

Rodrigo Luiz Marucio

Efeitos analgésicos da Neostigmina e Morfina, isoladas ou associadas, pela via peridural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (OSH)

Prof. Ass. Dr. Stélio Pacca Loureiro Luna
Orientador

Botucatu – SP

2006

MARUCIO, R.L. **Efeitos analgésicos da neostigmina e morfina, isoladas ou associadas, pela via peridural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.** Botucatu. 2006. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A neostigmina é um fármaco anticolinesterásico que ao ser administrado pela via peridural aumenta a concentração de acetilcolina no líquido cerebrospinal e causa analgesia. O objetivo deste experimento foi verificar se a neostigmina possui efeitos analgésicos e/ou potencializa os efeitos analgésicos da morfina na dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (OSH). Foram utilizadas 40 cadelas saudáveis, sem raça definida, com peso entre 10 a 20 kg, idade entre 1 a 2 anos, comportamento dócil, ausência de dor abdominal, cio ou prenhes. As cadelas foram sedadas com acepromazina (0,05 mg/kg IM), seguido 30 minutos após da indução anestésica com propofol (5 mg/kg IV), e a manutenção da anestesia com isoflurano. A analgesia peridural foi realizada 30 minutos antes do início da cirurgia e as cadelas foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos; grupo C (0,4 ml/kg de solução NaCl 0,9%), grupo M (0,1 mg/kg de morfina), grupo N (10 µg/kg de neostigmina) e grupo MN (0,1 mg/kg de morfina associada 10 µg/kg de neostigmina). Todas as soluções foram ajustadas com solução NaCl 0,9% até um volume total de 0,4 ml/kg e o avaliador da analgesia era “duplo-cego”. As variáveis paramétricas mensuradas foram frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal (T°C), pressões arteriais pelo método invasivo (PAS, PAM e PAD), concentração expirada de CO₂ e frações inspirada e expirada de isoflurano (FIISO e ETISO). A recuperação anestésica foi avaliada e a analgesia pós-operatória foi verificada por meio da escala analógica visual (EAV), escala numérica visual (ENV), escala numérica descritiva (END), retorno ao apetite e dor à palpação da ferida cirúrgica, nos momentos 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após o final da cirurgia. Caso o animal recebesse nota

maior ou igual a quatro para EAV e ENV, e/ou maior ou igual a oito para END, era realizado resgate analgésico com morfina 0,5 mg/kg IM. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos valores demográficos e em relação as variáveis paramétricas. A qualidade da recuperação foi pior no grupo C em relação aos demais. O resgate analgésico foi realizado em 8 animais do grupo C e em um animal do grupo N. O retorno ao apetite foi pior no grupo C em relação aos demais grupos. Os animais do grupo C apresentaram maiores valores de ENV no momento 1 hora em relação ao grupo M, às 2 horas em relação aos grupos M e MN e às 3 horas em relação ao grupo MN, e de EAV a 1, 2, 3 e 4 horas em relação ao grupo MN, e de END em todos os momentos em relação ao grupo M e as 2, 3, 4, 6 e 12 horas em relação ao Grupo MN. Enquanto os animais do grupo N apresentaram maiores valores de END às 3, 12 e 24 horas em relação ao grupo M. Não houve diferenças estatísticas entre o grupo M e grupo MN em nenhuma variável. Em suma, a neostigmina isolada apresentou ter uma analgesia moderada em cadelas submetidas a OSH sem efeitos colaterais, porém, frente ao estímulo cirúrgico da OSH, não se verificou potencialização dos efeitos analgésicos pós-operatório da morfina.

Palavras-chave: Analgesia peridural, Cães, Neostigmina, Morfina.

MARUCIO, R.L. **Analgesic effect of epidural neostigmine and/or morphine after canine ovariohysterectomy.** Botucatu. 2006. 146p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Epidural administration of neostigmine (cholinesterase inhibitor drug) produces analgesia due to increased acetylcholine concentration in the cerebrospinal fluid. The aim of this study was to evaluate the possible analgesic effects of neostigmine and the possible potentiation of morphine analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. Forty healthy bitches, from several breeds, aging from 1 to 2 years old and weighing from 10 to 20 kg were used. These dogs were selected on the basis of calm behavior, no response to abdominal manipulation, absence of estrous and pregnancy. They were sedated with acepromazine (0.05 mg/kg IM), followed 30 minutes later by induction of anesthesia with propofol (5 mg/kg IV) and maintenance with isoflurane. Epidural analgesia was performed 30 minutes before the beginning of surgery after the dogs have been randomly assigned to four experimental groups in a factorial design: group C (Control): 0.4 ml of 0.9% NaCl; Group M (Morphine): 0.1 mg/kg of morphine; Group N (Neostigmine): 10 µg/kg of neostigmine; Group MN (Morphine + Neostigmine): 0.1 mg/kg of morphine combined to 10 µg/kg of neostigmine. In all cases, the volume was completed to 0.4 ml/kg of 0.9% NaCl. The investigator was “double blind”. The heart rate, respiratory rate, rectal temperature, invasive blood pressure, end tidal CO₂ and inspired/expired isoflurane concentration were measured throughout anesthesia. Postoperative analgesia was evaluated by visual analogue scale (VAS), visual numerical scale (VNS), descriptive numerical scale (DNS) and response to manipulation of the surgical wound at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after surgery. The quality of recovery and return to appetite were also evaluated after surgery. When the VAS and

VNS were equal or greater than four and/or the DNS was greater than eight, analgesia was supplied by 0.5 mg/kg of morphine IM. There was no significant difference among the groups for the demographical, cardiorespiratory and temperature data. Recovery was worse in the control group. Supplemental dose of morphine was administered in eight dogs of group C and one dog of group N. Return to appetite was delayed in group C. VNS was greater in group C at 1 hour when compared to group M, at 2 hours when compared to group M and MN and 3 hours when compared to group MN. VAS was greater in group C at 1, 2, 3 and 4 hours when compared to group MN and DNS was greater in group C at all moments when compared to group M and at 2, 3, 4, 6 and 12 hours when compared to group MN. DNS was greater in group N at 3, 12 and 24 hours when compared to group M. There was no difference between groups M and MN in any analgesic variable. Neostigmine produced a moderate postoperative analgesia in bitches submitted to OSH, which was less pronounced analgesia than morphine or the combination of morphine and neostigmine. Incidence of side effects was similar in the three protocols. There was no potentiation of neostigmine on the analgesic effect of morphine.

Key-words: Epidural Analgesia; Dog; Neostigmine; Morphine.

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Uma das alternativas mais eficazes para o tratamento da dor em animais e no homem é a administração de analgésicos pelo espaço peridural. A vantagem desta via é a sua proximidade com os receptores analgésicos localizados na coluna espinhal, fornecendo uma analgesia mais potente, com menores efeitos colaterais e maior duração quando comparado à administração sistêmica. A associação de fármacos analgésicos tem como objetivo causar sinergismo entre eles por meio de mecanismos diferentes, inibindo a dor em diferentes vias (Walker et al., 2002).

A dor é uma das maiores preocupações da humanidade desde sua origem e foi objeto de esforços para entender e controlar suas manifestações. Acredita-se que a dor é inerente a qualquer vida com consciência (Bonica, 1990). A dor é um assunto multidisciplinar, envolvendo os mais diversos ramos da medicina como fisiologistas e farmacologistas, chegando até cirurgiões e anesthesiologistas (Bonnet, 1993).

O controle da dor pós-operatória influencia a qualidade de recuperação do paciente e o resultado cirúrgico. Há evidências que uma dor aguda não aliviada produz efeitos fisiológicos que podem proporcionar risco para a vida do paciente. A dor pode provocar perturbações cardiovasculares e respiratórias no pós-operatório e parece estar envolvida na síndrome neuroendócrina caracterizada por um aumento plasmático nas concentrações de diversos hormônios. Os pacientes submetidos à cirurgia, que são tratados com analgésicos, retornam às funções normais, mais cedo que os não tratados (Bonnet, 1993).

Outro propósito da utilização de analgésicos no período pré ou trans-operatório é promover uma “anestesia balanceada” durante a cirurgia, sendo que os componentes da anestesia, tais como, analgesia, amnésia, relaxamento muscular e abolição de reflexos autonômicos com manutenção da homeostase (Woodbridge, 1957), poderiam ser obtidos com a utilização de diferentes fármacos para a obtenção de efeitos específicos, ocorrendo sinergismo entre eles (Berenbaum, 1989), minimizando-se a incidência de efeitos colaterais (Hui et al., 1995), com ótima relação entre custo, segurança e eficácia (Muir & Hubbell, 1995).

A terapia antálgica em animais de companhia está bem próxima à utilizada no homem. Devido à complexidade do mecanismo, percepção e resposta da dor, há uma

tendência de utilização da terapia multimodal destacando-se os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), os anestésicos locais, os antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato, os agonistas α_2 -adrenérgicos e os opióides (Cruz et al., 1999). Estudos recentes comprovaram a eficácia de outros fármacos, que quando administrados pela via subaracnóide ou peridural possuem efeitos analgésicos, como a somatostatina, calcitonina (Rang et al., 2003) e os anticolinesterásicos (Bouaziz et al., 1995). Com isso, o estímulo nociceptivo pode ser minimizado ou até abolido simultaneamente por diferentes vias.

