

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE ODONTOLOGIA e CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE ARAÇATUBA**

**ANALGESIA PERIDURAL COM ROPIVACAÍNA
ASSOCIADA AO MIDAZOLAM EM CADELAS
SUBMETIDAS A OVÁRIO-SALPINGO-HISTERECTOMIA**

**Jiancarlo Tortoza Bignelli e Canôa
Médico Veterinário**

ARAÇATUBA – SP

2009

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE ODONTOLOGIA e CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS DE ARAÇATUBA**

**ANALGESIA PERIDURAL COM ROPIVACAÍNA
ASSOCIADA AO MIDAZOLAM EM CADELAS
SUBMETIDAS A OVÁRIO-SALPINGO-HISTERECTOMIA**

**Jiancarlo Tortoza Bignelli e Canôa
Orientadora: Profa. Dra. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva
Co-orientadora: Profa. Dra. Renata Navarro Cassu**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica).

Araçatuba – SP
2009

Catálogo-na-Publicação (CIP)

Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

- C227a Canôa, Jiancarlo Tortoza Bignelli e
Analgésia peridural com ropivacaína associada ao midazolam
em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia / Jiancarlo
Tortoza Bignelli e Canôa. - - Araçatuba : [s.n.], 2009
90 f. : il. ; tab. + 1 CD-ROM
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia e Curso de Medicina Veterinária, 2009
Orientadora: Valéria Nobre Leal de Souza Oliva
Coorientadora: Renata Navarro Cassu
1. Analgesia 2. Anestesia epidural 3. Anestésicos locais
4. Midazolam 5. Histerectomia 6. Ovariectomia

CDD 636.0896

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

JIANCARLO TORTOZA BIGNELLI e CANÔA – Nascido em Mirandópolis (SP), em 1º de março de 1976. Ingressou no curso de Graduação em Medicina Veterinária na Universidade de Marília em 1996, o qual foi interrompido durante os anos de 1998 e 1999, retornando no ano 2000. Casou-se em 2001. Colou grau em dezembro de 2003. Atuou em 2004 como consultor técnico e representante de produtos para inseminação artificial da empresa Lagoa da Serra. Em 2005 iniciou o curso de Pós-Graduação Lato-Senso “Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais” na Universidade do Oeste Paulista em Presidente Prudente (SP), concluindo-o em dezembro de 2006. Em Fevereiro de 2006 mudou-se para Presidente Prudente (SP) onde ingressou no programa de Residência Veterinária em Anestesiologia na Universidade do Oeste Paulista, concluindo em Fevereiro de 2007. Mudou-se para Araçatuba (SP) em março de 2007 ingressando na Unesp, sendo aprovado no curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal do Curso de Medicina Veterinária o qual concluiu em Julho de 2009. Atuou em Araçatuba (SP) como Médico Veterinário nas Clínicas Veterinárias: Dra. Cláudia Stefanini e Mundo Animal, em Valparaíso (SP) na Clínica Veterinária Pet&Farm. Em Agosto de 2008 foi aprovado em concurso para docente da FEA – Fundação de Ensino de Andradina, onde atua até o presente.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: ANALGESIA PERIODEAL COM ROPIVACAÍNA ASSOCIADA
DO MIDAZOLAM EM CAELOS SUBMETIDAS À
OVÁRIO - SALPINGO - HISTERECTOMIA

AUTOR: JIANCARLO TORTOZA BIGNELLI E CANÔA

ORIENTADOR: Dr.ª VALÉRIA NOBRE LEAL DE SOUZA OLIVA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL (FISIOPATOLOGIA MÉDICA E CIRÚRGICA) pela Comissão Examinadora.

Lidia m. matsubara
Dr.ª LIDIA MITSUKO MATSUBARA

Paulo Sérgio Patto dos Santos
Dr. PAULO SÉRGIO PATTO DOS SANTOS

Renata Navarro Cassu
Dr.ª RENATA NAVARRO CASSU

DATA DA REALIZAÇÃO: 24 de agosto de 2009.

Renata Navarro Cassu

Presidente da Comissão Examinadora
Dr.ª RENATA NAVARRO CASSU
- Co-Orientadora -

"Cada dia que amanhece assemelha-se a uma página em branco, na qual gravamos os nossos pensamentos, ações e atitudes. Na essência, cada dia é a preparação de nosso próprio amanhã".

Psicografia de Francisco C. Xavier

Livro: Indicações do Caminho

DEDICO

Aos amores da minha vida Alexandre, Felipe (filhos) e Alexssandra (esposa). Obrigado pela vossa compreensão nos momentos difíceis. Obrigado meus filhos por serem pacientes nos momentos de minha ausência. Obrigado minha esposa por me acompanhar e compreender a minha caminhada. Amo-os muito!

Aos meus pais Helena e Aroldo por terem me dado meu bem mais precioso, a minha vida, mesmo ausentes sempre me apoiaram e me ajudaram. Obrigado pela ajuda de vocês. Amo-os incondicionalmente.

À minha orientadora Valéria, pela paciência e por me estender a mão nos momentos mais difíceis, muito obrigado.

À minha co-orientadora Renata, que me apoiou muito durante a residência e guiou meus primeiros passos no mundo da anestesiologia.

Essa vitória é nossa!

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

À Deus por me guiar, me dar perseverança, guiar meus passos me dar saúde e proteção para realização deste trabalho.

À minha orientadora, Profa. Dra. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva, pela oportunidade concedida.

À nossa equipe, amigos e companheiros: Guillermo Carlos, Juliana (Nelore), Joana e Alexandre (Bahia), pela ajuda.

Aos professores Alexandre Andrade, Paulo Patto, Suely Bonfim, Paulo Ciarlini, Katia Bresciani, Luiz Eduardo, Cecília, Wagner e muitos outros pela ajuda, conselhos e amizade ao longo desses anos.

Às residentes do Laboratório Clínico Vanessa e Monaly pela ajuda na realização da hemogasometria e centrifugação das amostras de sangue mesmo durante os sábados, domingos e feriados.

À Prof. Dra. Valéria Marçal Felix, pela realização dos exames sorológicos e pelos conselhos.

À Profa. Dra. Sílvia Helena Venturolli Perri, por ajudar nas análises estatísticas.

À Verônica Albuquerque pelos conselhos e ajuda na confecção deste trabalho.

Ao amigo Willian Marinho Dourado Coelho, pela ajuda, apoio e amizade.

À todos os funcionários, alunos e professores da Unesp, que cada um do seu jeito singular pôde contribuir direta ou indiretamente para realização deste trabalho.

À todos os animais que participaram.

À todos, muito, muito obrigado!

SUMÁRIO

	Página
I. INTRODUÇÃO.....	20
II. REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1 Dor.....	22
2.1.1 Fisiopatologia da dor.....	25
2.1.2 Avaliação da dor nos animais.....	26
2.2 Anestesia e analgesia peridural.....	27
2.3 Fármacos.....	29
2.3.1 Medicação pré-anestésica (MPA) – acepromazina	29
2.3.2 Anestésicos locais.....	30
2.3.2.1 Ropivacaína.....	31
2.3.3 Benzodiazepínicos.....	33
2.3.3.1 Midazolam.....	33
2.3.4 Cloridrato de tramadol – analgesia resgate.....	37
III. OJETIVOS.....	38
3.1 Gerais.....	38
3.2 Específicos.....	38
IV. MATERIAL E MÉTODO.....	39
4.1 Animais e local.....	39
4.2 Grupos experimentais.....	39
4.3 Preparação dos animais e procedimento cirúrgico.....	40
4.3.1 Anestesia peridural.....	41
4.4 Momentos experimentais.....	42
4.4.1 Pré-operatório.....	42
4.4.2 Trans-operatório.....	42
4.4.3 Pós-operatório.....	42
4.5 Avaliação de parâmetros.....	43
4.5.1 Pré e Pós-operatório.....	43
4.5.2 Trans-operatório.....	43
4.6 Dosagem sérica de cortisol.....	44
4.7 Hemogasometria arterial.....	44
4.8 Avaliação de dor e sedação.....	45
4.8.1 Sedação.....	45
4.8.2 Dor.....	45

4.8.2.1 Para variáveis paramétricas.....	45
4.8.2.2. Para variáveis não paramétricas.....	46
4.9 Pós-operatório.....	46
4.10 Análise dos resultados.....	47
V. RESULTADOS.....	49
Frequência cardíaca.....	48
Frequência respiratória.....	50
Pressão arterial sistólica.....	51
Temperatura corporal.....	53
Tensão de CO ₂ no final da expiração.....	54
Saturação de oxigênio na hemoglobina.....	56
Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial.....	57
Pressão parcial de CO ₂ no sangue arterial.....	58
Potencial de hidrogeniônico.....	59
Concentração de bicarbonato no sangue arterial.....	60
Déficit de base.....	61
Concentração anestésica de isofluorano.....	62
Sedação.....	64
Dor.....	66
Analgesia resgate.....	67
Cortisol.....	68
Efeitos colaterais.....	69
VI. DISCUSSÃO.....	70
VII. CONCLUSÃO.....	74
REFERÊNCIAS.....	75
APÊNDICES.....	87
Apêndice A.....	87
Apêndice B.....	88
Apêndice C.....	89
Apêndice D.....	90

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 – Média (\bar{x}) e desvio padrão(s) da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....	50
Tabela 2 – Média (\bar{x}), desvio padrão (s) e mediana (Md) da frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....	51
Tabela 3 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da pressão arterial sistólica (PAS) obtida pelo método não invasivo, em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....	53
Tabela 4 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da temperatura corporal (TC), em graus Celsius (°C), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....	54
Tabela 5 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da tensão de CO ₂ ao final da expiração (ETCO ₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....	56
Tabela 6 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO ₂), em porcentagem (%), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....	57
Tabela 7 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO ₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....	58

Tabela 8 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (PaCO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**59**

Tabela 9 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) do potencial hidrogeniônico (pH) do sangue arterial, em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**60**

Tabela 10 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da concentração de bicarbonato (HCO₃) no sangue arterial, em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**61**

Tabela 11 – Média e desvio padrão (s) do excesso de bases (BE) no sangue arterial, em mmol/l, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**62**

Tabela 12 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da concentração anestésica de isoflurano, em volume (Vol. %), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**64**

Tabela 13 – Média (\bar{x}) por grupo do requerimento anestésico durante o trans-operatório (M2 a M8), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**65**

Tabela 14 – Escores medianos de sedação, em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**66**

Tabela 15 – Escores medianos de dor, em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**67**

Tabela 16 – Resgate: n° de animais (x) em relação ao total (n) de cada grupo que necessitaram analgesia complementar (resgate) nos diferentes momentos, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**68**

Tabela 17 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) do cortisol sérico, em nanogramas por decilitro (ng/dl), segundo os grupos em cada momento de avaliação de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**69**

LISTA DE FIGURAS

Página

- FIGURA 1** – Valores médios da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**50**
- FIGURA 2** – Valores médios de frequência respiratória (*f*) em movimentos por minuto (mpm) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**52**
- FIGURA 3** – Valores médios da pressão arterial sistólica (PAS) obtida pelo método não invasivo, em milímetros de mercúrio (mmHg) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**53**
- FIGURA 4** – Valores médios da temperatura corpórea (TC) em graus Celsius (°C) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**55**
- FIGURA 5** – Valores médios da tensão de CO₂ ao final da expiração (ETCO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**56**
- FIGURA 6** – Valores médios da porcentagem de saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**58**
- FIGURA 7** – Valores médios da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**59**

FIGURA 8 – Valores médios da pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (PaCO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**60**

FIGURA 9 – Valores médios do potencial hidrogeniônico (pH) em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**61**

FIGURA 10 – Valores médios da concentração de bicarbonato (HCO₃⁻) em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**62**

FIGURA 11 – Valores médios de déficit de base (BE) em mmol/l, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**63**

FIGURA 12 – Valores médios da concentração de isoflurano (%Vol.), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**64**

FIGURA 13 – Médias (M2 a M8) individuais da concentração anestésica de isoflurano (%Vol.) utilizada para cada grupo, em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**65**

FIGURA 14 – Valores medianos para o escore de sedação, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**66**

FIGURA 15 – Valores medianos para o escore de dor, em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**67**

FIGURA 16 – Resgate: nº de animais (x) em relação ao total do grupo (n) que necessitaram analgesia complementar (resgate) nos diferentes momentos, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**68**

FIGURA 17 – Valores médios da dosagem sérica de cortisol em nanogramas por decilitro (ng/dl), em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.....**70**

LISTA DE ABREVIATURAS

- \bar{x} - média
- μg – micrograma
- AL – anestésico local
- bpm – batimentos por minuto
- CO_2 – dióxido de carbono
- DB – deficit de base
- dl – decilitro
- EN – escala numérica
- EPM – erro padrão da média
- ETCO_2 – tensão de CO_2 no final da expiração
- f – frequência respiratória
- FC – frequência cardíaca
- GABA – ácido gama amino butírico
- GR – grupo ropivacaína
- GM50 – grupo ropivacaína/midazolam
- GM100 – grupo ropivacaína/midazolam
- HCO_3^- – íons de bicarbonato
- IM – intramuscular
- IV - intravenoso
- Kg – kilogramas
- LCE – líquido céfalo espinhal
- LVC – leishmaniose visceral canina
- Md - mediana
- mg – miligramas
- mmHg – milímetros de mercúrio
- mmol – milimol
- MPA – medicação pré-anestésica
- M0 – momento basal (antes MPA)
- M1 – 15 minutos após MPA
- M2 – 15 minutos após peridural
- M3 – 30 minutos após peridural
- M4 – pinçamento pedículo ovariano esquerdo
- M5 – pinçamento pedículo ovariano direito
- M6 – pinçamento e ligamento do coto uterino
- M7 – início da sutura de cavidade
- M8 – fim da sutura de pele
- MP0 – pós-operatório imediato (após extubação)
- MP1 – 1 hora após OSH
- MP3 – 3 horas após OSH
- MP6 – 6 horas após OSH
- MP12 – 12 horas após OSH
- n° – número
- ng - nanogramas
- OSH – ovário-salpingo-histerectomia

- °C – graus centígrados
- PaO₂ – pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
- PaCO₂ – pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
- pH – potencial hidrogênico
- pKa – constante de dissociação
- RL – solução de ringer com lactato
- SAS – statistical analysis system
- SC – subcutâneo
- SNC – sistema nervoso central
- TC – temperatura corporal

ANALGESIA PERIDURAL COM ROPIVACAÍNA ASSOCIADA AO MIDAZOLAM EM CADELAS SUBMETIDAS A OVÁRIO-SALPINGO-HISTERECTOMIA

RESUMO – O presente estudo teve como objetivos avaliar os efeitos paramétricos, analgésico, sedativo e a dose mais adequada de midazolam (50 ou 100µg/kg) associado à ropivacaína pela via peridural em cadelas submetidas à OSH eletiva. Participaram do estudo, 24 cadelas saudáveis, adultas, de diferentes raças, com peso médio de 8,25 kg, as quais foram pré-medicadas com acepromazina (0,05mg/kg, IM), seguindo-se a indução e a manutenção anestésica com propofol (5 mg/kg) e isoflurano, respectivamente, sendo alocadas em três grupos experimentais: GR - ropivacaína 0,2 mL/kg, GM100 - midazolam (100µg/kg) + ropivacaína 0,2mL/kg e GM50 - midazolam (50µg/kg) + ropivacaína 0,2mL/kg. Foram avaliados: frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica, temperatura retal, saturação de oxigênio na hemoglobina, variáveis hemogasométricas, concentração plasmática de cortisol, grau de analgesia pós-operatória e sedação. Os dados foram submetidos à ANOVA, seguidas pelo teste *Tukey* no programa SAS ($p < 0.05$). Para as variáveis qualitativas ordinais foram realizados os testes *Kruskal-Wallis*, teste de *Friedman* e o teste de *Dunn*. Foram observados efeitos analgésicos mais duradouros do anestésico local no grupo dos animais em que se utilizou a dose de 100µg/kg de midazolam, quando comparados ao grupo que utilizou 50µg/kg e 50% dos animais do grupo GM100 receberam analgesia resgate 12 horas após a cirurgia. A associação do midazolam na dose de 100µg/kg à ropivacaína apresentou efeito superior à dose de 50µg/kg de midazolam, que não potencializou o efeito analgésico, porém, prolongou o período de analgesia residual pós-operatório. Concluiu-se que a associação do midazolam à ropivacaína não produziu alterações paramétricas significativas, nem efeitos adicionais sobre a sedação, entretanto o midazolam na dose de

100µg/kg pode ser pode ser mais uma opção no tratamento pós-operatório anti-álgico em cadelas submetidas à OSH.

Palavras-Chave – Cadelas, Midazolam, Ovariosalpingohisterectomia, Peridural, Ropivacaína.

EPIDURAL ANALGESIA WITH ROPIVACAINE ASSOCIATED TO MIDAZOLAM IN OVARIOSALPINGOHISTERCTOMY BITCHES

ABSTRACT – This research aimed evaluate the parametric, analgesic, sedative effects and most appropriate dose of midazolam (50 or 100µg.kg) for epidural anesthesia bitches submitted the elective ovariosalpingohisterectomy. Twenty-four bitches tool part study, adults, different breeds, mediun weigh 8.25 kg and premedicated with acepromazine (0.05 mg.kg, IM), followed by anesthetic induction and maintenance with propofol (5mg.kg) and isoflurane, respectively, and allocated in three experimental groups: GR - ropivacaine 0.2 mL.kg, GM50 - midazolam (50µg.kg) + ropivacaine 0.2 mL.kg and GM100 - midazolam (100µg.kg) + ropivacaine 0.2 mL.kg. Were evaluated: heart and respiratory rate, indirect systolic arterial pressure, rectal temperature, oxygen saturation in hemoglobin, blood gas variables, plasma cortisol, degree of postoperative analgesia and sedation. The results was submitted to ANOVA followed by Tukey test in the SAS ($p < 0.05$). From the qualitative variables were performed ordinal tests Kruskal-Wallis, Friedman and Dunn tests. Were observed effects more durable local anesthetic in the group of animals that used the 100µg/kg dose of midazolam as compared to the group that used 50µg.kg and 50% of the animals tested GM100 received rescue analgesia 12 hours after surgery. The combination of midazolam in the dose of ropivacaine had 100µg/kg the upper end of the dose of midazolam 50µg.kg, not increasing the analgesic effect, however, extending the period of residual postoperative analgesia. It was concluded that the association of midazolam to ropivacaine did not produce significant parametric changes or additional sedation effects, but midazolam in 100µg.kg may be another option in releave post-operative pain on OSH bitches surgery (procedure) in bitches subjected the OSH.

