

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**USO DA MORFINA, XILAZINA E MELOXICAM PARA O
CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

**Daniele Amaro Pereira
Médica Veterinária**

Jaboticabal – SP - Brasil

2007

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**USO DA MORFINA, XILAZINA E MELOXICAM PARA O
CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

**Pós-Graduanda: Daniele Amaro Pereira
Orientador: Prof. Dr. José Antônio Marques**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária (Cirurgia Veterinária).

**Jaboticabal- SP- Brasil
Janeiro - 2007**

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

DANIELE AMARO PEREIRA, nascida em Fernandópolis, São Paulo, Brasil, aos 10 de abril de 1978. Filha de Valdir Pereira e Gileuza Amaro Pereira, com documento de identidade número 28948287-2 e registro no CRMV-SP número 14999. Em 1997, ingressou como aluna de graduação na Universidade de Marília – UNIMAR- Câmpus de Marília – SP, no curso de Medicina Veterinária. Em 2001, concluiu o curso de Medicina Veterinária. Em 2004, ingressou como aluna no Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Câmpus de Jaboticabal.

“O sono é a mais fácil salvação da dor, e consegue executar todos os ofícios da morte, exceto matar”.

John Donne

Aos meus pais e minhas irmãs, por todo o
tempo e a paciência concedidas,

DEDICO

AGRADECIMENTOS

AGRADEÇO

Primeiramente à Deus por ter me concedido saúde e força para a realização deste trabalho;

Ao meu orientador Prof. Dr. José Antônio Marques, pela amizade, paciência e orientação durante todo este tempo;

À Priscila Viau pelo apoio e dosagens de cortisol plasmático;

Ao Professor Cláudio Alvarenga de Oliveira pelo laboratório e pelas dosagens de cortisol;

À Renata Lemos Nagib Jorge, do Laboratório de Pesquisa do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária;

Ao CNPq, pelo auxílio financeiro;

Aos professores Newton Nunes, Carlos Augusto Araújo Valadão e Angélica Trazzi Bento de Moraes pelas correções e sugestões acrescentadas ao trabalho;

Ao Prof. Dr. José Luis Laus, coordenador da pós-graduação na área de Cirurgia Veterinária, pela concessão de recursos para a aquisição de kits de radioimunoensaio;

Ao CPPAR e Centro de Controle de Zoonoses pela cessão dos animais;

Aos meus amigos e amigas de Jaboticabal: Nicole Zanneti, Carolina Gonçalves Dias Lima, Elisângela Barbosa da Silva, Camila de Castro Neves, Thiago Sá Rocha, Renato Barbosa Silva, Paula Ferreira da Costa, Carolina Bonduki Salles Lisboa, Camila Paes Burger, Priscila Costa dos Santos, Emílio de Almeida Belmonte, André Escobar, Thiago Demarchi Munhoz, Michele Garcia Medeiros, Tathiana Ferguson Motheo e Fabiana Azevedo Voorwald.

Aos funcionários Aléssio Manoel de Simoni e Eunice Caires dos Santos Rocha pela ajuda.

Aos cães, que me ajudaram a realizar este trabalho.

SUMÁRIO

	Página
ABREVIATURAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	04
2.1 Mecanismos da dor.....	04
2.2 Opióides.....	07
2.3 Agonistas alfa-2-adrenérgicos.....	10
2.4 Anestesia peridural.....	12
2.5 Estresse.....	15
2.6 Inflamação e Cicatrização.....	17
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1. Animais.....	21
3.2 Delineamento Experimental.....	21
3.2.1 Preparo dos animais e colocação cateter epidural.....	21
3.2.2 Administração dos fármacos.....	22
3.2.3 Avaliação dos parâmetros fisiológicos.....	22
3.2.4 Avaliação dos parâmetros comportamentais.....	24
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
5. RESULTADOS.....	29
5.1 Avaliação comportamental.....	29
5.2 Avaliação clínica.....	29
5.3 Frequência cardíaca.....	32
5.4 Frequência respiratória.....	34
5.5 Temperatura retal.....	37
5.6 Níveis de cortisol plasmático.....	40

6. DISCUSSÃO.....	44
7. CONCLUSÕES.....	51
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GM	Grupo Morfina
GX	Grupo Xilazina
GME	Grupo Meloxicam
GC	Grupo Controle
L₇	Sétima Lombar
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
S₁	Primeira Sacral
M₁	Momento Um
M₂	Momento Dois
M₃	Momento Três
M₄	Momento Quatro
M₅	Momento Cinco
TR	Temperatura Retal
κ	Kappa
σ	Sigma
μ	Mi
μg/dL	Microgramas/decilitro

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
01. Representação das membranas e ligamentos do canal espinhal.....	14
02. Cateter epidural.....	15
03. Cateter epidural posicionado entre L ₇ e S ₁ após o procedimento cirúrgico.....	25
04. Ferida cirúrgica de cadela do GME após seis dias de pós-operatório.....	26
05. Ferida cirúrgica de cadela do GC após dez dias de pós-operatório.....	26
06. Imagem radiográfica do cateter epidural no espaço lombossacro.....	27
07. Variação média da frequência cardíaca (batimentos/minuto) em cães após tratamento epidural com morfina (GM), xilazina (GX), solução salina 0,9% (GC) e meloxicam (GME).....	33
08. Variação média da frequência respiratória (movimentos/minuto) em cães após tratamento epidural com morfina (GM), xilazina (GX), solução salina 0,9% (GC) e meloxicam (GME).....	36
09. Variação média da temperatura retal (°C) em cães após tratamento epidural com morfina (GM), xilazina (GX), solução salina 0,9% (GC) e meloxicam (GME).....	39
10. Variação média dos níveis de cortisol plasmático (µg/dl) em cães após tratamento epidural com morfina (GM), xilazina (GX), solução salina 0,9% (GC) e meloxicam (GME).....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
01. Escalas de escores.....	05
02. Escala de escores para determinação do comportamento dos animais relativo ao estado alerta, postura animal, alimentação, funções fisiológicas, temperatura corpórea, salivação, aparência e resposta à manipulação.....	24
03. Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (batimentos/minuto), em cães pré-tratados com injeção epidural de morfina (n=05 na dose de 0,1 mg/kg), xilazina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg), meloxicam (n=05 na dose de 0,2 mg/kg SC) e solução salina 0,9% por via epidural (dose 0,3 ml/kg).....	32
04. Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (movimentos/minuto), em cães pré-tratados com injeção epidural de morfina (n=05 na dose de 0,1 mg/kg), xilazina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg), meloxicam (n=05 na dose de 0,2 mg/kg SC) e solução salina 0,9% por via epidural (dose 0,3 ml/kg).....	34
05. Variação dos valores médios da frequência respiratória (movimentos/minuto) entre os grupos (GM, GX, GME e GC) dentro dos tempos.....	35
06. Valores médios e desvios padrão da temperatura retal (°C), em cães pré-tratados com injeção epidural de morfina (n=05 na dose de 0,1 mg/kg), xilazina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg), meloxicam (n=05 na dose de 0,2 mg/kg SC) e solução salina 0,9% por via epidural (dose 0,3 ml/kg).....	37
07. Variação dos valores da temperatura retal (°C) durante os tempos analisados.....	38
08. Variação dos valores (variável temperatura) dos grupos de acordo com cada tempo.....	38
09. Valores médios e desvios padrão dos níveis de cortisol plasmático (µg/dl), em cães pré-tratados com injeção epidural de morfina (n=05 na dose de 0,1 mg/kg), xilazina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg), meloxicam (n=05 na dose de 0,2 mg/kg SC) e solução salina 0,9% (na dose 0,3 ml/kg).....	41
10. Variação dos valores do cortisol para tempos.....	42
11. Variação dos valores médios do cortisol (µg/dl) dentro dos tempos para cada grupo.....	42

**USO DA MORFINA, XILAZINA E MELOXICAM
PARA O CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

RESUMO – Foram avaliados os efeitos comportamentais, fisiológicos, analgésicos e cardiorrespiratórios no pós-operatório de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. Os animais foram divididos aleatória e equitativamente em quatro grupos com cinco animais cada: grupo morfina (GM) administrada na dose de 0,1 mg/kg por via epidural; grupo xilazina (GX) administrada na dose de 0,2 mg/kg por via epidural; grupo meloxicam (GME) administrado na dose de 0,2 mg/kg por via subcutânea e grupo controle (GC) – administrada solução de cloreto de sódio a 0,9% via epidural, sendo o volume final ajustado para todos os grupos na dose de 0,3ml/kg. Objetivou-se avaliar o bem-estar animal no pós-operatório, o tempo e duração da analgesia das substâncias empregadas e a quantificação dos níveis de cortisol plasmático, comparando-se as quatro técnicas de tratamento. Antes da administração dos fármacos mensuraram-se os parâmetros clínicos e o cortisol plasmático. As mensurações ocorreram de 20 em 20 minutos até as duas horas após a epidural. A partir deste momento houve mensurações as seis, doze, e vinte e quatro horas. Houve uma redução significativa da frequência cardíaca em 60% dos animais do grupo xilazina após duas horas da administração epidural da substância. Em todos os grupos houve uma diminuição da temperatura retal após M2. Os níveis de cortisol apresentaram valores inferiores no GM quando comparado ao GX após o tratamento epidural. No grupo morfina e xilazina, respectivamente, 20% dos animais apresentaram vômito e alterações comportamentais como recusa da alimentação, alterações na postura e alterações relacionadas ao meio. A perda dos reflexos dos membros pélvicos foi observada em 60% dos animais do grupo xilazina, uma hora após a epidural. A morfina por via epidural provocou prurido em 70% dos animais. Os animais do GC apresentaram sonolência, cabeça baixa, dorso arqueado, resposta à palpação abdominal, vocalização e recusa na alimentação. Concluiu-se que, em cães, a morfina por via epidural na dose empregada, apresentou melhor grau de analgesia quando comparada aos demais protocolos.

Palavras-chave: analgesia, opióides, alfa-2-agonistas, cães, epidural, meloxicam.

**THE UTILIZATION OF THE MORPHINE, XYLAZINE AND THE MELOXICAM
AS PAIN CONTROLLERS IN POSTOPERATIVE BITCHES SUBMITTED TO
OVARIOSALPINGOHYSTERECTOMY**

ABSTRACT – The behavioral, physiological, analgesic and cardiopulmonary effects at the postoperative bitches submitted to ovariosalpingohysterectomy. The animals were divided both random and equitably in 4 groups (5 animals in each group: the morphine group, named GM, administered on the dose of 0.1 mg/kg via epidural; group xylazine, name GX administered on the dose of 0.2 mg/kg also via epidural; group meloxicam, named GME, administered on the dose of 0.2 mg/kg via subcutaneous and group GC, administered chlorine sodium at 0.9% via epidural. The final volume was adjusted for all the groups on the basis 0.3 ml/kg. The main focus was to evaluate the post operative animal welfare conditions, the time involved and the duration of the analgesia into the drugs that were employed, as well as the quantification of the plasmatic cortisol levels, in order to have compared the four treatments techniques. Before the supplying of the drugs, both clinic parameters and the plasmatic cortisol were evaluated. The measurements occurred at intervals of 20 minutes until 2 hours later after the epidural. As of this moment, there were measurements at 6, 12 and 24 hours. There was a significant reduction in the cardiac frequency in 60% of the surveyed in the xylazine group after two hours of epidural administration of the drug. All the groups presented a decrease in the rectal temperature after M2. The levels of cortisol presented inferior values at GM if compared to the GX after the epidural treatment. At both Morphine and xylazine groups, respectively, 20 of the animals vomited, with behavioral alterations such as feeding refusal, posture alterations and posture regarding the environment, as well. A loss of reflex in the pelvic members was observed in 60% of the animals at the xylazine group, one hour after the epidural. The morphine supplied via epidural came up with an itching at 70% of the animals. The GC ones became sleepy, low headed, bowed dorsum, reply to abdominal touch, vocalization and feed refusal. In other words, it was concluded that, in dogs, the morphine supplied via epidural at the worked out dose presented a better degree of analgesia when compared to the other protocols.

Key – words: analgesia, opioids, alpha-2-agonists, dogs, epidural, meloxicam.

1. INTRODUÇÃO

As associações de fármacos têm sido recomendadas para vários procedimentos cirúrgicos, incluindo-se nestes, as cirurgias eletivas como a ovariosalpingohisterectomia em cadelas, que é empregada como forma de controle populacional de cães errantes.

A via epidural em pequenos animais têm sido largamente empregada para anestesia regional. Avanços no entendimento do mecanismo do processo fisiológico da dor e nocicepção têm colaborado para o uso clínico rotineiro da técnica epidural, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e bem-estar do animal durante o pós-operatório (SOARES et al., 2004).

Dentre as técnicas anestésicas regionais citadas por BRAZ et al. (1992), a anestesia epidural apresenta vantagens como segurança, eficiência e baixo custo. A técnica é obtida pela injeção de solução anestésica no espaço epidural lombossacro, produzindo a interrupção temporária dos impulsos nervosos.

FIERHELLER et al. (2004) citaram a utilização da técnica epidural na analgesia intra e pós-operatória dos animais domésticos, sendo que as substâncias mais utilizadas para esta técnica são os anestésicos locais, opióides e alfa-2-agonistas. Este tipo de anestesia apresenta maior duração, e oferece a oportunidade de realização de bloqueios diferenciados, dependendo da dose e da concentração do anestésico local utilizado; a posição em que o paciente se encontra, os cuidados com a assepsia e a exploração do espaço interespinhoso são importantes na realização da técnica.

MORERA (1997) descreveu que, freqüentemente, a dor pós-operatória é controlada com a administração de analgésicos, mas atualmente, a maior parte dos pacientes com dor crônica severa pode ser tratada por via oral; cita também que 10% no caso de humanos necessitam da administração de analgésicos pela via epidural. Nos casos de dor aguda, a melhor forma de tratamento é o bloqueio epidural, feito de forma contínua ou em bolos com anestésicos locais associados ou não, aos opióides.

Durante a recuperação pós-operatória, há uma preocupação dos profissionais com o bem-estar animal, sendo que este período pode trazer conseqüências maléficas para o animal como: estresse, imunossupressão, retardo na cicatrização de feridas, com complicações no período pós-operatório (FANTONI et al., 2002). Os profissionais têm o dever moral de controlar ou minimizar todo e qualquer sofrimento nos animais.

BUDD (2006) descreveu que todas as formas de trauma, incluindo as cirurgias resultam na supressão do sistema imune; com isso os agentes analgésicos, pelo menos em

parte, aliviam esse tipo de estresse, evitando a imunossupressão. Relata também que há uma melhora principalmente nas atividades das células *natural killer* quando se emprega a anestesia epidural ou espinhal quando comparado com a anestesia geral. O controle da dor apresenta benefícios como: diminuição do aparecimento de infecções secundárias, evitando-se a diminuição do mecanismo de defesa do paciente, melhora no processo de cicatrização, a diminuição da ingestão de água e comida não é acentuada, o que permite um maior conforto ao animal, diminuição da auto-mutilação e do tempo de internação.

Assim, quando há probabilidade de dor pós-operatória devem ser usados analgésicos, de acordo com o tipo de comportamento do animal. Em geral, os benefícios do tratamento da dor superam os riscos associados com a administração da substância analgésica.

Portanto, médicos e veterinários devem conscientizar-se de que a dor é um fator biológico ativo que pode causar conseqüências maléficas ao animal. Com isso deve-se evitar o sofrimento do paciente, e verificar que o comportamento, na maioria das vezes, é útil no diagnóstico e tratamento efetivo da dor.

São definidas as seguintes recomendações para avaliação e tratamento da dor na prática clínica (TRANQUILLI et al., 2005):

- a) Avaliação dos pacientes quanto à presença e intensidade da dor;
- b) Registro dos resultados para acompanhamento;
- c) Apontar protocolos para tipos de casos diferentes na rotina diária;
- d) Garantir que a dor não influenciará na reabilitação do paciente;
- e) Instruir os proprietários;
- f) Planejar necessidades do paciente para a correta antecipação dos efeitos colaterais;

SILVA (1997) relatou que uma grande quantidade de substâncias tranqüilizantes ou anestésicas é empregada de forma isolada, ou associada, para minimizar os efeitos colaterais e ao mesmo tempo aumentar sua eficácia. CANTO et al. (2002), descrevem a disponibilidade de diferentes fármacos e associações, que permitem a escolha de um procedimento anestésico específico para cada paciente, dependendo do grau de risco anestésico e do temperamento do animal.