A neostigmina é um anticolinesterásico que possui efeitos analgésicos quando administrada pela via subaracnóide ou peridural, tendo um mecanismo de ação que difere dos opióides (Omais et al., 2002). Porém, em cães, não existem trabalhos que comprovem este efeito.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Analgesia peridural

A primeira anestesia/analgesia espinhal foi relatada em 1885, por G. L. Corning, utilizando a cocaína. Segundo sua descrição, provavelmente, tratou-se de uma técnica peridural. Mais tarde, August Bier relatou a técnica da anestesia subaracnóide inicialmente em cães, posteriormente, em si próprio e em um assistente. A técnica começou a ser largamente utilizada, entretanto, depois de um ano de muitos acidentes registrados, foi praticamente abandonada (Bier, 1899). Após o trabalho clássico de Brook (1935), a técnica foi investigada e avaliada em animais domésticos, e alguns anos mais tarde, foi recomendada para o uso clínico em cães. Recentemente, o interesse pelo seu uso vem aumentando devido à introdução de novos anestésicos locais e, principalmente, pelo uso de fármacos analgésicos, isolados ou associados, buscando um sinergismo entre eles com uma analgesia mais satisfatória (Jones, 2001).

A analgesia peridural (epidural ou extradural) consiste na administração de um ou mais fármacos, com características analgésicas ou anestésicas, no espaço peridural, com o intuito de promover uma analgesia potente e duradoura em diversas situações de presença da dor, como por exemplo: traumas, procedimentos cirúrgicos, dores neoplásicas e neuropatias. Promove uma analgesia preempitiva por inibição sensitiva central (“wind-up”) e bloqueio da via aferente do corno dorsal da medula, reduzindo a dor e o requerimento de analgésicos durante o período pós-operatório (Shir et al., 1994; Pascoe, 1997)

O sucesso da analgesia peridural depende da localização correta do espaço peridural, onde, preferencialmente, é realizada no espaço lombosacro, podendo ocasionalmente ser realizada no espaço sacrococcígeo ou entre as vértebras lombares L6 e L7. O paciente pode ficar em decúbito lateral ou esternal, tendo como ponto de referência as asas do íleo e o processo espinhoso dorsal de L7. O espaço lombosacro se encontra logo após L7 e pode ser sentido como a depressão anterior aos processos espinhosos do sacro. A analgesia peridural pode ser feita com o animal consciente, tranqüilizado ou anestesiado, dependendo da situação e da índole do paciente. Localizado o espaço a área deve ser tricotomizada e submetida a antissepsia. As agulhas devem ser de preferência de ponta romba de 2,5 cm (22 G) a 7,5 cm (20 G), dependendo do

porte do cão. A mesma deve atravessar a pele, subcutâneo, o ligamento supra-espinhoso, intervertebral e o amarelo (crepitando ao passar por esta última camada), chegando finalmente ao espaço peridural. A administração da solução deve ser no espaço compreendido entre a dura-máter e o canal vertebral. Deve-se acoplar uma seringa, de preferência de vidro, contendo ar ou solução salina à agulha. A pressão negativa do local produz entrada do conteúdo da seringa (Fantoni, 2002). De acordo com Sabersk et al. (1997), o uso de ar nesta técnica pode levar a compressão medular ou de raiz nervosa, enfisema subcutâneo, introdução de ar por via retroperitoneal ou embolismo venoso. Já o uso de solução salina pode reduzir a incidência destas complicações. Outra técnica muito utilizada é a aspiração de uma gota de anestésico depositado no canhão da agulha pela pressão negativa do espaço peridural. A velocidade de administração deve ser em torno de 30 segundos a 1 minuto. Caso a agulha ultrapasse para o canal vertebral e atinja o espaço subaracnóide, deve-se remover a agulha e repetir o procedimento (Jones, 2001).

Em cães, a medula espinhal termina na 6° ou 7° vértebra lombar (L6 ou L7) e quando se realiza analgesia peridural na região lombosacra, a possibilidade de causar lesões na medula é mínima (McKelvey et al., 1994). A administração peridural deve ser evitada em infecções e traumas na região lombosacra, disfunções neurológicas e lesões na coluna espinhal. Segundo Jones (2001), deve ser evitada também em pacientes com septicemia, hipovolemia e com distúrbios de coagulação.

A ocorrência de complicações graves após a anestesia peridural no homem é de 1 para 10.000, isto é, 0,01%, mas sobe para 0,1% se forem incluídos sintomas leves transitórios (Yuen et al., 1995). Barontini et al. (1996) relataram três casos de complicações neurológicas permanentes quando da realização de anestesia peridural na espécie humana — duas paraplegias e uma paralisia de membro pélvico esquerdo — decorrentes de hematoma epi-subdural e trauma medular na inserção da agulha. Segundo Yuen et al. (1995) os efeitos colaterais graves que podem ocorrer são: 1) radiculopatia lombo-sacra e síndrome da cauda eqüina decorrente de hematoma epidural, trauma pelo cateter, efeitos tóxicos dos anestésicos, abscesso epidural e estenose espinhal; 2) infarto medular por hipotensão; e 3) mielopatia e meningite por

injeção inadvertida no espaço subaracnóide. Dentre as reações adversas leves estão as paresias transitórias, fraqueza muscular, dores e retenção urinária.

2.2. Dor

Paleontólogos têm evidências do uso de ervas e outras substâncias para aliviar o sofrimento na pré-história. Pergaminhos sumérios descrevem o uso do álcool e de opiáceos no combate à dor no Oriente Médio, já no ano de 4000 a.C., os antigos gregos e romanos valiam-se de produtos derivados do ópio para tratar dores de cabeça, cálculos renais e câncer. Muito antes da cocaína se tornar uma substância de uso ilícito corrente, os incas, nos Andes, utilizavam as folhas de coca para alívio da dor em rituais religiosos, os quais consideravam-na um presente divino (Rogers, 1988).

A importância da dor em medicina veterinária foi despertada apenas recentemente, tanto por questões de ordem ética, como pelos melhores resultados em termos de prognóstico, quando a mesma é tratada de forma adequada. Pode ser considerada juntamente com a pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura e respiração, o quinto sinal vital. Entretanto a dor ainda não é tratada apropriadamente tendo em vista a falta de conhecimento e de objetividade no tratamento, a falha de prescrição e o receio de efeitos colaterais.

Existem varias formas de avaliação da dor, sendo que em condições clínicas, predominam os métodos subjetivos. Em termos de tratamento, a dor deve sempre ser abordada de uma forma multidisciplinar. Muitas vezes não basta os tratamentos farmacológicos, sendo necessária uma associação de métodos para se atingir um resultado mais adequado.

A dor foi conceituada pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como “uma experiência sensorial e emocional desagradável que esta associada a lesões reais ou potenciais”. No intuito de diminuir esta sensação dolorosa a anestesiologia emprega o uso de analgésicos e anestésicos de diversas classes para o tratamento antálgico.

Antigamente acreditava-se que os animais não “sentiam dor”, pelo simples fato dos observadores atribuírem a estes seres a incapacidade emocional ou até de memorizar fatos desagradáveis. Desse modo, associava-se às respostas de

vocalização, alterações fisiológicas, reações abruptas a certos estímulos lesivos ou quietude, como sendo involuntárias e originárias do sistema nervoso autônomo (Hellebrekers, 2002). Atualmente, através de experimentos anátomo-fisiológicos, constatou-se que os mecanismos de percepção e resposta aos estímulos dolorosos nos animais são bem semelhantes aos dos homens (Flecknell, 1996). Devido à impossibilidade de mensurar a variável emocional nos animais, conceituou-se que os mesmos apresentam nocicepção, definida como uma sensação intensa e desagradável originária de um estímulo nocivo excessivo (Rang et al., 2003).

A sensação de dor é originada pela estimulação de nociceptores específicos de terminações nervosas livres presentes nas fibras A-delta e C, transmitida até o SNC. A atividade dos receptores nociceptivos é modulada pela ação de substâncias químicas presentes no ambiente tecidual. Dentre as substâncias, destacam-se a acetilcolina, as prostaglandinas, a histamina, a serotonina, a bradicinina, o leucotrieno, a substância P, a tromboxana, o fator de ativação plaquetário, as neutrofinas (fator de crescimento do nervo), os radicais ácidos e os íons potássio. Estas substâncias são liberadas no ambiente tecidual do interior dos mastócitos, vasos sanguíneos e células traumatizadas, inflamatórias e isquêmicas. As fibras A-delta são finas e fracamente mielinizadas, enquanto que as C são amielinizadas, transmitindo os impulsos 10 vezes mais lentamente que as A-delta. Ambas possuem seu corpo celular nos gânglios sensitivos da raiz dorsal, de onde fibras emergentes penetram no corno posterior da substância cinzenta da medula espinhal. Os aferentes primários A-delta projetam-se nas lâminas I, II e V e os aferentes C nas lâminas I e II. A partir daí projetam-se para dentro dos núcleos talâmicos específicos, os quais, saem fibras para o córtex cerebral, formação reticular do tronco cerebral e outras áreas talâmicas. A transmissão da informação da dor no SNC é modulada por neurotransmissores, endorfinas, serotoninas, GABA, norepinefrina e acetilcolina entre outros (Swenson, 1988; Livingston, 1994; Schoen, 1994; Teixeira, 1995).

Resumidamente o mecanismo da dor pode ser compreendido como transdução, onde inicialmente ocorre ativação dos nociceptores (A delta e C), seguido de transmissão do impulso pelo nervo aferente, posteriormente, modulação do impulso na medula e, por fim, com a percepção no córtex cerebral. Desta forma pode-se

interferir em uma ou mais etapas, para o controle da mesma. Idealmente o que se postula na atualidade é uma associação de métodos, atuando desta forma se possível em todas estas etapas.

2.3. Dor e estresse

Segundo Kitchell (1987) a dor em animais pode ser definida como uma experiência emocional e sensorial aversiva (uma percepção), ativada por estímulos potencialmente nocivos, que estimulam ações motoras protetoras e podem modificar o comportamento.

