., 1983; SLOVER; PHELPS, 1996). Atua, ainda, em zonas quimiorreceptoras do cérebro, podendo

desencadear náuseas e vômito (SLOVER; PHELPS, 1996). O prurido é um efeito adverso comum no homem, mas na espécie canina este não ocorre com frequência. A cateterização uretral é aconselhável, quando da utilização deste agente, pois, assim como no homem, a incidência de retenção urinária, a qual gera desconforto aos pacientes, ocorre com relativa frequência em cães (TORSKE; DYSON, 2000). Acredita-se que o mecanismo, pelo qual a retenção urinária ocorra, se baseia na ligação da morfina com receptores no corno dorsal da medula, interrompendo o fluxo parassimpático e resultando em relaxamento do músculo detrusor da vesícula urinária, seguido de retenção (HERPEGER, 1998).

Valverde et al. (1989) demonstraram que a administração peridural de morfina, associada à anestesia com halotano, reduziu a concentração alveolar mínima (CAM) deste agente, em cães, e manteve os parâmetros cardiovasculares mais estáveis que no grupo que só recebeu halotano durante a anestesia. Este efeito também foi descrito, experimentalmente, em felinos (GOLDER et al., 1998) anestesiados com isoflurano e tratados com diferentes doses de morfina peridural, sendo a redução da CAM, observada nos diferentes grupos.

Em vista da segurança do tramadol, quando empregado por via sistêmica, estudos tem investigado o emprego deste fármaco por via peridural, no intuito de se obter mais uma alternativa terapêutica para o tratamento da dor (DELILKAN; VIJAYAN, 1993; GRACE; FEE, 1995; MASTROCINQUE, 2005).

O tramadol possui lipossolubilidade comparável com a da morfina, o que contribui para a latência prolongada deste agente (PROSSER et al., 1997). Estudos em roedores demonstraram que este fármaco possui ação peridural seletiva similar a de outros opióides (BERNATZKY; JURNA, 1986; MATTIA et al., 1991). Para alguns autores, contudo, o efeito analgésico do tramadol, quando administrado por via peridural, é resultado de sua absorção sistêmica apenas, e que o período de ação prolongado deste agente, por esta via, se dá devido à sua lenta liberação da gordura peridural e outros tecidos relativamente pouco perfundidos (MURTHY et al., 2000). Para melhor compreensão da farmacocinética deste agente, quando empregado por via espinhal, estes pesquisadores estudaram o comportamento do tramadol após sua administração na dose de 2 mg/kg em crianças, anestesiadas para

realização de cirurgias ortopédicas, torácicas ou urogenitais. Os autores descreveram que o tempo de eliminação do agente da circulação foi de 3,7 horas e o *clearance* foi estimado em 6,1 ml/kg/min e estes calcularam, ainda, o quociente tramadol peridural/ tramadol intravenoso, o qual revelou que há absorção sistêmica deste opióide após administração peridural. Adicionalmente, observaram que o pico de concentração plasmática do agente foi de aproximadamente 30 minutos, enquanto que, após a administração através da via intramuscular, o pico de concentração no plasma se dá em 45 minutos, o que caracteriza transferência deste agente, para circulação, mais rápida quando administrado por via peridural que intramuscular. Paralelamente, foi demonstrado em cães que o emprego do tramadol via peridural foi seguro e livre de efeitos adversos nos sistemas cardiovascular e respiratório, e que a analgesia pós-operatória obtida foi satisfatória embora tenha sido inferior àquela obtida com morfina pela mesma via (MASTROCINQUE, 2005).

Siddik-Sayyid et al. (1999) relataram mínimos efeitos colaterais com o uso do tramadol pela via peridural no tratamento da dor pós-parto e não observaram efeitos indesejáveis como retenção urinária, prurido, vômito ou depressão respiratória, além de ser obtida analgesia satisfatória para todas as pacientes estudadas, sendo detectada redução nos valores médios da escala analógica visual, aferida com 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas no período pós-operatório, assim como aumento significativo no tempo médio, para que fosse efetuada a primeira medicação analgésica, com necessidade de menores doses de meperidina e diclofenaco, 24 horas após o término do procedimento cirúrgico.

No entanto, poucos estudos foram realizados com o uso peridural do tramadol em cães. Caldeira et al. (2006) relataram efeito analgésico mais pronunciado e prolongado em cães com o uso do tramadol (2mg/kg) via peridural quando comparado pela via intravenosa.

OBJETIVO

Objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos analgésico e cardiorrespiratório da morfina ou tramadol quando utilizados via peridural, para realização de ovariosalpingohisterectomia.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. F.; CASSU, R. N. Analgésicos. In: ANDRADE, S. F. (ed.) **Manual de terapêutica veterinária**. Roca: São Paulo, 2008. p. 97-113.
- BARAKA, A. et al. A comparison of peridural tramadol and peridural morphine for postoperative analgesia. **Can J Anesth.**, v. 40, p. 308-13, 1993.
- BERNATZKY, G.; JURNA, I. Intrathecal injection of codeine, buprenorphine, tilidine, tramadol and nefopam depresses the tail-flick response in rats. **European Journal of Pharmacology**, v.120, p. 75-80, 1986.
- BONATH, K.; SALEH, A. S. Long-term pain treatment in the dog by peridural morphine. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF VETERINARY ANESTHESIA, 2., **Anais...** Sacramento, California, 1985. p. 7-10.
- BONICA, J. J. Evolution and current status of pain programs. **J Pain Symptom Manage.**, v. 5, n. 6, p. 368-74, 1990.
- BASSO, C. P. Analgesia transoperatória em cães e gatos. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 77, p. 62-68, nov./dez., 2008.
- BUBACK, J. L. Comparison of three methods for relief of pain after ear canal ablate on in dogs. **Vet Surg.**, v. 25, n. 5, p. 380-5, 1996.
- BURGESS, P. R.; WHITEHORN, D. Changes in polarization of central branches of myelinated mechanoreceptor and nociceptor fibers during noxious and innocuous stimulation of the skin. **J Neurophysiol.**, v. 36, n. 2, p. 226-37. 1973.
- CALDEIRA, F. M. C. et al. Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovário-histerectomia. **Ciência Rural**, v. 36, p. 155-160, 2006.
- CARROLL, G. L. Analgesics and pain. *Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice*, v. 29, n. 3, p. 701-717, 1999.

CERVERO, F. Supraspinal connections of neurones in the thoracic spinal cord of the cat: ascending projections and effects of descending impulses. **Brain Res.**, v. 275, n. 2, p. 251-61. 1983.

COGGESHALL, R. E.; YOUNGBLOOD, C. S. Recovery from spinal transection in fish: regrowth of axons past the transection. **Neurosci Lett.**, v.8, n. 38 (3), p.227-31. 1983.

CONZEMIUS, M. G. et al. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 11, p. 1619-1622, 1997.

CUNHA, G. R. S. A.; ALVES, R. O.; TORRES, A. C. B. Manejo da dor em felinos: revisão de literatura. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 78, p. 62-68, jan./fev. 2008.

DELILKAN, A. E.; VIJAYAN, R. Peridural tramadol for postoperative pain relief. **Anaesthesia**, v. 48, p. 328-31, 1993.

DUBNER, R.; BENNETT, G. J. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 6, p. 381-418.1983.

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

FOLEY, K. M.; MACALUSO, C. Adjuvant analgesics in cancer pain management. In: ARONOFF, G. M. (ed). **Evaluation and Treatment of Chronic Pain**. 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992. p. 340-348.

FOX, S. M.; MELLOR, D. J.; HODGE, H. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **ResVet Sci**, v. 57, p. 110-118, 1994.

GAYNOR, J. S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Vet Med.**, v. 3, p. 254-257, 1999.

GIUBLIN, M. L.; LAAT, L. Analgésicos opióides. **Dor é coisa séria**, v. 1, n. 3, maio, 2005.

GOLDER, F. J. et al. The effect of epidural morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Journal of Veterinary Anesthesia**, v. 25, n. 1, p. 52-56, 1998.