Os agonistas alfa-2-adrenérgicos podem ser uma alternativa ao uso de opióides pela via epidural, pois apresentam propriedades analgésicas e vantagens como: ausência de

depressão respiratória, prurido, vômito e dependência, geralmente estes efeitos colaterais são verificados quando do uso dos opióides (BRONDANI et al., 2004).

A xilazina é recomendada para uso parenteral, porque exerce sua ação sobre os receptores α -2-adrenérgicos localizados na substância gelatinosa da medula espinhal; este fármaco tem sido administrado por via epidural em cães, eqüinos e bovinos, isoladamente, ou associado a outros analgésicos, para promover o bem-estar e alívio da dor, com rápida recuperação do animal no pós-operatório.

Este agente alfa-2-agonista produz um bom efeito sedativo e analgésico quando usado em associação com outros fármacos anestésicos; é capaz de produzir relaxamento muscular por ação espinhal e exerce atividades analgésica, sedativa e hipnótica em diferentes espécies animais (MASSONE, 1999).

De acordo com TRONCY et al. (1996), a ação analgésica produzida pela injeção epidural de morfina tem longa duração, apresenta poucos efeitos colaterais e há a preservação das funções motoras e sensoriais. A morfina tem sido usada por via epidural para alívio da dor em seres humanos e várias espécies animais (HENDRIX et al., 1996).

NAKATA et al. (2002) descreveram a excelente analgesia pós-operatória da morfina epidural contínua em cirurgias torácicas e abdominais; efeitos colaterais como prurido, náusea e vômito, no pós-operatório, aparecem com maior frequência, durante o período de analgesia deste fármaco.

Assim, objetivou-se com este estudo a avaliação do bem estar animal promovendo a redução da dor e do estresse no pós-operatório, observando-se o tempo e a duração da analgesia dos fármacos em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, verificando-se os efeitos comportamentais e as variações dos parâmetros fisiológicos dos animais empregando-se e comparando-se quatro técnicas de controle da dor no pós-operatório através da administração de fármacos pela via epidural.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Mecanismos da dor

A dor é considerada uma experiência vivenciada individualmente. A sensação dolorosa é considerada um alerta do organismo em resposta à uma lesão tecidual. Nos últimos anos, o cuidado e o conhecimento fisiológico do processo doloroso nos animais têm se tornado um componente essencial para o clínico veterinário de várias espécies animais (TEIXEIRA, 2001).

A avaliação da dor é subjetiva, pois existem diferentes respostas à dor nos animais, que são influenciadas pela idade, saúde e sexo do paciente; alguns animais tornam-se agitados, ou, prostrados e, às vezes, vocalizam. Outros sinais de dor devem incluir perda do apetite, alterações das funções fisiológicas, resposta à manipulação da ferida (palpação abdominal), postura do animal e expressão facial, análise dos parâmetros fisiológicos como: temperatura, frequências cardíaca e respiratória podem ser indicativos da resposta do organismo a dor (McKELVEY et al. 1998).

Os animais não podem relatar a intensidade da dor, mas a manifestam por sinais fisiológicos e comportamentais sugestivos. Devido às estruturas anatômicas e mecanismos neurofisiológicos envolvidos na percepção da dor, marcadamente semelhantes nos homens e animais, é possível assumir que se um estímulo é doloroso para uma pessoa, também o será para um animal.

WEARY et al. (1998) descreveram as variações comportamentais interespecies: alterações posturais (e.g. encurvamento do dorso), ansiedade, vocalização e reflexo de proteção do local afetado são freqüentemente observados nos animais. Alguns estudos utilizam, para mensurar a dor, escalas graduadas, que são dadas escores numéricos por um único observador. Assim, FIRTH & HALDANE (1999) descreveram as seguintes escalas: descritiva, analógica numérica e variável, conforme quadro abaixo:

Tabela 01 - Escalas de escores:

<p>Escala descritiva simples</p> <p>0 = nenhuma dor</p> <p>1 = dor leve</p> <p>2 = dor moderada</p> <p>3 = dor grave</p> <p>Escala analógica</p> <p>Nenhuma dor ----- a pior dor possível</p> <p>Escala numérica</p> <p>Nenhuma dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 a pior dor possível</p>

(FIRTH e HALDANE, 1999).

A escala de contagem variável, utilizada neste estudo permite observar os dados fisiológicos (pupilas, FC, FR), estado mental, atividade, resposta à palpação, postura e vocalização (avaliados por contagem numérica). Com isso, a identificação da dor por meio das alterações comportamentais e fisiológicas é de suma importância na elaboração de protocolos analgésicos e criação de leis para o bem-estar animal (TEIXEIRA, 2005).

O primeiro passo na seqüência de eventos que iniciam o processo sensitivo doloroso é a transformação dos estímulos ambientais em potenciais de ação (que caminham das fibras nervosas do sistema nervoso periférico e são transferidos para o sistema nervoso central). De acordo com SHORT (1998) ocorreu a percepção de sinais através da ativação de nociceptores que fornecem informações sobre o dano tecidual. A percepção envolve os mecanismos de transdução, transmissão, modulação e percepção.

Os receptores são formados por terminações nervosas livres encontradas nas fibras mielínicas A-delta e amielínicas C. O estímulo aplicado altera a membrana do receptor, originando potenciais de ação; são as fibras amielínicas C e A-delta que conduzem a informação dos nociceptores para o SNC.

BIEBUYCK et al. (1988) citaram a existência de subtipos de receptores denominados mecanorreceptores, nociceptores polimodais e vários tipos de termorreceptores. Muitos dos impulsos nociceptivos, cerca de 95% das fibras do tecido cutâneo, são compostos de fibras C polimodais. As fibras A - delta, primariamente transmitem a dor aguda inicial, enquanto as fibras C transmitem a chamada dor secundária, que é mais vagarosa e persiste por mais tempo do que o estímulo nocivo.

TEIXEIRA (2001) descreveu que a ocorrência da dor em humanos envolve diferentes mecanismos de ativação e supressão das unidades nociceptivas; os traumatismos físicos e químicos ambientais ativam e sensibilizam os nociceptores teciduais, resultando na liberação de neurotransmissores excitatórios que sensibilizam e ativam as vias nociceptivas no sistema nervoso periférico e central.

THURMON et al. (1996) relataram que a injúria tecidual resulta em mudanças bioquímicas locais e respostas reflexas autonômicas. Assim o impulso passa por vias ascendentes e é transmitido para várias partes do tronco cerebral e cérebro, iniciando respostas reflexas supra-segmentares e a ativação do sistema de modulação descendente.

BONICA (1990) descreveu os caminhos ascendentes do corno dorsal que são constituídos pelos tratos espinotalâmico lateral, espinoreticular, espinomesencefálico, sistema espinomedular pós-sináptico da coluna dorsal, e sistema ascendente multisináptico próprio-espinal. O trato espinotalâmico é o caminho mais importante para a transmissão nociceptiva.

Pesquisadores como OKADA et al. (2001) apresentaram um estudo feito sobre o desenvolvimento do sistema nervoso sensorial, demonstrando que o feto reage aos estímulos nociceptivos com reações motoras, neurovegetativas, hormonais e metabólicas intensas, desde a vida intra-uterina. Além disso, a dor ativa vários mecanismos subcorticais e respostas fisiológicas de estresse no feto, muito antes do desenvolvimento das conexões tálamos-corticais.

Em resumo, as transmissões dos impulsos aferentes ou sensoriais são iniciadas devido à ativação de receptores periféricos, com subsequente despolarização de seus axônios. Estes axônios retransmitem a informação para as células corporais localizadas no gânglio da raiz dorsal; o impulso nociceptivo é levado do corno dorsal para os altos centros cerebrais por neurônios de projeção. A informação viaja por colunas ascendentes, como o funículo lateral, e colunas posteriores, que fazem sinapse no sistema reticular e tálamo, finalmente projetando-se para o córtex cerebral.

CAVALCANTE et al. (2001) descreveram determinados agentes e procedimentos anestésicos para o tratamento das dores musculares em humanos. Concluíram que os procedimentos anestésicos são úteis no tratamento e profilaxia da dor e agentes como opióides, alfa-2-agonistas, calcitonina, somatostatina, midazolam e outros podem melhorar a qualidade dos bloqueios anestésicos.

Com isso, um entendimento dos receptores e dos mecanismos envolvidos na dor e sofrimento, é essencial na seleção dos métodos apropriados de tratamento. A detecção da dor, o conhecimento dos tipos de dor, e o entendimento das razões pelas qual a administração pré, intra e pós-operatória de fármacos analgésicos é essencial para o alívio da dor e estresse.

2.2 Opióides

Geralmente os opióides são administrados nos cães para se obter um efeito analgésico preventivo. Porém, os fármacos, como a xilazina, romifidina e medetomidina podem ser consideradas boas alternativas. De um modo geral, HELLEBREKERS (2002) relata que os fármacos opiáceos são considerados os analgésicos mais potentes. E são usados principalmente para o tratamento da dor aguda e no controle e prevenção da dor cirúrgica.

Os hipnoanalgésicos causam um estado de sonolência, letargia e desligamento. No SNC existem quatro categorias de receptores opióides, chamados de μ (mi), K (kappa), σ (sigma) e δ (delta). Os opióides exercem uma ação sob a maioria das células nervosas que resulta na depressão do SNC, provocando miose, hipotermia, bradicardia e depressão respiratória em primatas, cães, ratos e coelhos. Em cavalos, gatos, ruminantes e suínos ocorrem estimulações caracterizadas por: midríase, taquicardia, movimentos excessivos (hipercinesia) e sudorese em cavalos.

De acordo com THURMON et al. (1996) os efeitos destas substâncias, de modo geral, provocam a liberação de ADH, prolactina e somatotopina, causam inibição da liberação do hormônio luteinizante, aumento do tônus vagal, liberação de histamina e moderada hipotensão, diminuição da motilidade e aumento do tônus do trato gastrointestinal, espasmos dos ductos biliares e pancreáticos e do músculo liso uretral com diminuição do tônus uterino.

Um analgésico opióide está relacionado com a estrutura química da molécula e suas propriedades físico-químicas. Segundo VALADÃO et al. (2002), as propriedades físico-químicas mais importantes destes fármacos incluem a constante de ionização em um dado pH, a lipossolubilidade e a capacidade de ligação às proteínas.

Com relação à morfina, são verificadas altas concentrações desta substância na circulação sistêmica após a injeção epidural, devido provavelmente às propriedades hidrofílicas desta substância; a morfina causa excitações especialmente em felinos, aumentando a ocorrência de depressões respiratórias e causando a estimulação de vômito, náuseas, defecação e salivação. As doses recomendadas para o cão são de 0,1 a 0,5 mg/kg, sendo contra-indicada em casos de intoxicações por estricnina (MASSONE, 1999).

A afinidade pelos receptores opiáceos específicos (δ , κ e μ) determinam se o fármaco possui propriedades agonistas como a morfina, oximorfona, metadona, fentanil e petidina, agonistas parciais (buprenorfina) e agonistas-antagonistas mistos (nalbufina, pentazocina e butorfanol).

HELLEBREKERS (2002) descreveu que a administração sistêmica de fármacos opióides associado à aplicação local pode melhorar consideravelmente a condição do paciente através da prevenção e redução da intensidade da dor. GUEDES et al. (2001) não obtiveram tranquilização e sedação nestes animais com a utilização de tramadol, como medicação pré-anestésica, enquanto a morfina produziu sedação em todos os animais. Alguns animais do grupo morfina apresentaram vômito e uma maior depressão respiratória. Foi possível verificar a ausência de efeitos adversos e a possibilidade de superficialização do plano anestésico com o uso do tramadol.

O sistema nervoso central é citado, por STEFFEY et al. (1993), como o local de ação analgésica e depressora respiratória da morfina, pois o centro respiratório e vaso motor são deprimidos e o centro do vômito é estimulado. A depressão respiratória da morfina pode durar até quatro horas causando redução no volume minuto respiratório e elevação na tensão alveolar e na pressão arterial parcial de dióxido de carbono.

De acordo com BOOTH (1992) e THURMON et al. (1996), a frequência cardíaca pode estar sem alterações, ou diminuída após a administração de morfina devido ao seu efeito vagotônico, podendo ser associada à atropina. GIBSON (1996) relatou que os analgésicos de ação central como a morfina está associada à depressão respiratória, tolerância e dependência. A administração epidural de agentes analgésicos como anestésicos locais ou opióides têm sido relatada para aliviar a dor efetivamente em pacientes cirúrgicos sem alterar a mentalidade ou adversamente afetar a função fisiológica.

Segundo HENDRIX et al. (1996), a administração de bupivacaína associada à morfina possibilitou uma maior analgesia, diferente da ação dos mesmos fármacos usados

isoladamente, sendo esta associação eficiente para o tratamento da dor em cirurgias ortopédicas pélvicas em cães.

A pesquisa realizada por VALADÃO et al. (2002) teve como objetivo a avaliação da dor pós-operatória após a injeção epidural de morfina, ou cetamina em cães, sendo empregada uma técnica de avaliação através dos filamentos de Von Frey. Após a excisão experimental em coxim plantar, os animais foram avaliados e submetidos à técnica acima descrita, confirmando que a substância morfina reduziu a dor no pós-operatório por 24 horas, sendo mais eficaz que a cetamina no controle da dor. Portanto, pode-se concluir que os fármacos opióides, na Medicina Veterinária, têm sido uma boa alternativa para o alívio da dor, com bons resultados nas pesquisas realizadas.

WAGNER et al. (1996) e TRONCY et al. (2002) descreveram que a morfina apresenta um rápido aumento na sua concentração plasmática, resultando em analgesia e sedação quando administrada pelas vias subcutânea, intramuscular ou intravenosa. A analgesia é instalada quando este fármaco se liga à receptores muscarínicos tipos 1 e 2. Na maioria das espécies, a morfina é metabolizada pelo fígado e excretada pelos rins. Sua meia-vida na dose de 0.1 a 0.2 mg/kg por via parenteral é de 3 a 4 horas (FANTONI, 2002; THURMON et al., 1996).

A depressão respiratória é associada à redução de sensibilidade no centro respiratório à PaCo₂; na maioria das espécies, a morfina não causa significativa depressão do miocárdio, sendo que, a frequência e o ritmo cardíaco, normalmente não são alterados. Estudos relatam que a administração por via epidural de morfina causa diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial de maneira dose-dependente em cães (VALADÃO et al., 2002).

SKARDA (1996) comentou a ligação do opióide aos receptores específicos na medula espinhal, após a administração epidural. A morfina hidrossolúvel tem uma menor velocidade de ataque e penetração, mas sua concentração se mantém alta, no líquido, por um longo período. A morfina administrada por via epidural é distribuída por quatro diferentes vias: passagem transdural pelo líquido cefalorraquidiano e axônios neurais; absorção sanguínea por veias do plexo epidural e artérias radiculares da medula; absorção linfática e absorção na gordura epidural.

De acordo com SKARDA (1996) e FANTONI (2002), a morfina pela via epidural têm um período de latência de 30 a 60 minutos e seu tempo de analgesia pode chegar a 24 horas. Alguns efeitos colaterais têm sido relatados com a administração epidural ou intratecal de

morfina: espasmos musculares, ocasionados provavelmente pela interação com receptores não-opioides no SNC; a retenção urinária tem sido atribuída à perda do tônus do músculo detrusor, conseqüentemente diminuindo a contratilidade da bexiga, prurido considerado um efeito restrito em opioides puros, acredita-se na liberação de histamina devido aos conservantes presentes no fármaco ou devido à sua migração pelo líquido cefalorraquidiano interagindo com o núcleo trigeminal, vômito, efeito colateral dose-dependente, causado pela elevação da substância no líquido cefalorraquidiano e à ativação da zona químio-receptora na área póstema (VALADÃO et al., 2002).

WAGNER et al. (1996) descreveram que a dose de morfina empregada nos cães é de 0.5-2 mg/kg, por via intravenosa lenta, intramuscular, ou subcutânea, e de 0.1 mg/kg pela via epidural.