O estresse é um estímulo interno (fisiológico ou psicogênico) ou do meio ambiente que induz uma mudança adaptativa em um animal (Breazile, 1987). As respostas de estresse estão geralmente associadas às práticas de manejo, tratamentos médicos, pesquisas, mudanças extremas de temperatura, injúrias físicas, dor e/ou contato com substâncias tóxicas (Breazile, 1987; Moberg, 1987). O estresse inclui sentimentos de ansiedade, sofrimento, tristeza e dor (Dubner, 1987).

A resposta ao estresse inclui aumento na produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela adenohipófise, com conseqüente aumento na circulação de hormônios glicocorticóides da adrenal (Breazile, 1987; Moberg, 1987; Dobson & Smith, 1995; Beerda et al., 1999). A resposta prolongada ao estresse pode reduzir a resposta de cicatrização do paciente (Gaynor, 2000).

O estresse aumenta a produção de angiotensina II que estimula a produção de aldosterona pelo córtex adrenal, aumentando a retenção de sódio e água e excreção de potássio. A retenção de líquidos e o menor débito urinário em decorrência destas alterações podem acarretar sérios danos, principalmente em pacientes com doença cardíaca e/ou renal prévias (Breazile, 1987; Hamill, 1994). Efeitos cardiovasculares em decorrência da liberação de epinefrina, norepinefrina e vasopressina, como aumento da frequência cardíaca e contractilidade, aumento da pressão sangüínea, vasoconstrição periférica em órgãos vitais como trato gastrointestinal, rins e pulmões também são observados (Breazile, 1987; Hamill, 1994).

As alterações respiratórias encontradas no estresse são em decorrência do aumento do metabolismo e alterações na vascularização pulmonar, levando ao

aumento na produção de dióxido de carbono, elevação no consumo de oxigênio, alteração da relação ventilação-perfusão e atelectasia, fatores que predisõem o animal a hipóxia (Breazile, 1987; Hamill, 1994; Gaynor, 2000).

O não tratamento da dor e do estresse pode ocasionar manifestações comportamentais como agressividade, agitação, padrão respiratório alterado, pêlos eriçados, diminuição da ingestão de água e alimentos e vocalização (Dubner, 1987; Haskins, 1987).

2.4. Métodos de avaliação de dor em cães

A avaliação da dor em animais é difícil e subjetiva, pois ao contrário do homem, os animais não comunicam objetivamente a sensação da dor, devendo para tal ser muito cuidadosa (Sackman, 1991; Taylor & Houlton, 1984; Morton, 1987). Normalmente a dor deflagra alterações comportamentais, fisiológicas, hormonais e metabólicas que podem ser mensuradas (Kehlet, 1989).

A resposta comportamental pode ser representada por vocalização, ansiedade, nervosismo, tremores e outros sinais de desconforto. O animal pode tornar-se mais agressivo, ou mais tímido. Reluta-se em mover-se, ou o faz de uma forma muito lenta. Pode apresentar uma resposta agressiva quando tocado no local doloroso. Porém existe uma variação individual muito grande entre animais, espécies e dentro de espécies, com relação à resposta à dor. Desta forma é importante conhecer o histórico e características comportamentais do animal (Haskins, 1987; Sackman, 1991).

A resposta hormonal não é específica, inclui a secreção de hormônios hipofisários, que ocorrem durante o estresse, aumentando os níveis séricos de corticotropina, com subsequente síntese e liberação de cortisol e corticosterona (Sackman, 1991 & Livingston, 1994).

Como resposta autonômica encontra-se taquipnéia, taquicardia, salivação, dilatação pupilar e hiperglicemia, sendo estes efeitos proporcionais ao estímulo doloroso. Durante a cirurgia estes parâmetros podem ser somados à pressão sangüínea, movimentação ocular, tipo de respiração, resposta digital ao estímulo de dor e eletroencefalograma (Haskins, 1987; Sackman, 1991).

As escalas para avaliação da intensidade da dor são amplamente utilizadas em pacientes humanos e estão se tornando mais comuns em Medicina Veterinária. A escala de contagem variável e a escala analógica visual têm sido utilizadas com eficiência na avaliação da dor pós-operatória de cães e gatos (Cambridge et al., 2000).

O uso de escalas para avaliar a presença e a severidade da dor é apropriado, pois somente as variáveis fisiológicas (ex. frequência cardíaca, temperatura, frequência respiratória) não são suficientes para detecção da dor (Cambridge et al., 2000).

As alterações comportamentais observadas no pós-operatório podem ser transferidas para escalas descritiva ou numérica para avaliar a dor e o grau de sedação (Lascelles et al, 1994, Reid et al, 1995). Utiliza-se ainda uma escala comportamental na observação do animal antes da cirurgia para poder compará-la ao comportamento no pós-operatório (Mathews et al, 1996).

2.5. Morfina

A morfina é o protótipo dos analgésicos opióides e ainda hoje este fármaco é extraído do ópio devido à dificuldade de síntese laboratorial. Após a absorção, a morfina se distribui pelos diferentes tecidos, em particular o sistema nervoso central (SNC), fígado, rins, pulmões e músculos. A maior parte da morfina biotransformada pelo sistema microssomal hepático é excretada pela urina (90%), sendo o restante eliminado pelas fezes (7-10%) (Jones et al., 1987; Gorniak, 1996).

De acordo com Thurmon et al. (1996), administração peridural isolada de opióides promove alívio da dor visceral e somática, por bloqueio seletivo de impulsos nociceptivos, sem interferir com a função sensorial e motora e sem deprimir o SNC.

A morfina ainda é o analgésico escolhido para dores graves. Não há teto para seu efeito, de forma que o aumento da dose aumenta a analgesia. Após a administração, o início de ação não é rápido, entretanto, a duração de ação é mais prolongada do que a sua meia-vida plasmática poderia sugerir (Hellebrekers, 2002).

Todos os opióides agem bloqueando a transmissão dos estímulos nocivos para os centros superiores, agindo sobre receptores localizados pré ou pós-sinápticamente no nervo sensorial aferente primário, na medula espinhal. Eles também agem bloqueando a transmissão de estímulos e aumentando a quantidade de

influências inibitórias descendentes como, por exemplo, do sistema catecolaminérgico. A analgesia é produzida pela atividade agonista do fármaco nos subtipos dos receptores OP1 (δ), OP2 (κ) e OP3 (μ) e o grau de analgesia depende da afinidade e da atividade intrínseca (Lascelles, 2002). Analgesia mais previsível é obtida com o uso de agonistas μ -seletivos, tais como morfina, petidina e fentanil. Entretanto, todos os opióides são bons analgésicos. Porém, devido às suas propriedades individuais, um fármaco pode ser mais apropriado do que o outro em determinada situação (Hellebrekers, 2002).

A morfina é de grande valor no pós-operatório para o alívio da dor, não apresentando em cães depressão respiratória (Taylor & Houlton, 1984, Brodbelt et al, 1997).

A dose recomendada para cães é de 0,25 a 0,5 mg/kg pelas vias subcutânea e intramuscular, o que proporciona de 3 a 5 horas de analgesia (Jones et al., 1987; Steffey et al, 1994; Resine & Pasternak, 1996). Pela via peridural, doses relativamente mais baixas produzem analgesia mais potente e duradoura do que a administração parenteral. Na dose de 0,1 mg/kg tem início de ação entre 20 a 60 minutos e uma duração de 16 a 24 horas (Bonath & Saleh, 1985) e no trans-operatório reduz a CAM do halotano em 30% (Valverde et al., 1991). A morfina é uma substância hidrofílica, onde somente 10 a 20% da dose peridural ultrapassa a dura-mater para o fluido cerebroespinal, portanto doses relativamente mais altas são utilizadas pela via peridural em relação à via intratecal (Watson et al., 1984).

A administração peridural de morfina produz analgesia de longa duração com poucos efeitos colaterais (Bonath & Saleh, 1985; Valverde et al., 1991). King et al. (1984) mostraram que a administração de morfina peridural na dose de 0,07 mg/kg não produziu reação ou possível dano tecidual. Na comparação da aplicação de morfina pela via intravenosa e peridural em casos de toracotomia, a última via foi mais efetiva e segura (Popilskis et al., 1993).

Segundo Hendrix et al. (1996) a administração peridural de morfina associada a bupivacaína em cirurgias ortopédicas, aumenta a duração da analgesia, comparado ao uso apenas da morfina, sendo assim, recomenda-se a associação de morfina com anestésico local em cirurgias ortopédicas em membros posteriores de cães.

Complicações como retenção urinária, vômito, náusea e pruridos, tem sido relatadas em pacientes humanos que receberam morfina peridural (Bozkurt et al, 1997). Em cães, um estudo retrospectivo demonstrou que 7 de 242 cães que haviam recebido morfina peridural com ou sem bupivacaína, tiveram retenção urinária pós-operatória. Prurido pós-operatório, possivelmente secundário a liberação de histamina pela morfina, foi observado em 0,8% dos cães (Troncy, 2002).

2.6. Neostigmina

A neostigmina é uma substância inibidora da enzima acetilcolinesterase (AChE). Dependendo da via de administração possui efeitos distintos. Quando administrada pela via intravenosa, promove o acúmulo de acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, facilitando a ligação da ACh com o receptor colinérgico nicotínico. O uso de inibidores da AChE também promove o acúmulo de ACh em receptores colinérgicos muscarínicos de todo o organismo, levando ao aparecimento de efeitos indesejáveis, tais como bradicardia, salivação, aumento de micção e defecação. Estes efeitos podem ser contrapostos, utilizando-se para tal a atropina. Pelo fato de possuir um amônio quaternário na sua molécula, a neostigmina atravessa com dificuldade a barreira hematoencefálica (Spinosa et al., 2002), por isto seus efeitos analgésicos pela via intravenosa não são tão eminentes quanto àqueles pela via peridural ou intratecal. Este fármaco apresenta algumas ações nicotínicas nos músculos esqueléticos, daí o seu uso no tratamento da miastenia grave (doença auto-imune, em que são produzidos anticorpos anti-receptores nicotínicos). Estes fármacos de amônio quaternário não são bem absorvidos por via oral; são destruídos pelas esterases plasmáticas, e os metabólitos são eliminados pelo rim (Spinosa et al., 2002). Pela via intravenosa são utilizados para a reversão de bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes.