Key words – Bitches, Midazolam, Ovariosalpingohisterectomy, Epidural, Ropivacaine.

I. INTRODUÇÃO

Nos dias atuais a preocupação com o bem estar animal vem ganhando destaque na medicina veterinária fazendo com que o profissional possua maior compromisso com o alívio da dor e do sofrimento animal, assim como com a própria ética profissional.

Segundo Tranquilli et al. (2005) o grau de dor previsto para uma ovário-salpingo-histerectomia é de moderado a intenso, sendo necessária a administração de analgésicos, podendo ser feito até mesmo no momento pré-operatório (analgesia preemptiva).

Uma das alternativas no controle da dor é a aplicação de fármacos pela via peridural tendo a finalidade de anestésiar e/ou promover analgesia. A anestesia peridural normalmente é realizada com o uso de anestésicos locais podendo-se associá-los, com o objetivo de promover analgesia trans e pós-operatória, à outras classes farmacológicas como os anestésicos dissociativos, agonistas alfa-2 ou opióides (BRONDANI et al., 2004; MARUCIO et al., 2006; TORSKE e DYSON, 2000).

Os benzodiazepínicos também constituem uma alternativa na associação à anestésicos locais no homem, trazendo alguns incrementos na anestesia peridural. A administração destes fármacos pela via peridural na espécie humana foi realizada acidentalmente com o uso do diazepam, promovendo sedação reversível e paralisia motora e sensitiva (LIN et al., 1986). A associação de midazolam (um benzodiazepínico hidrossolúvel) a um anestésico local também foi amplamente estudado no homem, sendo descritos benefícios de um incremento analgésico além de promover sedação e amnésia (NAGUIB et al. 1995; NISHIYAMA, et al. 1991; NISHIYAMA et al., 1992).

Contudo, em medicina veterinária, a utilização de benzodiazepínicos não é realizada e não se encontram, na literatura, relatos a este respeito na espécie canina.

Desta maneira, o presente estudo justifica-se pela necessidade de se obter informações sobre a associação do midazolam (benzodiazepínico) à ropivacaína (anestésico local) pela via peridural, a fim de se verificar esta possibilidade de analgesia pós-operatória na cirurgia de ovário-salpingo-histerectomia (OSH).

II. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dor

Desde os tempos mais antigos, a dor tem sido uma preocupação constante da humanidade e há séculos é tratada por diferentes povos e por diferentes métodos. No Egito, papiros antigos (2250 a.C) referem-se ao tratamento da dor utilizando mel, óleo de rícino, papoula, hiosciamina, escopolamina e eletroterapia (peixe elétrico) (ROLLIN, 2002).

No entanto, embora o conhecimento da dor date da antiguidade, nossa civilização só passou a aceitar que um animal pode experimentar a sensação dolorosa há algumas décadas. Entre as décadas de 70 e 80 iniciaram-se as primeiras pesquisas e a formação de grupos para o estudo e o tratamento da dor aguda e crônica na medicina veterinária (ROLLIN, 1997).

No homem, a dor já é considerada o quinto sinal vital pela Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde Pública e Sociedade Americana da Dor que priorizam que esta deve ser avaliada no mesmo instante em que se verificam outros sinais vitais. O conceito de “dor como o quinto sinal vital” foi criado com o intuito de despertar a preocupação entre os profissionais de saúde em relação ao tratamento da mesma. As instituições médicas foram convocadas a encarar tal fenômeno seriamente e informar a seus pacientes que eles têm o direito de tê-la avaliada e tratada (SOUSA e HORTENCE, 2004).

Porém, na medicina veterinária, mesmo com estudos científicos inerentes ao processo nociceptivo e terapias antiálgicas, o desconforto ainda é negligenciado. Muitos profissionais resistem ao emprego de analgésicos para o alívio da dor (LASCELLES et al., 1994; SLINGSBY e WATERMAN-PEARSON, 1998).

A dor aguda resultante do evento traumático, cirúrgico ou infeccioso, é de duração relativamente curta, porém se não adequadamente tratada pode

evoluir para dor crônica (MITCHELL e SMITH, 1989). A dor pós-operatória é um tipo de dor aguda com etiologia bem definida, causada pelo ato operatório, de natureza autolimitante, com pico entre seis e vinte e quatro horas após o procedimento cirúrgico, devendo cessar ou reduzir com a cicatrização ou estabilização da área afetada (GOZZANI, 2001; HANSEN, 1997).

O tratamento da dor envolve também a consciência da agregação de conceitos éticos e morais perante o sofrimento de um animal. Quando há dor, desencadeia-se uma resposta característica de estresse, incluindo o aumento da concentração sérica de algumas substâncias como cortisol, hormônio antidiurético, catecolaminas, aldosterona, renina, angiotensina II e glicose, com redução de insulina e testosterona (BENSON et al., 1991; BREARLY et al., 1990; HALL et al., 1997; LEONG e CHERNOW, 1988; LIN et al., 1993). Tais alterações podem desencadear aumento do catabolismo de proteína muscular e lipólise, além de retenção de água e sódio associada à retenção de potássio. O estresse causado pela dor pode reduzir a cicatrização de feridas (GAYNOR, 2000). Além dessas alterações, esse estresse também pode causar efeitos sobre o sistema cardiovascular, resultando em vasoconstrição, elevação na pressão sanguínea, aumento da contratilidade e frequência cardíacas e maior susceptibilidade a arritmias cardíacas (CÔRTEZ, 2006; COUSINS, 1994; HAMIL, 1994).

A mensuração sérica de cortisol mostrou-se interessante como indicador de dor e estresse em vários estudos, uma vez que esta variável clínica tende a apresentar incrementos significativos, decorrentes do procedimento cirúrgico e principalmente da dor pós-operatória (CONZEMIUS et al., 1997; DOBBINS et al., 2002; FOX et al., 1998; FOX et al., 1994; HANSEN et al., 1997; KO et al. 2000; MASTROCINQUE, 2000; MASTROCINQUE, 2005; POPILSKIS et al., 1993; SMITH et al., 1996; SMITH et al., 1999 e UDELSMAN et al., 1987). A elevação do cortisol determina, ainda, aumento da gliconeogênese hepática e hiperglicemia (BREAZILE, 1987; LAMONT et al., 2000).

Em recente estudo, Selmi et al., (2008) encontraram resultados semelhantes aos apresentados por Firth e Haldane (1999); e Lascelles et al., (1998) em que há uma correlação confiável nos níveis séricos de cortisol, e o nível de dor apresentada por cadelas submetidas a OSH.

Mastrocinque (2005), em estudo prospectivo comparativo, randomizado e cego, obteve os menores escores de analgesia e os maiores valores na concentração sérica de cortisol (encontradas entre 2 e 4 horas após o término do procedimento de OSH), no grupo placebo e no grupo tratado com tramadol pela via intramuscular quando comparados ao grupo no qual o tramadol foi administrado pela via peridural, como nos resultados descritos por Dobbins et al., (2002).

Caldeira et al. (2006) avaliaram a dosagem sérica de cortisol pela técnica de radioimunoensaio em cadelas submetidas a OSH, como parâmetro para avaliar e comparar a eficácia analgésica do cloridrato de tramadol nas vias de administração peridural e intravenosa. Os resultados demonstraram um pico na concentração máxima de cortisol com duas horas após injeção peridural, excedendo a variação fisiológica canina, sugerindo a ocorrência da sensibilização mais intensa dos nociceptores periféricos por substâncias algogênicas presentes no processo inflamatório da ferida cirúrgica. A alteração da sensibilização periférica por efeito de mediadores químicos também foi referida por Sackman (1991); Raffe (1997) e Lamont et al. (2000).

Entretanto Cassu et al., (2008) em estudo semelhante avaliaram o uso de lidocaína isolada na dose de 8,5 mg/kg e 6,5mg/kg associada ao fentanil (5ug/kg) perfazendo um volume final de 1,7 ml/kg administrados pela via peridural em cadelas para realização de OSH, observaram valores entre 0,25 a 2,3 µg/dl pelo método de eletroquimioluminescência, valores considerados normais segundo Jericó, (1998).

2.1.1 Fisiopatologia da dor

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor, a dor é uma “Experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais” (HE, 1987).

A transdução é o processo pelo qual o estímulo nociceptivo, seja ele mecânico, térmico ou químico gera uma atividade elétrica nas terminações sensoriais (nociceptores), localizadas na pele, músculos, articulações, polpa dentária e vísceras. Os nociceptores são terminações livres, especializadas de fibras nervosas do tipo A-delta e C que conduzem a dor e cuja principal característica é apresentar limiar de estímulo alto (DRUMMOND, 2000).

A transmissão ou condução do estímulo nociceptivo caracteriza-se pela propagação de impulsos nervosos predominantemente pela raiz dorsal do nervo espinhal do tipo sensitiva (DRUMMOND, 2000).

A modulação é um processo pelo qual a transmissão é facilitada ou inibida. Em termos neurofisiológicos, a modulação medular da dor se faz por intermédio de três mecanismos: bloqueio dos receptores das substâncias neurotransmissoras; inibição da liberação desses neurotransmissores e estrangulamento ou impedimento do processo de transmissão nociceptiva. O denominado sistema descendente de controle da dor ou supramedular, responsável pelo mecanismo central ou endógeno de modulação da dor é constituído basicamente por cinco regiões do sistema nervoso central: o sistema diencefálico e o cortical; a substância cinzenta periaquedutal e periventricular, rica em receptores opióides; o núcleo magno da rafe e o núcleo adjacente; o locus coeruleus e o corno posterior bulbar e medular. Além dos circuitos nervosos que transitam por estruturas, existem três espécies de substâncias neuroquímicas que desempenham papel modulatório: os neurotransmissores clássicos, constituídos pela acetilcolina, pelas catecolaminas e pela serotonina; os peptídeos opióides endógenos (as encefalinas, as dimorfinas e as beta-endorfinas) e os peptídeos não-opióides, destacando-se a substância P e a colecistoquinina (DRUMMOND, 2000).

Por fim, a percepção ocorre quando o impulso é integrado e percebido como dor. Neste processo estão envolvidos não só uma análise momentânea dos estímulos nociceptivos, mas também a resposta sensorial e discriminativa (em nível cortical), afetiva e motivacional (em nível límbico e hipotalâmico) e cognitivo e avaliativa (ANDRADE, 2000).

A compreensão destes mecanismos é de importância relevante, pois o controle da dor pode ser feito por meio da administração de fármacos que atuem na transdução a nível periférico como os anti-inflamatórios, que inibem a formação de prostaglandinas e leucotrienos; em nível central como os opióides, que se ligam a receptores opióides ou que interrompem diretamente a condução do impulso, como os anestésicos locais (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

2.1.2 Avaliação da dor nos animais

O diagnóstico de dor na medicina veterinária deve ser baseado no exame físico (inspeção, palpação, verificação de sinais vitais e alterações nas respostas autonômicas), nas alterações comportamentais (utilizando-se escalas de avaliação), nos achados laboratoriais (dosagens séricas de cortisol) e na quantificação da dor. A detecção da dor nos animais pode ser muito difícil, principalmente se o observador não estiver familiarizado com o comportamento normal da espécie. Alguns deles não demonstram sinais óbvios de dor ou podem demonstrar apenas discretas mudanças comportamentais como isolamento e diminuição do apetite (McKELVEY e HOLLINGSHEAD, 1994). Assim, as pessoas mais indicadas para observação e quantificação da dor são os seus proprietários, seus tratadores e o próprio médico veterinário.

Os animais com dor podem ficar deprimidos e indiferentes ao meio ou, ao contrário, se tornarem extremamente agressivos, agitados e apresentarem vocalização. Pode-se observar, também, dificuldade para dormir e inapetência, tentativas de lambedura, mordida ou coceira na região dolorosa. Há alterações na postura corporal e muitos relutam em se deitar ou se movimentar para

proteger a área dolorosa (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

Vários instrumentos de avaliação da dor estão disponíveis para permitir a sua mensuração de maneira fácil e prática possibilitando a obtenção de bases subjetiva e objetiva do nível de dor. Segundo Posso (1995), a avaliação da dor deve ser feita de modo subjetivo, utilizando-se escalas baseadas no comportamento, e também no modo objetivo, pela mensuração dos parâmetros fisiológicos {frequência cardíaca (FC), respiratória (f) e pressão arterial sistólica (PAS)} e pela determinação bioquímica (cortisol sérico).

A avaliação quantitativa subjetiva da dor pode ser obtida mediante a utilização de diferentes escalas. A escala numérica (EN) quantifica a dor utilizando para esta avaliação, variáveis objetivas como FC, PAS, f , e subjetivas, como vocalização, grau de agitação, dilatação pupilar, salivação, postura e resposta à manipulação da área submetida à cirurgia (BRONDANI et al., 2004; BUBACK et al., 1996; PIBAROT et al., 1997; STOBIE et al., 1995). São atribuídos escores para cada item, de modo que o escore máximo obtido seja de 20 pontos (apêndice A). Quanto maior o escore atingido, maior será o grau de dor. Dessa forma, será considerado grau discreto, moderado e intenso de dor, quando o escore máximo total obtido estiver compreendido entre zero e cinco, seis e nove ou superior a nove, respectivamente (PIBAROT et al., 1997). Todos os animais, cuja somatória de escore for igual ou superior a seis devem receber analgesia complementar.

2.2 Anestesia e Analgesia Peridural

Tanto a anestesia subaracnóidea como a anestesia peridural foram descritas no final do século XIX, quando Corning injetou cocaína no cão através das apófises espinhosas das duas últimas vértebras dorsais. Em 1898 Bier, na Alemanha, realizou a primeira raquianestesia e descreveu todos os comemorativos desta técnica, inclusive a cefaléia (IMBELLONI, 1993).

A peridural também conhecida como epidural ou extra-dural, é um procedimento regional, segmentar e temporário, produzido por fármacos

anestésicos em diferentes concentrações e doses, depositados ao redor da dura-matér (INTELIZANO et al., 2002; MASSONE, 2002; McKELVEY et al., 1994).

A anestesia peridural lombo-sacral destaca-se pela sua simplicidade, segurança cardiorrespiratória (CASSU et al., 2008) e eficácia, sendo esta a técnica regional mais utilizada e indicada para cirurgias e procedimentos retro-umbilicais em cães (SKARDA, 2002). Segundo esses mesmos autores, a anestesia peridural é freqüentemente recomendada para cesarianas por ocasionar pouca depressão nos filhotes, quando comparada a outras técnicas anestésicas. A cadela se mantém acordada e estará hábil para tomar conta dos filhotes imediatamente após a cirurgia.

Como em outras técnicas regionais, este tipo de anestesia tem sido erroneamente considerado livre de efeitos deletérios e complicações, sendo dessa forma indicada para pacientes de alto risco. Contudo, seus efeitos cardiovasculares facilmente compensados em pacientes hígidos podem ser irreversíveis em pacientes debilitados, sendo necessária a avaliação cuidadosa do quadro clínico antes de se optar pela anestesia peridural (FANTONI e CORTOPASSI, 2002).

Efeitos adversos associados a anestesia peridural incluem hipoventilação secundária à paralisia dos músculos respiratórios atribuída à expansão do anestésico local para segmentos da medula espinhal (SKARDA, 2002). Segundo Conceição (2004) pode haver bloqueio do nervo frênico. A hipotensão e síndrome de Horner também são dois efeitos adversos causados pelo bloqueio do sistema simpático (NISHIYAMA et al., 2003; OTERO, 2005; SESSLER e PONTE, 1990; SKARDA, 2002).

A hipotensão acontecerá pela perda do controle simpático e redução do retorno venoso ao coração. Quanto mais extenso o bloqueio, maior a intensidade da redução da pressão arterial (CONCEIÇÃO, 2004).

2.3 Fármacos

2.3.1 – Medicação Pré-Anestésica (MPA) – Acepromazina.

A medicação pré-anestésica (MPA) é o ato que antecede a anestesia, prepara o animal para o sono artificial, diminuindo a irritabilidade, a agressividade e reações indesejáveis causadas pelos anestésicos (MASSONE, 1999b). Os fármacos utilizados para esta função podem causar analgesia discreta permitindo manipulações não cruentas.

Dentre os fármacos utilizados para este fim em pequenos animais, pode-se citar os fenotiazínicos que possuem ação ansiolítica, psicodpressora, anti-histamínica, anti-sialagoga e antiespasmódica (MASSONE, 1999b). Os efeitos clínicos dos fenotiazínicos podem estar presentes entre quatro e oito horas, sendo o período de latência de cinco a dez minutos quando administrada pela via intramuscular (IM) (FANTONI e CORTOPASSI, 2002).

A acepromazina é um tranquilizante fenotiazínico muito utilizado na medicina veterinária como medicação pré-anestésica, atuando no sistema nervoso central deprimindo o sistema reticular e bloqueando neurotransmissores como a serotonina e a dopamina. Pode resultar em diminuição da temperatura corporal devido à ação no centro hipotalâmico termoregulador (FANTONI e CORTOPASSI, 2002; MASSONE, 1999b).

Seu principal efeito hemodinâmico é a hipotensão arterial devido ao bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos periféricos. A redução da pressão arterial é dose-dependente, podendo resultar em taquicardia reflexa e aumento das catecolaminas circulantes. Promovem pouca depressão respiratória e potencializam a ação depressora dos anestésicos gerais (CORTOPASSI e FANTONI, 2002; HALL et al., 2001). Outros efeitos atribuídos à acepromazina são: antiemético moderado, diminuição da produção de saliva e de secreções, e antiarrítmico cardíaco (CORTOPASSI e FANTONI, 2002; HALL et al., 2001; VALVERDE, 2004).

2.3.2 Anestésicos Locais

Os anestésicos locais são substâncias capazes de bloquear reversivelmente a condução nervosa (MASSONE, 2002). O primeiro anestésico local estudado foi a cocaína, por volta de 1884 e, desde então, estes fármacos foram evoluindo até surgirem substâncias mais eficazes e menos tóxicas, como as disponíveis hoje no mercado (MASSONE, 2002; MASSONE, 1999a).

Estruturalmente os anestésicos locais (AL) estão divididos em três partes: um grupo aromático (ácido benzóico, ácido paraminobenzóico, e a xilidina), responsável pela absorção do anestésico; a cadeia intermediária, que pode ser um éster ou uma amida, a porção que lhe confere a potência anestésica; um grupo amina, que responde pela difusibilidade do fármaco e pelos seus efeitos tóxicos (MASSONE, 1999a; MILLER e KATZUNG, 2003).