A qualidade da analgesia proporcionada pela morfina e meperidina administradas pela via intramuscular em gatos, acometidos por processos traumáticos, e submetidos à osteossíntese, foi descrito por CUNHA et al. (2002) e concluíram que estes fármacos foram adequados para a utilização pré-anestésica nestes animais, não havendo a observação de sinais de depressão cardiovasculares e respiratórias apresentando uma recuperação tranqüila e livre de excitação.

2.3 Agonistas alfa-2-adrenérgicos

Os fármacos alfa-2-adrenérgicos, tais como a xilazina, romifidina e medetomidina, são classificados como agentes analgésicos e sedativos (HELLEBREKERS, 2002).

YATES (1973) citou que a xilazina pode ser usada rotineiramente, sem efeitos cumulativos, e sua recuperação é completa em 2 a 3 horas seguintes à administração IV e de 3 a 5 horas seguintes à administração IM e SC.

THURMON et al. (1996) definiram a xilazina como o primeiro agente utilizado como sedativo e analgésico por veterinários. Atua impedindo a liberação de noradrenalina através da inibição da entrada de íons cálcio na membrana dos neurônios; seus efeitos hipotensores e tranquilizantes se devem à estimulação dos receptores no sistema nervoso central, resultando na diminuição da atividade noradrenérgica ascendente da formação reticular (SPINOSA et al. 1996).

De acordo com FILHO et al. (2000), a xilazina é um fármaco que causa rápida indução e analgesia, apresentando efeitos indesejáveis como hipotensão e bradicardia. Possui

efeitos como: queda na frequência respiratória, produção de um estado sedativo e hipnótico, causa queda na pressão arterial e frequência cardíaca, relaxamento dos músculos e diminuição do movimento intestinal. MASSONE (1999) relata as doses de 1 mg/kg e 0,5-0,8 mg/kg para cães e gatos, respectivamente.

CULLEN (1999) descreveu a administração de xilazina e medetomidina em pequenos animais, onde há a abordagem dos efeitos indesejáveis que estes fármacos podem produzir se o animal não estiver saudável, principalmente efeitos sobre os sistemas cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal e endócrino. A bradicardia está diretamente relacionada à dose administrada. Pode ocorrer vômito, hipotermia, atraso na recuperação, hiperglicemia e aumento na produção da urina devido à liberação do hormônio antidiurético. Portanto, a dose máxima de xilazina, recomendada para sedação em cães e gatos, é de 1mg/kg pela via intramuscular e de 0.2 mg/kg, pela via epidural.

Animais pré-medicados com xilazina ou medetomidina requerem menor quantidade de fármacos anestésicos e inalatórios, evitando assim depressão excessiva do sistema nervoso central, seguindo uma monitoração rigorosa do médico veterinário (CULLEN, 1999).

As técnicas anestésicas epidurais mostraram-se efetivas experimentalmente em gatos muito doentes e que precisam de intensa sedação. ADETUNJI (2002) comparou a anestesia epidural de lidocaína e xilazina em gatos e concluiu que a xilazina demonstrou um início e duração da analgesia maior comparado à lidocaína. Os efeitos colaterais exibidos pela xilazina em alguns gatos incluíram a ânsia de vômito, a profunda sedação e as disritmias e salivações.

Autores como SKARDA et al. (1996) descreveram os efeitos da xilazina, amitraz e DMSO em bovinos. A xilazina promoveu bons resultados na sedação e analgesia perineal com duração mínima de duas horas, podendo ainda produzir depressão cardiorrespiratória, hipomotilidade ruminal, ataxia, vocalização e salivação. O amitraz promoveu efeito antinociceptivo menos intenso que a xilazina e a administração epidural de DMSO não modificou a sensibilidade cutânea; os resultados permitiram concluir que o amitraz se administrado pela via epidural na dose de 0.4 mg/kg aumenta a latência da resposta a um estímulo nociceptivo térmico em menor grau que a dose de 0.05 mg/kg de xilazina, e não causa efeitos colaterais sistêmicos de maior importância em vacas.

De acordo com estudos, a xilazina em combinação com o anestésico inalatório halotano predispõe o miocárdio a um desequilíbrio eletrofisiológico e autonômico que provoca uma sensibilidade cardíaca aumentada para a formação de arritmias e fibrilação

ventricular, principalmente na presença de epinefrina. Portanto, este fármaco alfa simpatomimético potencializa a atividade colinérgica e é conhecido por possuir atividade simpática sistêmica, abaixando o limiar cardíaco para arritmias e fibrilações ventriculares (MUIR et al., 1975).

KOLATA et al. (1982) preconizaram que a associação dos fármacos quetamina e xilazina por via intravenosa nas doses 11 mg/kg e 1,1 mg/kg respectivamente, produziram mudanças cardiopulmonares negativas que foram severas em muitos cães. É visto que este tipo de anestesia deve ser evitado em cães com suspeita de reservas cardiopulmonares diminuídas.

HASKINS (1986) também comparou os efeitos cardiopulmonares da xilazina e da associação quetamina-xilazina em cães, revelando importantes alterações decorrentes da ação deste fármaco. A xilazina isolada, ou em combinação com a quetamina, causa significativo aumento na resistência vascular periférica com um aumento inicial na pressão sanguínea seguida por uma diminuição. O efeito da xilazina sobre a pressão sanguínea tem um pico de cerca de 5 minutos depois da sua administração IV e de 12 a 14 minutos após a via IM. Esta substância não deve ser usada em pacientes com falha do miocárdio, pois tem o potencial de causar aumentos desfavoráveis na pressão sanguínea. Com isso, esta associação é citada por produzir estatística e clinicamente uma significativa hipoxemia.

2.4 Anestesia Peridural

O objetivo da injeção de opióides por via epidural é a produção de um maior grau de analgesia segmentar com a administração de doses mínimas, para se obter uma ótima concentração no líquido cefalorraquidiano e uma baixa concentração sistêmica (CASTRO et al. 1991). O início dos efeitos analgésicos dos opióides depende do tempo que o fármaco leva para atravessar os envoltórios da medula para chegar ao líquido cefalorraquidiano e, posteriormente à medula.

A analgesia local significa o uso de um agente químico sobre os neurônios sensoriais e motores para produzir ausência temporária da sensação dolorosa e do movimento. Fatores relacionados ao temperamento, idade, estado físico do paciente, custo, tempo de avaliação, natureza e extensão da cirurgia que vai ser realizada permitem a escolha do tipo de anestésico ideal para o procedimento.

MCKELVEY et al (1998) descreveram a ação do anestésico local como um estabilizador de membrana, parando o processo de despolarização do nervo. O resultado é a inibição da condução nervosa, e a reversão do efeito ocorrerá quando a substância for absorvida na circulação local. O mecanismo de ação dos analgésicos locais não é facilmente compreendido, mas há a inibição da transmissão de impulsos elétricos ao longo da fibra nervosa; o fármaco parece bloquear os canais das membranas por onde o sódio segue pelo neurônio.

A anestesia peridural é um tipo de anestesia regional, segmentar e temporária produzida por fármacos anestésicos em diferentes concentrações e doses, com a deposição da solução no canal espinhal. Segundo MASSONE (1999), os tipos de anestésias de acordo com o local de deposição do anestésico podem ser: extradurais, com a deposição do anestésico ao redor da dura-máter, e subaracnóideas quando a solução anestésica é depositada abaixo da aracnóide, entrando em contato com o líquido cefalorraquidiano.

CALDEIRA et al. (2006) avaliaram o efeito analgésico do tramadol, através das mensurações do cortisol sérico e da glicemia em cadelas submetidas à ovariectomia; os dados coletados sugeriram que o tramadol na dose de 1mg/kg apresentou ação mais duradoura do que quando administrado pela via intravenosa, determinando que os parâmetros analisados sejam bons indicativos do maior momento de estresse cirúrgico.

Os acessórios epidurais utilizados em humanos podem ser adaptados para cães, sendo a técnica epidural em cães mais fácil de ser realizada. O cateter epidural possui várias vantagens: orifícios para a completa distribuição do anestésico pelo canal espinhal, menor chance de coagulação, pois as fibras possuem menor probabilidade de se reunirem sobre o lado e uma ponta completamente redonda e atraumática (THURMON et al., 1996).

A figura abaixo esquematiza os envoltórios, ligamentos e estruturas do canal espinhal:

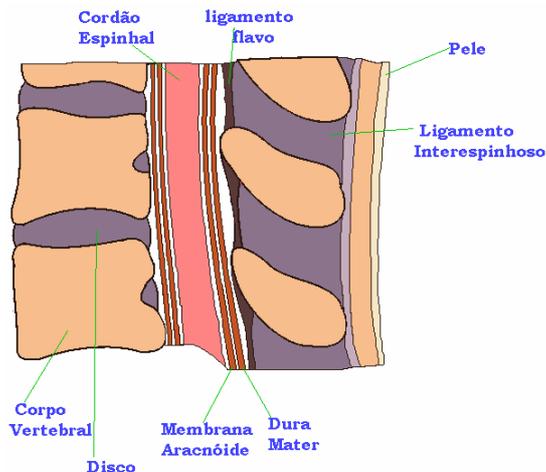


Figura 01. Representação das membranas e ligamentos do canal espinhal (www.bio.davidson.edu).

FANTONI et al. (2002) definiram que o espaço lombossacro é localizado após L7 e pode ser sentido por uma depressão anterior aos processos espinhosos do osso do sacro. É recomendada a utilização de uma agulha própria para a técnica, relacionando o porte do cão com o tamanho da agulha a ser utilizada. Depois da localização do referido espaço, faz-se a punção com a agulha, certificando-se de que a agulha foi introduzida no local apropriado. Esta técnica anestésica epidural realizada entre a sétima vértebra lombar e a primeira vértebra sacral é simples e fácil de ser realizada e possui uma efetividade muito interessante. É descrita para procedimentos cirúrgicos caudais e retro umbilicais em cães.

As substâncias administradas por via epidural se difundem através dos vasos linfáticos durais localizados nas raízes dorsais da medula, ocorrendo a distribuição do fármaco pelo canal espinhal (THURMON et al., 1996).

SILVA (1997), após realizar uma analgesia peridural de morfina em bovinos, concluiu que a associação entre a lidocaína e a morfina proporcionou uma maior intensidade e duração da analgesia, pois o anestésico local provoca diminuição da dor e favorece uma ação analgésica prolongada do opióide, conforme relatado por VALADÃO et al. (2002).

A figura abaixo mostra um cateter epidural 16G de uso humano, que foi utilizado neste estudo:



Figura 02 – Cateter epidural.

2.5 Estresse

O estresse foi definido por DUKES (1996) como uma propriedade auto-reguladora do organismo que mantém seu equilíbrio interno, essencial para a existência. Todas as formas de vida têm um mecanismo próprio de combate ao estresse, que ocasiona efeitos desagradáveis sobre o indivíduo afetado. Foi aceito que os animais também sofrem de sobrecarga de estresse e desenvolvem patologias semelhantes aos seres humanos. Os efeitos nocivos do estresse demonstram a sua importância para o bem estar de um animal.

A percepção de uma ameaça ao organismo pelo sistema nervoso central é o evento primário da resposta ao estresse; com isso, o organismo dispõe de defesas biológicas como: respostas relacionadas ao comportamento, sistema nervoso autônomo, endócrino e imunológico. O sistema nervoso autônomo apresenta duas subdivisões representadas pelo sistema nervoso simpático e parassimpático, influenciando a resposta dos diferentes órgãos no organismo. O cérebro é composto pelo hipotálamo e estruturas do sistema límbico, e é denominado o centro de integração dos estímulos externos e regulador da hipófise considerada uma glândula controladora dos hormônios que agem sobre o corpo.

A resposta neuroendócrina ao stress mais conhecida é a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que se inicia com a liberação de corticotrofina pelo hipotálamo, e em seguida, ocorre a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela glândula pituitária, resultando na liberação de hormônios glicocorticóides através da glândula adrenal. O mecanismo de ação que leva ao aumento da síntese de esteróides adrenais é explicado por GONZALÉZ e SILVA (2003): “A síntese de glicocorticóides é estimulada pelo ACTH da hipófise, hormônio que atua sobre as células do córtex adrenal mediante cAMPC (monofosfato cíclico de adenosina). A elevação dos níveis de cAMPC ativa a enzima colesterol esterase, a qual deve entrar na mitocôndria para o processo de síntese de esteróides”.

A primeira reação é a síntese de pregnenolona; a formação de pregnenolona é catalisada por uma enzima mitocondrial, o citocromo P450₁₇; a partir da pregnenolona pode ser formada a progesterona. A progesterona é o primeiro hormônio a ser produzido na síntese dos hormônios esteróides. A partir da pregnenolona e progesterona, várias vias são possíveis para sintetizar os demais esteróides. Ocorre a hidroxilação da progesterona com a formação de 11-deoxicorticosterona e corticosterona, que possuem ações mineralocorticóide e glicocorticóide respectivamente.

A síntese de cortisol, o glicocorticóide mais potente, requer 3 hidroxilações. Portanto, a rota mais frequente para a síntese de cortisol é mediante a hidroxilação da pregnenolona. O cortisol apresenta um efeito feedback negativo direto sobre o hipotálamo, onde diminui a formação de corticotropina, e também sobre a glândula pituitária anterior, para diminuir a formação de ACTH. Estes efeitos auxiliam no controle e regulação da concentração plasmática do cortisol, ou seja, quando a concentração se eleva, os feedbacks automaticamente reduzem o ACTH ao nível normal.

O eixo HPA responde com a síntese e liberação de glicocorticóides pelo córtex da adrenal, que em associação às catecolaminas produzem glicogenólise, lipólise e catabolismo de proteínas; estas alterações provocam no organismo condições apropriadas de restabelecimento da homeostase, através da produção e mobilização de substratos energéticos durante o estresse. MOSTL et al. (2002) mensuraram os glicocorticóides e seus metabólitos em vários fluídos corporais ou excretas, principalmente amostras fecais, devido à facilidade da coleta em animais de fazenda, para a realização de ensaios imunoenzimáticos e para monitoração da produção de glicocorticóide. Concluíram que essa ferramenta pode ser de

grande ajuda na pesquisa do bem-estar animal relacionado à manipulação, abrigo e transporte dos animais evitando uma sobrecarga de estresse causando prejuízos na produtividade.

Segundo MALM et al. (2005), o cortisol é um parâmetro preciso que corresponde à avaliação da resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico, indicando a presença da dor. Concluíram que, em cadelas submetidas a ovário-histerectomia através das abordagens laparoscópica e aberta mostraram que o estresse permaneceu após sete dias do estímulo agressor, e são semelhantes nas duas abordagens, enquanto os níveis de cortisol plasmático aumentaram no trans-operatório e uma hora após o retorno da anestesia. De acordo com SILVA et al. (2006) a secreção de cortisol apresenta um padrão circadiano, sendo observadas concentrações mais elevadas deste hormônio pela manhã. Citam que o uso do cortisol basal é de grande utilidade como marcador da função supra-renal em crianças durante a suspensão do tratamento e após a corticoterapia. O exercício também é considerado um estresse normal, pois estimula as funções corpóreas. NOGUEIRA et al. (2002) concluíram que, em cavalos, as mudanças ocorridas (creatinina e lactato) durante o exercício não são correlacionados à concentração de cortisol.

DUNN (1988) e GUYTON (1997) descreveram o aumento da ocorrência de doenças em animais submetidos ao estresse atribuído à diminuição do sistema imunológico, um potente sistema de defesa em resposta ao estímulo estressor. Com isso há a diminuição das células T e dos anticorpos, causando imunossupressão.

Segundo MOBERG (1996), o tipo de defesa biológica que um animal utiliza não é importante para o seu bem-estar, mas o resultado da mudança da função biológica é que determina se há uma ameaça ao bem-estar animal.

Portanto, o conhecimento dos mecanismos de combate ao estresse, os quais interferem na produção e liberação dos glicocorticóides são importantes para a manutenção da saúde e bem-estar animal, e fundamental no sucesso da produtividade animal.

2.6 Inflamação e Cicatrização

A inflamação é caracterizada como um mecanismo de defesa presente no sangue circulante promovendo uma série de alterações vasculares e teciduais que se desenvolvem em resposta a uma agressão. Há ativação de todos os mecanismos de proteção dos tecidos, com a liberação de vários sinais humorais do tecido lesado.