Observou-se que agonistas colinérgicos causam analgesia em animais (gatos e ratos) após injeção intratecal (Yaksh et al., 1985) ou peridural (Lauretti et al., 1999a), supostamente imitando a liberação de acetilcolina (ACh) no neurônio colinérgico espinhal intrínseco, localizado no corno dorsal, o qual envia uma rede densa de fibras para o corno dorsal superficial. No entanto, os subtipos de receptores muscarínicos que

causam analgesia não estão bem esclarecidos. Receptores muscarínicos do tipo M1, parecem ser os responsáveis pelos efeitos analgésicos. (Bouazis et al., 1995).

A neostigmina peridural aumenta a liberação de óxido nítrico e do GABA e reduz o glutamato no interneurônio da lâmina II na coluna espinal contribuindo para a ação analgésica (Chen et al., 2001, Chen & Pan, 2004). Em pacientes submetidos a cirurgias abdominais reduziu significativamente os níveis de cortisol plasmático (Masaki et al., 2003). É uma substância hidrofílica, similar a morfina. Estudos auto-radiográficos verificaram a presença de receptores muscarínicos na substância gelatinosa e, menos evidentemente, na lâmina III e V da substância cinzenta dorsal da coluna espinal, o que coincide com os locais de ação dos opióides e dos α 2-adrenérgicos (Wamsley et al., 1981). Neste mecanismo de ação espinal, a neostigmina apresenta atividade analgésica supraespinal e periférica (Memis et al., 2003).

Chiari et al. (1999), verificou em um estudo experimental em ratos, que a neostigmina produz antinocicepção dose-dependente cinco vezes mais potente nas fêmeas do que nos machos. Estes valores demonstram uma grande diferença em relação ao sexo na antinocicepção causado pela neostigmina intratecal. Lauretti et al. (1999) demonstrou que a neostigmina é mais efetiva para analgesia somática do que visceral, necessitando de doses mais elevadas para o controle da dor visceral.

Yaksh et al. (1995), verificou segurança em relação a neurotoxicidade na administração crônica do metilsulfato de neostigmina pela via intratecal em cães e ratos.

Tan et al. (2001), comparou a neostigmina (50 μ g) com morfina (300 μ g), associadas a bupivacaína intratecal em cirurgias ortopédicas em humanos, verificando uma maior satisfação do paciente que recebia neostigmina (55%) do que morfina (8%) e controle (2%), e menores efeitos colaterais, já que no grupo morfina, 58% dos pacientes apresentaram prurido. A duração da analgesia foi de 320 minutos para o grupo controle, 615 minutos para o grupo morfina e 443 minutos para o grupo neostigmina.

Em mulheres submetidas à cesariana, a neostigmina nas doses de 10, 30 ou 100 μ g associada a lidocaína 2% intratecal, produziu uma redução independente da dose no uso da morfina no pós operatório. Estes valores indicaram que a neostigmina

intratecal associada a lidocaína 2% pode produzir 10 horas de analgesia pós-cesariana sem efeitos adversos nos neonatos (Krukowski et al., 1997).

A neostigmina pela via peridural potencializa os opióides e promove analgesia sem os efeitos colaterais gastrointestinais (náusea, vômito ou diarreia) causados pela sua administração intratecal. Felizmente, não causa depressão respiratória, hipotensão ou bloqueio motor (Roelants & Lavand, 2004). Diferente do que acontece pela via intratecal, onde a analgesia ocorre independente da dose, pela via peridural, a dose esta diretamente relacionada com a analgesia. Nakayama et al. (2001), comparou diferentes doses (5 e 10 µg/kg) de neostigmina pela via peridural associada a bupivacaína em mulheres submetidas a histerectomia. Em ambas as doses ocorreu um aumento da duração do primeiro resgate analgésico comparado ao grupo controle, porém, na dose de 10 µg/kg a duração foi significativamente maior (223 minutos), comparado com o grupo controle (78 minutos) e o grupo da neostigmina 5 µg/kg (83 minutos).

Em outro estudo, a administração peridural de bupivacaína 15 mg associada a neostigmina (60 µg) e morfina (0,6 mg), necessitou de resgate analgésico em torno de 11 horas, comparado com 4 h do grupo controle, 6 horas para o grupo neostigmina (60 µg) e 7 horas para grupo morfina (0,6 mg) em pacientes humanos submetidos a cirurgias ortopédicas (Omais et al., 2002). Tal prolongamento do efeito também foi observado em crianças associando-se neostigmina e bupivacaína, contrariamente ao uso isolado de ambas (Abdulatif & El-Sanabary, 2002).

Outra associação que vem sendo avaliada é o uso da neostigmina com os agonistas α -2 adrenérgicos, pois o mecanismo de ação de ambos está relacionado com a ação mediada por meio da liberação da acetilcolina. Roelants et al. (2005), verificou que a administração de clonidina (75 µg) associada a neostigmina (750 µg) promoveu uma analgesia mais satisfatória e duradoura (108 minutos) sem efeitos adversos, do que o uso isolado de clonidina (150 µg), que promoveu uma analgesia de menor duração (67 minutos), com efeito colateral como hipotensão, e do que a neostigmina isolada (750 µg) com duração de 47 minutos, com efeitos colaterais como náuseas e vômitos, em mulheres submetidas à cesariana.

A neostigmina também pode ser utilizada como analgésico intra-articular, onde na dose de 500 µg promoveu uma analgesia de 350 minutos, comparado com 196 minutos do grupo morfina (2 mg) e com 51 minutos do grupo controle. Vários mecanismos como a despolarização dos neurônios, redução da liberação de neurotransmissores proceptivos ou a ativação do óxido nítrico, podem ser mediados pela antinocicepção colinérgica periférica pela elevação da acetilcolina endógena (Yang et al., 1998).

Em pacientes humanos em fase terminal de câncer, a neostigmina (100 µg) e a cetamina (0,2 mg/kg), aumentaram a analgesia da morfina peridural, sem aumentar a incidência de efeitos adversos (Lauretti et al., 1999b).

3. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

A tendência atual em anestesia tanto no homem como em animais é empregar o método de analgesia balanceada, por meio da associação de fármacos analgésicos, que tem como objetivo causar sinergismo entre eles por meio de mecanismos diferentes, inibindo a dor em diferentes vias, e minimizar os efeitos colaterais comparados ao uso isolado em altas doses. Na medicina humana, a neostigmina tem sido utilizada pela via peridural com o intuito de prolongar a analgesia pós-operatória.

A anestesia peridural além de ser uma técnica simples e de baixo custo, proporciona uma analgesia mais prolongada do que o emprego dos analgésicos por outras vias de administração.

Desta forma este estudo teve como objetivo investigar os efeitos analgésicos pós-operatórios da neostigmina e da morfina, isoladas ou associadas, administrada pela via peridural em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia (OSH).

4. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Unesp, sob o protocolo de número 514.

4.1. Modelo Biológico

Foram utilizados 40 cães, sem raças definidas, fêmeas, com peso de $13,67 \pm 5,89$ kg, idade 16 ± 8 meses, provenientes de proprietários que encaminharam seus animais para o Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp, Campus de Botucatu, para a realização da cirurgia de ovariosalpingohisterectomia (OSH). O proprietário assinava um termo de autorização para a realização do estudo.

As cadelas eram clinicamente saudáveis, com hemograma (número de hemácias, hemoglobina, proteína total, plaquetas e leucócitos) e bioquímico (uréia, creatinina, fosfatase alcalina, ALT e proteína plasmática) em índices dentro da normalidade. O comportamento dócil, assim como a ausência de dor à palpação na região abdominal, eram padronizações necessárias para a inclusão do paciente no projeto. Jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 6 horas eram realizados antes da realização da cirurgia.

A cirurgia de OSH foi realizada pelo mesmo cirurgião em todos os pacientes. A técnica cirúrgica também foi a mesma, onde a tração do pedículo era realizada por meio de um gancho metálico. A duração da cirurgia foi padronizada em 15 minutos e o tamanho da incisão em torno de três centímetros.

O avaliador não sabia que protocolo analgésico era utilizado em nenhum momento (“duplo-cego”). A solução peridural foi preparada por um assistente e injetada pelo avaliador.

4.2. Parâmetros Estudados

Temperatura corporal (T) – por meio de termômetro clínico, por via retal e através de um sensor de temperatura esofágica (durante a manutenção da anestesia).

Frequência respiratória (FR) – por meio dos movimentos respiratórios e posteriormente por meio da monitoração pelo oxicapnógrafo¹.

Concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) – por meio das amostras de ar captadas do intermediário da sonda endotraqueal, e analisadas pelo oxicapnógrafo.

Frequência cardíaca (FC) – inicialmente com o uso de um estetoscópio e posteriormente com o emprego do monitor de eletrocardiograma² (derivação II BASE-ÁPICE).

Ritmo cardíaco – com o emprego do monitor de eletrocardiograma (derivação II BASE-ÁPICE).

Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) – obtidas pelo método invasivo, por meio da implantação de um cateter na artéria metatarsiana ou femoral conectado ao monitor de pressão arterial³.