GRACE, D.; FEE, J. P. Ineffective analgesia after extradural tramadol hydrochloride in patients undergoing total knee replacement. **Anaesthesia**, v. 50, n. 6, p. 555-558, 1995.

HANSEN, B. Through a glass darkly: using behavior to assess pain. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery-Small Animals**, v.12, n. 2, p. 61-74, 1997.

HERPERGER, L. J. Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. **Canadian Veterinary Journal**, v. 39, n. 10, p. 650-652, 1998.

HOLTON, L. L. et al. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. **Veterinary Record**, v. 148, n. 17, p. 525-531, 2001.

JÄNIG, W.; MORRISON, J. F. Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs, with special emphasis on visceral nociception. **Prog. Brain Res.**, n. 67, p. 87-114, 1986.

JONES, S. L.; BLIKSLAGER, A. The future of antiinflammatory therapy. **Vet Clin North Am Equine Pract.**, v. 17, n. 2, p. 245-62, 2001.

KAFER, E. R. et al. Biphasic depression of ventilatory responses to CO₂ following epidural morphine. **Anesthesiology**, v. 58, n. 5, p. 418-427, 1983.

LASCELLES, B. D.; WATERMAN, A. E. Analgesia in cats. **In Prac.**, v. 19, p. 203-213, 1997.

LASCELLES, B. D. Perioperative analgesia-opioids and NSAIDs. **WalthamFocus**, v. 9, p. 2-10, 1999.

LIVINGSTON, A. Physiological basis for pain perception in animals. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 21, p. 15-20, 1994.

MASTROCINQUE, S. **Avaliação do emprego do tramadol peridural ou sistêmico e da morfina peridural em cadelas submetidas à ovariectomia.** 2005. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2005.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in bitches submitted to ovariectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 4, p. 220-228, 2003.

MATHEWS, K. Pain assessment and general approach to management. **The Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 729-755, 2000.

MATTIA, A. et al. Tramadol produces antinociception through spinal sites with minimal tolerance in mice. **FASEB J.**, v. 5, p. 473, 1991.

MURTHY, B. V. et al. Pharmacokinetics of tramadol in children after iv or caudal peridural administration. **Br J Anaesth.**, v. 84, n. 3, p. 346-9, 2000.

NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Evolution of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **Am J Vet Res.**, v. 61, p. 1579-86, 2000.

PACHARINSAK, C. et al. Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. **J Vet Pharmacol Ther.**, v. 26, n. 1, p. 71-7, 2003.

PASCOE, P. J. Local and regional anaesthesia and analgesia. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery-Small Animal**, v. 12, n. 2, p. 94-105, 1997.

PASCOE, P.J. Advantages and guidelines for using epidural drugs for analgesia. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.**, v. 22, n. 2, p. 421-3, 1992.

PIBAROT, P. et al. Comparison of ketoprofen, oxymorphone, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 211, p. 438-44, 1997.

PROSSER, D. P. et al. Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. **Br J Anaesth.**, v. 79, p. 293-6, 1997.

SATOH, M.; MINAMI, M. Molecular pharmacology of the opioid receptors. **Pharmacol Ther.**, v. 68, n. 343-364, 1995.

SIDDIK-SAYYID, S. et al. Epidural tramadol for postoperative pain after cesarean section. **Can J Anesth.**, v. 46, p. 731-5, 1999.

SKARDA, R.T. Local and regional anesthesia in ruminants and swine. **Vet Clin North Am Food Anim Pract.**, v. 12, n. 3, p. 579-626, 1996.

SLOVER, R. B.; PHELPS, M. D. Opioid and Nonopioid Analgesics. In: BROWN, D. L. **Regional anesthesia and analgesia**. Philadelphia: WB Saunders, p. 143-156, 1996.

SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. **Am J Vet Res.**, v. 57, 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.

STOBIE, D. et al. Evaluation of pulmonary function and analgesia in dogs after intercostal thoracotomy and use of morphine administered intramuscularly or intrapleurally and bupivacaine administered intrapleurally. **Am J Vet Res.**, v. 56, n. 8, p. 1098-109, 1995.

TEIXEIRA, J.; DONAHOE, P.K. Molecular biology of MIS and its receptors. **J Androl.**, v. 17, n. 4, p. 336-41, 1996.

THURMON, J. C. et al. Ability of flumazenil, butorphanol, and naloxone to reverse the anesthetic effects of oxymorphone-diazepam in dogs. **J Am Vet Med Assoc.** v. 15, n. 209(4), p. 776-9, 1996.

TORSKE, K. E.; DYSON, D. H. Epidural analgesia and anesthesia. **Vet Clin N Am Small Anim Pract.**, v. 30, p. 860-3, 2000.

TRAYNOR, J. The m-opioid receptor. **Pain Rev.**, v. 3, p. 221-248, 1996.

TUNG, A. S.; YAKSH, T. L. In vivo evidence for multiple opiate receptors mediating analgesia in the rat spinal cord. **Brain Res.**, v. 247, p. 75-84, 1982.

VALVERDE, A.; DYSON, D. H.; McDONELL, W. N. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. **Can J Anaesth.**, v. 36, p. 629-32, 1989.

VAN HEES, J.; GYBELS, J.M. Pain related to single afferent C fibers from human skin. **Brain Res.**, v. 24, n. 48, p. 397-400, 1972.

YAKSH, T. L. The central pharmacology of primary afferents with emphasis on the disposition and role of primary afferent substance P. In: YAKSH, T. L. **Spinal afferent processing**. New York: Plenum Press, 1986. p. 165-95.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Administração peridural de morfina ou tramadol em cães: efeito analgésico e cardiorrespiratório

Neves C.S¹, Cassu R.N^{1*}, Balan J.O.², Pereira, D.R.², Stevanin H.², Gabriel Filho L.R.A¹

ABSTRACT. - Neves C.S, Cassu R.N, Balan J.O., Pereira, D.R., Stevanin H. & Gabriel Filho L.R.A. 2009. [Epidural morphine or tramadol administration in dogs: analgesic and cardiopulmonary effects]. **Administração peridural de morfina ou tramadol em cães. Efeito analgésico e cardiorrespiratório. Mestrado em Ciência Animal. Sertor de Anestesiologia Veterinária, Universidade do Oeste Paulista, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Presidente Prudente, SP, 19067-175, Brazil. E-mail: navarro@unoeste.br**

This double-blind study compared the analgesic and cardiopulmonary effects of the epidural morphine or tramadol in bitches submitted to ovariohysterectomy. Dogs were randomly assigned to three groups of 08 animals each and received morphine (0.1mg.kg⁻¹ GM), tramadol (2mg kg⁻¹ GT) or a saline placebo (0.2ml kg⁻¹ GS). Pre-anaesthetic medication was acepromazine (0.05mg kg⁻¹ iv). Anaesthesia was induced with propofol (4mg kg⁻¹ iv) and maintained with isoflurane. Heart and respiratory rates, systolic arterial pressure, rectal temperature, arterial blood gases and analgesia degree were evaluated. The quality and duration of postoperative pain relief did not differ between morphine or tramadol treatments. Rescue analgesia was administered to 06 dogs in the GS and just to 01 dog in the GT. During anesthesia, mild respiratory and cardiovascular depression was reported. It was concluded that epidural administration of morphine or tramadol is a safe and effective method to inducing long-lasting analgesia in dogs submitted to ovariohysterectomy.

INDEX TERMS: Opioid, analgesia, ovariohysterectomy, bitches.