As características químicas que determinam os efeitos sobre os vasos e a lipossolubilidade são fatores que devem ser considerados na absorção do fármaco. A associação a vasoconstritores aumenta o período de ação do anestésico, reduzindo a sua absorção sistêmica (MASSONE, 2002). O pKa, o pH do meio, a lipossolubilidade e a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas não influenciam somente na absorção e na eliminação do anestésico mas, também, na permeabilidade e na capacidade de bloquear as membranas celulares. Assim, a lidocaína e a bupivacaína possuem tempo de latência de 5 a 10 minutos e de 20 a 30 minutos, respectivamente, pela diferença de solubilidade.

A bupivacaína e a ropivacaína possuem maior tempo de ação (3-6 horas), por apresentarem alta capacidade em se ligar às proteínas plasmáticas (JONES, 2001). A concentração do anestésico local também é importante, na medida em que as concentrações influenciam na qualidade do bloqueio (MASSONE, 2002), como pode ser evidenciado no caso da bupivacaína e da ropivacaína que, em concentrações baixas, causam bloqueios motores menos efetivos e, até mesmo, de menor tempo de duração (FELDMAN et al., 1996; JONES, 2001; SIMONETTI, 1995; SKARDA, 2002).

2.3.2.1 Ropivacaína

A bupivacaína é, dentre os anestésicos locais, o que apresenta maior cardiotoxicidade (MILLER et al., 2003). Esta cardiotoxicidade estimulou pesquisas que culminaram com o descobrimento de um isômero de potência anestésica semelhante, que promove uma maior diferenciação entre os efeitos sensoriais e motores e possui menor grau de cardiotoxicidade quando comparado à bupivacaína. Tal fármaco recebeu o nome de ropivacaína (N-propil pipercolil xilidina). A ropivacaína e a bupivacaína são isômeros ópticos que possuem a mesma estrutura química, mas tem a sua conformação espacial diferente (KLAMT, 2003). A bupivacaína é uma mistura racêmica com o isômero R(+) dextrógiro e S(-) levógiro, enquanto que a ropivacaína é comercializada apenas na sua fração S(-) levógira (HURLEY, 1991; SIMONETTI, 1995). A cardiotoxicidade da bupivacaína está relacionada à sua fração R(+) dextrógira que liga-se firmemente ao canal de sódio e é dissociado mais lentamente que o S(-) levógiro (ropivacaína) (SIMONETTI, 1995).

A ropivacaína é um anestésico local do grupo amino-amida, considerada de longa duração, possuindo propriedades vasoconstritoras intermediárias, não sendo necessária a adição de adrenalina (ANDRADE et al., 2002). É cerca de três a quatro vezes mais potente do que a lidocaína, e de efeito mais prolongado, com um período de latência semelhante ao da bupivacaína (cerca de 20 minutos) (OTERO, 2005).

Os aspectos físico-químicos da ropivacaína são semelhantes aos da bupivacaína, como a taxa de ligação protéica de 95% e o pKa de 8,1. Porém, seu coeficiente de solubilidade está situado entre o da lidocaína e o da bupivacaína. A ropivacaína sofre dealquilação hepática, produzindo o PPX (pipercolil xilidina) como principal metabólito, cuja toxicidade é cerca de $\frac{1}{8}$ do produto original, sendo a excreção realizada pelos rins em concentrações baixas (SIMONETTI, 1995).

Em concentrações e doses baixas produz analgesia sensitiva sem bloqueio motor profundo, devido ao menor efeito sobre as fibras motoras

(ANDRADE et al., 2002; MASSONE, 2002). De acordo com Freitas et al., (2004) a ropivacaína a 0,75% é a mais indicada para bloqueios anestésicos.

O fármaco é comercializado nas concentrações de 0,2; 0,5; 0,75 e 1% e a dose máxima indicada é de 3,0 mg/kg. A dose de 4,9 mg/kg pela via intravenosa (IV) é considerada tóxica e convulsivante. A ropivacaína possui baixa toxicidade, apresentando grande margem de segurança para os sistemas cardiovascular e nervoso central (OTERO, 2005a).

Em um estudo realizado onde foi avaliado os efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos da lidocaína, ropivacaína e lidocaína associadas à xilazina pela via peridural em cães, encontrou-se estabilidade cardiorrespiratória nos animais anestesiados com ropivacaína, bem como anestesia e miorelaxamento satisfatório na região retro-umbilical. Nesses animais também foi observado uma duração maior de anestesia quando comparados aos tratados com lidocaína (GASPARINI, 1999).

De acordo com o estudo realizado por Maia (2006) avaliando efeitos cardiorrespiratórios da associação de ropivacaína a opióides (morfina, petidina ou butorfanol) administrados pela via peridural, não houve depressão cardiorrespiratória. A ropivacaína quando utilizada isolada promoveu bloqueio sensitivo e motor de maior duração. A associação aos opióides promoveu sedação, sendo o butorfanol o que resultou em sedação mais intensa.

Segundo Silva (2007) que estudou a associação da ropivacaína a opióides (fentanil e tramadol) administrados pela peridural, a associação resulta em maior dispersão cranial, quando comparada à ropivacaína utilizada isoladamente. Os opióides produziram sedação, sendo mais duradoura com o fentanil e sem a ocorrência de alterações cardiorrespiratórias.

Em semelhante e recente estudo, Albuquerque (2008) relatou que a associação de ropivacaína ao tartarato de butorfanol pela via peridural em cadelas permitiu a realização de cirurgias de ovário-salpingo-histerectomia com uma sedação pronunciada, sem a necessidade de indução a anestesia geral intravenosa e sem promover alterações hemodinâmicas significativas. Neste

mesmo estudo, os animais do grupo no qual foi utilizada a ropivacaína isolada necessitaram de complementação analgésica no trans-operatório.

2.3.3 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são relaxantes musculares de ação central. Existem pelo menos duas categorias de sítios com reconhecimento para os benzodiazepínicos. Um deles é funcional e espacialmente relacionado a receptores gama-amino-butírico (GABA) e o outro é denominado de receptor periférico de benzodiazepínicos. O GABA é considerado o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central de mamíferos (FANTONI e CORTOPASSI, 2002).

A maioria dos efeitos farmacológicos ocorre devido ao aumento da atividade do GABA e pela abertura dos canais de cloro, hiperpolarizando as membranas pós-sinápticas. Produzem efeitos por se ligarem aos receptores benzodiazepínicos no sistema nervoso central (SNC). Apresentam efeitos calmante, anticonvulsivante e causam depressão mínima no SNC (MUIR et al., 2001). Quando utilizados isoladamente, os benzodiazepínicos causam apenas depressão moderada na circulação e respiração (GABAY, 2003).

2.3.3.1 Midazolam

O midazolam é um benzodiazepínico que apresenta um anel imidazol apenso ao núcleo químico comum às demais substâncias do mesmo grupo e possui algumas peculiaridades farmacológicas, dentre as quais se destaca a hidrossolubilidade (DUNDEE et al., 1983).

Esse fármaco liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas e quando injetado por via intravenosa, em dose única, sua curva de concentração no plasma declina biexponencialmente permitindo admitir um modelo bicompartimental (ALLONEN et al., 1981).

Do ponto de vista farmacodinâmico, por compartilhar das propriedades que são comuns aos benzodiazepínicos, oferece ao anestesologista

perspectivas de utilização em pré-medicação, em sedação, no curso de anestésias regionais e na indução da anestesia geral (REVES et al., 1978).

O midazolam é um benzodiazepínico que possui meia-vida de 1,3 a 2,2 horas, sendo normalmente utilizado nas doses de 0.2 a 0.5mg/kg em cães e gatos. Sua principal vantagem sobre o diazepam é a meia-vida mais curta (1,7 horas) e a maior potência hipnótica, o que o torna um agente mais útil em anestesia (CORTOPASSI E FANTONI, 2002). A sua maior hidrosolubilidade em relação ao diazepam, permite o uso em misturas e garante melhor absorção seja pela via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) (DYSON, 2004). Segundo Massone (2003b), esse fármaco não altera significativamente a frequência cardíaca e a temperatura retal, elevando discretamente a frequência respiratória, sem nenhum significado biológico nos primeiros 15 minutos decorridos da sua aplicação.

Os receptores benzodiazepínicos estão distribuídos no sistema nervoso, incluindo a medula espinhal e estão ligados aos receptores GABA. Substâncias benzodiazepínico-miméticas endógenas foram descobertas no líquido cérebro espinhal (LCE) (MÖHLER e OKADA, 1977).

O receptor GABA localizado na medula espinhal está envolvido nos mecanismos nociceptivos (HAMMOND e DROWER, 1984; ROBERTS et al, 1986) e o midazolam produz a sua ação analgésica devido à atuação nesses receptores benzodiazepínicos do complexo GABA (EDWARDS et al, 1990). Tais efeitos são exercidos através de dois (2) subtipos de receptores: GABA_a e GABA_b.

Segundo Honda et al. (2008) a administração de antagonistas GABA_a intratecal em ratos atenuaram os estímulos nociceptivos, enquanto que a administração de antagonistas GABA_b não foi capaz de atenuar tais estímulos, sugerindo que uma parte está relacionada aos receptores GABA_a que estão diretamente envolvidos na condução dos estímulos nociceptivos e uma outra parte pelos receptores muscarínicos M₁ na medula espinhal.

Em ratos o bloqueio espinhal dos receptores GABA facilitaram a resposta das fibras C na resposta aos neurônios da espinha dorsal (SOKAL e CHAPMAN, 2001) e induzindo a uma alodinia mecânica (HAO et al., 1994). Essas observações sugerem que o sistema GABA presente na espinha dorsal pode influenciar os processos nociceptivos no estado fisiológico normal (McCARSON e ENNA, 1999).

Foi descrito que uma única aplicação de midazolam na espécie humana possui efeito analgésico na dor pós-operatória somática, mas não visceral (KIM e LEE, 2001; NISHIYAMA, 1991; NISHIYAMA et al, 1992; NISHIYAMA, 1995) podendo alcançar 24 horas de analgesia (AGRAWAL et al., 2005).

Nishiyama et al. (1991) e Nishiyama et al, (1992) relatam que, em alguns tipos de cirurgia como nas laparotomias, pode-se obter melhores resultados administrando-se um fármaco que produza analgesia visceral associado ao midazolam pela via peridural.

Estudos anteriores demonstraram não haver toxicidade e danos para a medula espinhal e meninges em ratos (SCHOEFFLER et al, 1991; SERRAO et al, 1990), coelhos (AUROY et al, 1988), gatos (NISHIYAMA e HANAOKA, 1997) e cães (NISHIYAMA et al., 2003) após a injeção peridural de benzodiazepínicos.

O midazolam administrado pela via intratecal (GOODCHILD e NOBLE, 1987; SERRAO et al, 1992) e pela via peridural (AGRAWAL et al., 2005; AUROY et al, 1988; CREVAT-PISSANO et al, 1986; SCHOEFFLER et al, 1991; SERRAO et al, 1990) no homem não produziu efeitos irreversíveis e adversos. Esses mesmos autores descrevem que na administração epidural de midazolam há uma menor toxicidade quando comparada à ocorrida pela via intratecal. Tal fato deve-se à menor concentração de midazolam no LCE, resultante da administração por essa via quando comparada à intratecal.

Outros estudos no homem comprovaram que a administração do midazolam pela via peridural não resultou em efeitos colaterais e, além de melhorar a analgesia, produziu sedação e amnésia (NAGUIB et al., 2005;

NISHIYAMA, 1991; NISHIYAMA et al, 1992; NISHIYAMA, 1995), e segundo Crevat-Pisano et al. (1986) a concentração sérica de midazolam necessária para produzir sedação no homem é de 200 ng/ml.

Nishiyama et al. (2003) avaliaram as concentrações séricas de midazolam no sangue e líquido cefalo-espinhal de cães após a administração peridural de 1mg/kg de midazolam. As amostras de sangue e líquido céfalo-espinhal eram colhidas 5, 10, 30, 60, 90, 120, 180 e 240 minutos (após a peridural) através de cateteres colocados na artéria femoral e região atlanto-occipital. Estes pesquisadores relataram que a concentração sérica de midazolam aumentou em 129 ng/ml aos 5 minutos após sua administração e teve seu pico aos 30 minutos (224.8 ng/ml) reduzindo para 25.8 ng/ml aos 240 minutos. As concentrações no líquido cefalo espinhal (LCE) de midazolam estavam abaixo de 5 ng/ml aos 5 minutos, aos 10 minutos foi observado 6.2 ng/ml tendo seu pico também aos 30 minutos 7.2 ng/ml e reduzindo para 3.6 ng/ml aos 240 minutos. Esses mesmos autores observaram uma correlação de que 97% do midazolam administrado peridural adentra a circulação sistêmica rapidamente através de difusão passiva, mantendo uma proporção de apenas 3% na LCE do midazolam administrado (peridural).

Outro estudo aleatório, comparativo e prospectivo em humanos realizado por Nishiyama et al. (1999), avaliaram quatro diferentes grupos, dentre os grupos, dois deles receberam bupivacaína associada ao midazolam de forma contínua ao longo de 12 horas, dentre os dois, um recebeu doses de 100mg de bupivacaína + 10mg de midazolam e outro grupo 100mg de bupivacaína + 20 mg de midazolam. Os grupos que receberam bupivacaína associada ao midazolam apresentaram uma analgesia clínica superior aos outros dois grupos, sendo que somente o grupo que recebeu 20mg de midazolam apresentou analgesia estatisticamente superior à dos demais grupos.

Naguib et al. (1995) estudaram o efeito analgésico da administração peridural de midazolam no controle de dor pós-operatória em crianças, e

observaram resultados semelhantes encontrados por Nishiyama et al. (1992) ou seja, melhores efeitos analgésicos com o uso de midazolam na dose de 50 µg/kg associado à bupivacaína administrado pela via peridural.

Agrawal et al. (2005) avaliaram o efeito analgésico do midazolam associado à bupivacaína na espécie humana administrada pela via intratecal, comparando dois grupos: Grupo B = 3ml de bupivacaína pesada (com adição de glicose) + 0,2 ml de solução salina a 0,9%, perfazendo um volume final de 3,2 ml e grupo BM = 3ml de bupivacaína pesada + 0,2 ml de midazolam (1mg) perfazendo um volume final de 3,2 ml. Neste estudo o tempo do primeiro resgate no grupo BM foi significativamente maior (17.56 ± 8.87 horas) do que o tempo do primeiro resgate analgésico do grupo B (4 ± 3.5 horas).

Por outro lado, resultados obtidos por Kim e Lee (2001) que avaliaram a associação de bupivacaína e midazolam nas doses de 1 mg e 2 mg pela via intratecal no homem, observaram incremento da analgesia em 2 e 4,5 horas respectivamente.

2.3.4 Cloridrato de tramadol – analgesia resgate

O tramadol é um análogo sintético da codeína e, como o fentanil, possui efeito analgésico. É um opióide agonista μ , porém com baixa afinidade e seu metabólito (desmetiltramadol) possui maior afinidade aos receptores opióides (CAMPAGNOL, 2002). Apresenta mecanismo de ação misto, com atividade bloqueadora monoaminérgica, o que o caracteriza como um opióide atípico, não podendo ser totalmente revertido por um antagonista (GUEDES et al., 2002; INTELINZANO et al., 2002). Apresenta como vantagem, a reduzida depressão respiratória e o fato de não permitir degranulação de mastócitos com liberação de histamina, o que normalmente ocorre com o uso de outros opióides. A dose clinicamente utilizada, de 1 a 4 mg/kg, produz efeito analgésico de no mínimo seis horas em animais e de até oito horas, no homem (FANTONI, 2002 e OTERO, 2005b).

III. OBJETIVOS

3.1 Gerais

Este estudo teve como objetivo geral a avaliação dos efeitos paramétricos, analgésico e sedativo da associação de midazolam à ropivacaína, quando administrados pela via peridural em cadelas saudáveis submetidas à ovário-salpingo-histerectomia.

3.2 Específicos

1. Investigar o possível incremento analgésico e provável efeito sedativo conferido pelo midazolam quando associado ao anestésico local (ropivacaína), e administrados pela via peridural em cães.

2. Determinar qual a dose de midazolam associada à ropivacaína que possa conferir maior incremento analgésico e/ou sedativo, quando administrada pela via peridural em cães.

3. Avaliar as possíveis alterações paramétricas decorrentes das associações estudadas.

4. Verificar a possibilidade de utilização da associação do midazolam à ropivacaína como uma opção para a analgesia pós-operatória de cirurgia de ovário-salpingo-histerectomia em cadelas.

IV. MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de ética na experimentação animal (CEEA) em 29 de fevereiro de 2008 sob protocolo nº 2007-009207.

4.1 Animais e Local

O estudo foi realizado nas dependências do laboratório de cirurgia e anestesiologia experimental do curso de medicina veterinária da Unesp - campus de Araçatuba. Foram utilizadas 24 cadelas sadias, adultas, de diferentes raças, com peso médio de $8,25 \pm 2,26$ kg, previamente selecionadas para a realização da OSH eletiva.

Os animais foram selecionados junto à comunidade local, mediante campanha de castração. Foram submetidos a exame físico, colheita de sangue para realização de hemograma completo e sorologia para leishmaniose visceral canina (LVC), por tratar-se de uma região endêmica para esta doença. Somente cadelas soronegativas para LVC e saudáveis, constatadas pelos exames, foram incluídas nos grupos mediante a assinatura de um termo de consentimento por seus proprietários.

Todas as cadelas pré-selecionadas foram trazidas 12 horas antes da cirurgia e a tricotomia foi realizada na presença do proprietário para a minimização do estresse. Na seqüência, foram alojados em gaiolas individuais e pernoitavam no canil do laboratório de cirurgia e anestesiologia experimental, de modo que o jejum hídrico (4horas) e sólido (12 horas) fosse cumprido.

4.2 Grupos Experimentais

Foram utilizadas 24 cadelas alocadas aleatoriamente em três grupos experimentais:

- GR: Grupo controle ropivacaína 1%¹ 0,2ml/kg, completada com solução NaCl a 0,9% perfazendo um volume final de 0,3 ml/kg.
- GM50 Grupo midazolam² 50 µg/kg associado à ropivacaína 1% 0,2 ml/kg completada com solução NaCl a 0,9% perfazendo um volume final de 0,3 ml/kg.
- GM100: Grupo midazolam 100 µg/kg associado à ropivacaína 1% 0,2 ml/kg completada com solução NaCl a 0,9% perfazendo um volume final de 0,3 ml/kg.