Saturação de Oxigênio na hemoglobina (SATO₂): através de um oxímetro de pulso acoplado na língua do paciente, e analisadas pelo oxicapnógrafo.

Fração expirada de Isoflurano (ETISO): por meio das amostras de ar captadas do intermediário da sonda endotraqueal, e analisadas pelo oxicapnógrafo.

Fração inspirada de Isoflurano (FIISO): por meio das amostras de ar captadas do intermediário da sonda endotraqueal, e analisadas pelo oxicapnógrafo.

4.3. Momentos Avaliados

M₁ = antes da medicação pré-anestésica

M₂ = 30 minutos após a medicação pré-anestésica

M₃ = 5 minutos após a indução anestésica e antes da analgesia peridural

M₄ = 15 minutos após a analgesia peridural

M₅ = 30 minutos após a analgesia peridural e antes do início da cirurgia

M₆ = 15 segundos após o pinçamento de pedículo ovariano direito

¹ Capnomac Ultima-Monitor de Gases-Datex Engstrom (Fapesp n^o 2000/09838-7)

² PC SCOUT/Multigas Analyser-SPACE LABS MEDICAL-Redmond-USA

³ PC SCOUT/Multigas Analyser-SPACE LABS MEDICAL-Redmond-USA

M₇ = final da cirurgia

- M₁ a M₂ os seguintes parâmetros foram avaliados: temperatura retal, FC, FR.
- M₃ a M₇ os seguintes parâmetros foram avaliados: temperatura esofágica, FC, FR, ETCO₂, ETISO, FIISO, PAS, PAM, PAD e SATO₂.

Ao final do período de manutenção, acompanhou-se a recuperação anestésica dos animais registrando-se os intervalos para extubação, levantamento de cabeça e posicionamento quadrupedal dos animais.

4.4. Seqüência Experimental

- 4.4.1.** Os animais chegaram ao Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária UNESP, Botucatu, por volta das 8 horas da manhã. Inicialmente havia um contato do paciente com o avaliador para verificar o comportamento do paciente e ausência de dor abdominal, cio e prenhez. A temperatura ambiente foi verificada e após 15 minutos sem interação com o paciente foram mensuradas a FC, FR e temperatura (M₁).
- 4.4.2.** Após M₁ foi realizada a administração da medicação pré-anestésica com acepromazina⁴ na dose de 0,05 mg/kg, pela via intramuscular.
- 4.4.3.** Aproximadamente 10 minutos após a MPA, foi realizada a tricotomia do membro anterior direito na região da veia cefálica para o cateterismo da veia, com cateter de polietileno⁵ (20G), para realização da fluidoterapia de manutenção (10 ml/kg/hora com solução cristalóide de Ringer com lactato) e posteriormente a indução anestésica. Também foi realizada a tricotomia da região metatarsiana para o cateterismo da artéria metatarsiana, com cateter de polietileno⁶ (22G), e da região lombosacra para realização da analgesia peridural, assim como da região abdominal para realização da cirurgia e, caso necessário, o cateterismo da artéria femoral.
- 4.4.4.** Após trinta minutos da administração da medicação pré-anestésica, realizou-se novamente a mensuração da FC, FR e temperatura (M₂).

⁴ Acepran® 0,2 % - Laboratório Univet® S.A.

⁵ Cateter Angiocath 20G – Becton Dickinson®

⁶ Cateter Angiocath 22G – Becton Dickinson®

- 4.4.5.** Após M₂, foi realizada a indução anestésica com propofol⁷ na dose de 5 mg/kg IV em 30 segundos. Após relaxamento da mandíbula e perda dos reflexos protetores, o paciente foi intubado com sonda orotraqueal com diâmetro compatível com o tamanho do paciente, conectando-se a seguir, a extremidade da sonda endotraqueal em um intermediário e ligando-o a um aparelho de anestesia inalatória⁸ em circuito circular com reinalação instituiu-se a ventilação mecânica em torno de 15 movimentos por minuto, de forma a manter a ETCO₂ entre 35 e 45 mmHg durante o período de manutenção anestésica. O anestésico inalatório utilizado foi o Isoflurano⁹, mantendo-se a fração expirada do mesmo em torno de 1,4% durante os 30 minutos antes do início da cirurgia.
- 4.4.6.** Após a indução foi realizado o cateterismo da artéria metatarsiana ou da femoral para a mensuração da pressão arterial sistólica, média e diastólica.
- 4.4.7.** Em seguida as variáveis paramétricas foram mensuradas (FC, FR, T°C, PAS, PAD, PAD, ETISO, FIISO e ETCO₂) correspondendo ao M₃.
- 4.4.8** Após M₃ o animal foi colocado em decúbito ventral para a realização da analgesia peridural. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos e tratados com os seguintes protocolos:
- GRUPO C (controle):** 0,4 ml/kg de solução fisiológica 0,9%
- GRUPO M (morfina):** 0,1 mg/kg de morfina¹⁰
- GRUPO N (neostigmina):** 10 µg/kg de neostigmina¹¹
- GRUPO MN (morfina +neostigmina):** 0,1 mg/kg de morfina associado a 10 µg/kg de neostigmina
- 4.4.9.** O volume da solução dos grupos foi ajustado com solução de NaCl 0,9 % até um volume total de 0,4 ml/kg. Após a injeção peridural os animais foram colocados sobre um colchão térmico e cobertos com uma manta insuflada de ar aquecido para minimizar a diminuição da temperatura corpórea durante o período operatório.

⁷Diprivan – AstraZeneca do Brasil Ltda.

⁸Aparelho de Anestesia Conquest 5000 – HB Hospitalar

⁹Forane – Cristalia

¹⁰Dimorf – Cristalia

¹¹Prostigmine - Cristalia

- 4.4.10.** Após 15 minutos e 30 minutos, as variáveis paramétricas foram mensuradas correspondendo ao M₄ e M₅ respectivamente.
- 4.4.11.** A cirurgia foi iniciada imediatamente após M₅, quando a fração expirada de isoflurano poderia ser aumentada em 0,5% caso o paciente demonstrasse sinais de dor (frequência cardíaca e/ou a pressão arterial média 20% acima do nível basal).
- 4.4.12.** As variáveis paramétricas foram mensuradas novamente imediatamente após pinçamento do pedículo direito (M₆) e ao final da cirurgia (M₇).
- 4.4.13.** O fornecimento de gás inalatório foi interrompido e o tempo de extubação, o primeiro movimento de cabeça e o momento quando o paciente adquiriu posição quadrupedal foram verificados.
- 4.4.14.** Foi verificado em cada grupo a ocorrência de complicações pré e trans-operatórias (êemese, defecação, micção e prurido).

4.5. Variáveis não-paramétricas

4.5.1. Qualidade da recuperação: Após o final da cirurgia o paciente foi retirado da mesa cirúrgica e colocado em um canil higienizado e acolchoado para a avaliação da qualidade da recuperação e da analgesia pós-operatória. A pontuação da qualidade da recuperação foi a seguinte:

Tabela 1: pontuação da qualidade da recuperação pós-operatória

QUALIDADE	PONTUAÇÃO
Tranqüila	0
Tremores	1
Movimento de Pedalagem / Ganidos	2
Convulsão	3

4.5.2. Analgesia pós-operatória: foi verificada a uma, duas, três, quatro, seis, oito, 12 e 24 horas após o final da cirurgia, por meio dos seguintes métodos:

- 4.5.1.1. Escala analógica visual (EAV):** uma linha de 10 centímetros não graduada, onde o avaliador quantificou a dor do animal assinalando um traço nesta linha, onde o extremo da esquerda significava ausência total da dor e o extremo da direita a maior dor possível, posteriormente este traço marcado na linha foi mensurado em centímetros.
- 4.5.2.2. Escala numérica visual (ENV):** uma linha de 10 números, onde o avaliador quantificou a dor do animal onde zero foi considerado nenhuma dor, aumentando gradativamente até dez, considerada a pior dor possível.
- 4.5.2.3. Escala numérica descritiva (END):** uma tabela descritiva com 11 variáveis de pontuações variadas, que somadas poderia variar de zero a vinte e quatro pontos. A tabela utilizada neste projeto foi semelhante à utilizada pela Universidade do Estado do Colorado nos Estados Unidos (Hellyer & Gaynor, 1998). As variáveis medidas foram as seguintes:

Parâmetro	Critério	pontuação
Frequência cardíaca	<= 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
Movimentos Respiratórios	Normal	0
	Movimento Abdominal moderado	1
	Movimento Abdominal acentuado	2
Temperatura corpórea	Normal	0
	Acima do normal	1
Salivação	Normal	0
	Acima do normal	1
Aparência	normal	0
	Alterações discretas; pálpebras parcialmente fechadas, orelhas abaixadas.	1
	Alterações moderadas: olhos afundados sem expressão, aparência desconfortável.	2
	Alterações severas: olhos pálidos e pupilas aumentadas, expressão facial anormal, ranger de dentes, ganindo antes da expiração, dorso recurvado, membros em posição anormal, posição de proteção.	3
conforto	Calmo, acordado, interessado no ambiente.	0
	Desinteressado no ambiente	1
	Extremamente agitado, se debatendo.	2
Comportamento (sem interação)	Normal, interessado no ambiente.	0
	Pequenas alterações, um pouco desinteressado no ambiente.	1
	Alterações moderadas: menor mobilidade e menos alerta que o normal, impaciente.	2
	Marcadamente anormal: impaciência, vocalização, auto mutilação, ganindo.	3

Resposta à manipulação da ferida cirúrgica	Sem Resposta	0
	Resposta mínima, tenta esquivar-se, olha para a ferida, se move.	1
	Vira cabeça em direção à ferida cirúrgica, leve vocalização.	2
	Vira a cabeça com intenção de morder, severa vocalização.	3
Vocalização	quieto	0
	Chorando, fica calmo ao ouvir vozes.	1
	Choro intermitente sem resposta a voz	2
	Vocalização continua anormal para este animal	3
Movimento	Movimentação Normal	0
	Mudanças de posição freqüente ou relutante a se mover	1
	Animal se debatendo	2
Pupilas	Normais	0
	Dilatadas	1

Tabela 2: escala numérica descritiva

4.5.2.4. Resposta à manipulação da ferida cirúrgica (RM): esta variável fez parte da escala numerada descritiva, mas também foi avaliada de maneira isolada, onde:

Tabela 3: resposta à manipulação da ferida cirúrgica

Resposta à manipulação	Sem Resposta	0
	Resposta mínima, tenta esquivar-se, olha para a ferida, se move.	1
	Vira cabeça em direção à ferida cirúrgica, leve vocalização.	2
	Vira a cabeça com intenção de morder, severa vocalização.	3

4.5.3. Resgate analgésico: era realizado quando a EAV e/ou ENV atingia uma nota igual ou maior a quatro, e/ou quando a END atingia uma nota igual

ou maior a oito. O analgésico utilizado era a morfina, na dose de 0,5 mg/kg pela via intramuscular.