O processo inflamatório apresenta vários mecanismos biológicos diferentes: edema, fagocitose e a ativação de fatores de coagulação; em uma inflamação aguda, os tecidos são distendidos por líquidos e células inflamatórias devido às alterações da parede vascular (aumento permeabilidade do endotélio) e das proteínas plasmáticas (albumina, fibrinogênio, anticorpos, complemento e lisozima) que extravasam para os tecidos. Imediatamente, ocorre exsudação de células fagocitárias principalmente de neutrófilos e monócitos; portanto o processo inflamatório é essencialmente curativo (CHEVILLE, 1993).

De acordo com SPINOSA et al. (1996), o processo inflamatório é caracterizado como agudo pela sua curta duração e apresenta os seguintes sinais da inflamação: dor, calor, rubor, tumor e perda da função; já o processo crônico perdura por um tempo indeterminado. Qualquer injúria que danifique a membrana das diferentes células do organismo será capaz de liberar frações de fosfolípidos (denominados ácido araquidônico), através da ação enzimática da fosfolipase A₂.

O ácido araquidônico quando liberado, não têm ação antiinflamatória; entretanto seus produtos de degradação, formados através da ação das enzimas cicloxigenase e lipoxigenase, são mediadores químicos fundamentais para o desenvolvimento do processo inflamatório. A quebra do ácido araquidônico pelas cicloxigenases origina as prostaglandinas (PGs) e tromboxanas (TXs), já a lipoxigenase dá origem aos leucotrienos (LTs).

A eliminação do agente causal, a formação do tecido de granulação e cicatrização, compreende a fase de reparação do processo inflamatório. Os agentes antiinflamatórios não esteroidais (AINES) podem promover ações antiinflamatórias, analgésicas, antitrombóticas e antiendotóxicas ou atuam sobre o sistema nervoso central. A maioria dos AINES inibe especificamente a via cicloxigenase, mas existem antiinflamatórios que inibem principalmente a via lipoxigenase.

Os fármacos antiinflamatórios não-esteróides (DAINES) estão entre os mais utilizados de todos os agentes terapêuticos. O grande número de novas substâncias significa que nenhuma dessas tem sido ideal no controle ou modificações dos sinais da inflamação, com efeitos colaterais sobre o paciente (ALENCAR et al., 2003).

Desde a década de 1990, vêm sendo introduzidas no mercado, antiinflamatórios não-esteróides com maior especificidade para COX-2, como, por exemplo: meloxicam, carprofen, nimesulida, etc., que têm diminuído a incidência de efeitos deletérios (BUSCH et al., 1998). FROLICH (1997) descreveu que “o meloxicam é um moderno derivado oxicano que

desenvolve uma atividade inibitória seletiva sobre a COX-2, na cascata biossintética das prostaglandinas”. Em humanos, apresenta excelente tolerância, boa absorção digestiva e ótima biodisponibilidade, com meia longa vida de eliminação, o que permite sua administração em dose única diária. Portanto, são necessários estudos na medicina veterinária, que busquem determinar as particularidades farmacocinéticas e deletérias em cada espécie animal.

MARCHIONNI et al (2006) estudaram o meloxicam e a dexametasona em ratos e concluíram que a dexametasona foi mais efetiva na inibição da inflamação, interferindo na síntese de colágeno das lesões cutâneas. Já o meloxicam atuou somente na inflamação aguda, favorecendo a fibrogênese e a síntese de colágeno (foi maior sob a influência do meloxicam).

TOGNINI et al. (2000) descreveram o estudo biomecânico e morfológico da cicatrização da parede abdominal de ratos sob a ação do meloxicam, um potente antiinflamatório inibidor de tromboxanas e prostaglandinas; concluíram que os animais que receberam meloxicam no 5º dia de observação apresentaram menor perda de peso, provavelmente devido a menor dor no pós-operatório, já nos testes de abertura e análise histológica, não houve diferenças significativas entre os grupos, demonstrando que o meloxicam não interfere na cicatrização e não induz alterações biomecânicas e morfológicas na cicatrização da ferida em ratos.

Portanto, em Medicina Veterinária, os conhecimentos da farmacocinética e farmacodinâmica são essenciais para a utilização dos diferentes medicamentos; a associação de medicamentos também é um aspecto importante da terapêutica devido aos efeitos colaterais indesejáveis (SPINOSA et al., 1996).

A analgesia preventiva realizada com a administração do antiinflamatório não esteroidal ketoprofeno em cães, foi objetivo de estudo de pesquisa de ALVES et al. (2001) verificando que não houve diferenças significativas com a administração de ketoprofeno no pré ou no pós-operatório, relacionado com os escores de dor e os parâmetros metabólicos.

ARAÚJO et al. (2003) observaram a influência do corticóide (metilprednisolona) na cicatrização da anastomose traqueal sob tensão em cães. Portanto, com estes dados, os autores concluíram que a metilprednisolona contribuiu para diminuir a intensidade e frequência da estenose (área de anastomose) e reduziu a reação inflamatória nos tecidos em cicatrização. Em pesquisa realizada por SIMÕES et al. (2005), há prejuízo da cicatrização em ratos na presença de hipotireoidismo que é piorada com o envelhecimento.

MANDELBAUM et al. (2003) descreveram que as tentativas humanas de intervir no processo de cicatrização das feridas, remontam à Antigüidade, demonstrando, que, desde então, já se reconhecia a importância de protegê-las de forma a evitar que se complicassem e repercutissem em danos para o paciente. Portanto, muito há o que se pesquisar no campo da cicatrização e dos curativos, não só para aperfeiçoar tais recursos como também para torná-los mais acessíveis a um maior número de pessoas.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizadas 20 cadelas, SRD, em boas condições clínicas, originárias do município de Jaboticabal. As cadelas foram castradas, pois fazem parte de um programa de controle de cães errantes entre a Prefeitura Municipal de Jaboticabal e a Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Unesp Jaboticabal. Os animais foram distribuídos em 4 grupos experimentais, com cinco cadelas por grupo. No primeiro grupo, os animais receberam morfina¹ associada à solução de cloreto de sódio a 0.9%² por via epidural – GM (n=05). O segundo grupo recebeu xilazina³ associada à solução de cloreto de sódio a 0.9% por via epidural – GX (n=05). O terceiro grupo recebeu antiinflamatório Meloxicam⁴ - GME por via SC (n=05) e solução fisiológica de NaCl 0.9% por via epidural, e o quarto grupo recebeu solução de cloreto de sódio a 0.9% via epidural – GC (n=05). O cálculo do volume total para os quatro grupos foi de 0,3 ml/kg.

3.2 Delineamento experimental

3.2.1 Preparo dos animais e colocação do cateter epidural

As cadelas foram castradas empregando-se o seguinte protocolo anestésico: medicação pré-anestésica – foi utilizada a Acepromazina⁵, na dose de 0.1 mg/kg; a indução e manutenção foram feitas empregando-se Tiletamina-Zolazepam⁶ na dose de 10 mg/kg. Os animais receberam fluidoterapia de acordo com o cálculo de 10 ml/kg/h de solução fisiológica a 0,9%. Após o término da cirurgia, todos os animais receberam enrofloxacina⁷ por via subcutânea.

Na área a ser feita a técnica epidural, foi realizada a tricotomia e aplicadas às devidas técnicas de assepsia com iodopovidine, foi introduzido um cateter epidural 16 G⁸ no espaço lombossacro, o qual se encontra imediatamente após L7 e pode ser sentido como a depressão anterior aos processos espinhosos do sacro (ponto eletivo entre L7 e S1). O espaço epidural foi identificado pela ausência de resistência ao se injetar 0,5 a 1 ml de ar. Os animais foram

¹ Dolomoff (sulfato de morfina) – União Química S. A.

² Solução de Cloreto de Sódio 0.9% - Laboratório Sanobiol Ltda, São Paulo - SP.

³ Rompun (Cloridrato de Xilazina) – Bayer S.A- São Paulo - SP

⁴ Meloxicam injetável – Laboratório Eurofarma

⁵ Acepran 1% - Univet S.A- São Paulo - SP

⁶ Zoletil 50 – Anestésico Dissociativo – Laboratório Virbac - S.A- São Paulo – SP.

⁷ Baytril injetável 5% - Laboratório Bayer S.A – São Paulo – SP.

⁸ Portex Epidural Catheters – Sims Portex Limited, UK.

distribuídos em quatro grupos (n=05), denominados Grupo Morfina (GM), Grupo Xilazina (GX), Grupo Meloxicam (GME) e Grupo Controle (GC) - Solução de Cloreto de Sódio a 0,9% , os quais receberam o seguinte protocolo:

Grupo Morfina (GM) – foi administrado aos animais 0,1 mg/kg de morfina diluída em 0,3 ml/kg de solução de cloreto de sódio a 0,9% por via epidural;

Grupo Xilazina (GX) – foi administrado aos animais cloridrato de xilazina na dose de 0,2 mg/kg diluída em 0,3 ml/kg de solução de cloreto de sódio a 0,9% por via epidural;

Grupo Meloxicam (GME) – foi administrado aos animais antiinflamatório por via subcutânea (meloxicam – na dose de 0.2 mg/kg); e 0,3 ml/kg de solução de cloreto de sódio a 0.9% por via epidural.

Grupo Controle (GC) – foi administrado aos animais 0,3 ml/kg de cloreto de sódio a 0,9% por via epidural;

3.2.2 Administração dos fármacos

Nos quatro grupos, a injeção das soluções foi realizada no espaço epidural lombossacro, sendo identificada pela palpação das tuberosidades isquiáticas, associadas à palpação da depressão entre as vértebras. Foram realizados todos os procedimentos necessários para a punção do canal espinhal (anti-sepsia da região previamente tricotomizada com iodopovidine). Após a localização do espaço epidural, foi introduzida uma agulha 40x16⁹ no espaço, até atingir o canal espinhal (perfuração da pele e tecido subcutâneo, até ultrapassar o ligamento amarelo). Realizou-se a confirmação da posição correta da agulha e o cateter epidural (16G) foi introduzido através da agulha no espaço lombossacro, direcionando-o cranialmente dentro do canal vertebral. Posteriormente a agulha hipodérmica foi retirada, sendo o cateter fixado com mononylon 2-0 agulhado¹⁰ . O cateter foi introduzido de 3-5 cm dentro do canal vertebral. A técnica epidural foi realizada após o procedimento cirúrgico.

3.2.3 Avaliação dos parâmetros fisiológicos

Os animais foram avaliados clinicamente para a certificação da saúde do animal antes da realização do procedimento cirúrgico. O registro dos parâmetros basais dos animais foi caracterizado como M1 (tempo zero).

⁹ Agulha BD – Indústria Cirúrgica Becton Dickinson – Curitiba – PR.

¹⁰ Nylon 2-0 – Monofilamento – 45 cm – Brasmedica – São Paulo – SP

Frequência cardíaca

Medida executada por oxímetro de pulso¹¹, com o conjunto emissor e sensor posicionado na língua do animal. O parâmetro acima descrito foi colhido nos tempos M1- tempo zero (antes do procedimento cirúrgico), M2, M3, M4 e M5 (2, 6, 12 e 24 horas após a administração epidural das soluções).

Frequência respiratória

Os parâmetros de frequência respiratória foram aferidos através da observação da movimentação do gradil costal; os parâmetros foram descritos nos tempos M1, M2, M3, M4 e M5, para todos os grupos (GM, GX, GME e GC).

Temperatura retal

A temperatura foi aferida com termômetro clínico através da introdução do termômetro na ampola retal do animal durante 1 minuto. Os tempos de avaliação seguiram os mesmos tempos durante todos os momentos de observação acima descritos.

Cortisol plasmático

Foram colhidos 3 ml de sangue da veia jugular ou cefálica dos animais, para a dosagem dos níveis de cortisol. As amostras foram colocadas em tubos sem EDTA, centrifugados durante 10 minutos, em centrífuga a 1.048,13 G¹². A seguir as amostras do plasma foram colocadas em tubos¹³, identificadas e congeladas a -20° C. As amostras foram analisadas pelo método de radioimunoensaio¹⁴ para a mensuração da concentração de cortisol. As colheitas foram realizadas durante os períodos de observação acima descritos.

¹¹ Ox- P-10 EMAI – Equipamentos Hospitalares Ltda - Rio de Janeiro – RJ.

¹² Centrífuga Excelsa baby I 206 – FANEM – São Paulo – SP.

¹³ Tubo tipo Eppendorf – Alfa Mare – Instrumentos Científicos e Médicos Ltda – Uberaba – MG- Brasil.

¹⁴ Coat-A-Count Cortisol – TKCO2 (200 tubos) – Diagnostic Products Corporation – Los Angeles- USA

3.2.4 Avaliação dos parâmetros comportamentais

Além dos parâmetros anteriormente descritos, foi realizada a avaliação comportamental dos animais através dos sinais clínicos e de seus respectivos escores abaixo relacionados (FIRTH & HALDANE, 1999):

Tabela 2 – Escala de escores para determinação do comportamento dos animais, relativos ao estado alerta, postura animal, alimentação, funções fisiológicas, temperatura corpórea, salivação, aparência e resposta à manipulação:

Escore Comportamento	Numeração escores
ALERTA	- alerta máximo 4 - desperta após barulho 3 - permanece alheio ao ambiente 2
POSTURA	- animal em pé e alerta 7 - sonolento, cabeça baixa, não responde chamado 6 -sonolento, decúbito esternal e/ou lateral, responde chamado 5
ALIMENTAÇÃO	- come e bebe normalmente 9 - resiste ao oferecer comida 8 - não come nem bebe 7
FUNÇÕES FISIOLÓGICAS	- urina e/ou defeca 1 - não urina nem defeca 2
TEMPERATURA	- normal 0 - anormal 1
SALIVAÇÃO	- normal 0 - anormal 1
APARÊNCIA	- normal 0 - pálpebras fechadas, orelhas baixas 1 - olhos fundos, sem expressão, desconfortável 2 - olhos pálidos, pupilas aumentadas, ranger dentes, ganido, dorso encurvado, posição proteção 3
RESPOSTA MANIPULAÇÃO (CURATIVO E PALPAÇÃO ABDOMINAL)	- sem resposta 0 - resposta mínima, olha e se move 1 - vira cabeça para a ferida, leve vocalização 2 - vira cabeça com intenção morder, severa vocalização 3

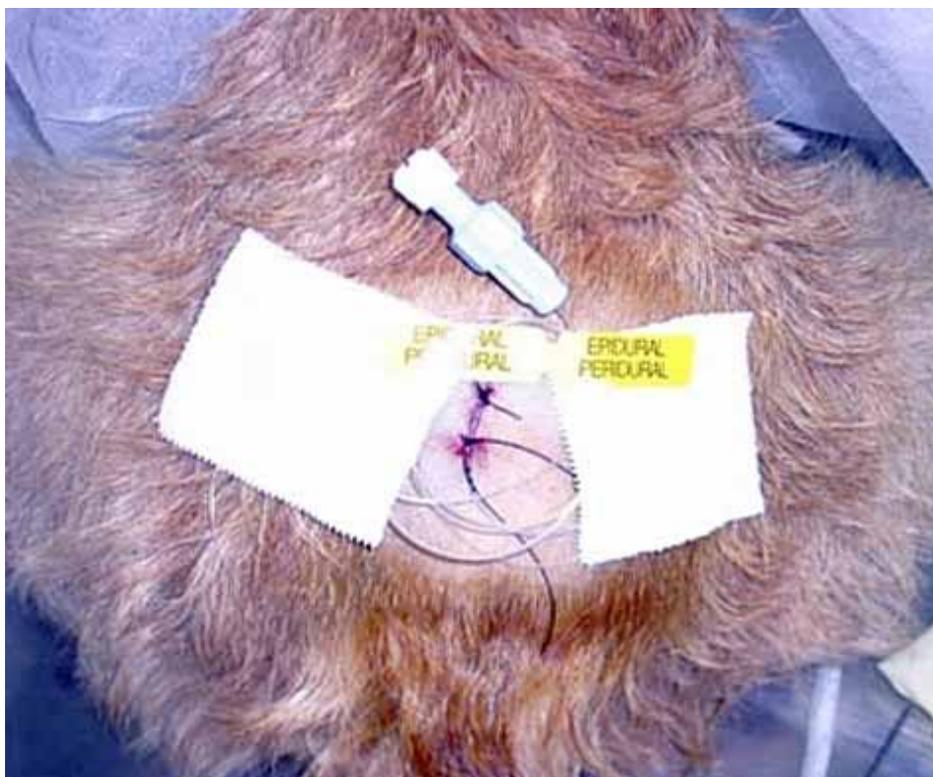


Figura 03 – Cateter epidural posicionado entre L₇ e S₁ após o procedimento cirúrgico.