RESUMO. - Objetivou-se com este estudo duplo-cego avaliar os efeitos analgésico e cardiorrespiratório da morfina ou tramadol quando utilizados via peridural, para realização de ovariosalpingohisterectomia. Vinte e quatro cadelas foram tranqüilizadas com acepromazina (0,05mg kg⁻¹ iv), seguindo-se indução e manutenção anestésicas com propofol (4mg kg⁻¹ iv) e isofluorano, respectivamente. Os animais foram distribuídos em três grupos, com 08 animais em cada: GM, GT e GS, tratados com morfina (0,1mg kg⁻¹), tramadol (2mg kg⁻¹) ou solução salina (0,2ml kg⁻¹), respectivamente pela via peridural lombo-sacra. Foram mensurados: frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica, variáveis hemogasométricas, temperatura retal durante os períodos pré e trans-cirúrgico e o grau de analgesia e necessidade de analgesia resgate nas primeiras 24 horas após a cirurgia. A estatística foi realizada mediante análise de variância com aplicação do teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. Resultados analgésicos semelhantes foram obtidos com o uso de morfina ou tramadol, com observação de analgesia de longa duração. Analgesia resgate foi necessária em 06 animais tratados com solução salina e 01 animal tratado com tramadol. Mínimas alterações

¹ Mestrado em Ciência Animal. Universidade do Oeste Paulista, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Serviço de Anestesiologia, Hospital Veterinário, Campus II, Bairro Limoeiro, CEP: 19067-175, Presidente Prudente -SP. *Autor para correspondência: renavarro@uol.com.br

²Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Serviço de Anestesiologia, Hospital Veterinário, Campus II, Bairro Limoeiro, CEP: 19067-175, Presidente Prudente-SP.

cardiorrespiratórias foram observadas durante o procedimento anestésico. Conclui-se que tanto a administração peridural de morfina como a de tramadol resultam em analgesia adequada e de longa duração, com mínimos efeitos cardiorrespiratórios em cadelas submetidas a OSH.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Opióide, analgesia, ovariosalpingohisterectomia, cadelas.

INTRODUÇÃO

Muitos estudos têm demonstrado a eficiência da analgesia preemptiva com opióides quando empregados por via peridural, com obtenção de resultados satisfatórios para o alívio da dor pós-cirúrgica (Torske & Dyson 2000, Troncy et al. 2002, Gunes et al. 2004, Mastrocinque 2005). A morfina é um dos opióides mais empregados nessa via de administração, tanto no homem (Nordberg et al. 1983, Ozcengiz et al. 2001), como no cão (Valverde et al. 1989; Hendrix et al. 1996, Troncy et al. 2002), resultando em potente analgesia com longa duração. No entanto alguns efeitos indesejáveis, como náusea, vômito, prurido, retenção urinária, excitação e depressão respiratória, podem ser identificados no homem (Cousins & Mather 1984). Dessa forma, outros opióides têm sido investigados para administração peridural, visando analgesia prolongada e mínimos efeitos adversos (Miwa et al. 1996, Aribogan et al. 2003, Leibetseder et al. 2006, Steagall et al. 2006).

O tramadol é um analgésico de ação central que atua em receptores opióides e adicionalmente modifica a transmissão dos impulsos nociceptivos, através da inibição da re-captção da serotonina e noradrenalina (Murthy et al. 2000). Muitos estudos têm comprovado a eficiência do tramadol para o alívio da dor pós-operatória, resultando em analgesia satisfatória e de longa duração, com mínimos efeitos depressores cardiorrespiratórios e adversos, tanto no homem como em cães (Baraka et al. 1993, Delilkan & Vijayan 1993, Prosser et al. 1997, Sayyid et al. 1999, Murthy et al. 2000, Mastrocinque & Fantoni 2003, Mastrocinque 2005).

No entanto, apesar da utilização crescente do tramadol para o tratamento da dor aguda e crônica de pequenos animais, poucos estudos foram realizados no cão com o uso do tramadol pela via peridural. Mastrocinque (2005) relatou resultados semelhantes entre a administração peridural de morfina ou tramadol em cães, resultando em efeitos analgésicos satisfatórios e de longa duração.

Este estudo objetivou avaliar os efeitos analgésico e cardiorrespiratório decorrentes da administração peridural de morfina ou tramadol, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (OSH).

MATERIAL E MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Unoeste sob protocolo n.049/08, foram avaliadas 24 cadelas, sem raça definida, adultas, com peso médio de 14 ± 3 kg. Os animais foram selecionados mediante a normalidade nos exames físico e laboratorial (hemograma, função hepática e renal), provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário da Universidade do Oeste Paulista, encaminhados para realização de ovariosalpingohisterectomia (OSH).

Após o período de jejum sólido e hídrico de 12 e 3 horas, respectivamente, todos os animais foram submetidos ao mesmo protocolo anestésico. Na medicação pré-anestésica (MPA) foi administrado pela via intravenosa (iv) $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$ de maleato de

acepromazina (Acepran 0,2%, Univet, São Paulo, Brasil). Quinze minutos após a MPA, foi feita a cateterização (Insyte, Becton Dickinson, Juiz de Fora, Brasil) da veia cefálica para realização da indução anestésica com 4mg kg^{-1} de propofol (Propovan, Cristália, Itapira, Brasil), seguindo-se a intubação endotraqueal. A sonda endotraqueal foi conectada ao circuito circular valvular semi-fechado do aparelho de anestesia (Samurai III, Takaoka, São Paulo, Brasil), pelo qual foi fornecido oxigênio a 100%, com fluxo de 1 l min^{-1} , com posterior manutenção sob anestesia geral inalatória, com isoflurano (Isorane, Cristália, Itapira, Brasil). Os animais foram mantidos em ventilação espontânea. Durante todo o procedimento cirúrgico foi mantida a fluidoterapia com Ringer lactato (Solução de Ringer lactato, HalexIstar, Goiânia, Brasil) na velocidade de $10\text{ml kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$.

Após a estabilização do plano anestésico, os animais foram posicionados em decúbito esternal, estendendo-se os membros pélvicos, cranialmente (Cruz et al. 1997) para punção do espaço peridural, cuja localização foi confirmada pela aspiração de uma gota de solução salina, depositada no canhão da agulha. A distribuição dos animais foi ao acaso, em estudo duplo-cego, de modo que cada 08 cadelas foram submetidas a um dos três tratamentos: GM: $0,1\text{mg kg}^{-1}$ de morfina (Dimorf, Cristália, Itapira, Brasil), GT: 2mg kg^{-1} de tramadol (Tramadon, Cristália, Itapira, Brasil) e GS: $0,2\text{ml kg}^{-1}$ de solução salina (Cloreto de sódio 0,9%, Sanobiol, Pouso Alegre, Brasil). A morfina e o tramadol foram diluídos em solução salina, de modo a perfazer um volume final de $0,2\text{ml kg}^{-1}$.

Foram avaliados: frequência cardíaca (Oxímetro Cat.Mod.1001-JG Moriya, São Paulo, Brasil), pressão arterial sistólica não invasiva (Doppler 841-A, Parks Medical Electronics), com adaptação do manguito no membro anterior direito, respeitando-se uma relação de 0,4 entre a largura do manguito e a circunferência do membro; frequência respiratória, mediante a observação dos movimentos torácicos em um minuto; temperatura retal (Becton Dickinson, Juiz de Fora, Brasil), pressão parcial de gás carbônico, pressão parcial de oxigênio, saturação de oxigênio na hemoglobina, pH, bicarbonato, mediante colheita de sangue da artéria femoral e avaliação hemogasométrica (Cobas B 121, Roche, São Paulo, Brasil).

Essas variáveis foram avaliadas antes da MPA, 15 minutos após a MPA e durante o procedimento cirúrgico nos momentos de incisão da pele, ligadura do ovário direito, ligadura do ovário esquerdo, ligadura da cérvix, sutura da musculatura e sutura da pele. Com exceção da hemogasometria, que foi mensurada somente aos 5 minutos após a indução anestésica (M0), imediatamente após a retirada dos ovários (M1) e ao término da cirurgia (M2).

Durante as primeiras 24 horas após o término da cirurgia, os animais foram avaliados com relação ao grau de analgesia, através de escala descritiva numérica, utilizando-se variáveis objetivas, como FC, PAS, *f*, e subjetivas, como vocalização, grau de agitação, dilatação pupilar, salivação, postura e resposta à manipulação da área submetida à cirurgia (Stobie et al.1995, Buback et al. 1996, Pibarot et al. 1997, Brondani et al. 2004). O grau de analgesia foi mensurado 1, 3, 6, 12 e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico. Foram atribuídos escores para cada item, dentro de cada variável, de modo que o escore máximo obtido foi 20 pontos (Tabela 1). Dessa forma, foi considerado grau discreto, moderado e intenso de dor, quando o escore máximo total obtido de dor estivesse compreendido entre 0-5, 6-9, 10 ou superior, respectivamente (Pibarot et al. 1997). Todo animal, cujo escore foi igual ou superior a 06 recebeu analgesia resgate com morfina ($0,5\text{mg kg}^{-1}\text{ im}$). O número total bem como o intervalo entre as administrações adicionais de morfina foi registrado.