4.5.4. Retorno ao apetite: era fornecido ração (a mesma fornecida pelo proprietário diariamente) ao paciente e verificava-se o momento a partir do qual o apetite estava presente.

4.5.5. Micção: verificou-se a ocorrência durante o período trans-operatório e o momento da primeira micção pós-operatória.

4.5.6. Êmese: verificou-se a ocorrência durante o período trans-operatório e pós-operatório.

4.5.7. Defecação: verificou-se a ocorrência no período trans-operatório.

4.6. Análise Estatística

A análise estatística das variáveis quantitativas foi realizada por meio da Análise de Variância seguida do método de Tukey para comparações múltiplas (Fisher & Belle, 1993).

Para a análise da variável qualitativa foi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para verificar a associação entre as variáveis em cada momento e o teste de Friedman para comparar os momentos, respectivamente (Zar, 1999). Para comparação dos grupos em cada momento foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

Os resultados foram apresentados por meio de médias e erros-padrão da média. O nível de significância utilizado foi de 5% (Fisher & Belle, 1993).

A análise estatística foi efetuada empregando-se o programa computacional SAS⁸.

⁸ Statistical Analysis System – SAS Institute

5. RESULTADOS

5.1. Parâmetros de controle

Não houve diferença estatística significativa em relação à temperatura ambiente, idade, peso, duração da cirurgia e tamanho da incisão cirúrgica.

Tabela 4. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da temperatura ambiente, peso, idade, tamanho da incisão e duração da cirurgia em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
Temperatura ambiente	21,05 ± 2,06	21,28 ± 1,78	21,03 ± 2,14	20,20 ± 1,93
Peso (kg)	13,5 ± 7,07	13,25 ± 14,11	13,65 ± 5,48	14,3 ± 7,27
Idade (meses)	16 ± 7,11	17,4 ± 10,25	16 ± 10,65	15,1 ± 8,54
Tamanho da incisão	3,17 ± 0,66	2,97 ± 0,24	3,05 ± 0,36	3,6 ± 1,91
Duração da cirurgia	14,8 ± 2,14	14,5 ± 4,88	15,4 ± 3,37	15,1 ± 5,04

Temperatura Corporal

A temperatura corporal não apresentou diferença entre os grupos, apenas entre momentos, onde M3, M4, M5, M6 e M7 apresentaram diminuição significativa em relação ao momento M1.

Tabela 5. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da temperatura corporal ($^{\circ}\text{C}$) (M_1 a M_3 retal, M_4 a M_7 esofagiana) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	Temperatura($^{\circ}\text{Celsius}$) ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M1	38,82 \pm 0,51	38,85 \pm 0,50	38,70 \pm 0,35	39,16 \pm 0,24
M2	38,39 \pm 0,50	38,24 \pm 0,63	38,36 \pm 0,37	38,61 \pm 0,26
M3	37,45 \pm 0,96*	37,53 \pm 0,38*	37,31 \pm 0,62*	37,50 \pm 0,56*
M4	37,25 \pm 0,85*	37,25 \pm 0,31*	37,10 \pm 0,54*	37,33 \pm 0,55*
M5	37,29 \pm 0,68*	37,08 \pm 0,51*	36,89 \pm 0,62*	37,28 \pm 0,56*
M6	37,30 \pm 0,62*	37,15 \pm 0,61*	36,74 \pm 0,72*	37,29 \pm 0,58*
M7	37,38 \pm 0,54*	37,21 \pm 0,70*	36,87 \pm 0,85*	37,47 \pm 0,60*

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos

* diferença significativa em relação ao momento M1 ($P < 0,05$).

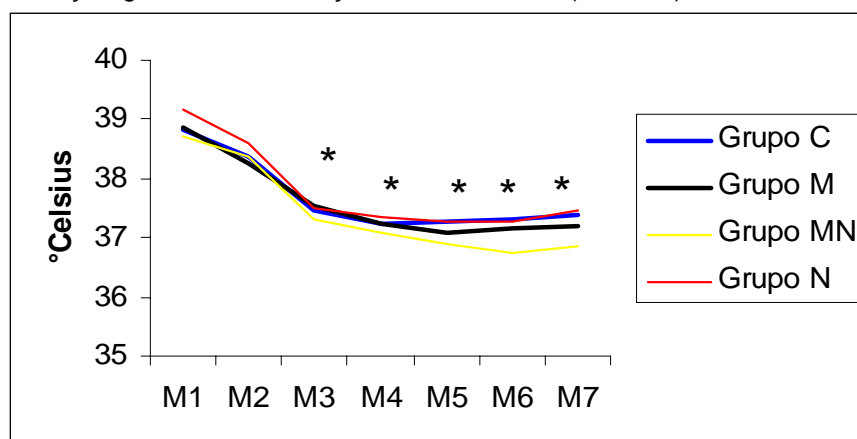


Figura 1. Representação gráfica dos valores médios Média (\bar{x}) da temperatura corporal ($^{\circ}\text{C}$) (M_1 a M_3 retal, M_4 a M_7 esofagiana) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação ao momento M1 ($P < 0,05$).

M₁ = antes da medicação pré-anestésica, **M₂** = 30 minutos após a medicação pré-anestésica, **M₃** = 5 minutos após a indução anestésica e antes da analgesia peridural, **M₄** = 15 minutos após a analgesia peridural, **M₅** = 30 minutos após a analgesia peridural e antes do início da cirurgia, **M₆** = 15 segundos após o pinçamento de pedículo ovariano direito, **M₇** = final da cirurgia.

Freqüência Cardíaca

A freqüência cardíaca não apresentou diferença entre os grupos, apenas entre momentos de cada grupo, onde M3, M4, M5 e M7 apresentaram uma diminuição significativa em relação ao momento M1.

Tabela 6. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da Freqüência cardíaca (FC) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	Freqüência Cardíaca (bat/min) ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M1	110 \pm 14	115 \pm 23	117 \pm 16	124 \pm 22
M2	104 \pm 17	90 \pm 15	114 \pm 20	118 \pm 26
M3	93 \pm 21*	89 \pm 16*	94 \pm 20*	99 \pm 22*
M4	96 \pm 22*	90 \pm 18*	94 \pm 20*	96 \pm 15*
M5	100 \pm 24*	92 \pm 24*	90 \pm 19*	98 \pm 16*
M6	116 \pm 21	109 \pm 17	113 \pm 13	116 \pm 12
M7	93 \pm 20*	91 \pm 15*	92 \pm 11*	103 \pm 19*

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos.

* diferença significativa em relação ao momento M1 ($P < 0,05$).

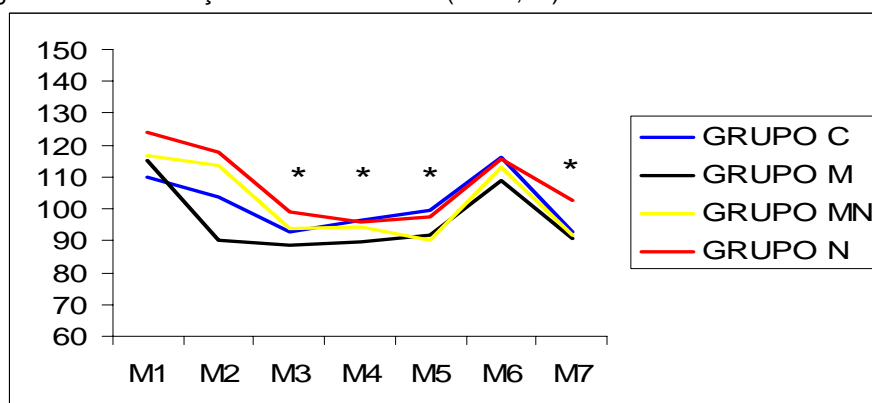


Figura 2. Representação gráfica dos valores médios da freqüência cardíaca (FC) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação ao momento M1 ($P < 0,05$).

Frequência Respiratória

A frequência respiratória não apresentou diferença entre os grupos, apenas entre momentos, onde em todos os grupos, os momentos M3, M4, M5, M6 e M7, foram significativamente menores em relação ao momento M1.