Figura 04 – Ferida cirúrgica de cadela do GME após seis dias de pós-operatório.



Figura 05 – Ferida cirúrgica de cadela do GC após dez dias de pós-operatório.



Figura 06 – Imagem radiográfica do cateter epidural no espaço lombossacro.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o uso do *software SAS System* (GEOFF, D., EVERITTY S.B) second edition, USA, 2002); os dados referentes aos parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, temperatura retal, frequência respiratória) e a dosagem do hormônio cortisol foram aferidos, tabelados e submetidos à análise de variância de medidas repetidas no tempo com um fator anestésico com quatro níveis entre os animais, e um fator tempo com quatro níveis entre os grupos nos animais. Quando um efeito significativo foi notado, as comparações entre as médias foram feitas usando-se o Teste de Tuckey, a um grau de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1 Avaliação Comportamental

Os animais foram avaliados de acordo com a sua resposta individual em relação ao anestésico administrado. A avaliação foi feita com base em escores (números), que indicavam em qual categoria os animais estavam dentro de determinado momento.

5.2 Avaliação Clínica

a) Animais tratados com morfina (GM)

Antes dos tratamentos, os animais foram avaliados clinicamente, um dia antes do procedimento cirúrgico, em local apropriado, para que fossem tomadas todas as providências necessárias quanto ao desempenho e estado de saúde do animal.

As variáveis fisiológicas basais de cada animal foram mensuradas meia hora antes do ato cirúrgico: frequências cardíaca e respiratória e temperatura retal. Estas variáveis foram mensuradas durante toda a cirurgia, passando por intervalos de 20 minutos até o momento M2. Todos os animais apresentaram sialorréia durante e após o procedimento cirúrgico.

Aos M2, M3, M4 e M5, respectivamente 2, 6, 12 e 24 horas após as injeções epidurais, estas variáveis foram analisadas por um período total de 24 horas, a intervalos de aproximadamente duas horas, até o final do período de observação. Os pontos da ferida cirúrgica e o tamanho da incisão foram padronizados, sendo a ferida suturada com pontos simples separados (padrão de 4 a 5 pontos por animal) e o procedimento cirúrgico nos animais teve uma duração variável, de 1 a 1,5 horas.

Após a administração de morfina na dose de 0.1 mg/kg por via epidural, foi realizada a avaliação comportamental dos animais para a observação da sedação conferida pelo fármaco. Os escores relacionados a este grupo animal estão listados no quadro de avaliação comportamental.

Dois animais (40%) do grupo morfina apresentaram sangramento durante toda a cirurgia. Um animal (20%) apresentou vômito após 30 minutos da aplicação de morfina; 70% dos animais ficaram alheios em relação ao ambiente e negaram comida e água oferecidas no pós-cirúrgico. E também apresentaram prurido após a injeção epidural de morfina.

Todos os animais se apresentaram ativos e com andar normal após a recuperação da anestesia epidural, permanecendo os animais em pé e alertas. Os animais foram submetidos à

limpeza da ferida de 2 em 2 dias com iodopovidine, com a observação da resposta inflamatória no local. Este grupo apresentou uma boa resposta à cicatrização. Os pontos foram retirados no período de 8 a 10 dias do pós-operatório.

b) Animais tratados com xilazina (GX)

Todos os procedimentos foram padronizados para todos os grupos analisados, diferindo somente nas respostas de cada indivíduo dos grupos.

Três animais (60%) apresentaram bradicardia. Somente um animal (20%) apresentou vômito 60 minutos após a administração da xilazina epidural. Houve alteração de comportamento em 4 animais (80%): recusa de comida e água (relacionamento do animal com o ambiente); outros dois animais (40%) comeram e beberam normalmente, realizando suas funções fisiológicas normalmente, somente depois de 4 a 5 horas após a cirurgia (geralmente no período da noite).

A resposta ao comportamento entre os grupos morfina e xilazina foi de que os animais do grupo morfina apresentaram-se mais ativos e alertas. Com relação à perda dos reflexos, três animais (60%) apresentaram perda dos reflexos superficiais durante 60 minutos após a administração da epidural; estes animais aparentavam ter dor após 90 minutos, no máximo 360 minutos após a epidural, sendo que em dois animais (40%) foi reaplicada a solução anestésica, não sendo obtidos resultados diferentes dos anteriores.

c) Animais tratados com meloxicam (GME)

Os animais foram submetidos aos mesmos procedimentos padrão. Quanto à avaliação clínica e comportamental, todos os animais deste grupo se apresentaram ativos depois do início do efeito do meloxicam por via subcutânea, apresentando uma recuperação mais rápida comparado com o grupo controle. Somente um animal (20%) apresentou logo após a administração da tiletamina-zolazepam, uma queda abrupta da frequência cardíaca, sendo revertida somente meia hora após o término da cirurgia. Somente três animais (60%) aceitaram comida e água oferecidas ao término do procedimento. Todos os animais tiveram uma boa recuperação e uma ótima cicatrização da ferida cirúrgica.

d) Animais tratados com solução de cloreto de sódio 0,9% (GC)

Estes animais também foram submetidos ao mesmo procedimento padrão antes, durante, e após o procedimento cirúrgico. Todos os animais apresentaram-se com o dorso arqueado, andar limitado, sonolentos e com a cabeça baixa, recusaram comida e bebida no dia da cirurgia; vocalizaram ou se mostraram incomodados durante a manipulação da ferida (resposta à palpação). Dois animais (40%) apresentaram vômito após o procedimento cirúrgico, tendo uma recuperação pós-operatória mais prolongada, apresentando desconforto após a cirurgia e durante quase todo o período de avaliação.

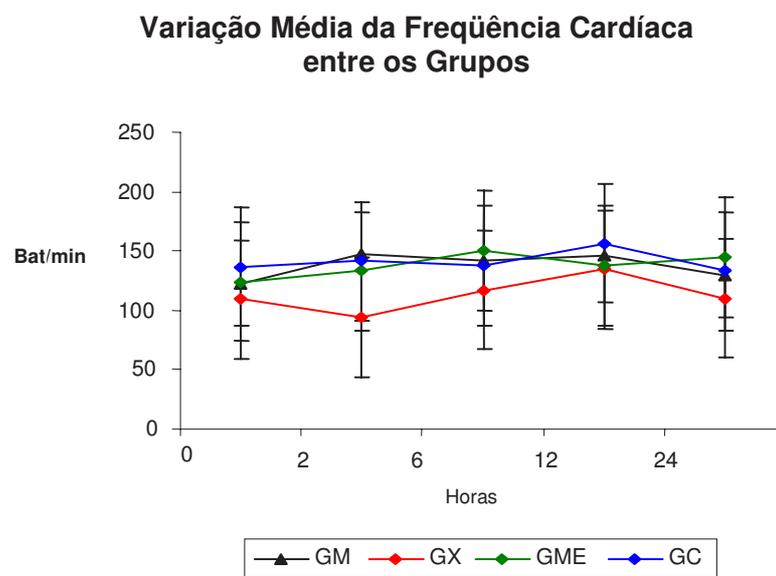
5.3 Frequência cardíaca

Os resultados da frequência cardíaca mostraram uma diferença significativa entre os grupos (Teste de Tuckey; $p < 0,05$). No GX, houve uma diminuição significativa da frequência cardíaca no M2, após 2 horas da administração epidural do fármaco xilazina, em comparação às médias dos GM e GC (Fig.7, Tab. 3). No GM, houve um aumento na frequência cardíaca desde o M2 até M4, retornando aos valores normais em M5. O GME demonstrou aumento nos valores no M3, e o GC apresentou valores altos da frequência cardíaca durante todo o período de avaliação.

Tabela 3 - Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (batimentos/minuto), em cães pré-tratados com injeção epidural de morfina (n=05 na dose de 0,1 mg/kg), xilazina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg), meloxicam SC + salina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg SC) e solução salina 0,9% por via epidural (dose 0,3 ml/kg).

GRUPOS	Tempo (horas)				
	M1(0)	M2 (2)	M3 (6)	M4 (12)	M5 (24)
Morfina	122,8 [39,03]	148,0* [40,8]	141,8 [44,9]	145,60 [30,0]	129,6 [24,75]
Xilazina	109,2 [14,1]	94,0* [23,3]	116,8 [29,9]	134,4 [20,7]	110,0 [20,0]
Meloxicam	124,0 [29,8]	133,2 [23,5]	150,4 [17,6]	137,6 [27,5]	144,8 [37,5]
Controle	136,4 [20,1]	141,6* [15,4]	137,6 [20,7]	156,4 [19,7]	132,8 [16,4]

[] desvio padrão. * Diferença significativa quando comparados a M2 entre os GM, GX e GC (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).



Teste de Tuckey com grau de significância de 5% ($p \leq 0,05$)

Figura 07 - Varição média da freqüência cardíaca (batimentos/minuto) em cães após tratamento epidural com morfina (GM), xilazina (GX), solução salina 0,9% (GC) e meloxicam (GME).

5.4 Frequência respiratória

A frequência respiratória diminuiu significativamente no GX, a partir dos 120 minutos até 720 minutos, com os menores valores aos 120 e 360 minutos de observação. Em relação aos tempos, o GME apresentou maiores valores comparado ao grupo morfina. No M1 (tempo 0), houve uma diferença significativa entre as médias dos GM, GX, GME e GC; (Fig.8, Tab. 4). Na análise da variável frequência respiratória, compararam-se os grupos e suas respectivas médias, verificando-se que os parâmetros da frequência respiratória do GX diferiram significativamente da frequência respiratória dos GM e GME. A morfina e o meloxicam não apresentaram modificações nessa variável fisiológica (Tab. 5, Fig.8).

Tabela 4 - Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (movimentos/minuto), em cães pré-tratados com injeção epidural de morfina (n=05 na dose de 0,1 mg/kg), xilazina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg), meloxicam SC + salina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg SC) e solução salina 0,9% (na dose 0,3 ml/kg).

GRUPOS	Tempo (Horas)				
	M1 (0)	M2 (2)	M3 (6)	M4 (12)	M5 (24)
Morfina	23,8 [8,14]	42,4 [14,31]	44,8 [17,75]	36,0 [18,33]	38,4 [14,31]
Xilazina	24,8 [8,7]	19,2 [5,2]	20,0 [2,8]	28,0 [12,3]	20,8 [9,1]
Meloxicam	68,8 [#] [57,6]	35,2 [*] [6,6]	38,4 [9,2]	35,2 [*] [15,8]	32,0 [*] [7,5]
Controle	24,8 [4,4]	40,8 [17,8]	44,0 [29,9]	26,4 [12,2]	34,4 [8,7]

[] desvio padrão. [#] Diferença significativa no M1 entre os GM, GX e GC (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$). ^{*} Diferença significativa nos momentos (M2, M4 e M5), quando comparados ao M1 do GME (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

Tabela 5 – Variação dos valores médios da frequência respiratória (movimentos/minuto) entre os grupos (GM, GX, GME e GC) dentro dos tempos:

Tempos	GM (morfina)	GX (xilazina)	GME (meloxicam)	GC (controle)
M1 (0)	1,36	1,37	1,72 [#]	1,38
M2 (2)	1,60	1,27 [#]	1,53	1,57
M3 (6)	1,62	1,29 [#]	1,57	1,57
M4 (12)	1,50	1,41	1,51	1,39
M5 (24)	1,55	1,28	1,49	1,52

* valores da variável (FR) submetidos á análise de variância (logaritmo) pelo Teste de Tuckey $p \leq 0,05$.

[#] diferença significativa no M1 quando comparado aos GM, GX e GC (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

[#] diferença significativa no M2 quando comparado aos GM e GC (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

[#] diferença significativa no M3 quando comparado ao GM (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

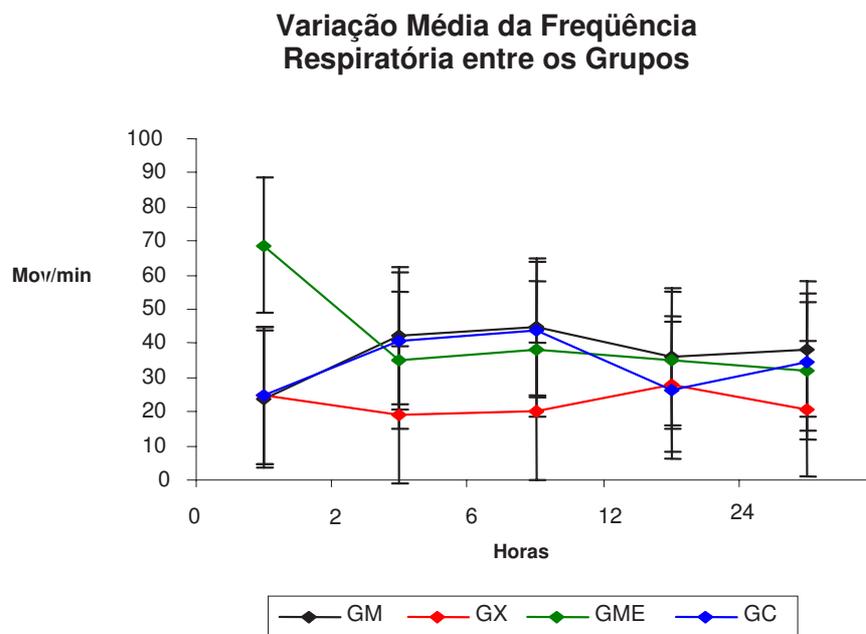


Figura 08 – Variação média da frequência respiratória (movimentos/minuto) em cães após tratamento epidural com morfina (GM), xilazina (GX), solução salina 0,9% (GC) e meloxicam (GME).

5.5 Temperatura retal

Observou-se que os menores valores das médias se iniciaram aos 120 minutos até 720 minutos em todos os grupos (Fig.09, Tab. 6):

- **M2:** o GM foi significativamente diferente nos M1, M3 e M4.
- **M2:** o GX foi significativamente diferente nos M1, M4 e M5.
- **M2:** o GME foi significativamente diferente nos M1, M4 e M5.
- **M2:** o GC foi significativamente diferente no M1.

Os valores se apresentaram homogêneos em todos os grupos analisados. Observaram-se diferenças entre as médias desta variável fisiológica durante os tempos (Tab. 7). Observou-se que dentro da avaliação entre os grupos dentro dos tempos, o GME apresentou diferença significativa dos GC e GX (Tab. 8).

Tabela 6 - Valores médios e desvios padrão da temperatura retal (° C), em cães pré-tratados com injeção epidural de morfina (n=05 na dose de 0,1 mg/kg), xilazina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg), meloxicam SC + salina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg SC) e solução salina 0,9% (na dose 0,3 ml/kg).