Foram avaliados também: tempo cirúrgico (min); tempo de extubação (min); tempo de recuperação pós-anestésica (min), período compreendido entre o término do procedimento anestésico até o momento em que o animal conseguia permanecer em posição quadrupedal. Efeitos adversos como ocorrência de vômito, prurido e excitação durante a recuperação pós-anestésica também foram mensurados.

RESULTADOS

Os três grupos foram comparáveis em relação aos dados demográficos, não sendo observadas diferenças significativas na idade e peso dos animais avaliados.

Houve redução significativa na frequência cardíaca (FC) no momento da manipulação do ovário direito e esquerdo em relação aos valores basais nos animais tratados com morfina (GM). Nos animais tratados com tramadol houve redução da FC em relação ao basal após a MPA e em todos os momentos aferidos no período transoperatório. Na comparação entre grupos não houve diferença na FC ao longo do tempo (Tabela 2).

A frequência respiratória (f) reduziu durante a anestesia em relação ao basal em todos os grupos. Não houve diferença entre grupos na f ao longo do tempo (Tabela 2).

Nos animais tratados com morfina (GM) a pressão arterial sistólica (PAS) foi inferior nos momentos de incisão da pele, da cérvix, sutura da musculatura e pele em relação ao basal. Nos animais tratados com salina (GS) a PAS foi inferior durante a sutura da pele em relação ao basal (Tabela 2).

A temperatura retal foi inferior em relação ao basal durante o procedimento cirúrgico em todos os grupos.

Com relação às variáveis hemogasométricas a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) foi superior ao término do procedimento anestésico (M2) no GT em relação ao basal (M0). A PaCO_2 foi inferior no GS em relação ao GM e GT no momento M1. Resultado semelhante foi observado no M2, com PaCO_2 inferior em GS em relação ao GT. A pressão parcial de oxigênio (PaO_2), bem como a saturação de oxigênio na hemoglobina (SatO_2) não variaram nem entre os grupos e nem ao longo do tempo. O pH foi inferior no M1 e M2 em relação ao M0 no GT (Tabela 3).

O escore de dor foi inferior na 6ª hora de avaliação no GT em relação ao GS. No GM o escore de dor foi inferior 24 horas após a cirurgia em relação à 1ª hora. No GS valores mais elevados no escore de dor foram registrados 6 horas após a cirurgia em relação às 12 e 24 horas (Tabela 4). Com relação à analgesia suplementar, 75% (6 de 8) dos animais tratados com salina e 12,5% (1 de 8) dos animais tratados com tramadol necessitaram resgate de morfina ao longo das 24 horas. Nenhum animal tratado com morfina necessitou de resgate (Figura 1).

O tempo cirúrgico foi de 39 ± 9 , 55 ± 12 e 41 ± 6 minutos no GM, GT e GS, respectivamente, sendo significativamente superior para o GT.

O tempo de extubação foi $4,5 \pm 2$, 6 ± 3 e 7 ± 4 minutos no GM, GT e GS, respectivamente, sem diferença entre os grupos.

O tempo de recuperação pós-anestesia foi de 23 ± 10 , 25 ± 13 e 15 ± 5 minutos no GM, GT, GS, respectivamente, sem diferença entre os grupos.

Com relação aos efeitos adversos, apenas 01 animal no GM apresentou episódio de vômito no período pós-operatório.

DISCUSSÃO

Muitos estudos têm demonstrado resultados satisfatórios com o uso de opióides via peridural, antes do estímulo cirúrgico, comprovando que esses fármacos podem prevenir a excitabilidade central, de modo a atenuar a dor pós-operatória (Ozcengiz et al. 2001, Gunes et al. 2004, Mastrocinque 2005).

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que a administração peridural de 2mg kg^{-1} de tramadol promoveu efeito analgésico pós-operatório similar à administração de $0,1\text{mg.kg}^{-1}$ de morfina, conferindo analgesia de longa duração, concordando com estudos prévios relatados no homem e no cão (Sayyid et al. 1999, Ozcengiz et al. 2001, Mastrocinque 2005; Vettorato et al. 2009). A duração da analgesia mediada pela administração peridural de opióides é atribuída às propriedades físico-químicas, como lipossolubilidade, polaridade, peso e tamanho da molécula empregada (Moore et al. 1982). Seguindo-se a administração peridural, os opióides atuam em receptores específicos na medula espinhal. Em função da dura-máter ser uma membrana lipídica, a velocidade de difusão do espaço peridural para o espaço intratecal é inversamente proporcional ao tamanho molecular. Paralelamente, quanto maior o potencial lipofílico do fármaco empregado, maior será a transferência para a gordura peridural e vasos sanguíneos, de modo que fármacos com baixa lipossolubilidade, como a morfina, resultam em demorado período de latência e efeito analgésico mais prolongado (Troncy et al. 1996). Em função da baixa solubilidade lipídica, a morfina atravessa as meninges lentamente, e tende a permanecer no espaço peridural, atuando nos receptores opióides durante período prolongado (Cousins & Mather 1984). A morfina peridural promove analgesia de 10 a 24 horas em cães (Valverde et al. 1989, Hendrix et al. 1996, Troncy et al. 2002). De forma semelhante, o tramadol quando administrado por via peridural apresenta duração prolongada em função da lenta liberação da gordura do espaço peridural para outros tecidos com pobre perfusão (Gunes et al. 2004). Ademais, estudos realizados no homem têm demonstrado que após injeção peridural, baixa concentração plasmática de tramadol é detectada, sugerindo a ocorrência de lenta recaptção do espaço peridural para a circulação sistêmica (Murthy et al. 2000). Estudos realizados em crianças têm atribuído efeito analgésico de 12 a 24 horas após administração peridural do tramadol (Baraca et al. 1993, Prosser et al. 1997, Gunes et al. 2004).

A avaliação da dor em animais é complexa, de modo que muitas pesquisas têm sugerido diversos sistemas de escore descritivos numéricos, envolvendo a mensuração de parâmetros fisiológicos, além da observação comportamental, visando métodos objetivos para minimizar os possíveis equívocos do diagnóstico da dor. O método empregado para avaliação da dor no presente estudo, já foi descrito previamente por outros autores em pesquisas semelhantes desenvolvidas em cães (Smith & Kwang-Na Yu 2001, Troncy et al. 2002, Leibetseder et al. 2006).

No atual estudo, o escore de dor não variou entre os grupos tratados com morfina ou tramadol, durante o período de avaliação pós-operatória, corroborando os resultados relatados por Mastrocinque (2005) em cadelas submetidas à OSH. De maneira semelhante, no homem, muitos estudos têm demonstrado analgesia adequada com ambos os tratamentos, comprovando que esses fármacos mediam analgesia de longa duração quando empregados por via peridural (Sayyid et al. 1999, Ozcengiz et al. 2001). Ao contrário dos resultados obtidos por Mastrocinque (2005), cujos escores de dor foram inferiores no grupo tratado com morfina peridural em relação ao grupo controle às 6, 8 e 10 horas pós-cirúrgicas, no atual estudo tal diferença foi observada entre o grupo tratado com tramadol em relação ao grupo controle, às 3 horas de

avaliação. No entanto, apesar dessa diferença, os resultados obtidos sugerem que de maneira geral, tanto a morfina como o tramadol exercem efeitos semelhantes no concernente ao efeito analgésico pós OSH em cadelas.