4.3 Preparação dos animais e procedimento cirúrgico

Os parâmetros correspondentes ao momento M0 (momento basal) foram aferidos evitando-se manipulações excessivas de modo evitar alterações significativas que pudessem prejudicar as avaliações de analgesia no pós-operatório.

Na medicação pré-anestésica (MPA) foi administrado o maleato de acepromazina³ (0,05mg/kg) pela via intramuscular (IM). Decorridos 15 minutos foi inserido um catéter⁴ 22G na veia cefálica para infusão do fluido de manutenção, ringer com lactato⁵ (RL), na taxa de 10 ml/kg/h mantida através da bomba de infusão peristáltica⁶. A indução anestésica foi realizada com propofol⁷ (5 mg/kg) IV, seguida da intubação orotraqueal e manutenção anestésica com isoflurano⁸ em concentração inicial de 1,5% em fluxo de 1l/minuto com oxigênio a 100%. A concentração de isoflurano foi reduzida

¹ Naropin, 1% – Cristália prod. Químicos e farmacêuticos Ltda, Itirapira, SP

² Dormire – Cristália prod. Químicos e farmacêuticos Ltda, Itirapira, SP

³ Acepran 0,2% – Univet Vetnil, São Paulo, SP

⁴ Catéter 22G – BD, São Paulo, SP

⁵ Solução de Ringer com lactato, HalexIstar, Goiânia, GO.

⁶ Bomba de Infusão Peristáltica ST550 – Samtronic, São Paulo, SP

⁷ Propovan – Cristália prod. Químicos e farmacêuticos Ltda, Itirapira, SP

⁸ Isoforine – Cristália prod. Químicos e farmacêuticos Ltda, Itirapira, SP

para 0,8% após 15 minutos da administração peridural, e variou conforme o requerimento anestésico durante o procedimento cirúrgico.

Os animais foram colocados sobre um colchão térmico⁹ na calha cirúrgica, para minimizar a perda da temperatura corpórea.

As cirurgias foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica, padronizando-se a técnica cirúrgica de OSH e o tempo máximo cirúrgico de 60 minutos.

4.3.1 Anestesia peridural

A técnica peridural foi conduzida de maneira duplamente encoberta, tanto para os anestesistas avaliadores, como para os cirurgiões.

Após início da anestesia inalatória, os animais foram colocados na posição de esfinge (decúbito esternal, com os membros pélvicos flexionados em direção cranial) e a anestesia peridural foi realizada posicionando-se a agulha no espaço lombo-sacro (L7-S1), certificando-se estar neste local por meio de três sinais: a aspiração de uma gota de NaCl a 0,9% colocada previamente no canhão da agulha, aspiração de ar com uma seringa e administração da anestesia sem resistência no êmbolo da seringa. Todas as anestésias peridurais foram aplicadas no período de 1 minuto (padronizado). Após 15 minutos em decúbito esternal, a concentração de isoflurano foi reduzida a 0,8 V% para a realização do pinçamento interdigital dos membros pélvicos (direito e esquerdo), foram aferidos os parâmetros como FC, PAS e *f* e TC e em seguida a concentração de isoflurano variou de acordo com a necessidade anestésica no trans-operatório.

⁹ Sistema de Hipertermia Gaymar MGAYTP 5000, Nova York, USA – Processo Fapesp 2005/02134-8.

4.4 Momentos experimentais

4.4.1 Pré-Operatório

M0 – Correspondente ao basal

M1 – Correspondente a 15 minutos após a MPA

M2 – 15 minutos após a peridural

4.4.2 Trans-Operatório

M3 – 30 minutos após a peridural (15 minutos após a incisão de pele);

M4 – Correspondente ao pinçamento do pedículo ovariano esquerdo
(tempo médio em todos os grupos de 18 minutos após a incisão);

M5 – Correspondente ao pinçamento do pedículo ovariano direito;
(tempo médio em todos os grupos de 22 minutos após a incisão);

M6 – Correspondente ao pinçamento e ligamento do coto uterino;
(tempo médio em todos os grupos de 25 minutos após a incisão);

M7 – Correspondente ao início da sutura da cavidade;
(tempo médio em todos os grupos de 29 minutos após a incisão);

M8 – Correspondente ao final da sutura de pele.

(tempo médio em todos os grupos de 37 minutos após a incisão);

4.4.3 Pós-Operatório

MP0 – Correspondente ao fim da cirurgia, logo após a extubação;

MP1 – Correspondente à 1ª hora após a cirurgia;

MP3 – Correspondente à 3ª hora após a cirurgia;

MP6 – Correspondente à 6ª hora após a cirurgia;

MP12 – Correspondente à 12ª hora após a cirurgia.

4.5 Avaliação dos parâmetros:

4.5.1 Pré-operatório e pós-operatório

Frequência cardíaca (FC): foram aferidos utilizando estetoscópio¹⁰;

Frequência respiratória (*f*): baseado na observação de movimentos respiratórios;

Temperatura: mensurada através de um termômetro¹¹ digital;

Pressão arterial sistólica (PAS): através de “doppler” vascular¹².

4.5.2 Trans-operatório

Durante todo o procedimento cirúrgico os parâmetros vitais foram avaliados a cada 5 minutos e anotados em fichas anestésicas (apêndice B), como se segue:

Frequência cardíaca (FC) e ritmo cardíaco: mensurada por auxílio de observação eletrocardiográfica¹³ com eletrodos acoplados nos membros anteriores e posteriores, com leitura na segunda derivação de Eithoven;

Frequência respiratória (*f*): mensurada através de monitor multiparamétrico¹³ e/ou movimentos do balão respiratório;

Pressão arterial sistólica (PAS): através de “doppler” vascular¹² com adaptação do manguito no membro posterior esquerdo (respeitando-se uma relação de 0,4 entre a largura do manguito e a circunferência do membro);

Temperatura (TC): através do monitor multiparamétrico¹³ com sensor inserido no esôfago do animal.

Tensão de CO₂ no final da expiração (ETCO₂): através do monitor multiparamétrico¹³

Concentração de Isoflurano inspirado (Vol%): através do monitor multiparamétrico¹³.

¹⁰ 3M Littmann – Lightweight II – Nova York, USA.

¹¹ RC5 – BD – São Paulo, SP

¹² Doppler Veterinário DV 100 – Microehm – Ribeirão Preto, SP – processo Fapesp 2008/511444-4.

¹³ Monitor Cardiocap 5 - Datex Ohmeda – Helsing, Finlândia – processo Fapesp 2005/00858-9.

Saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂): oxímetro de pulso¹⁴, com sensor pediátrico colocado na língua dos animais;

4.6 Dosagem sérica de cortisol

Para dosagem sérica de cortisol, amostras de sangue venoso foram colhidas nos momentos M0, MP0, MP1, MP3, MP6 e MP12, com seringas de 3ml, e colocadas, em seguida, em tubos de ensaio. Após centrifugação o soro foi armazenado em tubos cônicos plásticos do tipo “ependorf” identificados e congelados a -80°C, até o momento de análise.

A análise foi realizada no laboratório de endocrinologia da Unesp, utilizando-se a técnica de radioimunoensaio¹⁵.

Os valores séricos obtidos de cortisol foram comparados ao momento M0.

4.7 Hemogasometria arterial

Para realização da hemogasometria arterial, foram utilizadas seringas de 1ml heparinizadas¹⁶, específicas para tal finalidade, colhendo-se sangue arterial por punção da artéria femoral, em dois momentos: logo após a peridural (M2) e ao final do procedimento cirúrgico, logo após o último ponto da sutura de pele (M8). As amostras eram então armazenadas em geladeira por até duas horas e enviadas para análise no equipamento¹⁷ situado no laboratório clínico do Hospital Veterinário da Unesp – “Luis Quintiliano de Oliveira”.

¹⁴ Oxilife Plus – Cmos Drake do Nordeste, Ilhéus, BA

¹⁵ Kit Cout-a-Count DPC / Siemens, USA

¹⁶ BD – heparin syringes – São Paulo, SP

¹⁷ Aparelho de hemogasometria Omni C – Roche Diagnostics – Alemanha

4.8 Avaliação de dor e sedação

As observações foram realizadas por dois avaliadores de maneira duplo cego, ou seja, sendo realizada com cada animal separadamente, desconhecendo-se a qual grupo experimental pertenciam. Os resultados eram anotados em fichas, confeccionadas especificamente para esta finalidade (apêndice A).

4.8.1 Sedação

O grau de sedação foi avaliado nos mesmos momentos que a analgesia (MP0, MP1, MP3, MP6 e MP12) de acordo com estudos descritos por PASCOE e DYSON (1993); PIBAROT et al., (1997) (apêndice C), podendo variar de 0 a 5, onde quanto maior o escore, maior a sedação.

4.8.2 Dor

A dor foi avaliada segundo escala numérica, utilizando variáveis objetivas (paramétricas) e subjetivas (não paramétricas) descritas por STOBIE et al., 1995; BUBACK et al., 1996; PIBAROT et al., 1997; BRONDANI et al., 2004.

Para os momentos MP0, MP1, MP3, MP6 e MP12, as variáveis paramétricas foram anotadas e comparadas com o momento basal (M0) e as não-paramétricas foram observadas e anotadas. A cada variável era atribuído um escore de acordo com a tabela (apêndice D).

4.8.2.1 Para variáveis paramétricas:

FC, *f* e PAS com valores acima do basal (M0) em até 10%, (escore 0), de 11 a 30% (escore 1), de 31 a 50% (escore 2), acima de 51% (escore 3).

4.8.2.2 Para variáveis não-paramétricas:

- 1) Salivação: ausente (escore 0) ou presente (escore 1);
- 2) Pupilas: normais (escore 0) ou dilatadas (escore 1);
- 3) Vocalização: ausente (escore 0), presente mas controlada sem medicação (escore 1), presente e não controlada (escore 2);
- 4) Agitação: adormecido ou calmo (escore 0), leve agitação (escore 1), moderada (escore 2), severa (escore 3);
- 5) Postura: decúbito esternal movendo-se com tranqüilidade (escore 0), defendendo e protegendo a área afetada, incluindo posição fetal ou decúbito lateral (escore 3)
- 6) Resposta à manipulação da ferida cirúrgica: sem resposta (escore 0), resposta mínima ou tentativa de esquivar-se (escore 1), vira a cabeça para área cirúrgica com leve vocalização (escore 2), vira a cabeça para área cirúrgica com intenção de morder com severa vocalização (escore 3).

A pontuação final do escore poderia variar de 0 a 20 através da soma dos escores para cada variável. Nessa somatória, valores compreendidos entre 0 e 5 representaram uma boa analgesia, entre 6 e 10, uma discreta analgesia e acima de 10, sem ou mínima analgesia. Todos os animais para os quais a somatória do escore fossem igual ou superior a 6 receberam analgesia complementar com tramadol¹⁸ (4 mg/kg, via IM). O número total de aplicações, bem como o intervalo entre as administrações adicionais de tramadol foi registrado.

4.9 Pós-operatório

Após avaliação da 12^a hora (MP12), as cadelas que ainda não haviam recebido analgesia complementar, foi administrado 4mg/kg de tramadol pela via IM. Todas receberam meloxicam (0,2mg/kg SC) e enrofloxacina (5mg/kg SC) antes de serem entregues a seus proprietários.

¹⁸ Tramadon – Cristália Cristália prod. Químicos e farmacêuticos Ltda, Itirapira, SP

Para os dias posteriores ao pós operatório imediato foi prescrito enrofloxacina (5mg/kg) duas vezes por dia (BID), e o meloxicam (0,2mg/kg) uma vez ao dia (SID). A limpeza da ferida cirúrgica foi indicada por 2 (duas) vezes ao dia com o uso de antibiótico rifamicina (spray tópico) ou solução tópica a base de iodo povidine.

Em média os pontos foram retirados no oitavo dia após a cirurgia.

4.10 Análise dos resultados

As variáveis que apresentaram distribuição normal e valores de cortisol após transformação $\log(x+1)$ foram analisadas por meio de análise de variância (ANOVA), sendo as médias comparadas através do teste de *Tukey*.

As variáveis que não apresentaram distribuição normal e as variáveis qualitativa ordinais (escores) foram analisadas usando o teste *Kruskal-Wallis* para comparar os grupos em cada momento e o teste de *Friedman* para comparar os momentos em cada grupo, seguido do teste de *Dunn* para comparações múltiplas.

As estatísticas foram consideradas significativas quando $p < 0,05$

As análises foram efetuadas empregando-se o programa SAS (Statistical Analysis System).

V. RESULTADOS

Por ser uma região endêmica para leishmaniose visceral canina (LVC), inicialmente houve muita dificuldade em triar os animais soronegativos. A sorologia era realizada nas dependências da UNESP – Laboratório de Imunologia Veterinária.

Durante a realização dos testes piloto, a ropivacaína na concentração de 0,75% no grupo GM100 resultava em um volume final maior que os demais grupos. Este problema foi solucionado substituindo a concentração da ropivacaína para 1%, assim era mantida a mesma dose mg/kg e volume final para os 3 grupos.

Durante o presente estudo foram observados:

- **Frequência cardíaca:**

Os grupos GM50 e GM100 diferiram no momento M7, onde a FC aumentou no GM100 em relação ao GM50.

Em relação aos momentos em cada grupo, observou-se que no grupo GR, no momento M1 a FC foi menor do que no M5. No grupo GM50, os momentos M0 e M1 apresentaram a FC superior aos momentos M7 e M8. Já os momentos M2 e M3 apresentaram uma frequência cardíaca menor do que o momento M5, a qual foi superior aos momentos M7 e M8 (tabela 1) (figura 1).

Tabela 1 – Média (\bar{X}) e desvio padrão (s) da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH

Momento	FC ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M0	92 \pm 9	102 \pm 11 ab	105 \pm 17
M1	88 \pm 12 b	104 \pm 19 ab	98 \pm 14
M2	98 \pm 14	89 \pm 19 bc	104 \pm 10
M3	96 \pm 10	89 \pm 15 bc	89 \pm 20
M4	98 \pm 14	97 \pm 9	105 \pm 20
M5	104 \pm 15 a	107 \pm 13 a	106 \pm 15
M6	98 \pm 13	99 \pm 10	96 \pm 11
M7	96 \pm 11	82 \pm 13 cB	98 \pm 14 A
M8	100 \pm 12	85 \pm 13 c	105 \pm 25

Médias seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey (P>0,05).

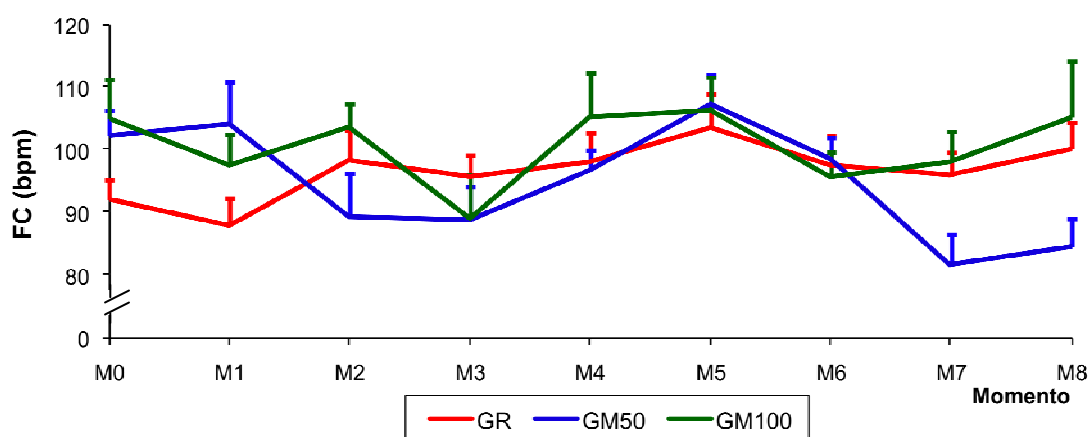


FIGURA 1 – Valores médios da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH.

- **Frequência respiratória:**

Os grupos GM50 e GM100 diferiram no momento M8 e a f aumentou no grupo GM100 em relação ao GM50.

Para os momentos em cada grupo, foi observado que no grupo GM50, o momento M1 diferiu, apresentando uma f superior aos momentos finais (M6, M7 e M8) (tabela 2) (figura 2).

Tabela 2 – Média (\bar{x}), desvio padrão (s) e mediana (Md) da frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH

Momento	f					
	GR		GM50		GM100	
	$\bar{x} \pm s$	Md	$\bar{x} \pm s$	Md	$\bar{x} \pm s$	Md
M0	23 \pm 4	24	23 \pm 3	24	26 \pm 6	24
M1	24 \pm 4	24	28 \pm 4	28 a	28 \pm 5	26
M2	18 \pm 7	19	23 \pm 7	22	24 \pm 8	20
M3	20 \pm 5	18	21 \pm 2	21	21 \pm 5	20
M4	22 \pm 14	19	20 \pm 5	23	18 \pm 8	18
M5	24 \pm 15	20	20 \pm 7	22	18 \pm 8	18
M6	20 \pm 12	19	19 \pm 5	20 b	19 \pm 7	20
M7	21 \pm 9	18	19 \pm 2	19 b	20 \pm 7	22
M8	23 \pm 8	22	20 \pm 2	20 bB	27 \pm 3	26 A

Medianas seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Dunn ($P > 0,05$).

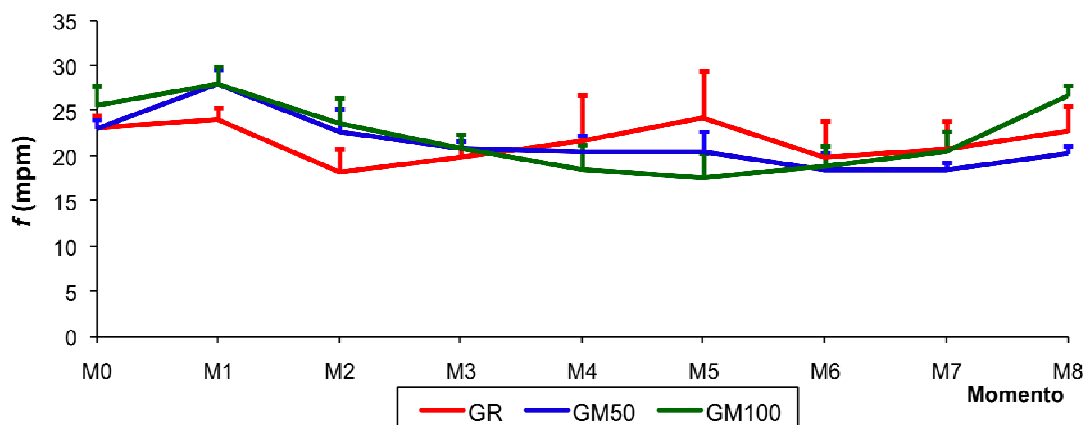


FIGURA 2 – Valores médios de frequência respiratória (f) em movimentos por minuto (mpm) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH.