Tabela 7. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da frequência respiratória (FR) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	Frequência Respiratória (respirações/min) ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M1	26 \pm 5	30 \pm 5	23 \pm 4	29 \pm 6
M2	19 \pm 4	23 \pm 7	21 \pm 5	23 \pm 5
M3	14 \pm 1*	15 \pm 3*	15 \pm 2*	15 \pm 1*
M4	15 \pm 0*	16 \pm 6*	15 \pm 2*	15 \pm 0*
M5	15 \pm 1*	15 \pm 2*	15 \pm 2*	15 \pm 0*
M6	16 \pm 1*	16 \pm 2*	18 \pm 5*	17 \pm 3*
M7	15 \pm 2*	14 \pm 1*	16 \pm 3*	15 \pm 1*

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos.

* diferença significativa em relação ao momento M1 ($P < 0,05$).

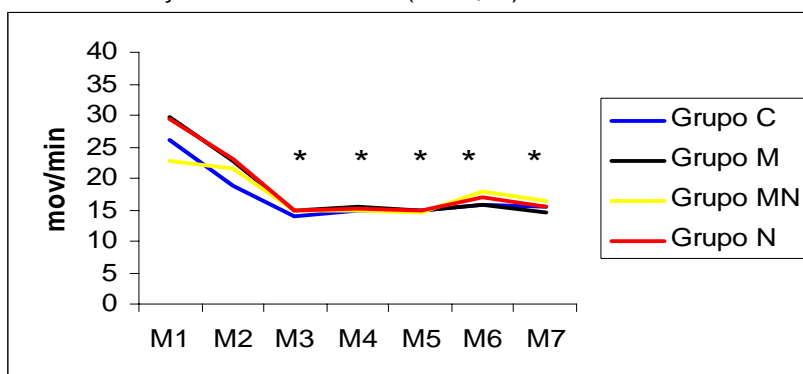


Figura 3. Representação gráfica dos valores médios e erros-padrão da média da frequência respiratória em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação ao momento M1 ($P < 0,05$).

Pressão Arterial Sistólica

A pressão arterial sistólica não apresentou diferença entre os grupos, apenas entre momentos em cada grupo. Em todos os grupos houve um aumento significativo nos momentos M6 e M7 em relação a M3.

Tabela 8. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da pressão arterial sistólica (PAS) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M3	89 \pm 12	96 \pm 11	94 \pm 16	83 \pm 9
M4	83 \pm 13	88 \pm 13	86 \pm 8	83 \pm 10
M5	85 \pm 15	85 \pm 5	83 \pm 7	86 \pm 9
M6	121 \pm 43*	130 \pm 21*	127 \pm 8*	139 \pm 26*
M7	110 \pm 19*	111 \pm 15*	107 \pm 15*	115 \pm 16*

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos.

* diferença significativa em relação ao momento M3 ($P < 0,05$).

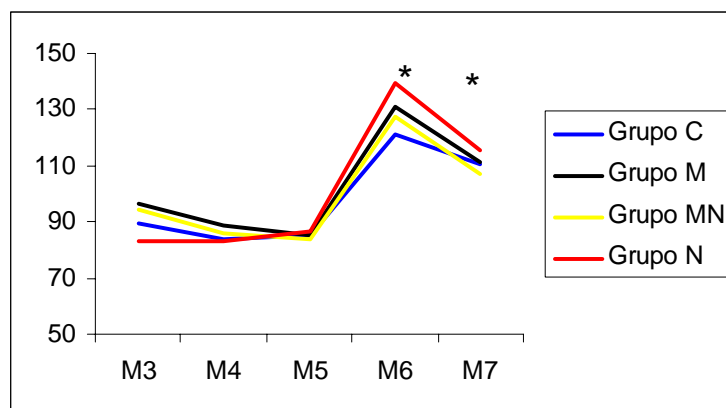


Figura 4. Representação gráfica dos valores médios e da pressão arterial sistólica (PAS) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação ao momento M3 ($P < 0,05$).

M₃ = 5 minutos após a indução anestésica e antes da analgesia peridural

M₄ = 15 minutos após a analgesia peridural

M₅ = 30 minutos após a analgesia peridural e antes do início da cirurgia

M₆ = 15 segundos após o pinçamento de pedículo ovariano direito

M₇ = final da cirurgia

Pressão Arterial Média

A pressão arterial média não apresentou diferença entre os grupos, apenas entre momentos de cada grupo. Em todos os grupos houve um aumento significativo nos momentos M6 e M7 em relação a M3.

Tabela 9. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da pressão arterial média (PAM) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	Pressão Arterial Média (mmHg) ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M3	65 \pm 7	72 \pm 11	68 \pm 12	62 \pm 11
M4	59 \pm 10	64 \pm 9	63 \pm 8	61 \pm 9
M5	62 \pm 4	63 \pm 8	60 \pm 6	63 \pm 8
M6	109 \pm 20*	106 \pm 18*	101 \pm 10*	113 \pm 21*
M7	87 \pm 13*	83 \pm 14*	76 \pm 13*	89 \pm 15*

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos.

* diferença significativa em relação ao momento M3 ($P < 0,05$).

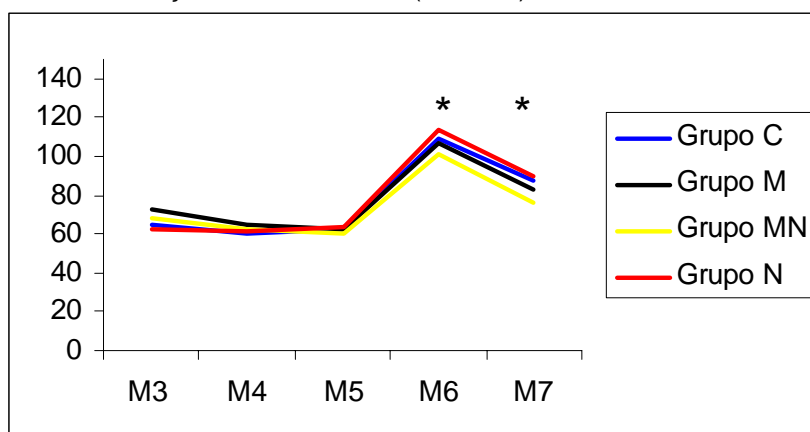


Figura 5. Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial média (PAM) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação ao momento M3 ($P < 0,05$).

M₃ = 5 minutos após a indução anestésica e antes da analgesia peridural

M₄ = 15 minutos após a analgesia peridural

M₅ = 30 minutos após a analgesia peridural e antes do início da cirurgia

M₆ = 15 segundos após o pinçamento de pedículo ovariano direito

M₇ = final da cirurgia

Pressão Arterial Diastólica

A pressão arterial diastólica não apresentou diferença entre os grupos, apenas entre momentos de cada grupo. Em todos os grupos houve um aumento significativo nos momentos M6 e M7 em relação a M3.

Tabela 10. Média (\bar{x}) e erro padrão da média da pressão arterial diastólica (PAD) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	Pressão Arterial Diastólica (mmHg) ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M3	51 \pm 7	58 \pm 9	52 \pm 10	50 \pm 12
M4	46 \pm 8	53 \pm 9	51 \pm 10	50 \pm 9
M5	50 \pm 14	51 \pm 9	48 \pm 7	52 \pm 9
M6	95 \pm 22*	93 \pm 18*	89 \pm 13*	102 \pm 20*
M7	75 \pm 13*	71 \pm 13*	65 \pm 14*	77 \pm 12*

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos.

* diferença significativa em relação ao momento M3 ($P < 0,05$).

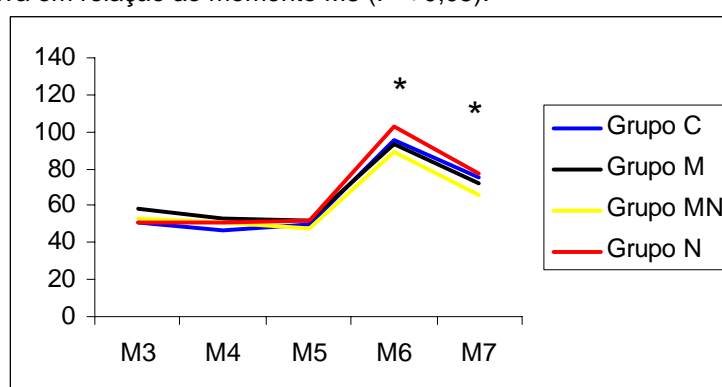


Figura 6. Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial diastólica (PAD) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação ao momento M3 ($P < 0,05$).

M₃ = 5 minutos após a indução anestésica e antes da analgesia peridural

M₄ = 15 minutos após a analgesia peridural

M₅ = 30 minutos após a analgesia peridural e antes do início da cirurgia

M₆ = 15 segundos após o pinçamento de pedículo ovariano direito

M₇ = final da cirurgia

Concentração de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração

A concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) não apresentou diferença entre os grupos e entre os momentos.

Tabela 11. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	ETCO ₂ (mmHg) ($\bar{x} \pm$ EPM)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M3	41,8 ± 4,04	41,0 ± 4,05	39,6 ± 3,71	42,4 ± 4,29
M4	43,4 ± 2,63	42,4 ± 4,57	39,4 ± 3,62	40,3 ± 2,83
M5	42,9 ± 3,21	39,8 ± 5,57	41,2 ± 2,65	40,5 ± 3,24
M6	41,1 ± 3,81	42,3 ± 3,59	37,3 ± 7,24	41,7 ± 3,59
M7	41,3 ± 3,80	42,2 ± 4,54	40,5 ± 4,06	40,8 ± 3,22

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos.