Com relação à analgesia suplementar, os resultados observados no presente estudo são semelhantes aos descritos por Mastrocinque (2005), de modo que o maior índice de resgate de morfina (75%) foi efetuado no grupo controle, demonstrando o desconforto desses animais em função da ausência do uso de analgésicos no período pré ou trans-operatório. Dos seis animais que receberam resgate no grupo tratado com salina, 02 cadelas foram tratadas na 1ª hora, 01 cadela na 3ª hora e 03 cadelas na 6ª hora de avaliação pós-operatória. No entanto, esperava-se que a maioria dos animais exibisse desconforto na primeira hora de avaliação, conforme descrito por Gassel et al. (2005), uma vez nenhum fármaco com propriedade analgésica foi utilizado no protocolo anestésico empregado. No entanto, na primeira hora de avaliação é possível que ainda permaneçam efeitos sedativos residuais da anestesia, que possam mascarar o desconforto no período pós-cirúrgico (Slingsby & Waterman-Pearson 1998). Porém, na 3ª hora de avaliação esse efeito já não é mais esperado, de modo que é possível que o método de avaliação empregado no atual estudo não tenha sido sensível o suficiente para diagnosticar de forma precisa a dor decorrente da OSH, visto que 02 cadelas foram medicadas apenas na 6ª hora de avaliação e 02 delas não receberam nenhum analgésico. Ademais, deve-se ressaltar que as variáveis fisiológicas, como FC, *f* e PAS podem ser alteradas por outros fatores, independente da dor, de modo que muitos animais apresentavam essas variáveis elevadas no momento basal, principalmente em função de excitação, o que pode ter desfavorecido a acuracidade do diagnóstico da dor pós-operatória. Paralelamente, a resposta de dor é extremamente variável entre os indivíduos, bem como individualidade tem sido relatada em relação à resposta analgésica perante os opióides (Steagall et al. 2006).

Visando minimizar fatores externos que pudessem interferir na resposta de dor, todos os animais foram operados pelo mesmo cirurgião e a avaliação do escore de dor foi realizada pelos mesmos observadores, que desconheciam a qual tratamento o animal pertencia. Apesar desses cuidados, o tempo cirúrgico foi superior no grupo tratado com tramadol, porém não ultrapassou o tempo médio dispensado para a realização de OSH em cadelas, que normalmente não ultrapassa 60 minutos (Mastrocinque 2005, Cassu et al. 2008).

Além do efeito analgésico satisfatório observado no presente estudo, poucas alterações cardiorrespiratórias foram detectadas durante o procedimento cirúrgico, sugerindo que ambos os fármacos podem ser empregados como componentes analgésicos da anestesia geral inalatória, concordando com resultados prévios (Troncy et al. 2002, Mastrocinque & Fantoni 2003, Vettorato et al. 2009).

Com relação ao sistema cardiovascular, hipotensão, PAS < 100 mmHg (Haskins, 2007), foi observada durante o procedimento cirúrgico, sendo mais pronunciada nos animais tratados com morfina. Resultado similar foi relatado por Troncy et al. (2002) com o uso de morfina peridural em cães. Todos os cães, cuja PAS foi inferior a 100 mmHg receberam tratamento suporte com incremento da fluidoterapia e/ou infusão de dobutamina ($5\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$). No entanto, apesar dos cuidados para manutenção da estabilidade da pressão arterial, alguns animais mantiveram-se hipotensos durante o período trans-operatório. Todavia, nenhum efeito deletério pós-operatório decorrente da hipotensão foi observado, de modo que após o término do procedimento anestésico, os animais que ainda se encontravam hipotensos restabeleceram rapidamente os valores de pressão arterial sistólica. Vale ressaltar que a hipotensão apesar de mais freqüente nos

animais tratados com morfina, também foi identificada com o emprego dos demais tratamentos, sendo atribuída possivelmente ao efeito vasodilatador dos fármacos empregados na técnica anestésica. A acepromazina atua bloqueando os receptores alfa₁ adrenérgicos, induzindo vasodilatação periférica e conseqüente queda de pressão arterial (Brock 1994). Paralelamente, a indução da anestesia com propofol e manutenção com isoflurano também podem culminar com hipotensão arterial, por diminuição da resistência vascular periférica (Goodchild & Serraro 1989, Steffey et al. 1994), além da inibição da atividade simpática (Selgren et al. 1994).

Com relação ao sistema respiratório, apesar da estabilidade na frequência respiratória e da manutenção da PaCO₂ dentro dos limites fisiológicos para a espécie (Haskins 2007), foi possível a observação de discreta acidose respiratória nos animais tratados com morfina e com tramadol, culminando com a redução do pH, no entanto esse achado não apresentou relevância clínica, concordando com resultados prévios que demonstraram estabilidade na função respiratória, com o uso desses opióides pela via peridural em cães (Mastrocinque 2005, Troncy et al. 1996, Hendrix et al. 1996).

A recuperação pós-anestésica foi tranqüila e suave em todos os grupos, ocorrendo apenas um episódio de vômito em um animal tratado com morfina. A morfina pode promover ativação central dos quimiorreceptores da zona do gatilho localizada na medula (Gutstein & Akil 2001), induzindo náusea e vômito. O tempo de extubação, bem como o tempo necessário para os animais assumirem a posição quadrupedal não variou entre os grupos, demonstrando que os opióides empregados não interferiram no tempo de recuperação pós-anestésica.

CONCLUSÕES

Perante às condições experimentais do presente estudo, pode-se concluir que a administração de morfina ou de tramadol pela via peridural promove analgesia adequada e de longa duração para cadelas submetidas à OSH. Paralelamente, a adição desses fármacos à anestesia geral inalatória implicou em mínimas alterações cardiorrespiratórias, sugerindo ser uma opção segura para cães.

REFERÊNCIAS

- Aribogan A., Doruk N., Aridogan. A, Akin S. & Balcioglu O. 2003. Patient-controlled epidural analgesia after major urologic surgeries. A comparison of tramadol with or without bupivacaine. *Urol Int.* 71:168-75.
- Baraka A., Jabbour S., Ghabash M., Nader A., Khoury G. & Sibai A. 1993. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can. J. Anesth.* 40:308-13.
- Brock N. 1994. Acepromazine revisited. *Can Vet.* 35:458-9.
- Brondani J.T., Natalini C.C., Raiser A.G., Mazzanti A. & Prati, L. 2004. Analgesia epidural com clonidina ou romifidina em cães submetidos à cirurgia coxofemoral. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 56:175-82.
- Buback J.L., Boothe, H.W., Carroll, G.L. & Green, R.W. 1996. Comparison of three methods for relief of pain after ear canal ablation in dogs. *Vet. Surg.* 25:380-5.
- Cassu R.N., Stevanin H., Kanashiro C., Menezes L.M.B. & Laposy C. B. 2008. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de ovário-salpingo-histerectomia em cadelas. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 60: 825-831.

- Cousins M.J. & Mather L.E. 1984. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* .61:276-310.
- Cruz M. L., Luna S.P.L., Clark R.M., Massone F. & Castro, G.B. 1997. Epidural anaesthesia using lignocaine, bupivacaine or a mixture of lignocaine and bupivacaine in dogs. *J. Vet. Anaesth.* 24: 30-32.
- Dayer P., Collart L. & Desmeules J. 1994. The pharmacology of tramadol. *Drugs*. 47 Suppl 1:3-7.
- Delilkan A.E. & Vijayan R. 1993. Epidural tramadol for postoperative pain relief. *Anaesthesia*. 48: 328-31.
- Güneş Y., Seçen M., Ozcengiz D., Gündüz M., Balcioglu O. & Işık G. 2004. Comparison of caudal ropivacaine, ropivacaine plus ketamine and ropivacaine plus tramadol administration for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth.* 14:557-63.
- Gassel A.D., Tobias K.M., Egger C.M. & Rohrbach B.W. 2005. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227:1937-44.
- Goodchild C.S., Serraro J.M. 1989. Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *Br. J Anaesth.* 63:87-2.
- Gutstein H.B. & Akil H. 2001. Opioid analgesics, p.569-619. In: Harman J.G., Limbird L.E., Goodman Gilman A. (ed). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. McGraw-Hill, New York.
- Haskins S.C. 2007. Monitoring anesthetized patients. In: Tranquilli, W.J.; Thurmon, J.C.; Grimm, K.A. Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Oxford: Blackwell Publishing, 4th ed. 533-60.
- Hendrix P.K., Raffe M.R., Robinson E.P., Felice L.J. & Randall D.A. 1996. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209:598-607.
- Ilkiw J.E., Pascoe P.J. & Haskins S.C. 1992. Cardiopulmonary and respiratory effects of propofol administration to hypovolemic dogs. *Am. J. Vet. Res.* 53:2323-2327.
- Leibetseder E.N., Mosing M. & Jones R.S. 2006. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 33:128-36.
- Mama K.R., Steffey E.P. & Pascoe P.J. 1996. Evaluation of propofol for general anesthesia in premedicated horses *Am. J. Vet. Res.* 57:512-6.
- Mastrocinque S. 2005. Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariohisterectomia. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. São Paulo.
- Mastrocinque S. & Fantoni D. T. 2003. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in bitches submitted to ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.* 30: 220-228.
- Miwa Y., Yonemura E. & Fukushima K. 1996. Epidural administered buprenorphine in the perioperative period. *Can. J. Anaesth.* 43:907-13.
- Moore R.A., Bullingham R.E., McQuay H.J., Hand C.W., Aspel J.B., Allen M.C. & Thomas D. 1982. Dural permeability to narcotics: in vitro determination and application to extradural administration. *Br. J. Anaesth.* 54:1117-28.
- Muir W.W. & Hubbell J.A.E. 1995. Patient evaluation and preparation. p. 8-18. In: *Veterinary Anesthesia*. St. Louis, Mosby-Year Book.