- **Pressão arterial sistólica (PAS):**

Não houve diferença significativa entre os três grupos.

Durante os momentos em cada grupo observou-se que no grupo GR, os momentos M0, M1, M3, M4, M5, M6 e M7 foram diferentes do momento M2, que apresentou uma PAS menor. Também no grupo GM50 o momento M2 apresentou uma menor PAS, diferindo dos momentos M4 e M5. No grupo GM100 o momento M0 foi diferente apresentando PAS superior aos momentos M2 e M3, o momento M1 foi semelhante aos momentos M4, M5, M6, M7 e M8; O momento M2 foi diferente dos outros momentos, exceto de M3, que apresentou a PAS semelhante a M2 (tabela 3) (figura 3).

Tabela 3 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da pressão arterial sistólica (PAS) obtida pelo método não invasivo, em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH

Momento	PAS ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M0	110 \pm 13 a	109 \pm 6	131 \pm 35 a
M1	109 \pm 10 a	105 \pm 5	120 \pm 20 ab
M2	75 \pm 14 b	95 \pm 17 b	86 \pm 26 c
M3	101 \pm 22 a	108 \pm 21	93 \pm 20 bc
M4	106 \pm 26 a	121 \pm 29 a	120 \pm 21 ab
M5	111 \pm 27 a	120 \pm 16 a	114 \pm 23 ab
M6	106 \pm 23 a	113 \pm 13	115 \pm 21 ab
M7	98 \pm 18 a	109 \pm 19	109 \pm 26 ab
M8	94 \pm 15	104 \pm 19	108 \pm 12 ab

Médias seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

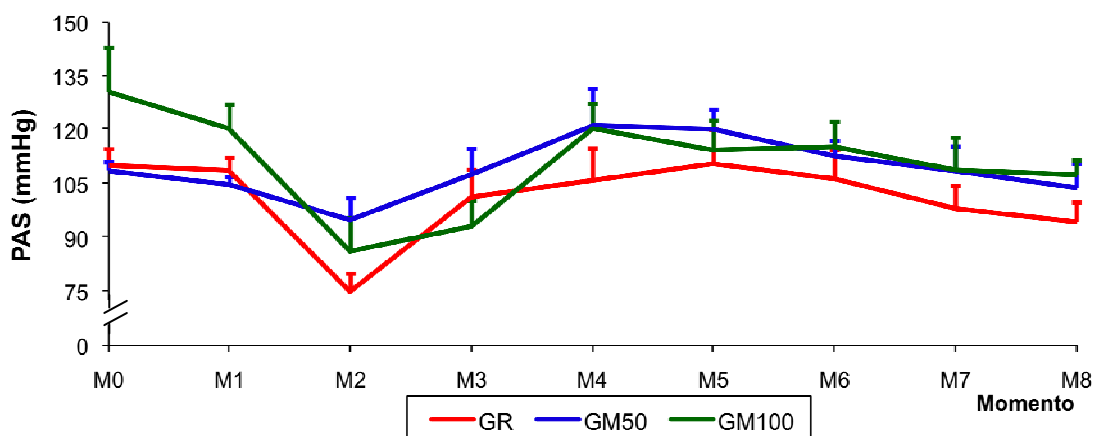


FIGURA 3 – Valores médios da pressão arterial sistólica (PAS) obtida pelo método não invasivo, em milímetros de mercúrio (mmHg) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH.

- **Temperatura Corporal (TC):**

Todos os grupos se apresentaram de maneira semelhante, havendo redução da mesma ao longo dos momentos até o final do experimento.

Para os momentos em cada grupo, observou-se que no grupo GR os momentos M0 e M1 diferiram, apresentando uma temperatura superior aos outros momentos (M3, M4, M5, M6, M7 e M8). O momento M2 foi semelhante aos momentos M3 e M5, diferindo dos momentos M4, M6, M7 e M8 que apresentaram uma TC menor. Já no grupo GM50 os momentos M0 e M1 a TE foi maior do que a do momento M2 que por sua vez foi maior do que os momentos subseqüentes. Para o grupo GM100 os momentos M0 e M1 foram semelhantes, diferindo-se dos demais momentos. Os momentos M2, M3, M4 e M5 foram semelhantes entre si e superiores aos momentos finais (M6 a M8) (tabela 4) (figura 4).

Tabela 4 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da temperatura corporal (TC), em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM100), durante OSH

Momento	TC ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M0	38,0 \pm 0,5 a	38,3 \pm 0,5 a	38,0 \pm 0,5 a
M1	37,8 \pm 0,5 ab	38,1 \pm 0,6 a	37,8 \pm 0,4 a
M2	37,3 \pm 0,7 bc	37,7 \pm 0,6 b	37,2 \pm 0,7 b
M3	36,9 \pm 0,7 cd	37,3 \pm 0,5 c	36,8 \pm 0,7 bc
M4	36,7 \pm 0,8 de	37,2 \pm 0,5 c	36,8 \pm 0,6 bc
M5	36,8 \pm 0,7 cde	37,2 \pm 0,5 c	36,8 \pm 0,7 bc
M6	36,5 \pm 0,6 de	37,1 \pm 0,5 c	36,7 \pm 0,6 c
M7	36,4 \pm 0,6 de	37,1 \pm 0,5 c	36,7 \pm 0,6 c
M8	36,2 \pm 0,7 e	37,0 \pm 0,5 c	36,5 \pm 0,7 c

Médias seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

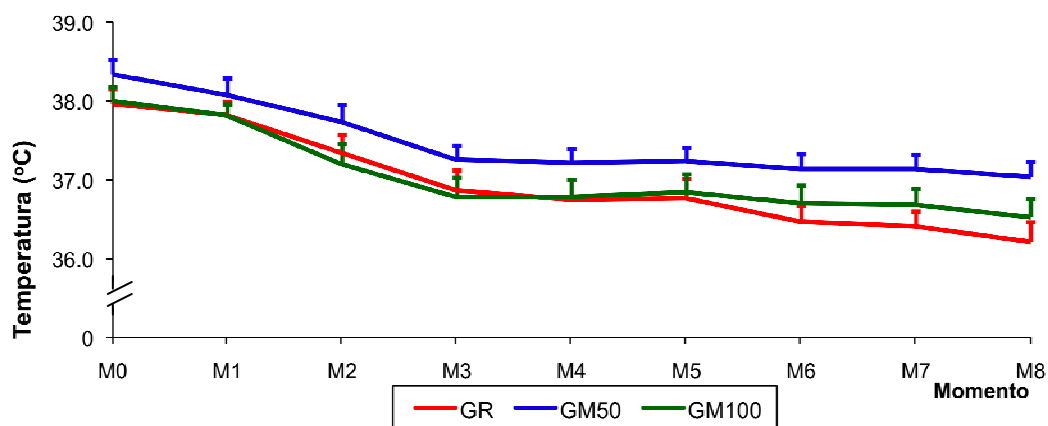


FIGURA 4 – Valores médios da temperatura corporal (TC) em graus Celsius (°C) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.

- **Tensão de CO₂ ao final da expiração (ETCO₂):**

No momento M7, a média de ETCO₂ foi maior no grupo GM50 em relação ao grupo GR.

Em relação aos momentos de cada grupo, somente em GM100 houve diferença significativa sendo que o momento M3 apresentou maior valor de ETCO₂ diferindo estatisticamente do momento M8 (tabela 5) (figura 5).

Tabela 5 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da tensão de CO₂ ao final da expiração (ETCO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH

Momento	ETCO ₂ ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M2	35,9 ± 5,0	40,3 ± 6,8	37,4 ± 3,8
M3	37,8 ± 5,5	39,8 ± 3,0	40,4 ± 5,0 a
M4	35,5 ± 6,4	39,8 ± 1,5	39,5 ± 3,8
M5	36,3 ± 4,8	39,8 ± 2,9	39,0 ± 4,7
M6	37,1 ± 3,9	38,9 ± 2,2	37,8 ± 5,0
M7	35,4 ± 3,4 B	40,5 ± 2,7 A	36,3 ± 4,8
M8	35,3 ± 4,5	38,8 ± 1,6	34,5 ± 4,1 b

Médias seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey (P > 0,05).

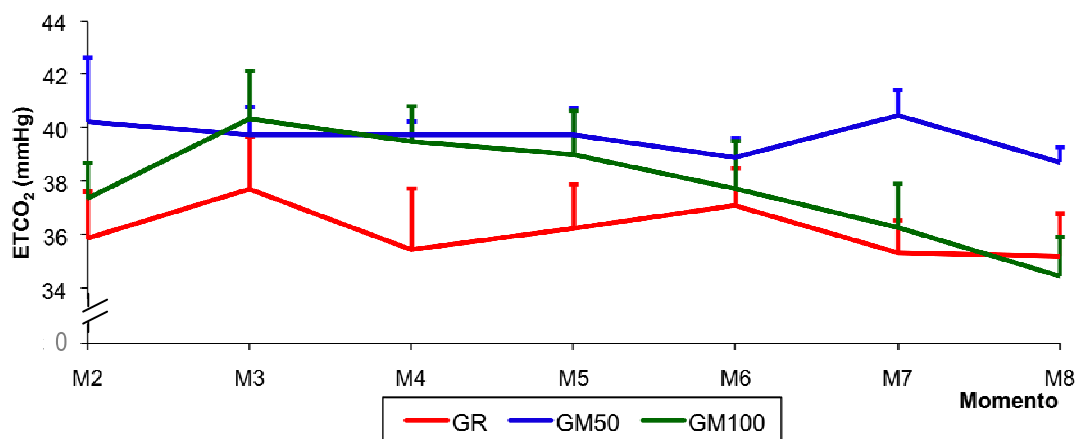


FIGURA 5 – Valores médios da tensão de CO₂ ao final da expiração (ETCO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.

- **Saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂):**

Durante os momentos em cada grupo, no GR o momento M2 apresentou média menor de SpO₂ diferindo dos momentos M5 e M6 e M8. O grupo GM50 apresentou os momentos M2 e M3 semelhantes entre si, mas M2 foi menor nos momentos M6, M7 e M8. O momento M3 foi semelhante aos momentos M6 e M7, mas estatisticamente menor do que M8. No grupo GM100, os momentos não diferiram entre si (tabela 6) (figura 6).

Tabela 6 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂), em porcentagem (%), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH

Momento	SpO ₂ ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M2	97,9 ± 0,6 b	97,8 ± 0,7 c	98,6 ± 0,7
M3	98,1 ± 1,0	97,6 ± 0,7 bc	97,9 ± 3,2
M4	98,4 ± 0,7	98,4 ± 0,7	98,5 ± 1,1
M5	98,6 ± 0,5 a	98,3 ± 0,5	98,5 ± 1,1
M6	98,8 ± 0,5 a	98,5 ± 0,5 ab	98,8 ± 0,5
M7	98,5 ± 0,5	98,4 ± 0,7 ab	98,8 ± 0,5
M8	98,6 ± 0,5 a	98,8 ± 0,5 a	98,8 ± 0,5

Médias seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey (P > 0,05).

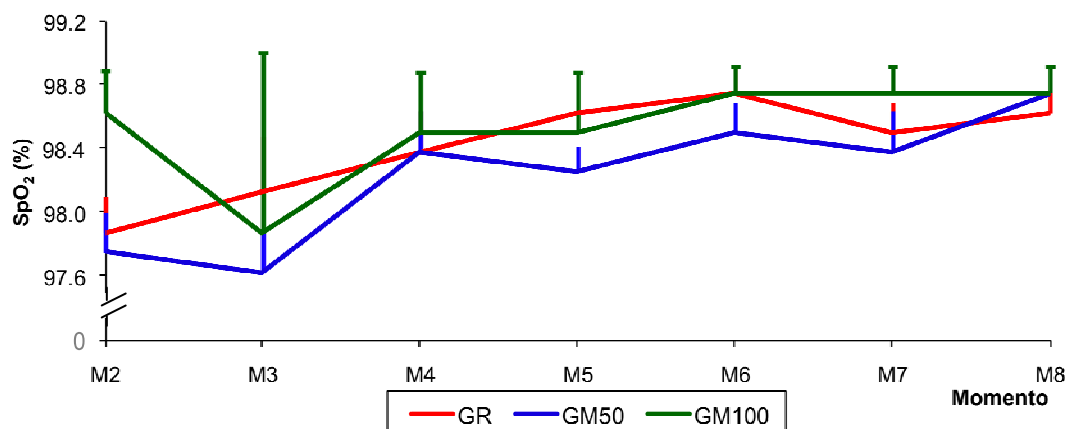


FIGURA 6 – Valores médios da porcentagem de saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO_2) de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH.

- **Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2):**

Os grupos GR e GM50 diferiram do momento M8 onde o grupo GR apresentou maiores valores para PaO_2 do que o grupo GM50. Na análise dos momentos em cada grupo, no GR o M8 foi maior que M2 (tabela 7) (figura 7).

Tabela 7 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH

Variável	PaO_2 ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M2	638,8 \pm 8,7 b	639,3 \pm 7,2	643,1 \pm 8,9
M8	650,0 \pm 9,3 aA	638,7 \pm 7,4 B	645,9 \pm 2,9

Médias seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

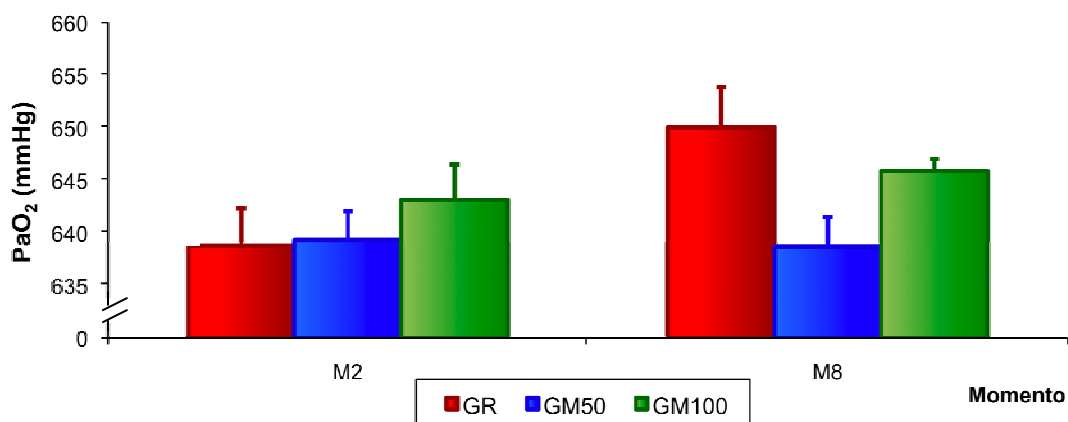


FIGURA 7 – Valores médios da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.

- **Pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (PaCO₂):**

Os grupos GM50 e GM100 diferiram do momento M8, observou-se uma maior pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) no GM50 em relação ao GM100 (tabela 8) (figura 8).

Tabela 8 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (PaCO₂), em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH

Variável	PaCO ₂ ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M2	40,5 ± 8,2	39,1 ± 4,8	36,3 ± 8,1
M8	35,4 ± 6,0	43,0 ± 8,7 A	33,1 ± 2,7 B

Médias seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey (P > 0,05).

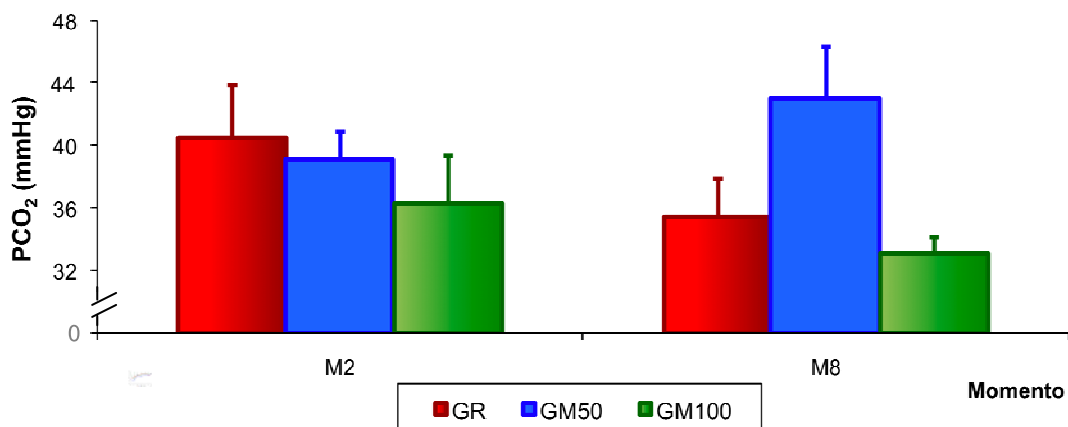


FIGURA 8 – Valores médios da pressão de dióxido de carbono (PaCO_2) no sangue arterial, em milímetros de mercúrio (mmHg), em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM100), durante OSH.

- **Potencial de hidrogeniônico (pH):**

Para o pH, os grupos não diferiram entre si e também não houve diferença significativa nos momentos M2 e M8 (tabela 9) (figura 9).