GRUPOS	Tempo (horas)				
	M1(0)	M2(2)	M3(6)	M4(12)	M5(24)
Morfina	39,32 [0,51]	37,00 [#] [0,70]	37,62 [0,52]	37,72 [0,4]	38,20 [0,38]
Xilazina	38,84 [0,5]	37,22 [#] [0,9]	38,42 [0,9]	38,92 [0,4]	38,70 [0,7]
Meloxicam	39,0 [1]	37,0 [#] [01]	37,0 [1]	38,2 [0,7]	38,8 [0,4]
Controle	39,0 [0,5]	37,4 [#] [0,6]	37,8 [0,6]	38,4 [0,5]	38,4 [1]

[] desvio padrão. [#] Diferença significativa de M2 entre os tempos, dentro de cada grupo (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

Tabela 7 – Variação dos valores da temperatura retal (°C) durante os tempos analisados:

Tempo	Médias
M1 (0)	39,04
M2 (2)	36,89 [#]
M3 (6)	37,71
M4 (12)	38,31
M5 (24)	38,52

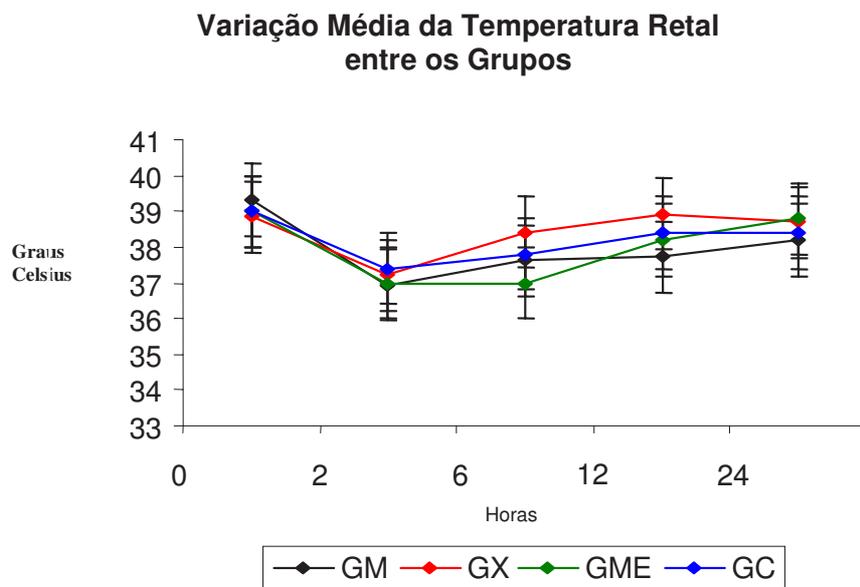
[#] diferença significativa entre os tempos (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

Tabela 8 – Variação dos valores (variável temperatura) dos grupos de acordo com cada tempo:

tempos	GM (morfina)	GX (xilazina)	GME (meloxicam)	GC (controle)
M1 (0)	39,32	38,84	39,00	39,00
M2 (2)	36,94 [#]	37,22	37,00	37,40
M3 (6)	37,62	38,42	37,00 [#]	37,80
M4 (12)	37,72	38,92	38,20	38,40
M5 (24)	38,20	38,70	38,80	38,40

[#] Diferença significativa do GC no M2 (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

[#] Diferença significativa do GX no M3 (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).



Teste de Tuckey com grau de significância de 5% ($p \leq 0,05$)

Figura 09 - Variação média da temperatura retal (°C) em cães após tratamento epidural com morfina (GM), xilazina (GX), solução salina 0,9% (GC) e meloxicam (GME).

5.6 Níveis de cortisol plasmático

Observou-se que os valores de cortisol plasmático foram menores a partir dos 120 minutos até o final do período de observação, sendo significativo nos grupos da morfina e meloxicam. A morfina apresentou os menores valores durante o período de observação (Fig.10, Tab. 09). Observou-se que as médias durante determinados momentos diferiram significativamente de acordo com a análise apresentada em teste de Tuckey na base logaritmo (Tab. 10). A variável se apresentou com valores maiores no GC (Tab. 11).

Os achados de cortisol plasmático apresentaram valores inferiores nos grupos morfina, xilazina e meloxicam em relação ao grupo controle nos M2, M3 e M4. Houve uma diferença estatisticamente significativa dos grupos dentro dos tempos. No grupo xilazina houve uma diferença significativa de M1 e M2 quando comparado à M3; no grupo controle o M5 diferiu dos M2 e M3; no M5 o grupo xilazina diferiu significativamente dos M1 e M2 (Tab. 9).

Tabela 9 - Valores médios e desvios padrão dos níveis de cortisol plasmático ($\mu\text{g/dl}$), em cães pré-tratados com injeção epidural de morfina (n=05 na dose de 0,1 mg/kg), xilazina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg), meloxicam SC + salina (n=05 na dose de 0,2 mg/kg SC) e solução salina 0,9% (na dose 0,3 ml/kg).

GRUPOS	Tempo (horas)				
	M1(0)	M2(2)	M3(6)	M4(12)	M5(24)
Morfina	4,87 [2,95]	10,47 [2,67]	7,01 [#] [2,54]	4,78 [2,55]	5,80 [2,95]
Xilazina	6,0 [1,8]	14,8 [4]	10,4 [3,6]	8,8 [5]	4,9 [#] [3]
Meloxicam	6,8 [4,3]	10,7 [2,8]	9,97 [4,4]	4,7 [2,7]	6,3 [4,3]
Controle	5,8 [4]	11,7 [4]	13,1 [4,4]	6,6 [2,4]	5,1 [#] [2,3]

[#] Diferença significativa de M1 e M2 no GX (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

[#] Diferença significativa de M2 e M3 no GC (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

[#] Diferença significativa do GC no M3 (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

Tabela 10 – Variação dos valores do cortisol para tempos:

Tempos	Médias
M1(0)	0,6973 [#]
M2(2)	1,0570
M3(6)	0,9701
M4(12)	0,7330 [#]
M5(24)	0,6811 [#]

* transformação da variável cortisol em logaritmo

[#] Diferença significativa dos M3 e M2 (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

Tabela 11 – Variação dos valores médios do cortisol ($\mu\text{g/dL}$) dentro dos tempos para cada grupo:

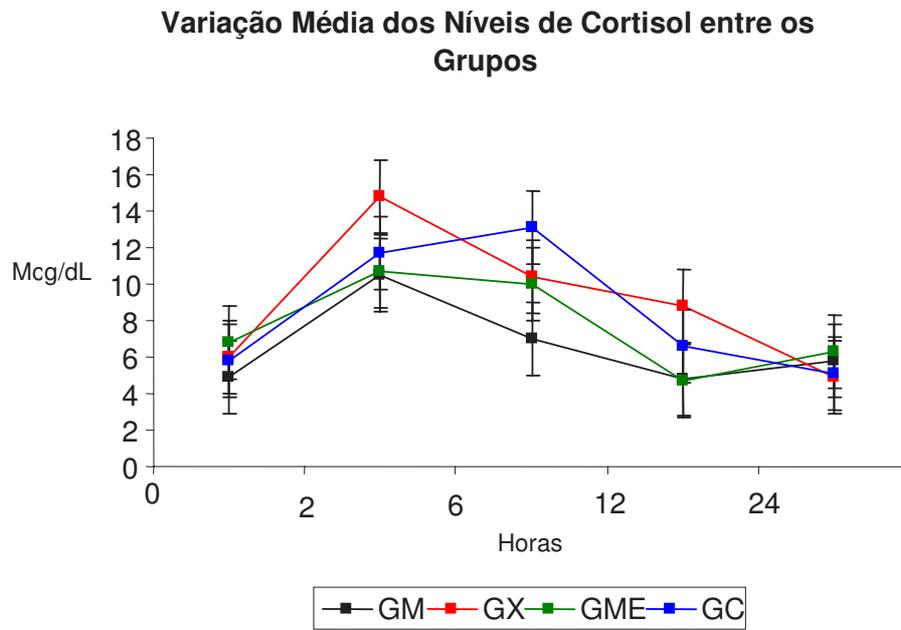
tempos	GM	GX	GME	GC
M1(0)	0,6247	0,7612 [#]	0,7354	0,6681 [#]
M2 (2)	1,0082	1,1552	1,0192	1,0456
M3 (6)	0,8188	0,9913	0,9685	1,1019
M4 (12)	0,6359	0,8823	0,6112 [#]	0,8028
M5 (24)	0,7231	0,6108 [#]	0,7246	0,6660 [#]

* médias na variável logaritmo

[#] Diferença significativa do M2 dentro do GX (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

[#] Diferença significativa do M2 dentro do GME (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).

[#] Diferença significativa do M3 dentro do GC (Teste de Tuckey $p \leq 0,05$).



Teste de Tuckey com grau de significância de 5% ($p \leq 0,05$)

Figura 10 - Varição média dos níveis de cortisol plasmático ($\mu\text{g/dL}$) em cães após tratamento epidural com morfina (GM), xilazina (GX), solução salina a 0,9% (GC) e meloxicam (GME).

6. DISCUSSÃO

Historicamente, a analgesia epidural foi descrita pela primeira vez em cães, no ano de 1885. Alguns anos mais tarde, BIER (1899) descreveu o uso da técnica anestésica epidural no cão. Mas foi pelo trabalho de BROOK (1935) que a técnica foi investigada e avaliada em animais domésticos, incluindo o cão. O espaço peridural sacral têm sido utilizado como via preferencial de introdução de anestésicos, mas a técnica ganhou popularidade em 1940 quando foi usada para a analgesia de parto (GOMES et al., 2004). Consiste de uma via de acesso fácil que pode ser usada em vários tipos de cirurgias, de acordo com Martins et al., 2004. Neste estudo foram utilizadas 20 cadelas, as quais foram submetidas à ovariosalpingohisterectomia e o controle da dor no período pós-operatório, sendo realizada através da administração de agentes analgésicos pela via epidural. Os animais foram observados por um período de 24 horas.

Embora não identificado o tempo da sua introdução na prática clínica, TRANQUILLI et al. (1996) descreveram a xilazina como o primeiro fármaco alfa-2-agonista utilizado como sedativo e analgésico pelos veterinários. É relatado por SPINOSA et al., 1996, MASSONE, 1999 e TRANQUILLI et al., 2005, que o efeito sedativo e analgésico desta substância ocorre devido ao estímulo alfa 2, no cérebro, e a sua capacidade de bloquear a liberação de norepinefrina, conseqüentemente inibindo a transmissão interneural na medula espinhal, provocando o miorelaxamento. KLIDE et al., 1975, HSU, 1981 e NETO et al., 2000 citam que, em galinhas, ratos, cães e cavalos, a depressão do sistema nervoso central produzido pela xilazina é mediada por receptores alfa-2-adrenérgicos e não envolve caminhos colinérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos ou histaminérgicos.

No presente estudo, observou-se que nos animais do GX ocorreu emêse e bradicardia respectivamente, em 20 e 60 % dos animais, decorridos 30 e 60 minutos após a administração epidural da substância, provavelmente esta alteração tenha ocorrido devido ao estímulo de receptores alfa-2 centrais e ao aumento do tônus vagal, como fora descrito por LUNA et al., 2000, GUIMARÃES et al., 2000 e KALLAS et al., 2001. A perda dos reflexos dos membros pélvicos foi verificada em 60% dos animais e durou cerca de 60 minutos após a administração da substância por via epidural. Houve neste estudo uma diferença significativa da frequência cardíaca entre os grupos no M2 (120 minutos), após a epidural, sendo observado que nos GC, GME e GM, a frequência se manteve dentro dos parâmetros normais, diferindo do GX, onde houve uma significativa depressão cardiovascular, observação esta também citada por LINN

& GLEED, 1987, LUDDERS & MATTHEWS, 1996, retornando aos parâmetros normais aos 1440 minutos após a administração dos fármacos. GUIMARÃES et al. (2000) citam que a xilazina é geralmente associada com fármacos anestésicos, como a quetamina, mas ocorre depressão cardiovascular, prolongada recuperação e em alguns casos, morte. De acordo com MOHAMMAD et al. (1993), essa associação produz diferentes respostas em várias espécies. KOLATA et al. (1982) descrevem que a xilazina inibe o centro vasomotor e acentua a atividade vagal, sendo recomendado a utilização de anticolinérgicos como o sulfato de atropina (0,05 mg/kg), antes da aplicação deste fármaco. Autores como KRONEBERG et al., 1967, SCHMIDT et al., 1970, ANTONACCIO et al., 1973 e HSU et al., 1985 relatam que o ritmo cardíaco diminuído provavelmente é causado direta, ou indiretamente pelo aumento do tônus vagal, acentuada atividade reflexa barorreceptora, ou uma diminuição na atividade simpática. O efeito bradicárdico da xilazina pode ser parcialmente inibido pela prévia utilização de anticolinérgicos, ou de vagotomia.

A diminuição da frequência cardíaca no GX teve início em M2 e se prolongou até M4, sendo revertida totalmente após M5. MUIR et al., 1975, HSU, 1981, HASKINS et al., 1986, CULLEN, 1999, LUNA et al., 2000, KALLAS et al., 2001, SILVA et al., 2002 descreveram a xilazina como um fármaco utilizado em pequenos e grandes animais, o qual possui vários efeitos indesejáveis principalmente sobre os sistemas cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal e endócrino. ADETUNJI et al., 2002, BASTOS et al., 2005 relatam as alterações provocadas por esta substância quando administrada em grandes e pequenos animais demonstrando sua ação sobre as variáveis cardiorrespiratórias, hemogasométricas e fisiológicas, tais como: aumento PaCO₂, alterações no pH, ritmos cardíaco e respiratório e temperatura retal, disritmias, vômito e salivação. Segundo os autores ONESTI et al, 1971, SIBLEY et al, 1971, este fármaco se apresenta com propriedades semelhantes à clonidina, um conhecido agente hipotensivo. Investigadores, como SCHMITT et al., 1970, demonstraram que a xilazina, em cães, é uma substância alfa-simpatomimética que atua na redução do tônus simpático mediado centralmente. KRONEBERG et al. (1967) relatam que os efeitos hipotensores e bradicárdicos da xilazina são precedidos de um efeito pressor inicial. Este efeito foi demonstrado em cães vagotomizados (ANTONACCIO et al., 1973).

MUIR et al., 1975, KOLATA et al., 1982, HASKINS et al., 1986 descreveram a xilazina como uma substância capaz de reduzir o tônus simpático, potencializando a atividade colinérgica. Possui também atividade simpática variada, pois reduz o limiar cardíaco para

arritmias e fibrilações ventriculares, causa aumento inicial da pressão arterial seguida por diminuição gradual, aumentando também a pressão venosa. SOARES et al. (2004) comentam a ação antinociceptiva dos agonistas alfa-2-adrenérgicos administrados epiduralmente, verificando que a administração sistêmica de altas doses de xilazina, em cães, produziu muitos efeitos cardiovasculares tais como: bradicardia, bloqueio AV, hipertensão inicial seguida de normalização da pressão, ou hipotensão, o rendimento cardíaco diminuído, sendo observado também aumento na resistência vascular sistêmica com mínimos efeitos respiratórios.

Com relação às alterações fisiológicas e comportamentais, no GX, um animal (20%) apresentou vômito 60 minutos após a administração do fármaco; houve alterações comportamentais em quatro animais (80%) tais como: recusa de alimento, permaneceram alheios ao ambiente, apresentaram-se com as orelhas baixas e pálpebras fechadas, alguns se recusaram a sair para urinar ou defecar. De acordo com KLIDE et al. (1975) a xilazina administrada pela via intravenosa produziu vômito em dois dos seis cães de seu estudo, e em três dos seis cães nos quais foram administrados a substância pela via intramuscular. Outros efeitos também incluíram falta de resposta ao ambiente, rotação medial dos olhos e queda das pálpebras. CULLEN, 1999, descreveu distensão gástrica em cães após sedação com xilazina, podendo ocorrer recuperação prolongada e aumento na produção de urina. É relatado por BAGATINI et al., 2002, que os alfa-2-agonistas atuam inibindo a liberação do hormônio antidiurético, além de aumentar a taxa de filtração glomerular.

Neste estudo, a administração de xilazina produziu alterações no ritmo respiratório, como uma maior profundidade respiratória em todos os animais, após 120 minutos da administração epidural do fármaco, persistindo durante os momentos observados, normalizando no M5. Já com relação à temperatura retal, houve alterações entre os grupos aos 120 minutos após a administração epidural das substâncias, onde aos 120 minutos, o GME diferiu do GC, e aos 360 minutos, o GME diferiu do GX, retornando aos valores basais após os 720 minutos de observação. A diminuição da TR após o procedimento cirúrgico pode ser atribuída à diminuição do metabolismo basal promovida pela anestesia geral (FONSECA et al., 2003, BICALHO et al., 2006), fato observado nos GME e GM, os quais apresentaram menores valores após M3 e M4, respectivamente, às 6 e 12 horas após a administração das substâncias em cada grupo durante o período de observação. Os animais do GM apresentaram os menores valores de temperatura retal durante todo o período da pesquisa.

RIBEIRO et al. (2002) narram que a metadona apresenta a mesma eficácia de outros opióides, com um menor custo, sendo uma boa alternativa para melhorar o controle da dor naqueles pacientes que não podem utilizar outros opióides como a morfina, principalmente portadores de dor neuropática. Após a descoberta de receptores localizados na medula espinhal, e a apresentação de estudos relatando alívio prolongado e intenso da dor após injeção subaracnóidea de morfina, iniciaram-se de acordo com PRIVADO et al. (2004) uma nova etapa no tratamento da dor com opióides por via espinhal, tanto para a dor aguda, como para a crônica. Em crianças, MENEZES et al., 2002, descreveram que a avaliação da dor vem sendo apontada como uma das principais dificuldades no manuseio da dor pós-operatória, e este fato tem levado muitos anestesiológistas a escolherem técnicas que promovam analgesia antes do despertar dos pacientes, facilitando a avaliação.