- Murthy B.V.S., Pandya K.S., Booker P.D., Murray A., Lintz W. & Terlinden R. 2000. Pharmacokinetics of tramadol in children after iv or caudal epidural administration. *Br. J. Anaesth.* 84:346-9.
- Nordberg G., Hedner T., Mellstrand T. & Dahlström B. 1983. Pharmacokinetic aspects of epidural morphine analgesia. *Anesthesiology* 58: 545-51.
- Ozcengiz D., Gunduz M., Ozbek H. & Isik G. 2001. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth.* 11:459-64.
- Pibarot P., Dupuis J., Grisneaux E., Cuvellez S., Plante J., Beaugard G., Bonneau N. H., Bouffurd J. & Blais, D. 1997. Comparison of ketoprofen, oxymorphone, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211: 438-44.
- Prosser D. P., Davis A., Booker P.D. & Murray A. 1997. Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. *Br. J. Anaesth.* 79: p.293-6.
- Sayyid S.S., Maroun M.A., Sleimn D., Sfeir M. & Baraka A. 1999. Epidural tramadol for postoperative pain after cesarean section. *Can. J. Anesth.* 46:731-5.
- Sellgren J., Ejnell H. & Elam M.. 1994. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology.* 80:534-544.
- Slingsby L.S. & Waterman-Pearson A.E. 1998. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet. Rec.*143:185-9.
- Silvasti M., Tarkkila P., Tuominen M., Svartling N. & Rosenberg P.H. 1999. Efficacy and side effects of tramadol versus oxycodone for patient-controlled analgesia after maxillofacial surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 16:834-9.
- Smith L.J. & Yu J.K. 2001. A comparison of epidural buprenorphine with epidural morphine for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 28:87-96
- Stegall P.V., Carnicelli P., Taylor P.M., Luna S.P., Dixon M. & Ferreira T.H. 2006. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 29:531-7.
- Steffey E. P., Baggot J. D., Eisle J. H., Willits N., Woliner M. J., Jarvis K. A., Elliot A. R. & Tagawa M. 1994. Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 17:202-10.
- Stobie D., Caywood D.D., Rozanski E.A., Bing D.R., Dhokarika P., Raffae M.R., Kannan M.S., King V.L., Hegstad R.L. & Randall, D.A. 1995. Evaluation of pulmonary function and analgesia in dogs after intercostals thoracotomy and use of morphine administered intramuscularly or intrapleurally and bupivacaine administered intrapleurally. *Am. J. Vet. Res.* 56:1098-109.
- Torske K.E. & Dyson D.H. 2000. Epidural analgesia and anesthesia. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 30:860-3.
- Troncy E., Cuvellez S.G. & Blais D. 1996. Evaluation of analgesia and cardiorespiratory effects of epidurally administered butorphanol in isoflurane-anesthetized dogs. *Am. J. Vet. Res.* 57:1478-82.
- Troncy E., Junot S., Keroack. S, Sammut V., Pibarot P., Genevois J.P. & Cuvellez S. 2002. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221:666-72.
- Valverde A., Dyson D.H. & McDonnell W.N. 1989. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Can. J. Anaesth.* 36:629-32.

- Vettorato E., Zonca A., Isola M., Villa R., Gallo M., Ravasio G., Beccaglia M., Montesissa C. & Cagnardi P. 2009. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. *Vet. J.* Jan 10.
- Yves M. & Coppens P. 2007. Patient monitoring and monitoring equipment, p.62-78. In: Seymour C., Duke-Novakovski T (ed), *Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 2nd ed. British Small Animal Veterinary Association, England.

Tabela 1. Critérios empregados para avaliação do grau de analgesia

Parâmetro	Critério	Escore
FC, f, PAS	</= 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
	Acima do normal	1
Pupilas	Normal	0
	Dilatadas	1
Vocalização	Sem Vocalização	0
	Vocalização presente e controlada sem medicação	1
	Vocalização presente não controlada	2
	Adormecido ou calmo	0
Agitação	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
	Sem Resposta	0
Resposta à manipulação	Resposta mínima, tenta esquivar-se	1
	Vira 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

Tabela 2. Valores médios e desvio padrão dos parâmetros cardiovascular e respiratório de cadelas tratadas por via peridural com morfina (GM, n=8), tramadol (GT, n=8) ou solução salina (GS, n=8) durante os períodos pré e trans-cirúrgico de ovariosalpingohisterectomia.

Parâmetros	Grupos	basal	15'após MPA	Incisão pele	Ov.dir.	Ov.esq.	cérvix	Musc.	Sutura pele
FC (bat min ⁻¹)	GM	125±31	114±25	104±92	95±12*	92±14*	99±14	111±25	112±19
	GT	144±21	117±17*	105±17*	101±11*	102±11*	98±14*	103±17*	113±13*
	GS	118±25	105±13	107±15	101±16	104±16	103±14	107±16	113±16
<i>f</i> (mov min ⁻¹)	GM	37±5	25±7*	16±6*	16±9*	19±8*	18±7*	19±5*	17±6*
	GT	39±4	34±5	17±7*	20±10*	22±13*	17±6*	15±6*	17±11*
	GS	33±7	28±4	19±7*	19±9*	15±4*	14±3*	18±5*	16±7*
PAS (mmHg)	GM	130±37	108±12	85±15*	102±23	104±28	91±28*	80±21*	83±14*
	GT	119±15	107±10	90±21	126±34	122±36	105±30	97±22#	99±20
	GS	125±26	107±27	97±22	115±21	104±28	99±21	95±15	94±17*

*p<0,05, redução significativa em relação ao valor basal; #p<0,05, aumento significativo em GT em relação ao GM; FC, frequência cardíaca; *f*, frequência respiratória; PAS, pressão arterial sistólica.

Tabela 3. Valores médios e desvio padrão das variáveis hemogasométricas de cadelas tratadas por via peridural com morfina (GM, n=8), tramadol (GT, n=8) ou solução salina (GS, n=8) durante os períodos pré e trans-cirúrgico de ovariosalpingohisterectomia.

Parâmetro	Grupos	M0	M1	M2
PaCO ₂ (mmHg)	GM	34±5	36±5	39±6
	GT	36±6	38±6	43±11*
	GS	31±5#	26±3	32±4*
PaO ₂ (mmHg)	GM	258±111	265±96	313±139
	GT	320±57	307±100	273±103
	GS	295±68	292±49	258±111
pH (unidades)	GM	7,35±0,05	7,32±0,04	7,30±0,05*
	GT	7,35±0,01	7,30±0,04*	7,27±0,06*
	GS	7,35±0,02	7,34±0,03	7,34±0,05

*p<0,05, redução significativa em relação ao M0; #p<0,05, redução significativa no GS em relação ao GM e ao GT, * p<0,05, redução significativa no GS em relação ao GT; PaCO₂, pressão parcial de gás carbônico; PaO₂, pressão parcial de oxigênio; M0, 5 minutos após a indução anestésica; M1, após a retirada dos ovários; M2, ao término do procedimento cirúrgico.