Tabela 9 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) do potencial hidrogeniônico (pH) do sangue arterial, em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM100), durante OSH

Variável	pH ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M2	7,357 \pm 0,039	7,338 \pm 0,028	7,356 \pm 0,063
M8	7,342 \pm 0,059	7,343 \pm 0,057	7,347 \pm 0,049

Médias seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

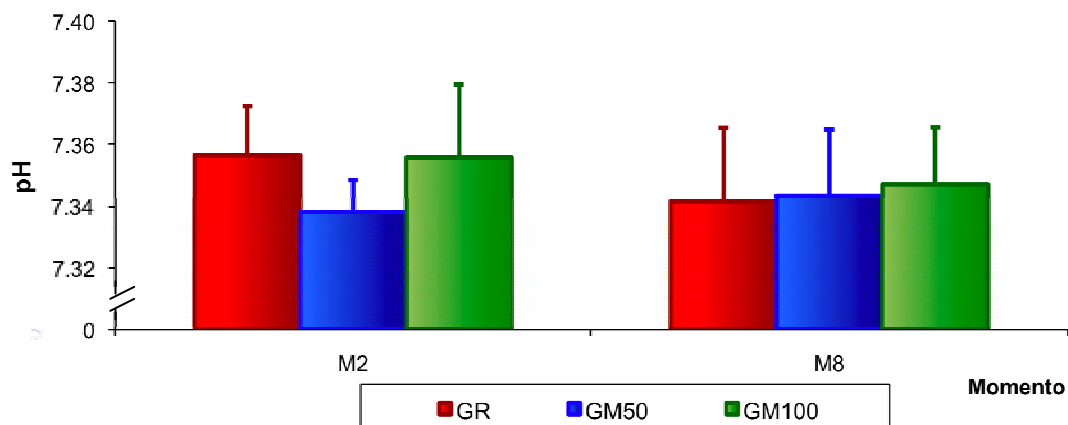


FIGURA 9 – Valores médios do potencial hidrogeniônico (pH) em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.

- **Concentração de bicarbonato no sangue arterial (HCO_3):**

Os animais do grupo GM50 apresentaram o HCO_3 superior aos dos demais grupos (tabela 10) (figura 10).

Tabela 10 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da concentração de bicarbonato (HCO_3) no sangue arterial, em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH

Variável	HCO_3 ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M2	19,9 ± 2,2	21,4 ± 2,3	19,7 ± 2,4
M8	20,0 ± 2,2 B	22,7 ± 2,6 A	19,6 ± 0,9 B

Médias seguidas de letra minúscula na coluna e maiúscula na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

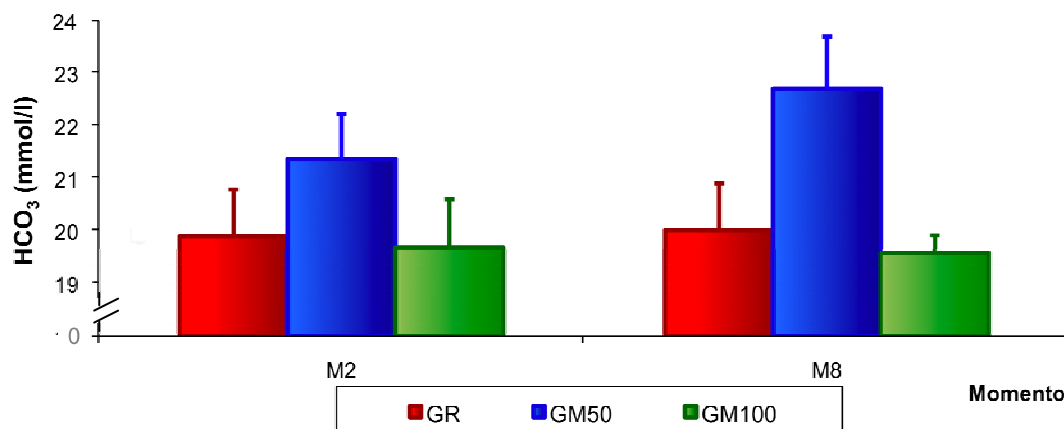


FIGURA 10 – Valores médios da concentração de bicarbonato (HCO_3^-) em milímetros de mercúrio (mmHg), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM100), durante OSH.

- **Déficit de base (BE):**

Os grupos GR e GM100 diferiram do momento M8, onde o BE foi maior no grupo GM100 em relação ao grupo GR. Já análise dos momentos em cada grupo mostrou média de M2 maior que M8 no GR e média de M8 maior que M2 em GM100 (tabela 11) (figura 11).

Tabela 11 – Média e desvio padrão (s) do excesso de bases (BE) no sangue arterial, em mmol/l, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (GM100), durante OSH.

Variável	BE ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M2	-4,9 \pm 1,1 a	-5,0 \pm 1,1	-4,0 \pm 1,7 b
M8	-5,6 \pm 1,1 bB	-4,8 \pm 1,0	-2,9 \pm 2,0 aA

Médias seguidas de letras diferentes minúscula na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

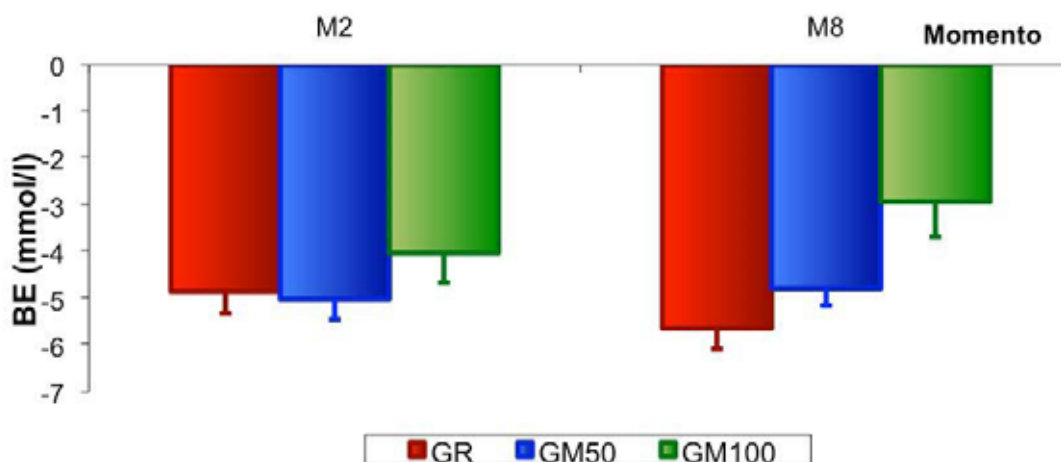


FIGURA 11 – Valores médios de déficit de base (BE) em mmol/l, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.

- **Concentração anestésica de isofluorano (% Vol.):**

Não houve diferença no requerimento anestésico dos diferentes grupos.

Segundo os momentos em cada grupo, para o grupo GR, o momento M2 foi semelhante aos momentos M3, M4 e M5, e superior aos demais momentos. Os momentos M3, M4, M5 e M7 foram semelhantes entre si, mas os momentos M3, M4 e M5 diferiram do momento M8 que apresentou a menor concentração de isofluorano observada. Com o grupo GM100 o momento M2 foi semelhante ao momento M3, mas apresentou requerimento anestésico maior do que o observado nos demais momentos. Os momentos M3, M4, M5, M6 e M7 foram semelhantes entre si. O momento M8 apresentou o menor requerimento anestésico dos demais grupos (tabela 12) (figura 12).

O grupos GR, GM50 e GM100 foram mantidos individualmente com uma concentração média (\bar{x}) (M2 a M8) de 1,15; 1 e 1,03 %Vol. de isofluorano respectivamente durante o trans-operatório (tabela 13) (figura 13).

Tabela 12 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) da concentração anestésica de isofluorano, em volume (Vol. %), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH

Momento	%Vol. de Isoflurano ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M2	1,34 \pm 0,31 a	1,32 \pm 0,41	1,41 \pm 0,14 a
M3	1,19 \pm 0,26 ab	1,40 \pm 0,47	1,23 \pm 0,47 ab
M4	1,15 \pm 0,20 ab	0,98 \pm 0,25	1,02 \pm 0,20 b
M5	1,24 \pm 0,32 ab	1,20 \pm 0,15	1,03 \pm 0,18 b
M6	1,08 \pm 0,27	1,00 \pm 0,33	0,89 \pm 0,25 bc
M7	0,95 \pm 0,26 bc	0,93 \pm 0,34	1,04 \pm 0,27 b
M8	0,75 \pm 0,23 c	0,90 \pm 0,44	0,65 \pm 0,09 c

Médias seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

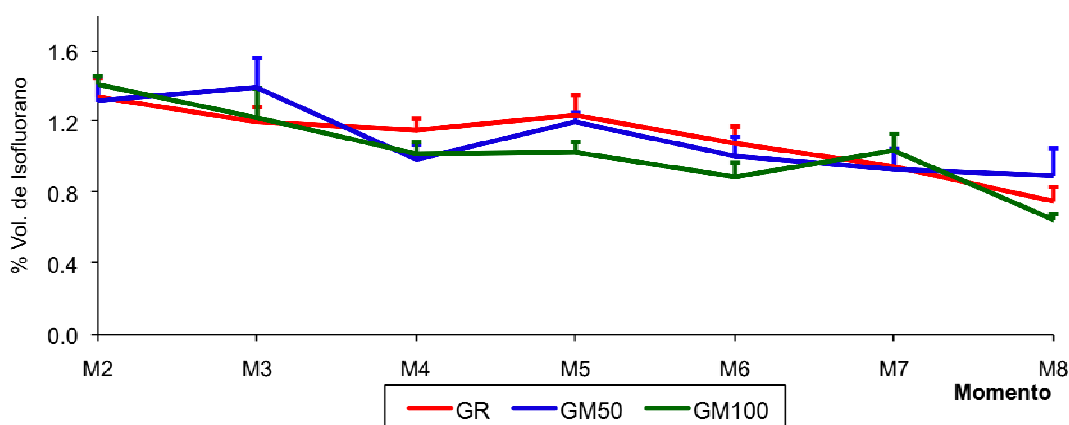


FIGURA 12 – Valores médios da concentração de isofluorano (%Vol.), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH.

Tabela 13 – Média (\bar{x}) por grupo do requerimento anestésico durante o trans-operatório (M2 a M8), de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH.

Trans-operatório	%Vol. de Isoflurano		
	GR	GM50	GM100
(\bar{x}) de M2 a M8	1,15	1	1,03

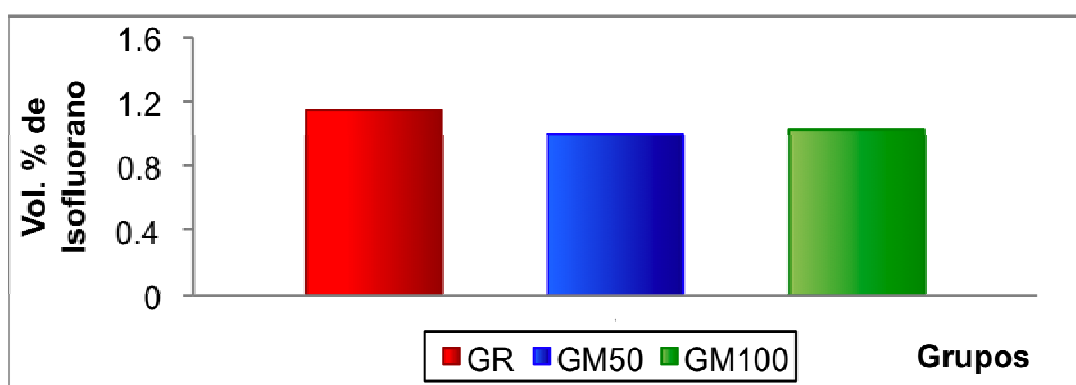


FIGURA 13 – Médias (M2 a M8) individuais de cada grupo da concentração anestésica de isoflurano (%Vol.) utilizadas durante o trans-operatório, em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH.

- **Sedação:**

O grau de sedação apresentou comportamento semelhante quando comparados os grupos entre si.

Para os momentos em cada grupo, no grupo GR, os momentos MP0 e MP1 foram semelhantes, diferindo de MP12 que apresentou o menor escore para sedação, este momento também foi semelhante ao momento MP6. Já no grupo GM50 os momentos MP0, MP1 e MP3 foram semelhantes diferindo estatisticamente do momento MP12 que apresentou o menor para sedação,

este momento também foi semelhante ao momento MP6. No grupo GM100 o momento MP0 foi diferente por apresentar o maior escore de sedação do que observados nos momentos MP6 e MP12. O momento MP6 foi semelhante aos momentos MP1 e MP12 (tabela 14) (figura 14).

Tabela 14 – Escores medianos de sedação, em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH

Momento	Escore mediano de sedação		
	GR	GM50	GM100
MP0	5 a	4 a	5 a
MP1	3 ab	3 ab	3 ab
MP3	2	3 ab	3
MP6	2 bc	2 bc	1 bc
MP12	0 c	0 c	0 c

Medianas seguidas de letras diferentes minúsculas na coluna e maiúsculas na linha, diferem entre si pelo teste de Dunn ($P > 0,05$).

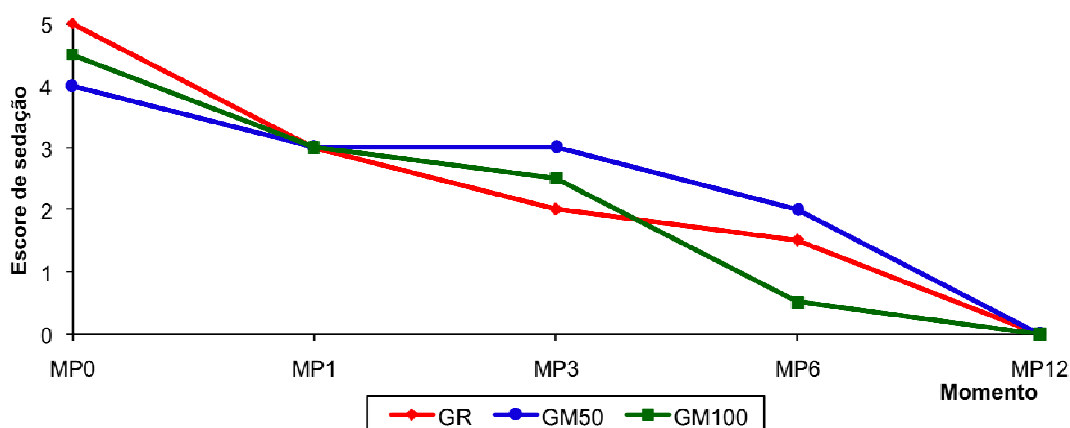


FIGURA 14 – Valores medianos para o escore de sedação, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.

- **Dor:**

Os escores de dor foram semelhantes sem diferença entre os grupos.

Para os momentos em cada grupo, em todos os grupos os momentos MP0 e MP1 foram semelhantes entre si, diferindo do momento MP12 que apresentou maior escore, correspondendo a uma menor analgesia. Nos grupos GR e GM50 esta diferença já ocorreu a partir de MP6 (tabela 15) (figura 15).

Tabela 15 – Escores medianos de dor, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH

Momento	Escore mediano de dor		
	GR	GM50	GM100
MP0	0 b	0 b	1 b
MP1	2 b	2 b	3 b
MP3	3	3	2
MP6	6 a	5 a	3
MP12	6 a	6 a	6 a

Medianas seguidas de letra minúscula na coluna e maiúscula na linha, diferem entre si pelo teste de Dunn ($P > 0,05$).

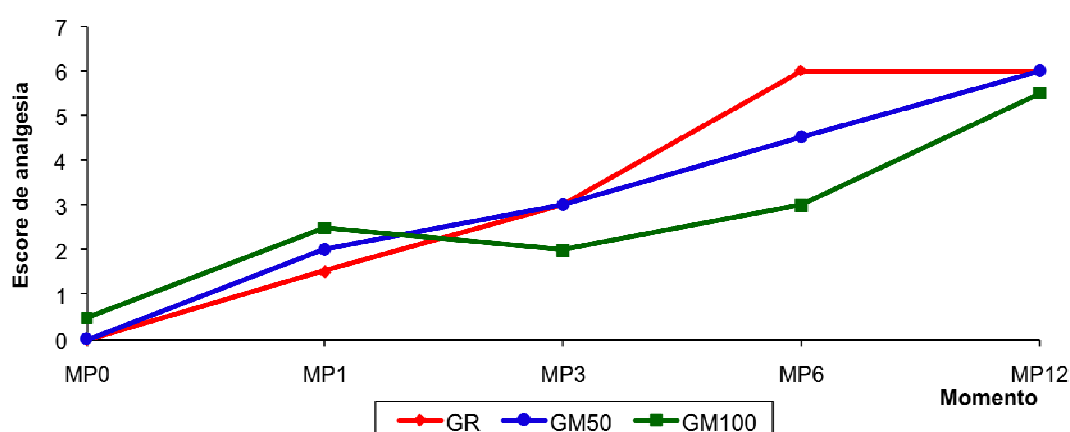


FIGURA 15 – Valores medianos para o escore de dor, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.

- **Analgesia resgate:**

No grupo GR receberam analgesia resgate 5 animais, enquanto que no GM50 foram 7 animais. Entretanto no GM100, 4 animais (50%) necessitaram analgesia resgate (tabela 16) (figura16).

Não houve necessidade de reaplicação de analgesia resgate, portanto cada animal recebera apenas uma aplicação.

Tabela 16 – Número de animais (x) em relação ao total (n) de cada grupo que necessitaram analgesia complementar (resgate) nos diferentes momentos, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH

Momento de resgate	Animais (x/n)		
	GR	GM50	GM100
MP3	1/8	0/8	1/8
MP6	4/8	3/8	1/8
MP12	0/8	4/8	2/8

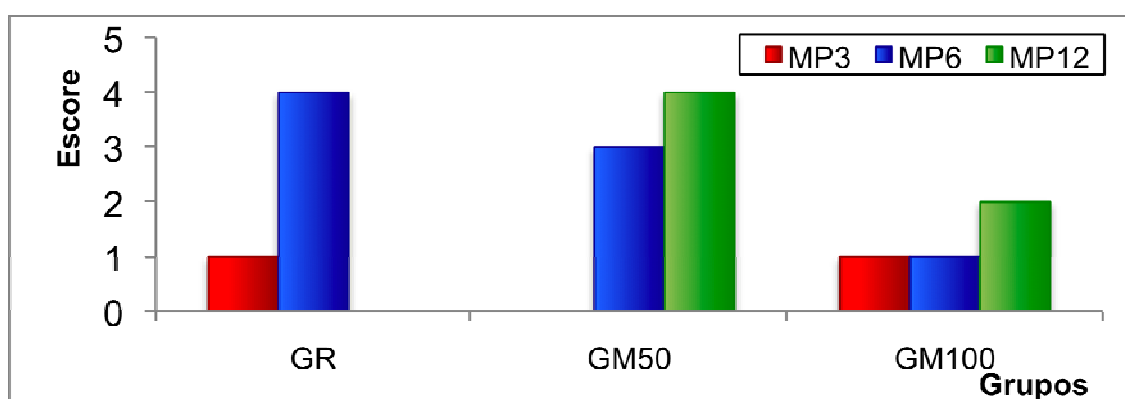


FIGURA 16 – Número de animais (x) em relação ao total do grupo (n) que necessitaram analgesia complementar (resgate) nos diferentes momentos de cada grupo, de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50µg/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100µg/kg (GM100), durante OSH.