Neste estudo, a administração de morfina por via epidural provocou vômito em 20% dos animais após 30 minutos da injeção epidural, e 70% destes animais apresentaram prurido nos membros pélvicos e nas proximidades da ferida cirúrgica, decorridos 120 minutos da mesma técnica. Estes ocorreram provavelmente devido à capacidade que os opióides têm de estimular o centro do vômito e promover a liberação de histamina após a sua administração, como os relatos de LEHMANN, 1997, VALADÃO et al., 2001, e SILVA et al., 2004. Acredita-se que o prurido seja um efeito colateral, o que ocorre principalmente na administração epidural, ou intratecal de opióides agonistas puros, como a morfina e o fentanil. Alguns autores como TRANQUILLI et al., 1996, NAKATA et al. 2002, VALADÃO et al., 2002, citam que provavelmente ocorra liberação de histamina devido aos conservantes presentes nas propriedades desta substância, e outros comentam que ocorra a migração rostral do fármaco no líquido cefalorraquidiano e conseqüente sua interação com o núcleo trigeminal. No entanto, o vômito é um efeito colateral dose-dependente, que acontece devido à elevação desta substância no líquido cefalorraquidiano, provavelmente por ativação da zona químioreceptora na área póstema (PADDLEFORD, 2001).

Em comparação ao GX, alguns animais do GM apresentaram depressão respiratória, mas a maioria do grupo apresentou mínimas alterações cardiorrespiratórias durante todo o período de observação, ao contrário dos fármacos alfa-2 adrenérgicos que segundo GUEDES et al., 2002 e RABELO et al., 2005 agem sobre o sistema cardiovascular provocando efeitos depressores e hipotensores nos animais. De acordo com VALVERDE et al. 1991, KEEGAN et al., 1995, a administração epidural de morfina em cães anestesiados com sevoflurano não

causou mudanças significativas nas mensurações cardiorrespiratórias. Portanto citam que estudos têm mostrado que a administração epidural de morfina na dose de 0,1 mg/kg não induz mudanças hemodinâmicas significativas em cães anestesiados com halotano ou isofluorano e submetidos à ventilação controlada. Segundo IMBELLONI et al., 2003, em humanos, a raquianestesia para cesariana com o uso da bupivacaína 0,5 %, associada ao fentanil e à morfina ocasionou dificuldade respiratória em 20% das pacientes, apresentando uma baixa incidência de efeitos colaterais com esta associação. De acordo com PIMENTA et al., 1998, o uso de agentes derivados da morfina por via intratecal foram eficazes para o controle da intensidade da dor e da duração dos episódios dolorosos em doentes com dor neuropática e por afecções do aparelho locomotor. Neste estudo observou-se que a morfina promoveu maior analgesia quando comparada à xilazina, verificando que houve alívio da dor e bem estar nos animais do GM, com base nos baixos níveis de cortisol apresentados durante todo o período de observação, relacionando os resultados dos escores de comportamento e resposta à manipulação abdominal apresentados pelo grupo. Portanto, a xilazina promoveu um menor efeito analgésico do que a morfina, ocasionando efeitos colaterais indesejáveis, os quais devem ser monitorados e tratados quando empregada esta substância por via epidural.

YAMAGUCHI et al. (2004), GOMES et al. (2004) apresentaram a associação de anestésicos locais (bupivacaína) e opióides (sulfentanil e fentanil) demonstrando que esta associação melhora a qualidade e prolonga a duração da analgesia, com um maior benefício e sem comprometer a analgesia proporcionada e o maior grau de satisfação durante o parto.

PADDLEFORD (2001) descreve a semelhança do mecanismo de ação dos agonistas opióides *mu* e dos agonistas alfa-2, que se ligam aos seus receptores específicos, ativam a proteína G da membrana, causando abertura dos canais de potássio e a perda intracelular destes íons, tornando a célula hiperpolarizada. Com isso, não há resposta ao estímulo excitatório, ocorrendo bloqueio da transmissão.

No presente estudo, a xilazina produziu analgesia por 2 a 4 horas após a epidural; o meloxicam apresentou uma analgesia satisfatória e insuficiente por um período curto (cerca de 1 hora) quando comparado aos demais protocolos; já a morfina apresentou analgesia de 30-40 minutos após a aplicação epidural, persistindo por um período de 6-12 horas, o que permite afirmar que a morfina por via epidural na dose de 0,1 mg/kg produziu alívio efetivo da dor pós-operatória, em cães, por até 24 horas, o que está de acordo com os relatos de VALADÃO et al., 2001. Pelas observações clínicas e visuais, dois animais do GM (40%), não

apresentaram analgesia suficiente, 20% dos animais apresentaram vômito após 30 minutos da aplicação da morfina, os quais permaneceram alheios ao ambiente e recusaram alimento no pós-cirúrgico. Os animais do GM se apresentaram ativos e alertas após um dia de pós-operatório. VALADÃO et al. (2002) relataram que a cetamina produziu redução da hiperalgesia pós-incisional em cães sem causar alterações comportamentais. Porém seu efeito analgésico foi inferior ao da morfina. NAGANOBU et al. (2004) propuseram a determinação dos efeitos cardiorrespiratórios da administração isolada por via epidural de morfina, ou em associação com o fentanil em cães anestesiados com sevoflurano, e concluíram que a administração de morfina na dose de 0,1 mg/kg, associada ao fentanil, na dose de 10 µg/kg, podem causar depressão cardiorrespiratória nestes cães. FIERHELLER et al. (2004) descreveram a associação de romifidina e morfina para analgesia epidural em bovinos, e esta associação produziram analgesia significativa que perdurou por 12 horas.

FONSECA et al., 2003, HIRAHARA et al. 2003, GANEM et al., 2003 propuseram que a morfina, por via subaracnóideia, associada ou não ao diclofenaco, têm sido eficaz no alívio da dor pós-operatória em cirurgias ortopédicas e cesarianas de humanos, apresentando limitações da aplicação desta técnica em alguns pacientes devido à presença de efeitos colaterais tais como: náuseas, vômitos, retenção urinária e prurido. É descrito por BICALHO et al., 2006, que a técnica anestésica de morfina, por via epidural, frequentemente causa perturbações térmicas significativas, principalmente pela via subaracnóideia, onde a morfina pode causar perturbações nos centros hipotalâmicos de controle da temperatura corporal. Com isso, no presente estudo, todos os grupos apresentados (GM, GX, GME e GC) demonstraram diferenças na temperatura após os 120 minutos da administração das substâncias por via epidural, provavelmente devido à diminuição do metabolismo basal destes animais. Segundo DUARTE (2005), várias pesquisas realizadas com fármacos analgésicos admitem que os opióides ainda sejam os analgésicos mais potentes, embora sua eficiência seja contestada em certos tipos de dor como as dores neuropática e crônica. Os atuais conhecimentos de farmacologia permitem selecionar o opióide a ser utilizado, considerando a doença e as condições do paciente.

Vários estudos têm sido realizados para a mensuração do cortisol sérico em cães, para a avaliação dos momentos de maior estresse cirúrgico dentre os procedimentos adotados. Entretanto, CALDEIRA et al. (2006) avaliaram o efeito analgésico do tramadol mensurando o cortisol sérico e a glicemia de cadelas após a ovariectomia, e concluíram com base nos

resultados obtidos que o tramadol, por via epidural, apresenta ação analgésica duradoura quando comparado com a administração intravenosa, e que a mensuração das variáveis acima citadas foi útil na identificação dos momentos de maior estresse, durante e após o procedimento cirúrgico. Neste estudo observou-se que os níveis de cortisol plasmático apresentaram maiores valores aos 120 e 360 minutos após a epidural, pois os animais foram submetidos ao estresse cirúrgico, conseqüentemente aumentando a liberação de glicocorticóides; já o GM apresentou valores menores quando comparados ao GC e ao GX aos 120 minutos; o GME não apresentou diferença significativa entre os momentos do estudo, permanecendo com valores homogêneos durante as 24 horas de observação. Observou-se o efeito analgésico predominante do opióide, observando-se os baixos valores do grupo morfina durante todos os momentos do estudo. Durante o estresse, MOSTL et al. (2002) comentaram que várias respostas endócrinas estão envolvidas no sentido de melhorar o desempenho do indivíduo. Os glicocorticóides e as catecolaminas são os hormônios que determinam o parâmetro da atividade adrenal e seu conseqüente distúrbio. Portanto, os glicocorticóides e seus metabólitos podem ser mensurados em vários fluidos e excretas corporais.

Neste estudo, a morfina apresentou maior e melhor analgesia e sedação comparados aos outros grupos analisados. Portanto, de acordo com THURMON et al., 1996, JONES, 2001, ROGANO et al., 2004, GAZI et al., 2005 descreveram a infusão de morfina por via intratecal e intra-articular, relatando mínimos efeitos colaterais e um ótimo efeito analgésico em pacientes portadores de espasticidade muscular e osteoartrite de joelho. Segundo EISENSTEIN et al., 1998, a dor e o traumatismo cirúrgico provocam imunossupressão, sendo inquestionável que o controle da dor aguda, ou crônica, é fundamental para o bem estar físico e psíquico do paciente. E estas questões levam à novas estratégias terapêuticas no campo da dor através das manipulações das propriedades dos analgésicos por diferentes vias de administração.

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos por esta pesquisa concluiu-se que:

- a) A xilazina na dose empregada, pela via epidural em cães, produziu analgesia satisfatória por um período de 2 a 4 horas.
- b) A utilização da xilazina em cadelas saudáveis, após a ovariosalpingohisterectomia, levou à diminuição da frequência cardíaca após a administração por via epidural.
- c) A morfina na dose utilizada por via epidural em cães, promoveu melhor analgesia e sedação quando comparada ao GX, por um período de 6-12 horas, com menor incidência de efeitos colaterais nos animais estudados.
- d) A morfina e a xilazina, por via epidural, reduziu os valores do cortisol, diminuindo o estresse dos animais.
- e) O meloxicam, por via subcutânea, produziu insuficiente alívio da dor nos animais quando comparado aos demais tratamentos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

ANTONACCIO, M.J., ROBSON, R.D et al. **Evidence for Increased Vagal Tone and Enhancement of Baroreceptor Reflex Activity after Xylazine in Anesthetized Dogs.** *Eur J Pharmacol.*, 1973., 23: 311-315.

ADETUNJI, A. ADEWOYE., C.O. AJADI., R.A. **Comparação da anestesia epidural de lidocaína e xilazina em gatos.** *Veterinary Journal.* 2002, 163, p. 335-336.

ARAÚJO, C.A.A., AGUIAR, J.L.A., LIMA, F.P et al. **Effect of corticoid on the healing of tracheal under tension anastomosis in dogs.** *Act Cir. Bras.*, [on line] vol.18, suppl. 1, p. 33-39, 2003. Disponível em www.scielo.br/acb. ISSN 0102-8650.

ALVES, A. S., CAMPELLO, R.A.V et al. **Emprego do antiinflamatório não esteróide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães.** *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 31, n. 3, p. 439-444, 2001.

ALENCAR, M. M. A., PINTO, M. T., OLIVEIRA, D. M et al. **Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrointestinal.** *Ciência Rural*, Santa Maria, v.33, n.3, p. 525-532, maio-junho, 2003.

BRONDANI, J. T., NATALINI, C.C et al. **Analgesia epidural com clonidina ou romifidina em cães submetidos à cirurgia coxofemoral.** *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v. 56, n. 2, p. 175-182, 2004.

BASTOS, J.A.B., LEME, F.O et al. **Haemogasometric effects of xylazine and romifidine in goats treated with yohimbine.** *Arq. Bras. Med.Vet. Zoot.*,v.57, supl.02, p.173-178, 2005.

BAGATINI, A., GOMES, C.R., MASELLA, M.Z et al. **Dexmedetomidine: Pharmacology and Clinical Application.** *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 2002., 52: 5: 606-617.

* Redigida segundo norma ABNT NBR 6023 Ago/2002

- BROOK, G.B. **Spinal (epidural) anaesthesia in the domestic animals.** *Veterinary Record.*, 15, 659-667, 1935.
- BIER, A. **Versuche uber cocainisirung desruckenmarkes.** *Deustsche Zeitschrift fur Chirurgie.*, 51, 361-369, 1899.
- BUDD, K. **Pain Management: is opioid immunossupression a clinical problem?** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2006.
- BUSCH, U et al. **Kinectis of meloxicam in animals and the relevance to humans.** *Drug Metab Dispon*, v.26, p. 576-584, 1998.
- BOOTH, N.H., McDonald, L.E. **Farmacologia e Terapêutica em veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. Cap.15, p.231-261.
- BONICA, J. **The Management Pain.** 2. ed. Vol 1. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
- BIEBUYCK, JULIEN F, M.B., PHIL, D. **Peripheral Mechanisms of Somatic Pain.** Review Article: *Anesthesiology* 68: 571-590, 1988.
- BICALHO, G.P., CASTRO, C.H.V., CRUVINEL, M. G.C., et al. **Excessive Sweating and Hypothermia after Spinal Morphine. Case Report.** *Rev. Bras. Anesthesiol*, 56: 52-56, 2006.
- BRAZ, C.R.J., CASTIGLIA, M.M.Y. **Temas de Anestesiologia.** São Paulo: Editora da Universidade Estadual Paulista, 1992. p 73-85, 95-110, 163-170.
- CUNHA, J.M.C.C.P., CORTOPASSI, S.R.G., MACHADO, A. **Transoperative Analgesia Induced by Morphine or Meperidine in Cats Submitted to Osteosynthesis.** *Ciência Rural*, v.32, n.1, 2002.
- CALDEIRA, F.M.C., OLIVEIRA, H.P. et al. **Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas á ovário-histerectomia.** *Ciência Rural*, Santa Maria, v.36, n.1, p. 155-160, jan - fev, 2006. Disponível em www.scielo.br.

CAVALCANTE, V.O., ROCHA, R.O., TEIXEIRA, M.J., GONÇALVES, R.S. **Agentes e procedimentos anestésicos no tratamento das dores de origem muscular.** *Rev. Med.* (São Paulo), 80 (ed .esp. pt.2): 262-75, 2001.

CULLEN, L.K. **Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully.** *Aust Vet J: Murdoch*, vol.77, n. 11, p. 722-723, 1999.

CANTO do P.S., MELLO, B.R.J. **Avaliação de Seis Protocolos Pré-Anestésicos para Anestesia Epidural de Caninos.** *Acta Scientiae Veterinariae*. 30 (1): 9-17, 2002.

CHEVILLE, F.N. **Introdução à Patologia Veterinária.** São Paulo: Manole, 1993. p. 301-342.

CASTRO, J., MEYNADIER, J., ZENZ, M. **Regional opioids analgesia physiopharmacological basis, drugs, equipments and clinical application.** Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic, 1991. p. 87.

DUKES, H.H. **Fisiologia dos animais domésticos.** 11^a ed. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1996.

DUARTE, D.F. **Opium and Opioids: A Brief History.** *Rev. Bras. Anesthesiol.* 55: 1: 135-146, 2005.

DUNN, A. (1988) **Nervous system-immune system interaction: na overview.** *Journal of Receptor Research* 8, 589-607.

EISENSTEIN, T.K., HILBURGER, M.E et al. **Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations.** *J Neuroimmunology*, 83: 36-44, 1998.

FIERHELLER, E. E., CAULKET, N. A., et al. **A Romifidine and Morphine combination for epidural analgesia of the flank in cattle.** *Can Vet J* 2004, vol.45, p. 917-923.

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. p.651-9, 1999.

FILHO, O. R. P., STEFFENS, V. A et al. **Xilazina como pré-medicação para anestesia com tiopental sódico em cães.** *Acta Cir. Bras.* vol.15, n. 2, São Paulo, abril/maio/junho, 2000.

FANTONI, T.D., CORTOPASSI, G.R.S. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2002. p.199-208, 321-335.

FONSECA, N. M., RUZI, R. A., FERREIRA, F. X., *et al.* **Analgesia pós-operatória en cirugía ortopédica: estudio comparativo entre el bloqueo del plexo lombar por vía perivascular inguinal (3 en 1) con ropivacaína y la analgesia subaracnóidea con morfina.** *Rev. Bras. Anesthesiol,* mar./abr. 2003, vol.53, no. 2, p.188-197. ISSN 0034-7094.