Tabela 4. Valores médios e desvio padrão dos escores de dor de cadelas tratadas por via peridural com morfina (GM, n=8), tramadol (GT, n=8) ou solução salina (GS, n=8) no procedimento pós-cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.

Grupos	1h	3h	6h	12h	24h
GM	2,6±1,3	0,8±1	1,5±1,4	0,9±1,4	0,5±1,1*
GT	1,5±1,9	1,4±2,1	0,8±0,9▪	0,4±0,7	0,5±1,4
GS	2,6±2,5	2,6±2,3	3,5±2,9	1,3±1,3#	1,1±1,9#

*p<0,05, redução significativa em relação à 1ª hora pós-cirúrgica; #p<0,05, redução significativa em relação à 6ª hora pós-cirúrgica, ▪ p<0,05, redução significativa no GT em relação ao GS;

Tabela 5. Valores médios e desvio padrão dos dados demográficos de cadelas tratadas por via peridural com morfina (GM, n=8), tramadol (GT, n=8) ou solução salina (GS, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.

	GM	GT	GS	Média
Peso (Kg)	9,7± 7,1	16,0± 8,2	15,6 ± 8,4	14 ± 3
Tempo cirúrgico (min)	39 ± 9	55± 12*	41± 6	48 ± 12
Tempo de extubação (min)	4,5 ± 1,4	5,75 ± 3,4	7,37 ± 3,8	5,6 ± 2,7
Tempo de recuperação pós-cirúrgico (min)	23 ± 9,7	25 ± 13	15 ± 5	21 ± 9,2

*p<0,05, aumento significativo no GT em relação ao GM e GS

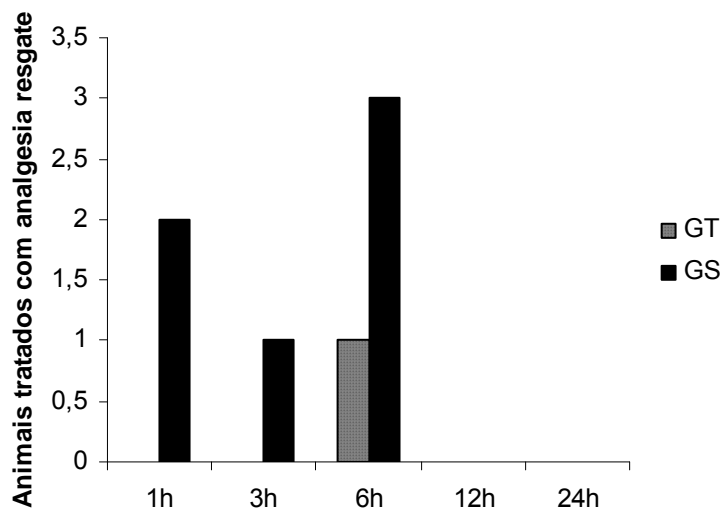


Figura 1. Número de animais tratados com analgesia resgate (morfina, 0,5 mg kg⁻¹ i.m.) às 1, 3, 6, 12 e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico. GT (n=8): tratamento por via peridural com tramadol, GS(n=8) tratamento por via peridural com solução salina.

Quadro 1 -Valores normais durante anestesia de parâmetros clínicos e laboratoriais no cão.

Funções vitais
Temperatura: 36,0 a 39,3 °C Frequência cardíaca: 60 a 150 bpm Frequência respiratória: 10 a 30 movimentos respiratórios por minuto (mrm) Pressão arterial sistólica: 100 a 140 mmHg Pressão arterial diastólica: 60 a 100 mmHg Pressão arterial média: 80 a 120 mmHg
Hemogasometria Arterial
pH: 7,4 (7,35 a 7,45) PaO ₂ : ≥ 350 mmHg (Fi O ₂ = 100%) Saturação O ₂ : ≥95% PaCO ₂ : 35 a 45 mmHg HCO ₃ : 20 a 24 mEq/l Deficit de base: 0 a -4

Fonte: Haskins 2007.

ANEXOS

Anexo 1

Valores individuais da frequência cardíaca (FC), temperatura (T°C), pressão arterial sistólica (PAS) e frequência respiratória (f) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com morfina para ovariosalpingohisterectomia (OSH).

FC								
Animal	Antes MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	100	100	84	104	108	104	160	124
2	108	104	84	80	76	89	92	100
3	92	80	100	100	80	96	100	110
4	124	140	130	78	79	109	106	135
5	112	120	88	91	86	81	93	85
6	176	160	144	105	106	121	118	134
7	168	104	95	96	94	84	87	88
8	120	104	107	110	110	110	132	122

T(°C)								
Animal	Antes MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	38,5	38,5	36,5	36,4	36	36	34,9	34,5
2	38,2	37,6	35,8	35,8	35,8	35,6	35,5	35,5
3	38,4	38,2	37,8	37,8	37,8	37,2	37,7	37,4
4	38,8	38,5	36,3	35,6	35,6	35	34,3	34,3
5	28,4	37,5	35,3	35,1	35,1	35,1	35	34,2
6	39,4	39,1	34,8	35,2	35,2	36,6	36,6	35,7
7	38,8	38	38	36,6	36,4	36,2	36,2	36,1
8	39	38,6	37,1	36	35,5	35,5	35,5	35,5

PAS								
Animal	Antes MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	120	120	80	100	100	92	60	80
2	130	130	110	100	70	100	70	94
3	94	88	80	130	112	100	100	80
4	152	130	80	85	94	84	84	84
5	90	60	70	70	90	66	80	79
6	130	115	80	110	120	65	70	70
7	120	108	60	95	88	74	60	65
8	210	115	120	135	162	152	122	112

f								
Animal	Antes MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	40	20	16	20	28	16	24	20
2	36	36	20	8	20	16	16	20
3	48	28	16	20	20	16	16	12
4	36	24	24	8	8	24	28	20
5	32	20	16	16	16	16	12	16
6	36	20	24	24	24	20	20	28
7	32	20	8	30	35	32	20	16
8	40	38	8	9	8	8	16	8

Anexo 2

Valores individuais da frequência cardíaca (FC), temperatura (T°C), pressão arterial sistólica (PAS) e frequência respiratória (*f*) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com tramadol para ovariosalpingohisterectomia (OSH).

FC								
Animal	Antes							
	MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	156	120	100	92	100	84	92	104
2	112	90	100	112	104	88	80	92
3	132	85	98	96	93	88	90	111
4	166	130	119	107	121	120	117	120
5	125	130	90	111	102	94	94	105
6	136	130	82	85	89	88	112	122
7	168	115	130	91	94	117	126	129
8	160	140	124	114	118	110	120	127

T(°C)								
Animal	Antes							
	MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	38,6	39,1	37,4	37,4	36,8	36,3	35,8	35,5
2	39,4	39,4	38,2	38,2	38,4	38,1	37,3	36,8
3	39	38	36	37,6	37,4	37,2	37	36,9
4	38,7	38,7	37	36,8	36,7	36,3	36,2	35,9
5	39,1	39	38,5	36,7	36,9	36,7	36,6	36,6
6	40,2	39,5	38,1	37,1	38	37,9	37,1	36,6
7	38,5	38,9	38	38	38	38	37	37,5
8	38,8	38,5	37,5	37,5	37,5	37	36,7	36,5

PAS								
Animal	Antes							
	MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	110	100	78	100	110	112	100	94
2	120	120	76	110	118	60	82	60
3	110	96	76	112	112	80	70	103
4	100	94	100	200	200	160	140	140
5	140	110	80	90	66	83	79	75
6	140	120	115	148	124	78	88	90
7	120	110	115	128	128	127	109	110
8	115	110	80	120	122	120	108	104

<i>f</i>								
Animal	Antes							
	MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	36	32	8	16	16	16	12	12
2	32	36	24	36	40	20	24	20
3	36	30	16	12	20	20	16	20
4	48	40	20	28	44	24	20	40
5	46	42	12	8	8	4	8	4
6	38	38	12	8	12	12	8	8
7	42	28	20	28	20	20	16	16
8	36	30	29	29	20	20	20	20

Anexo 3

Valores individuais da frequência cardíaca (FC), temperatura (T°C), pressão arterial sistólica (PAS) e frequência respiratória (f) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com salina para ovariossalpingohisterectomia (OSH).