- **Cortisol:**

Segundo os momentos em cada grupo, no grupo GR, o M0 foi semelhante ao MP12 apresentando os menores valores séricos de cortisol, diferindo dos momentos MP1 e MP12, que foram semelhantes e tiveram os valores mais elevados da dosagem sérica de cortisol. No grupo GM50, o M0 também foi semelhante ao momento MP12, observando-se menores valores séricos de cortisol que foi diferente dos momentos MP1, MP3 e MP12. Já no grupo GM100, os momentos M0, MP0, MP1 e MP3 foram semelhantes. O momento M0 também apresentou semelhança com o momento MP12. Já os momentos MP0, MP1 e MP3 foram maiores do que o momento MP12 (tabela 17) (figura 17).

Tabela 17 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (s) do cortisol sérico, em nanogramas por decilitro (ng/dl), segundo os grupos em cada momento de avaliação de cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH

Momento	Cortisol ($\bar{x} \pm s$)		
	GR	GM50	GM100
M0	3,93 \pm 1,77 c	2,89 \pm 2,09 c	5,96 \pm 2,82 ab
MP0	6,24 \pm 2,28	5,77 \pm 2,84 ab	7,83 \pm 2,97 a
MP1	8,42 \pm 2,74 a	7,64 \pm 2,18 a	7,81 \pm 3,37 a
MP3	7,56 \pm 2,01 ab	7,07 \pm 2,49 a	7,74 \pm 2,06 a
MP6	4,76 \pm 1,56	5,54 \pm 1,60 ab	5,18 \pm 2,53
MP12	4,32 \pm 1,83 bc	3,15 \pm 1,50 bc	3,58 \pm 2,62 b

Médias seguidas de letra minúscula na coluna e maiúscula na linha, diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

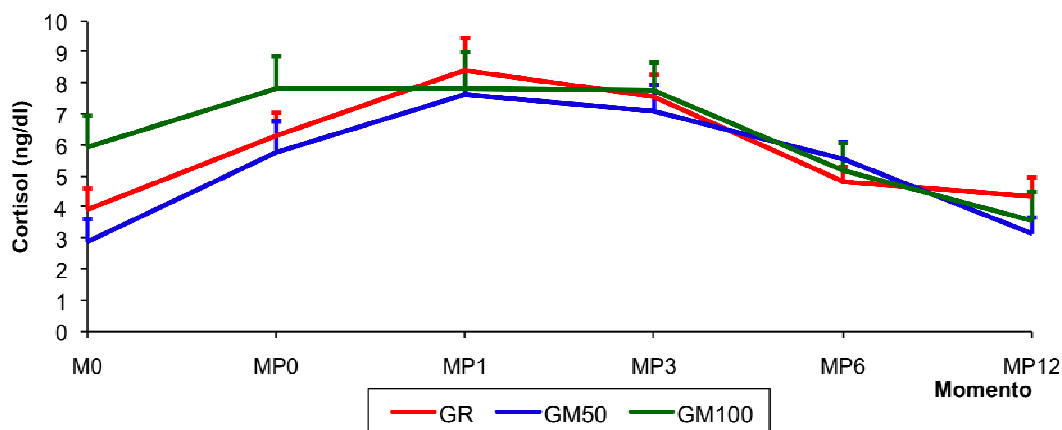


FIGURA 17 – Valores médios da dosagem sérica de cortisol em nanogramas por decilitro (ng/dl), em cadelas submetidas à anestesia peridural com ropivacaína (GR), ropivacaína associada ao midazolam 50 μ g/kg (GM50) e ropivacaína associada ao midazolam 100 μ g/kg (GM100), durante OSH.

- **Efeitos colaterais:**

Um animal do grupo GM50 e outro do grupo GR tiveram êmese logo após a extubação.

Nenhum animal apresentou a síndrome de Schiff-Sherrington.

VI. DISCUSSÃO

A síndrome de Schiff-Sherrington, que é uma alteração neurológica (efeito colateral) comum nas anestésias peridurais não foi observada em nenhum animal, parte deste achado pode ser atribuído ao cuidado com a velocidade de administração peridural, que foi lenta e constante do anestésico.

A alteração paramétrica mais evidente observada no trans-operatório foi a hipotensão arterial ocorrida de maneira coincidente com o início de efeito da anestesia peridural, confirmando resultados descritos por Albuquerque (2008) que relatou maior hipotensão aos 30 minutos após a peridural com ropivacaína devido ao bloqueio simpático. Esta hipotensão também foi relatada com o uso isolado de midazolam pela via peridural em cães (NISHIYAMA et al., 2003). Tal alteração poderia contra indicar este tipo de anestesia em pacientes nos quais a redução da pressão arterial possa representar risco (CORTOPASSI e FANTONI, 2002).

A estabilidade das demais variáveis cardiorrespiratórias confirma os relatos de Cortopassi e Fantoni (2002) de que a anestesia peridural é um procedimento seguro.

Com relação à temperatura corporal, pôde-se observar no decorrer do trans-operatório, uma redução significativa, o que pode ser atribuída a vários fatores. A ação do maleato de acepromazina sobre o centro termorregulador e seu efeito vasodilatador periférico como relatado por Massone (2003) são causas importantes a serem consideradas. Somam-se a isso a perda de calor para o meio ambiente através da respiração, a utilização de fluido intravenoso em temperatura inferior à corpórea, o bloqueio simpático e vasodilatação periférica resultante da peridural e a exposição da cavidade abdominal como determinantes adicionais desta redução de temperatura (FANTONI e CORTOPASSI, 2002). O aquecimento foi realizado somente com colchão térmico de água, que não foi suficiente para minimizar a perda de calor. Vale a

pena ressaltar, contudo, que nenhum animal apresentou hipotermia grave, não havendo, portanto, importância biológica.

Os valores de $ETCO_2$ durante todo o procedimento anestésico se mantiveram dentro dos esperados para a espécie de maneira semelhante ao relatado por Maia (2006) ao observar poucos efeitos nesta variável ao utilizar a ropivacaína pela via peridural em cães.

As variáveis hemogasométricas, apesar de algumas alterações significativas entre momentos, não ultrapassaram os limites considerados fisiológicos para a espécie canina, semelhantemente ao descrito por Albuquerque (2008), Silva (2007) e Maia (2006). A PaO_2 se manteve elevada assim como o SpO_2 devido, ao fornecimento de O_2 a 100% como fluxo diluente do anestésico inalatório. Tais achados demonstram não ter ocorrido depressão respiratória ou desequilíbrio ácido-básico de importância clínica.

O requerimento anestésico de isoflurano foi maior durante a ligadura dos pedículos ovarianos em alguns animais, fato este, devido ao bloqueio não ter atingido as inervações ovarianas que partem do terceiro e quarto nervos lombares (Ellenport, 1986), corroborando com Cassu et al. (2008), que em um estudo aleatório associaram doses altas de lidocaína (8,5 mg/kg) ao fentanil, e tal associação não permitiu a realização de OSH em 40% dos animais, necessitando complementação anestésica com propofol. Da mesma maneira, em estudo prospectivo comparativo semelhante a este, Albuquerque (2008) verificou que a ropivacaína aplicada de maneira isolada pela via peridural não possibilitou a realização de OSH sem complementação anestésica.

Os achados do presente trabalho demonstram que o midazolam pela via peridural não produz efeito sedativo residual no período pós-operatório, pois a sedação em todos os grupos foi semelhante. Levando-se em conta a meia-vida do midazolam em relação aos momentos avaliados para sedação, provavelmente os efeitos deste fármaco já seriam mínimos ou ausentes no período pós-operatório, segundo estudo de Nishiyama et al., (2003). Tais autores relataram que 97% do midazolam administrado pela via peridural no

ção vai rapidamente para a corrente circulatória e os outros 3% se difundem no líquido céfalo-espinhal e, a partir de 90 minutos, as concentrações em ambos os compartimentos celulares foram baixas, sendo muito baixas após 240 minutos da aplicação. Neste estudo os animais apresentaram menores escores de sedação aproximadamente aos 240 minutos após a administração peridural de midazolam (MP3) diferentemente de outros autores que observaram sedação na espécie humana. A sedação observada no período pós-operatório foi provavelmente ocasionada pelo efeito residual da medicação pré-anestésica (MPA), maleato de acepromazina (FANTONI e CORTOPASSI, 2002).

A intensidade analgésica observada neste estudo foi diferente das encontradas por Nishiyama et al. (1999), Nishiyama e al., (1992).

Entretanto Naguib et al. (1995) e Nishiyama et al., (1992) preconizam a dose de 50µg/kg de midazolam em humanos, diferente deste estudo onde 100µg/kg produziram clinicamente efeitos analgésicos mais duradouros do que 50µg/kg.

Apesar de não apresentar significância estatística entre os grupos, clinicamente pode-se observar uma maior duração analgésica no grupo GM100, levando a um resgate analgésico mais tardio em relação ao grupo GR (tabela 15) (figura 15).

No presente estudo 50% dos animais do grupo GM100 receberam analgesia resgate dentro das 12 horas após a cirurgia (1 animal em MP3, 1 em MP6 e 2 em MP12) (tabela 16), e os outros 50% deste grupo após MP12 (média de 12,5 horas após a peridural), resultados próximos aos descritos por Agrawal et al. (2005) que relatam analgesia de até 24 horas (média de 17±7 horas) com uso do midazolam na dose de 100µg/kg. Entretanto Kim e Lee (2001) observaram incremento analgésico de 2 e 4,5 horas com 100 e 200µg/kg, respectivamente, contrariando o presente estudo e os resultados observados por Agrawal et al. (2005).

Os primeiros momentos no grupo GR (MP6), onde houve necessidade de resgate analgésico, coincidem com o término do efeito anestésico /

analgésico da ropivacaína (ALBUQUERQUE, 2008; SILVA, 2007). Pôde-se notar que os grupos que receberam a adição de midazolam, o efeito analgésico da ropivacaína foi prolongado corroborando com o estudo de Agrawal et al. (2005), provavelmente devido a sua ação nos receptores GABA da medula espinhal.

Os valores séricos obtidos de cortisol foram comparados ao momento M0, tendo como referência os valores normais para a espécie entre 0,5 e 6,0 µg/dl (FELDMAN e NELSON, 1985).

O cortisol variou conforme descritos por Caldeira et al. (2006), mas seu pico na concentração sérica nos 3 grupos foi com 180 minutos (MP3) após a cirurgia, diferentemente de Caldeira et al (2006) que observaram maior pico após 120 minutos após peridural. O presente estudo corrobora com resultados obtidos por Dobbins et al., (2002) e Mastrocinque (2005) que observaram maiores concentrações séricas de cortisol entre 120 e 240 minutos após a cirurgia, provavelmente devido à sensibilização mais intensa dos nociceptores periféricos por substâncias algogênicas presentes no processo inflamatório da ferida cirúrgica. A alteração da sensibilização periférica por efeito de mediadores químicos também foi referida por Lamont et al. (2000); Raffe (1997) e Sackman (1991).

O midazolam prolongou o período de ação analgésica do anestésico local, apesar dos níveis séricos de cortisol terem valores absolutos muito próximos (não diferiram estatisticamente), mas observou-se clinicamente maior analgesia nos animais.

VII. CONCLUSÃO

Embasados nos resultados deste estudo, previamente discutidos podemos concluir que:

A associação do midazolam à ropivacaína potencializou o efeito analgésico do agente local, sendo que a dose de 100µg/kg proporcionou o maior período de analgesia residual pós-operatório.

As doses de midazolam 50 e 100 µg/kg não produziram efeitos adicionais sobre a sedação.

As associações estudadas não proporcionaram alterações paramétricas com significado clínico relevante.

O midazolam na dose de 100µg/kg associado à ropivacaína pode ser mais uma opção no tratamento pós-operatório anti-álgico em cadelas submetidas à OSH.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, N.; USMANI, R.; SEHGAL, R.; KUMAR, R.; BHADORIA, P. Effect of intrathecal midazolam bupivacaine combination on post operative analgesia. **Indian J. Anaesth**, v.49, n.1, p.37-39, 2005.
- ALBUQUERQUE, V. B. **Ropivacaína isolada ou associada à morfina, butorfanol ou tramadol pela via peridural em cadelas para realização de ovariosalpingohisterectomia**. 2008. 77f. Dissertação – Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2008.
- ALLONEN, H.; ZIEGLER, G.; KLOTZ, U. Midazolam kinetics. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.30, p.653-661 1981
- ANDRADE, M.P. Dor pós-operatória: conceitos básicos de fisiopatologia e tratamento. **Rev Soc Bras Estudo da Dor**, v.2, n.2, p.7-14, 2000.
- ANDRADE, S.F.; FANTINI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; NETO, J.P.A. Terapêutica do sistema nervoso: Anestésicos locais In: **Manual de terapêutica veterinária**. São Paulo: Roca, 2002. cap.17, p.373-80.
- AUROY, P.; SCHOEFFLER, P.; MAILLOT, C.; HABERER, J. P.; WODA, A. Chronic intrathecal midazolam. Histological study (French). **Ann. Fr. Anesth. Reanim.**, v.7, n.1, p.81-82, 1988.
- BENSON, G. L.; WHEATON, L.G.; THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.S.; OLSON, W.A.; DAVIS, C.A. Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane- anesthetized cats: effect of analgesics. **Vet. Surg.**, v. 20, n.3, p.222-225, 1991.
- BREARLEY, J. C.; DOBSON, H.; JONES, R. S. Investigations into the effect of two sedatives on the stress response in cattle. **J Vet Pharmacol Ther.**, v. 13, n.4, p.367-377, 1990.
- BREAZILE, J. Physiologic basis and consequences of distress in animals. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.191, n.10, p.1212-1215, 1987.
- BRONDANI, J. T.; NATALINI, C. C.; RAISER, A. G.; MAZZANTI, A., PRATI, L.

Analgesia epidural com clonidina ou romifidina em cães submetidos à cirurgia coxofemoral. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.56, n.2, p.175-82, 2004.

BUBACK, J.L.; BOOTHE, H.W.; CARROL, G.L. Comparasion of three methods for relief of pain after ear canal ablation in dogs. **Vet. Surg.**, v.25, n.3, p.380-385, 1996.

CALDEIRA, F.M.C.; OLIVEIRA, H.P.; MELO, E.G.; MARTINS, C.; VIEIRA, M.S.; SILVA, C.N. Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovário-histerectomia Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.36, n.1, p.155-160, 2006.

CAMPAGNOL, D. MONTEIRO, E. R.; LUNA, S.P.L.; LOPES, M.D.; PRESTES, N.C. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da clonidina e do tramadol associados a lidocaína, em anestesia peridural de cães. **Revista brasileira de ciência veterinária**, v. 9, n. 1, p. 286-288, 2002.

CASSU, R.N.; STEVANIN, H.; KANASHIRO, C; MENEZES, L.M.B; LAPOSY, C. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de ováriosalpingo-histerectomia em cadelas. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.60, n.4, p.825-831, 2008.

CONCEIÇÃO, M.J. **Uso da ropivacaína no espaço peridural**. Astra Zeneca Hospitalar, p.17-19, 2004.

CONZEMIUS, M.G.; HILL, C.M.; SAMMARCO, J.L.; PERKOWSKI, S.Z. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**; v.210, n.11, p.1619-1622, 1997.

CÔRTEZ, L. A. **Avaliação do perfil analgésico do tramadol através da verificação temporal de sua concentração plasmática em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia**. 2006. 87f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo 2006.

CORTOPASSI S.R.G; FANTONI, D.T.; BERNARDI, M.M.; Anestésicos locais. In: SPINOSA, HS; GORNIK, SL; BERNARDI, MM; **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p.129-

36.

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

COUSINS, M. J. Acute and postoperative pain. In: WALL, P.D.; MELZACK, R. **Textbook of pain**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994. p.357-85.

CREVAT-PISANO, P.; DRAGNA, S.; GRANTHIL, C.; COASSOLO, P.; CANO, J.P.; FRANCOIS, G. Plasma concentrations and pharmacokinetics of midazolam during anaesthesia. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.38, n.8, p.578-582, 1986.

DOBBINS, S.; BROWN, N.O.; SHOFER, F.S.; Comparison of the effects of buprenorphine oxymorphone hydrochloride and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.38, n.6, p.507-514, 2002.

DRUMMOND, J.P. **Dor aguda: fisiopatologia, clínica e terapêutica**. São Paulo: Atheneu; 2000. p.1-55.

DUNDEE, J.W. Sedantes, tranqüilizantes e hipnóticos. En anestesia generd. Em GRAY, T.C.; NUNN, J.F.; UTING, J.E. **Anastasia General**, Barcelona: Salvat Editores SA,1983, p.249-263.

DYSON, D. H. Medicação pré-anestésica. In: GRENE, S.A. **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. São Paulo: Artmed, 2004. Cap. 8, p. 79-84.

EDWARDS, M.; SERRAO, J. M.; GENT, J. P.; GOODCHILD, C. S. On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. **Anesthesiology**, v.73, n.2, p.273-277, 1990.

ELLENPORT, C.R. Aparelho urogenital do carnívoro. In: SISSON, S.; GROSSMAN, J.D. (Eds.). **Anatomia dos animais domésticos**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. v.2, p.1481-1493.

FANTONI, D. T. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. cap. 31. p. 323-336.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Medicação Pré-Anestésica. In: _____. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p.151- 158.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p.325-33.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. The adrenal gland. In: _____. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. Philadelphia: Saunders, 1985. p.187-322.

FELDMAN, H.S. DVOSKIN, S.; ARTHUR, G.R.; DOUCETTE, A.M. Antinociceptive and motor-blocking efficacy of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. **Reg. Anesth.**, v. 21, n.4, p. 318-326, 1996.

FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.214, n.5, p.651-659, 1999.

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

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

FREITAS, P.M.C.; EURIDES, D.; MOTA, F.C.D. Estudo comparativo entre bupivacaína 0.75% em bloqueios do plexo braquial em gatos. **Veterinária notícias**.,v.10, n.1, p35-40, 2004.

GABAY, A. Anestesia em pacientes cardiopatas In: BELERENIAN, G. C.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A.A. **Afecções cardiovasculares em pequenos animais**. São Paulo: Interbook, 2003. cap. 31, p.264-269.

GASPARINI S.S. **Efeito cardiorrespiratório e analgésico somático e visceral da anestesia epidural com lidocaína, ropivacaína ou a associação de lidocaína e xilazina em cães.** 1999. 51f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1999.