FROLICH, J. C. **A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes.** *Tips,* v.18, p. 30-34, 1997.

GAZI, M.C.B., ISSY, A.M., SAKETE, R.K. **Intra-Articular Bupivacaine and Morphine for Knee Osteoarthritis Analgesia. Comparative Study.** *Rev. Bras. Anesthesiol.* 55: 5; p 491-499, 2005.

GANEM, E. M., MODOLO, N. S. P., FERRARI, F. *et al.* **Efeitos da associação entre pequenas doses subaracnóideas de morfina e cetoprofeno venoso e oral em pacientes submetidas à cesariana.** *Rev. Bras. Anesthesiol.,* jul. /ago. 2003, vol.53, no.4, p.431-439. ISSN 0034-7094.

GUIMARAES, L. D., MORAES, A. N. **Anesthesia in birds: anesthetics agents.** *Cienc. Rural,* Nov./Dec. 2000, vol.30, no.6, p.1073-1081. ISSN 0103-8478.

GUEDES, A.G.P., NATALINI, C.C., FARIA, R.X., *et al.* **Morphine or Tramadol as Premedication in Dogs submitted to Orthopedic Surgery.** UFRGS: Santa Maria, p.1-14, 2001.

GUEDES, A. G. P., NATALINI, C. C. **Anesthesia in horses with colic syndrome: analysis of 48 cases and literature review.** *Cienc. Rural*, May/June 2002, vol.32, no.3, p.535-542. ISSN 0103-8478.

GEOFF, D., EVERITTY, S.B et al. **A Handbook of Statistical Analyses using SAS.** 2 ed. Chapman & Hall / CRC Press, 2002.

GIBSON, T.P. **Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with focus on tramadol HCL.** *Am J Med*, v.101, n.1A, p.47S-53S, 1996.

GONZÁLEZ, F.H. D e SILVA, S.C. **da Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária.** Editora UFRGS, Porto Alegre, 2003.

GOMES, M. E. W., BALLE, V.R. et al. **Comparison between 0,125% and 0,25% Bupivacaine associated to Fentanyl for Epidural Labor Analgesia.** *Rev. Bras Anesthesiol*, 54: 4: 467- 472, 2004.

GUYTON, A.C; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 9ª ed. Editora Guanabara Koogan S.A; Rio de Janeiro,1997.

HENDRIX, P. K., RAFFE, M.R *et al.* **Epidural administration of bupivacaine, morphine or their combination for postoperative analgesia in dogs.** *J Am. Vet. Med. Assoc.*, August 1996, vol 209, n 03. p 598-607.

HASKINS, S.C., PATZ, J.D., FARVER, T.B. **Xylazine and xylazine-ketamine in dogs.** *Am J. Vet. Re:* March, 1986, Vol.47. n.3. p. 636-641.

HELLEBREKERS, L.J. **Dor em animais.** São Paulo: Manole, 2002. p.109-119.

HIRAHARA, J. T., BLIACHERIENE, S., YAMAGUCHI, E. T., *et al.* **Analgesia pós-operatória em cesarianas com a associação de morfina por via subaracnóidea e**

antiinflamatório não esteróide: diclofenaco versus cetoprofeno. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, nov. /dez. 2003, vol.53, no.6, p.737-742. ISSN 0034-7094.

HSU, W.H. **Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents.** *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* vol 218. p.188-192, 1981.

HSU, W.H., LU, Z.X., HEMBROUGH, F.B, et al. **Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram and yohimbine.** *J Am Vet Med Assoc.*, 1985; 186: 153-156.

IMBELLONI, L. E., VIEIRA, E. M., ROCHA, A., et al. **Raquianestesia para cesariana con bupivacaína a 0,5% isobárica asociada al fentanil y morfina: estudio prospectivo con diferentes volúmenes.** *Rev. Bras. Anesthesiol.*, mayo/jun. 2003, vol.53, no.3, p.322-330. ISSN 0034-7094.

JONES, R.S. **Epidural analgesia in the dog and cat.** *The Veterinary Journal*, 161, 123-131, 2001.

KALLAS, E., SCHNAIDER, T.B., et al. **Modelo de Anestesia em coelhos para procedimentos no tórax.** *Acta Cir Bras* [serial online] 2001 Abr-Jun., 16(2). Disponível em URL: [http:// www.scielo.br/acb](http://www.scielo.br/acb).

KEEGAN, R.D., GREENE, G.A., WEIL, A.B. **Cardiovascular effects of epidurally administered morphine and a xylazine-morphine combination in isoflurane-anesthetized dogs.** *Am. J Vet Res.*, 56: 496-500, 1995.

KLIDE, A.M., CALDERWOOD, H.W et al. **Cardiopulmonary Effects of Xylazine in Dogs.** *Am. Jour. Vet. Res.* vol.36, n.7, 1975.

KOLATA, R.J., et al. **Cardiopulmonary effects of intravenous xylazine, ketamine, and atropine in the dog.** *Am J. Vet. Res.* vol.43, n.12, p. 2196-2198, 1982.

KRONEBERG, G., OBEFORD, H., HOFFMEISTER, F, et al. **Zur pharmacologic von eines hemmstoffes adrenergischer and cholinergischer neurone.** *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 1967, 256: 257-280.

LINN, K.A., GLEED, R.D. **Avian and wildlife anesthesia.** In: Short, C.E. *Principles & practice of Veterinary Anesthesia.* Baltimore: Willians & Wilkins, 1987. Cap.5, p. 322-329.

LEHMANN, K.A. **Tramadol in acute pain.** *Drugs*, v.53, n.2, p.25-33, 1997.

LUDDERS, J.W., MATTHEWS, N. Birds. In: THURMON, J.C., TRANQUILLI, W.J., BENSON, G.J. **Lumb & Jones: Veterinary Anesthesia.** 3ed. Baltimore: Lea & Febiger, 1996. cap20E. p. 645-669.

LUNA, S. P. L., et al. **Romifidine or xylazine combined with ketamine in dogs premedicated with methotrimeprazine.** *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* v.37, n.2, São Paulo, 2000.

MARCHIONNI, A. M. T et al. **Influência do meloxicam e da dexametasona no processo inflamatório e no reparo tecidual.** *Odonto Ciência, Fac. Odonto/PUCRS*, v.21, n.51, jan/mar, 2006.

MANDELBAUM, Samuel Henrique, DI SANTIS, Érico Pampado and MANDELBAUM, Maria Helena Sant'Ana. **Cicatrization: current concepts and auxiliary resources - Part I.** *An. Bras. Dermatol*, July/Aug. 2003, vol.78, no. 4, p.393-408. ISSN 0365-0596.

MALM, C., SAVASSI-ROCHA, P.R., et al. **Ovariohysterectomy: experimental and comparative study between laparoscopic and conventional approaches- III. Stress by plasmatic cortisol analysis.** *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.57, n.5, p.584-590, 2005.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas.** 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.39-45,90.

MARTINS, C. A. S., ARAGÃO, P. W., PRAZERES, J.O., et al. **Epidural Caudal Block: Evaluation of Length of Analgesia with the Association of Lidocaine, Fentanyl and Clonidine.** *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 54: 4: 501-505, 2004.

MENEZES, M.S., GOZZANI, J.L. **Postoperative Analgesia in Pediatric Patients: Comparative Study among Local Anesthetics, Opioids and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.** *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 52: 2: 175-184, 2002.

MOHAMMAD, F.K., AL-BRADANY, M.S., AL-HASAN, A.M. **Detomidine- ketamine anaesthesia in chickens.** *Vet Rec*, v.133, p.192, 1993.

MOSTL, E. et al. **Hormones as indicators of stress.** *Domestic Animal Endocrinology*, Volume 23, Issue 1-2, Pages 67-74, 2002.

McKELVEY, D., HOLLINGSHEAD, W.K. **Small Animal Anesthesia & Analgesia.** 2 ed. St Louis: Mosby, 1998. p. 252-300.

MOBERG, G.P. **Suffering from stress: an approach for evaluating the welfare of an animal.** In: Sandoe, P. and Hurnik, T. (eds) *Proceedings of welfare of Domestic Animals Concepts, Theories and Methods of Measurement.* Acta Agriculturae Scandinavica, Animal Science (suppl. 27), p. 46-49, 1996.

MORERA, T.M.L. **Infusion Continua Epidural em Dolor Agudo y Crônico.** Reanimación y Unidad Del Dolor, 1997.

MUIR, W.W., WERNER, L.L., et al. **Effects of xylazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane.** *Am J. Vet. Res.* set,1975. vol.36. n.9. p.1299-1303.

NAKATA, K., MAMMOTO, T., KITA, T., et al. **Continuous Epidural, not intravenous, Droperidol inhibits pruritus, nausea and vomiting during epidural morphine analgesia.** *J Clin. Anest.* n.14, p.121-125, 2002.

NAGANOBU, K., MAEDA, N, et al. **Cardiorrespiratory effects of epidural administration of morphine and fentanyl in dogs anesthetized with sevoflurane.** *Journal of American Veterinary Medical Association.* vol.224, n.1, Janeiro 2004.

NOGUEIRA, G.P. et al. **Serum cortisol, lactate and creatinine concentrations in thoroughbred fillies of different ages and states of training.** *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, São Paulo, v.39, n.1, p. 54-57, 2002.

OKADA, M., TEIXEIRA, M. J. TENGAN, S.K., MORAES, L.O. **Desenvolvimento do sistema nociceptivo e supressor da dor.** *Rev. Med.* (São Paulo) 80 (ed. esp. pt.1): 78-93, 2001.

ONESTI, G., BLOCK, K.D., HEIMSOTH, V, et al. **Clonidine: A new hypertensive agent.** *Am J Cardiol*, 28, 74-83, 1971.

PADDLEFORD, R. R. **Manual de Anestesia de Pequenos Animais.** 2^a ed. São Paulo: Roca, p. 263-284, 2001.

PIMENTA, C. A. M., TEIXEIRA, M. J., CORREA, C. F., et al. **Opiáceo intratecal na dor crônica não neoplásica: alívio e qualidade de vida.** *Arq. Neuro-Psiquiatr*, set. 1998, vol.56, no. 3A, p.398-405. ISSN 0004-282X.

PRIVADO, M.S., SAKATA, R.K. et al. **Comparative Study of Epidural and Intravenous Fentanyl for Postoperative Analgesia of Orthopedic Surgeries.** *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 54: 5: 634-639, 2004.

RABELO, R.C., MELO, M.M., SILVA JUNIOR, P.G. et al. **Evaluation of venous and arterial blood pressures in dogs submitted to hypotension.** *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, Dec. 2005, vol.57, no. 6, p.741-748. ISSN 0102-0935.

RIBEIRO, S., SCHMIDT, A.P. et al. **Opioids for Treating non Malignant Chronic Pain: The Role of Methadone.** *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 52: 5: 644-651, 2002.

ROGANO, L.A et al. **Use of intratecal morphine infusion for spasticity.** *Arq. Neuropsiq*, vol.62, n.2-B, p.403-405, 2004.

SCHMITT, H., FOURNADJIEV, G., et al. **Central and peripheral effects of 2- (2,6-dimethylphenylamino) - 4-H-5,6- dihydro-1,3-thiazine on the sympathetic system.** *Eur J Pharmacol*, 1970; 10: 230-338.

SIMÕES, B. M. L. P., ZIMMERMAN, E. et al. **Effects of hormonal replacement therapy on colon anastomosis healing in rats.** *Acta Cir. Bras*, May/June 2005, vol.20, n°. 3, p.237-242. ISSN 0102-8650.

SILVA da, C.O. **Analgesia Peridural em Bovinos através do Emprego da Associação de Morfina e Lidocaína**, Jaboticabal, 1997. 69p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Campus de Jaboticabal, 1997.

SIBLEY, W.H and SAGASTUME, E. **Clonidine Hydrochloride in the Treatment of Hypertension.** *Am J Cardiol.*, 28, 67-73, 1971.

SILVA, L.A.F., CHAVES, S.M et al. **Results Complications of Acepromazine and Xylazine in Surgical Preparations of Teaser Bulls.** *Ciência Rural*, Santa Maria, v.32.n 03. p.439-444, 2002.

SILVA, I.N., CUNHA, C.F., FINCH, F.L., et al. **Avaliação da Recuperação do Eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Adrenal após Corticoterapia por meio do Cortisol Basal.** *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*, v.50, n.1, p. 118-124, Fev, 2006.

SILVA, N. S. F., SAKATA, R. K. et al. **Correlation between CSF Concentration and Side Effects after Spinal Morphine Injection in Rats.** *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 54: 1: 53-59, 2004.

SKARDA, R.T. **Local and Regional Anesthetic and Analgesic Techniques: Dogs.** In: THURMON, J.C., TRANQUILLI, W.J., BENSON, G.J. *Lumb & Jones veterinary anesthesia.* 3 ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, 1996. p. 426-447.

SHORT, E.C. **Fundamentals of pain perception in animals.** *Applied Animal Behaviour Science*, n. 59, 1998.

SPINOSA, S.H., GÓRNIAC, L.S., BERNARDINI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 115-120, 140-146.

STEFFEY, E.P., EISELE, J.H., BAGGOT, J.D., *et al.* **Influence of Inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine.** *Anesth. Analg.*, v.77, n.2, p.346-351, 1993.

SOARES, J.H.N., ASCOLI, F.O. *et al.* **Isoflurane sparing action of epidurally administered xylazine hydrochloride in anesthetized dogs.** *Am J. Vet. R.* vol 65.n.06, junho 2004.

TRONCY, E., CUVELLIEZ, S. G., BLAIS, D. **Evaluation of analgesia and cardiorespiratory effects of epidurally administered butorphanol in isoflurane-anesthetized dogs.** *Am J Vet Res.*, Oct; 57(10):1478-82, 1996.

TRONCY, E. *et al.* **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*, Oct 15; 221(8): 1149, 2002.

TOGNINI, J.R.F., *et al.* **Estudo Biomecânico e Morfológico da Cicatrização da Parede Abdominal sob Ação do Meloxicam.** *Act Cirur. Bras*, Set 2000, vol.15, n.02, p. 1-19. Disponível em < <http://www.scielo.br>>. Acesso em 23 de agosto de 2006.

TEIXEIRA, M.J. **Mecanismos de ocorrência de dor.** *Rev. Med.* (São Paulo), 80 (ed. esp. pt.1): 22-62, 2001.

TRANQUILLI, W. J et al. **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2 ed, p. 09-12, 2005.

THURMON, J.C., TRANQUILLI, J.W., BENSON, J.G. **Lumb & Jones -Veterinary Anesthesia**. 3ed. New York: Lea & Febiger, 1996. p. 40-60, 434-445.

TEIXEIRA, M.W. Revista CFMV: **Dor em Pequenos animais**. Suplemento Técnico. nº. 34. Jan/ Fev/ Março 2005. p. 31-41.

VALADÃO, A.A.C., DUQUE, C.J., FARIAS, A. **Administração Epidural de Opióides em Cães**. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.32, n.2. p. 347-355, 2002.

VALADÃO, A.A.C., MAZZEI, S., OLESKOVICZ, N. **Injeção Epidural de Morfina ou Cetamina em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de Von Frey**. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* vol.54, n.04. Belo Horizonte, jul/agost 2002.

VALVERDE, A., DYSON, D.H, et al. **Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs**. *Am J Vet Res.*, 52; 505-509, 1991.

WAGNER, A .E., DUNLOP, C.I., TURNER, A .S. **Experiences with morphine injected into the subarachnoid space in sheep**. *Veterinary Anesthesia*, v.25, p. 256-260, 1996.

WEARY, D.M.; BRAITHWAITE, L.A.; FRASER, D. **Vocal response to pain in piglets**. *Applied Animal Behaviour Science*, v.56, p. 161-172. 1998.

YATES, W.D. **Clinical uses of a new drug for old problems**. *Vet Med/ Small Anim. Clinic.* p.483-486, may/1973.

YAMAGUCHI, E.T., CARVALHO, J. C. A. et al. **Spinal Sulfentanil Associated to Hyperbaric Bupivacaine: Is it possible to decrease opioid dose?** *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 54: 2: 145-152, 2004.