FC								
Animal	Antes MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	84	88	130	119	132	124	133	128
2	100	112	103	102	118	110	122	126
3	160	122	107	96	90	88	97	107
4	160	100	110	87	116	119	121	123
5	120	100	77	92	98	100	102	108
6	96	100	118	120	97	110	104	127
7	125	128	105	85	87	87	100	105
8	104	96	112	111	96	92	84	82

T(°C)								
Animal	Antes MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	38,4	38,5	37,8	37,8	37,5	37,5	37	36
2	39,2	39,1	38,2	38	38	37,7	37,4	37
3	38,5	37,1	36,8	36,8	36,4	35,9	35,9	35,8
4	39,1	38,2	37,8	35,8	35,5	35,5	35,5	35,1
5	38,3	38	37,9	37,9	37,8	37,8	37,4	36,6
6	38,6	39	37,6	37,1	37,1	37	36,1	36
7	39,6	39,5	38,8	38,6	38,6	38,5	38,4	38,2
8	39	38,2	37,2	37,2	37,2	36,8	36,5	36,2

PAS								
Animal	Antes MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	130	82	79	106	74	74	106	80
2	150	110	104	124	120	130	106	122
3	100	100	70	70	70	90	82	80
4	160	80	120	120	70	70	74	70
5	120	120	130	130	120	100	110	104
6	132	132	110	120	140	110	110	108
7	130	156	72	110	110	100	80	100
8	80	80	96	142	130	120	98	94

f								
Animal	Antes MPA	15' MPA	pele	Ov. dir	Ov.esq	cerv	musc	pele
1	32	36	24	16	12	12	24	12
2	42	32	24	20	20	20	24	20
3	28	28	16	18	16	16	16	20
4	36	32	34	26	12	12	16	12
5	46	24	12	16	12	12	12	12
6	28	28	16	20	20	12	12	12
7	28	24	12	8	8	12	16	12
8	28	24	20	28	20	20	24	32

Anexo 4

Valores individuais do pH, pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂), pressão parcial de oxigênio (PaO₂), bicarbonato de sódio (HCO₃) e excesso ou déficit de base (BE) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com morfina para OSH.

pH

	M0	M1	M2
Animal			
1	7,45	7,36	7,28
2	7,36	7,32	7,27
3	7,31	7,26	7,28
4	7,41	7,40	7,27
5	7,38	7,32	7,25
6	7,33	7,31	7,30
7	7,31	7,28	7,25
8	7,31	7,31	7,31

Pressão parcial de gás carbônico

	M0	M1	M2
Animal			
1	30,7	37,1	38,2
2	35,9	38,3	35,6
3	43,7	42	37,4
4	29,5	30,2	34,7
5	29,9	29,9	35,3
6	30,9	40,6	29
7	37,6	35,4	38,2
8	37,4	35,8	36,5

Pressão parcial de oxigênio

	M0	M1	M2
Animal			
1	441,4	199,5	375,3
2	319,5	177,5	329,2
3	183,7	155,6	435,5
4	119,7	302,6	408,6
5	165,1	38,3	118,5
6	265,5	427,4	113,3
7	314,6	328,3	412,3
8	310,2	316,5	408,2

Bicarbonato de sódio

	M0	M1	M2
1	21	20,6	22,8
2	20,2	19,5	19,5
3	21,6	18,7	20
4	18,6	16,3	18,7
5	17,7	199,5	20
6	16,2	20,2	18
7	18,8	16,2	18,8
8	19,4	19,4	19,1

Excesso ou déficit de base

	M0	M1	M2
Animal			
1	-2,3	-4,3	-3,7
2	-4,6	-6	-6,1
3	-4,4	-7,9	-6,3
4	-5	-7,2	-6,2
5	-6,2	19,5	-5,6
6	-8,7	-5,5	-5,9
7	-6,7	-9,7	-7,8
8	-6,1	-6,5	-6,7

Anexo 5

Valores individuais do pH, pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂), pressão parcial de oxigênio (PaO₂), bicarbonato de sódio (HCO₃) e excesso ou déficit de base (BE) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com tramadol para OSH.

pH

	M0	M1	M2
Animal			
1	7,38	7,29	7,20
2	7,30	7,30	7,20
3	7,45	7,30	7,30
4	7,30	7,30	7,28
5	7,30	7,36	7,30
6	7,42	7,30	7,30
7	7,30	7,38	7,30
8	7,36	7,20	7,30

Pressão parcial de gás carbônico

	M0	M1	M2
Animal			
1	40,4	46,2	50,2
2	45,6	40,4	52,9
3	38,5	26,8	39
4	33,6	36,9	40,8
5	30,5	40,2	50,4
6	37,3	39,3	45
7	28,8	36,5	34,5
8	40,2	43,9	36,3

Pressão parcial de oxigênio

	M0	M1	M2
Animal			
1	362,2	362,3	362,4
2	305,7	350,2	375,9
3	425,6	268,7	120,4
4	210,7	426	202,2
5	315,9	211	354,9
6	321,4	360,4	335,6
7	370,6	310,5	257,1
8	250,7	173,1	182,1

Bicarbonato de sódio

	M0	M1	M2
1	19,8	19,5	22,6
2	24,8	22,5	22,3
3	21,4	15,1	19,3
4	18,6	18	18,7
5	17,4	16,1	21,8
6	19,2	19,2	22,3
7	17	17,5	15,5
8	20,3	19,8	18,6

Excesso ou déficit de base

	M0	M1	M2
Animal			
1	-5,7	-4,3	-5
2	-1,1	-3,7	-5,1
3	-3,7	-9	-6,4
4	-5,7	-7,6	-7,6
5	-6,4	-11	-8,5
6	-4,5	-6,8	-6,1
7	-6,7	-8,2	-10,4
8	-4,2	-6,8	-6,6

Anexo 6

Valores individuais do pH, pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂), pressão parcial de oxigênio (PaO₂), bicarbonato de sódio (HCO₃) e excesso ou déficit de base (BE) no pré e trans-cirúrgico de cadelas tratadas por via epidural com salina para OSH.

pH			
Animal	M0	M1	M2
1	7,30	7,30	7,40
2	7,30	7,30	7,30
3	7,45	7,34	7,40
4	7,35	7,35	7,35
5	7,35	7,35	7,30
6	7,40	7,40	7,40
7	7,30	7,30	7,30
8	7,37	7,40	7,30

<i>Pressão parcial de gás carbônico</i>			
Animal	M0	M1	M2
1	27,4	21,9	24,3
2	28,2	28,7	34,9
3	33,5	29,3	38,1
4	35,2	30,4	35,2
5	36,2	27,2	36,2
6	22,4	28,5	31,5
7	33,7	25,1	33,9
8	35,9	24,5	28,9

<i>Pressão parcial de oxigênio</i>			
Animal	M0	M1	M2
1	231,6	242,9	212,8
2	377,6	338,6	216,7
3	200,5	258,9	365,8
4	340,7	329,2	330,7
5	308,2	345,1	315,9
6	364,8	345,2	188,5
7	230,6	227,2	217,6
8	310,4	252,7	216,9

Bicarbonato de sódio

Animal	M0	M1	M2
1	15,8	12,4	15,9
2	16	15,6	17,2
3	-8	15,9	18,9
4	19,4	19,4	19,4
5	19,5	19,5	19,5
6	13,2	15,1	14,7
7	17,2	14	16,5
8	21,9	15,4	17

Excesso ou déficit de base

Animal	M0	M1	M2
1	-8,3	-11,3	-7
2	-8,3	-9	-8,2
3	-9,9	-9,9	-6,7
4	-6,2	-6,2	-6,2
5	-6,8	-6,8	-6,8
6	-10,6	-9,5	-10,9
7	-8	-9,3	-9
8	-3,5	-7,7	-6,5