GAYNOR, J. C. Acupuncture for management of pain. **Vet. Clin North. Am: small animal practice**, v. 30, n.4, p.874-881, 2000.

GOODCHILD, C. S.; NOBLE, J. The effects of intrathecal midazolam on the sympathetic nervous system reflexes in man – A pilot study. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v.23, n.4, p.279-285, 1987.

GOZZANI, J.L. Fisiopatologia e neurofarmacologia da dor. In: YAMASHITA, A.M.; TAKAOKA, F.; AULER JUNIOR, J.O.C.; IWATA, M.N. **Anestesiologia SAESP**. 5.ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.1151-5.

HALL, W.L.; CLARK, K.W.; TRIM, C.M. **Veterinary anaesthesia**. 10. ed. London: Baillière Tindal, 2001. 576p.

HALL, R. I.; MACLAREN, C.; SMITH, M. S. Light versus heavy sedation after cardiac surgery: myocardial ischemia and the stress response. **Anesth Analg.**, v. 85, v.5, p.971-978, 1997.

HAMIL, R. J. The physiologic and metabolic response to pain and stress. In. HAMIL, R.J; ROWLINGSON, J.C. **Handbook of critical care pain management**. New York: McGraw – Hill, 1994. p. 539-553.

HAMMOND D. L.; DROWER E. J. Effects of intrathecally administered THIP, baclofen and muscinol on nociceptive threshold. **Eur. J. Pharmacol.** 1984;103:121-5

HANSEN, B.D. Trought a glass darkly: using behavior to assess pain. **Semin. Vet. Med. Sur. (Small Anim.)**, v.12, n.2, p.61-74, 1997.

HANSEN, B.D.; HARDIE, E.M.; CARROL, G.S. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? **Appl. Anim. Behav. Sci.**, v.51,n.1-2, p.101-109, 1997.

HAO, J.-X.; XU, X.-J.; WIESENFELD-HALLIN, Z. Intrathecal-amino-butyric acidB (GABAB) receptor antagonist CGP 35348 induces hypersensitivity to mechanical stimuli in the rat. **Neurosci. Lett.** V.182, n.2, p.299–302, 1994.

HE, L. Involvement of endogenous opioids peptides in acupuncture analgesia. **Pain**, v.31, n.1, p.99-121, 1987.

HONDA, K.; HORIKAWA, K.; ANDO, S.; KOGA, K.; KAWATA, S.; MIGITA, K.; TAKANO, Y. The Spinal Muscarinic M1 Receptors and GABAA Receptors Contribute to the McN-A-343–Induced Antinociceptive: Effects During Thermal Stimulation of Mice. *J. Pharmacol. Sci.*, v.108, n.4, p.472-479, 2008.

HURLEY, R.J.; FELDMAN H.S.; LATKA, C; ARTHUR, G.R; COVINO, B.G. The effects of epinephrine on the anesthetic and hemodynamic properties of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. **Reg. Anesth.**, v.16, p.303-308, 1991.

IMBELLONI, L.E. Estado atual do bloqueio combinado subaracnóideo-peridural. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v.43, n.3, p.213-216, 1993.

INTELIZANO, T.R.; SANTOS, P.R.; FUTEMA, F.; OTSUKI, D.A.; ALMEIDA, T.I. Técnicas de anestesia local. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p.325-33.

JERICÓ, M.M; MENDONÇA, B.B; OTSUKA, M.; MAGANIN, A; LARSSON, C.E. Métodos de ensaio não radiométricos Fluoroimunoensaio (FIE) e o radioimunoensaio (RIE) na avaliação na função da adrenal em cães normais e cães com hiperadrencorticismo. **Ciência Rural**. v.3, n.2, p.259-262, 2002.

JONES, R.S. Epidural analgesia in the dog and cat. **Vet. J.**, v.161, n.2, p. 123-131, 2001.

KIM, M.H.; LEE, Y.M. Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients undergoing haemorrhoidectomy. **Br. J. Anaesth.**, v.86, n.1, p.77-79, 2001.

KLAMT, J.G.; GARCIA, L.V.; STOCCHIE, R.M.; REIS, M.P. Anestesia peridural continua com ropivacaina a 0,2% associada a anestesia geral para cirurgia do abdômen superior em crianças. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, n.53, v.2, p160-168,

2003.

KO, J.C.; MANDSAGER, R.E.; LANGE, D.N.; FOX, S.M. Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.217, n.1, p.509-514, 2000.

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.I.; GRIMM, K.A. Physiology of pain. **Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.**, v.30, n.4, p.703-728, 2000.

LASCELLES, B. D. X.; BUTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. **Vet. Rec.**, v.134, n.8, p. 187-191, 1994.

LASCELLES, B.D.X.; CRIPPS, P.I; JONES, A; WATERMAN-PEARSON, A.E. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Vet. Surg.**, v.27, n.6, p.568-582, 1998.

LEONG, R. J.; CHERNOW, B. The effects of acupuncture on operative pain and the hormonal responses to stress. **Int. Anesthesiol. Clin.**, v. 26,n.3, p. 213-217, 1988.

LIN, D.; BECKER, K.; SHAPIRO, H.M. Neurologic changes following epidural injection of potassium chloride and diazepam: A case report with laboratory correlations. **Anesthesiology**. v.65, n.2, p.210–212, 1986.

LIN, H. C.; BENSON, G. J.; THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W.I; OLION, W.A.; BEVIL, R.F. Influence of anesthetic regimens on the perioperative catecholamine response associated with orchyectomy in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.54, n.10, p.1721-1724, 1993.

MAIA, C.A.A. **Avaliação cardiorrespiratória e analgesica da ropivacaína associada a morfina, petidina ou buorfanol administrada pela via peridural em cães.** 2006 Dissertação. 75f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2006.

MARUCIO, R.; LUNA, S.P.L.; TEIXEIRA NETO, F.J.; MINTO, B.W.; HATSCHBACH, E. Analgesic effects of epidural neostigmine with or without

morphine after ovariohysterectomy in dogs. In: Proceedings of the **9th Congress of Veterinary Anaesthesia**. Santos, 2006, p.179.

MASSONE, F. Anestesia Local. In: _____. **Anestesiologia Veterinária**. São Paulo: Roca, 1999a. cap. 3, p. 31-45.

MASSONE, F. Medicação Pré-Anestésica. In: _____. **Anestesiologia Veterinária**. São Paulo: Roca, 1999b. cap. 2, p. 17-30.

MASSONE, F. Anestesia local. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. cap. 18, p. 193-198.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária**: 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MASTROCINQUE, S. **Estudo comparativo entre tramadol e morfina para controle da dor em cadelas portadoras de piometra submetidas à ovariosalpingohisterectomia**. 2000. 97f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) – Curso de Pós-graduação em Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

MASTROCINQUE, S. **Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariohisterectomia**. Tese. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

McCARSON, K.E.; ENNA, S.J. Nociceptive regulation of GABA_B receptor gene expression in rat spinal cord. **Neuropharmacology**. V.38, n.11, p.1767-1773, 1999.

MILLER, R.D.; KATZUNG, B.G. Anestésicos locais. In: KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003., cap. 26, p.381-338.

MITCHEL, R.W.D.; SMITH, G. The control of acute postoperative pain. **Br. J. Anaesth.**, v.63, n.2, p.147-158, 1989.

McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K. W. (Eds). Small animal anesthesia: canine and feline practice. Missouri: Mosby, 1994. 332p718p.

MÖHLER, H.; OKADA, T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. **Science**. v.198, n.4319, p.849-851, 1977.

MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E.; SKARDA, R. T.; BEDNARKI, R. M. Fármacos usados na medicação pré-anestésica. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E.; SKARDA, R. T.; BEDNARKI, R. M. **Manual de anestesia veterinária**. 3ª ed. São Paulo: Artmed, 2001. cap.3, p. 31-44

NAGUIB, M.; GAMMAL, M.E.; ELHATTAB, Y.S.; SERAJ, M. Midazolam for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. **Can. J. Anaesth.**, v.42, n.9, p.758-764, 1995.

NISHIYAMA, T.; HIRASAKI, A.; ODAKA, Y.; KONISHI, H.; SETO, K; GOTO, I. Epidural midazolam with saline – Optimal dose for postoperative pain. **Jpn. J. Anesthesiol.**, v.41,n.1, p.49-54, 1991.

NISHIYAMA, T.; HIRASAKI, A.; ODAKA, Y.; MIKANE, T.; KOBAYASHU, O.; SETO, K. Epidural midazolam with bupivacaine – Optimal dose for postoperative pain. **Jpn. J. Anesthesiol.**, v.41, n.7, p.1113-1118, 1992.

NISHIYAMA, T. The post-operative analgesic action of midazolam following epidural administration. **Eur. J. Anaesthesiol.**, 1995, v.12, n.2, p.369-374

NISHIYAMA, T.; HANAOKA, K. Histopathologic study of spinally administered midazolam in cats. **Br. J. Anaesth.**, v.78, n.1, p.119, 1997.

NISHIYAMA, T.; MATSUKAWA, T.; HANAOKA, K. Continuous epidural administration of midazolam and bupivacaine for postoperative analgesia. **Acta Anaesthesiol Scand**. v.43, n.3, p.568-572, 1999.

NISHIYAMA, T.; TAMAI, H.; HANAOKA, K. Serum and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Midazolam After Epidural Administration in Dogs. **Anesth. Analg.**, v.96, n.3, p.159-62, 2003.

OTERO, P. E. Papel dos anestésicos locais na terapêutica da dor In: OTERO, P.E. **Dor avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Paulo: Interbook, 2005a. cap. 13, p.168-91.

OTERO, P. Drogas analgésicas. In:____. **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook; 2005b. cap. 7 p. 96-109.

PASCOE, P. J.; DYSON, D. H. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphine vs. intercostal bupivacaine. **Vet. Surg.**, v.22, n.2, p.141-7, 1993.

PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; GRISNEAUX, E.; CUVELLIEZ, S.; PLANTE, J.; BEAUREGARD, G.; BONNEAU, N. H.; BOUFFURD, J.; BLAIS, D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.211, n.4, p.438-44, 1997.

POPILSKI, S.; KOHN, D.F.; LAURENT, L.; DANILO, P. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for postthoracotomy pain in dogs. **J. Vet. Anaesth.**, v.20, p.21-25, 1993.

POSSO, I.P. **Avaliação clínica da dor pós-operatória**. São Paulo: Roche, 1995.

RAFFE, M. Recent advances in our understanding of pain: how should they affect management? **Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)**, v.12, p.75-79, 1997.

REVES, J.G.; CROSSEN, G.; HOLOCOMB, C. Comparasion of two benzodiazepines for anesthesia induction: Midazolam and diazepam. **Can. Anaesth. Soc. J.**, v.25,n.3, p.21, 1978.

ROBERTS L. A.; BEYER C.; KOMISARUK, B. R. Nociceptive responses to altered GABAergic activity at the spinal cord. **Life Sci**, 1986;39:1667-74

ROLLIN, B.E. **A ética do controle da dor em animais de companhia**. In HELLEBREKERS, J. L. **Dor em Animais**. 1.ed. Barueri: Manole, 2002. Cap. 2., p. 17-35.

ROLLIN, B.E. Pain and ideology in human and veterinary medicine. **Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)**, v.12, n.2, p56-60, 1997.

SACKMAN, J.E. Pain: its perception and alleviation in dogs and cats. Part I: The physiologic of pain. **Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. (Small Anim.)**, v.13,

p.71-79, 1991.

SELMI, A.L.; LINS, B.T.; CESAR, F.B.; FIGUEIREDO, J.F.; DUQUE, J.C. Comparação da eficácia analgésica do vedaprofeno, do carprofeno ou do cetoprofeno após ovariectomia em cadelas **Cienc. Rural.**, disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/a/2008nahead/a104cr214.pdf>> acesso em 30 de abril de 2009, vol.26, n.1, p.23-27.

SCHOEFFLER, P.; AUROY, P.; BAZIN, J. E.; TAXI, J.; WODA, A. Subarachnoid midazolam: histologic study in rats and report of its effect on chronic pain in humans. **Reg. Anesth.**, v.16, n.2, p.329-332, 1991.

SERRAO, J. M.; MACKENZIE, J. M.; GOODCHILD, C. S.; GENT, J. P. Intrathecal midazolam in the rat: an investigation of possible neurotoxic effects. **Eur. J. Anaesthesiol.**, v.7, n.3, p.115-122, 1990.

SERRAO, J. M.; MARKS, R. L.; MORLEY, S. J.; GOODCHILD, C. S. Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: a controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. **Pain.**, v.48, n.2, p.5-12, 1992.

SESSLER, D.I.; PONTE, J. Shevering during epidural anesthesia. **Anesthesiology.** v.72, p.816-821, 1990.

SILVA, B.M. **Avaliação cardiorrespiratória e analgésica da ropivacaína isolada e associada ao fentanil ou ao tramadol, administradas pela via peridural em cães.** 2007. 87f. Dissertação – Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2007.

SIMONETTI, M. P. B. Ropivacaína: estado atual e perspectivas futuras. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, v. 45, n. 2, p. 131-140, 1995.

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. São Paulo: Roca, 2002. cap. 16. p. 426-447.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariectomy in the cat. **Vet. Rec.**, v. 143, p. 185-189, 1998.

SMITH, J.D.; ALLEN, S.W.; QUANDT, J.E.; TACKETT, R.L. Indicators of

postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. **Am. J. Vet. Res.**, v.57, n.11, p.1674-1678, 1996.

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

SOKAL, D.M.; CHAPMAN, V. GABAB-receptor antagonism increases nociceptive transmission *in vivo*. **Neuroreport.**, v.12, n.15, p.3247-3250, 2001.

SOUSA, F.A.E.F.; HORTENSE, P. Mensuração da dor. In: LEÃO, E.L.; CHAVES, L.C. **Dor 5^o sinal vital: reflexões e intervenções de enfermagem**. Curitiba: Maio, 2004. p.78-84.

STOBIE, D.; CAYWOOD, D. D.; ROZANSKI, E. A.; BING, D. R.; DHOKARIKAR, P.; RAFFE, M. R.; KANNAN, M. S.; KING, V. L.; HEGSTAD, R.L.; RANDALL, D.A. Evaluation of pulmonary function and analgesia in dogs after intercostals thoracotomy and use of morphine administered intramuscularly or intrapleurally and bupivacaine administered intrapleurally. **Am. J. Vet. Res.**, v.56, n.8, p.1098-109, 1995.

TORSKE, K.E.; DYSON D.H. Epidural analgesia and anesthesia. **Vet. Clin. N. Am. (Small Anim. Pract)**., v.30, p.860-873, 2000.

TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A. **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2005.

UDELSMAN, R.; NORTON, J.A.; JELINICH, S.E.; GOLDSTEIN, D.S.; LINEHAN, W.M.; LOKIAUX, D.L.; CHROUSOS, G.P. Responses of the hypothalamic pituitary-adrenal and renin angiotensin axes and sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.64, n.5, p.986-994, 1987.

VALVERDE, A.; CANTWELL, S.; HERNANDEZ, J.; BROTHERTON, C. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.31, n.3, p.40-45, 2004.

APÊNDICES

Apêndice A – Critérios utilizados para avaliação do escore de dor

PARÂMETRO	CRITÉRIO	PONTUAÇÃO
FC, f, PAS	<= 10% maior que o valor pré-operatório	0
	11 a 30% maior que o valor pré-operatório	1
	31 a 50% maior que o valor pré-operatório	2
	50% maior que o valor pré-operatório	3
Salivação	Normal	0
	Acima do normal	1
Pupilas	Normal	0
	Dilatadas	1
Vocalização	Sem Vocalização	0
	Vocalização presente e controlada sem medicação	1
	Vocalização presente não controlada	2
Agitação	Adormecido ou calmo	0
	Leve agitação	1
	Moderada Agitação	2
	Severa Agitação	3
Postura	Decúbito esternal ou movendo-se com tranqüilidade	0
	Defendendo e protegendo a área afetada, incluindo posição fetal, ou decúbito lateral	1
Resposta a manipulação da ferida cirúrgica	Sem Resposta	0
	Resposta mínima, tenta esquivar-se	1
	Vira cabeça em direção à ferida cirúrgica, leve vocalização	2
	Vira a cabeça com intenção de morder, severa vocalização	3

(BRONDANI et al., 2004 ; BUBACK et al., 1996 ; PIBAROT et al., 1997; STOBIE et al., 1995)

Apêndice C - Critérios utilizados para avaliar o grau de sedação.

Parâmetro	Critério	Pontuação
Grau de sedação	Acordado, se mantém em pé e caminha	0
	Se mantém em pé, mas incoordenado	1
	Tenta mas não consegue se manter em pé	2
	Mantém a cabeça levantada	3
	Somente abre os olhos	4
	Sem resposta	5

(PASCOE e DYSON, 1993; PIBAROT et al., 1997).

Apêndice D - Ficha utilizada para avaliação do grau de sedação e escore de dor.

Basal (M0)	Avaliação	10%	30%	50%			cortisol	cortisol	cortisol	cortisol	cortisol
	FC						Fim	1h	3h	6h	12h
	PAS						MPO1	MPO2	MPO3	MPO4	MPO5
	f										
FC, F e PAS	<= 10% maior que o valor pré-operatório			0	FC						
	11 a 30% maior que o valor pré-operatório			1	PAS						
	31 a 50% maior que o valor pré-operatório			2	f						
	50% maior que o valor pré-operatório			3							
Salivação	Normal			0							
	Acima do normal			1							
Pupilas	Normal			0							
	Dilatadas			1							
Vocalização	Sem Vocalização			0							
	Vocalização presente e controlada sem medicação			1							
	Vocalização presente não controlada			2							
Agitação	Adormecido ou calmo			0							
	Leve agitação			1							
	Moderada Agitação			2							
	Severa Agitação			3							
Postura	Decúbito esternal ou movendo-se com tranquilidade			0							
	Defendendo e protegendo a área afetada			1							
	afetada, incluindo posição fetal, ou decúbito lateral										
Resposta a manipulação	Sem Resposta			0							
	Resposta mínima, tenta esquivar-se			1							
	Vira cabeça em direção à ferida cirúrgica, leve vocalização			2							
	Vira a cabeça com intenção de morder, severa vocalização			3							
					Total de pontos						
Grau de sedação	Acordado, se mantém em pé e caminha			0							
	Sem mantém em pé, mas incoordenado			1							
	Tenta mas não consegue se manter em pé			2							
	Mantém a cabeça levantada			3							
	Somente abre os olhos			4							
	Sem resposta			5							
					antes cirurgia						
					20 após indução						
					fim cirurgia						