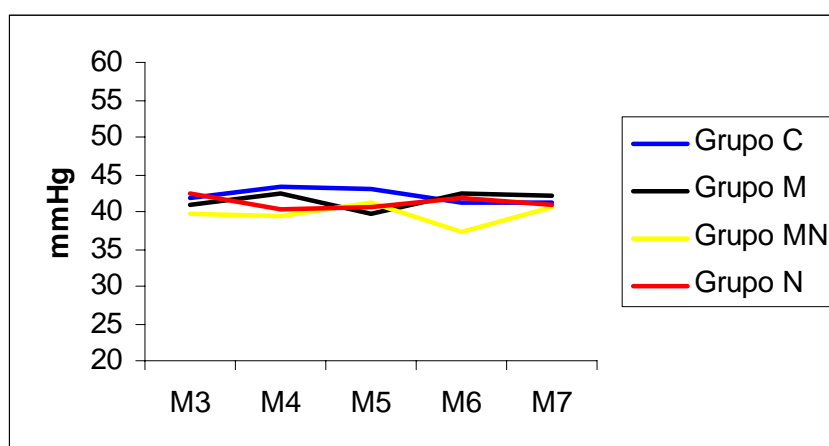


Figura 7. Representação gráfica dos valores médios da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

M₃ = 5 minutos após a indução anestésica e antes da analgesia peridural

M₄ = 15 minutos após a analgesia peridural

M₅ = 30 minutos após a analgesia peridural e antes do início da cirurgia

M₆ = 15 segundos após o pinçamento de pedículo ovariano direito

M₇ = final da cirurgia

Fração expirada de isoflurano (ETISO)

A fração expirada de isoflurano não apresentou diferença entre os grupos, somente entre momentos, onde M6 foi significativamente maior em relação a M3.

Tabela 12. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da fração expirada de isoflurano (ETISO) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	ETISO (mmHg) ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M3	1,29 \pm 0,11	1,12 \pm 0,35	1,20 \pm 0,15	1,28 \pm 0,20
M4	1,39 \pm 0,15	1,39 \pm 0,07	1,34 \pm 0,11	1,39 \pm 0,03
M5	1,38 \pm 0,09	1,38 \pm 0,07	1,38 \pm 0,06	1,37 \pm 0,08
M6	1,89 \pm 0,29*	1,64 \pm 0,12*	1,79 \pm 0,20*	1,81 \pm 0,40*
M7	1,22 \pm 0,27	1,19 \pm 0,26	1,14 \pm 0,27	1,07 \pm 0,28

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos.

* diferença significativa em relação ao momento M3 ($P < 0,05$).

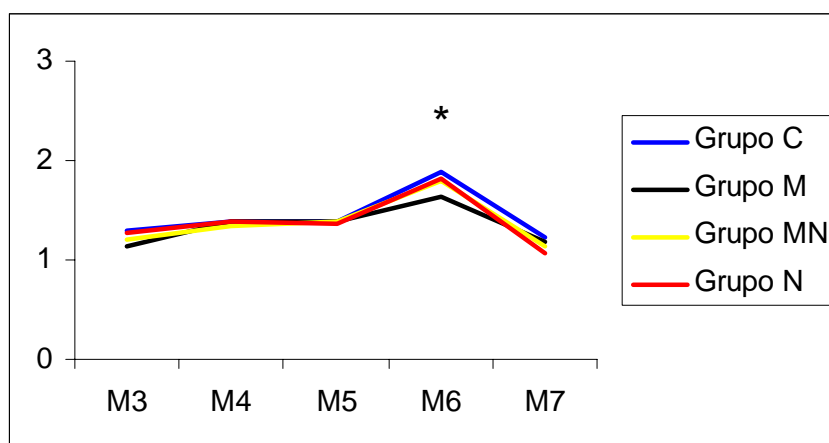


Figura 8. Representação gráfica dos valores médios da fração expirada de isoflurano (ETISO) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação ao momento M3 ($P < 0,05$).

M₃ = 5 minutos após a indução anestésica e antes da analgesia peridural

M₄ = 15 minutos após a analgesia peridural

M₅ = 30 minutos após a analgesia peridural e antes do início da cirurgia

M₆ = 15 segundos após o pinçamento de pedículo ovariano direito

M₇ = final da cirurgia

Fração inspirada de isoflurano (FIISO)

A fração inspirada de isoflurano não apresentou diferença entre os grupos, somente entre momentos. Houve diferença significativa maior entre M6, e menor entre M7, em relação a M3.

Tabela 13. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da fração inspirada de isoflurano (FIISO) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	FIISO (mmHg) ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M3	1,79 \pm 0,21	1,53 \pm 0,47	1,70 \pm 0,39	1,82 \pm 0,57
M4	1,77 \pm 0,17	1,81 \pm 0,12	1,83 \pm 0,25	1,77 \pm 0,10
M5	1,69 \pm 0,14	1,73 \pm 0,18	1,80 \pm 0,21	1,74 \pm 0,14
M6	2,48 \pm 0,33*	2,15 \pm 0,15*	2,38 \pm 0,41*	2,44 \pm 0,62*
M7	1,22 \pm 0,31*	1,28 \pm 0,48*	1,05 \pm 0,25*	1,03 \pm 0,40*

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos.

* diferença significativa em relação ao momento M3 ($P < 0,05$).

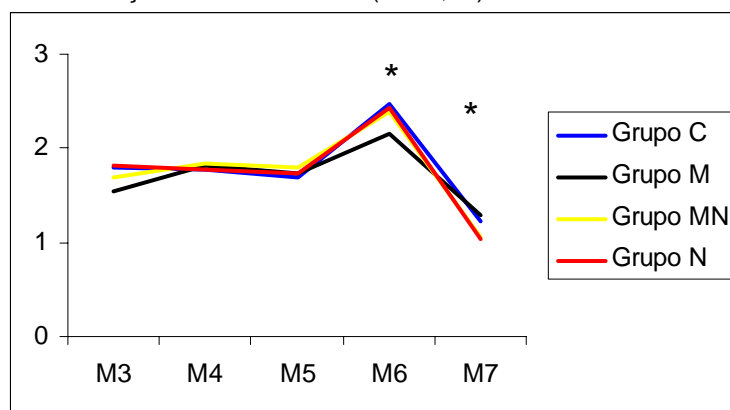


Figura 9. Representação gráfica dos valores médios da fração inspirada de isoflurano (FIISO) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação ao momento 3 ($P < 0,05$).

M₃ = 5 minutos após a indução anestésica e antes da analgesia peridural

M₄ = 15 minutos após a analgesia peridural

M₅ = 30 minutos após a analgesia peridural e antes do início da cirurgia

M₆ = 15 segundos após o pinçamento de pedículo ovariano direito

M₇ = final da cirurgia

Saturação de oxigênio na hemoglobina (SATO₂)

Não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos e entre os momentos em relação a SATO₂.

Tabela 14. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da saturação de oxigênio na hemoglobina (SATO₂) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento	Saturação de Oxigênio ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
M3	98,2 ± 0,91	98,5 ± 1,08	98,7 ± 1,15	98,5 ± 0,97
M4	98,4 ± 0,84	98,5 ± 0,84	98,8 ± 0,78	98,6 ± 0,84
M5	98,2 ± 0,91	98,5 ± 0,70	98,6 ± 1,34	98,6 ± 0,84
M6	98,4 ± 0,67	98,1 ± 1,19	98,8 ± 0,78	98,5 ± 0,52
M7	98,3 ± 1,05	98,6 ± 0,96	99,4 ± 0,51	98,5 ± 0,70

GC = GM = GMN = GN em todos os momentos.

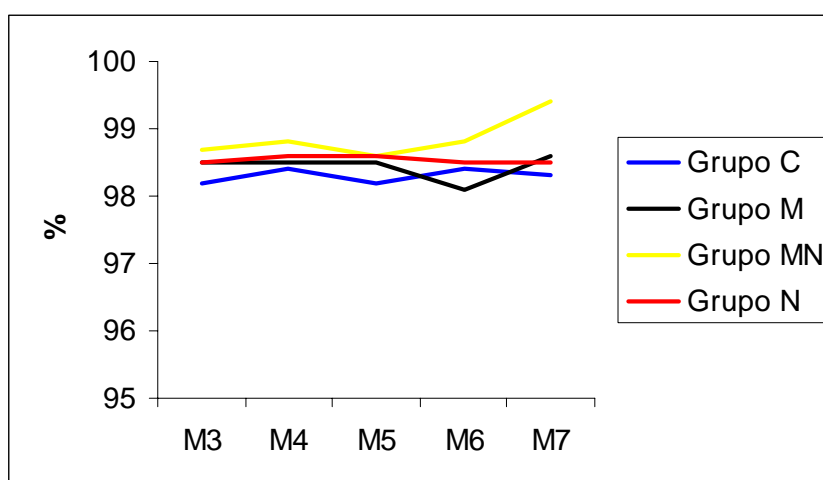


Figura 10. Representação gráfica dos valores médios da saturação de oxigênio em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

M₃ = 5 minutos após a indução anestésica e antes da analgesia peridural

M₄ = 15 minutos após a analgesia peridural

M₅ = 30 minutos após a analgesia peridural e antes do início da cirurgia

M₆ = 15 segundos após o pinçamento de pedículo ovariano direito

M₇ = final da cirurgia

5.2. Parâmetros relacionados à dor e analgesia pós-operatória

Recuperação anestésica.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo decorrido até a extubação, no primeiro movimento de cabeça e no posicionamento quadrupedal.

Tabela 15. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) do tempo de recuperação anestésica (min.) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Variável	Tempo (minutos) ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
Extubação	6,4 ± 1,57	10 ± 4,13	9,4 ± 3,62	8,1 ± 3,03
Movimento de cabeça	19,9 ± 15,92	23,5 ± 9,94	19,9 ± 12,15	14 ± 8,20
Posição quadrupedal	45,3 ± 37,16	52,8 ± 48,38	84,3 ± 51,40	59,3 ± 61,87

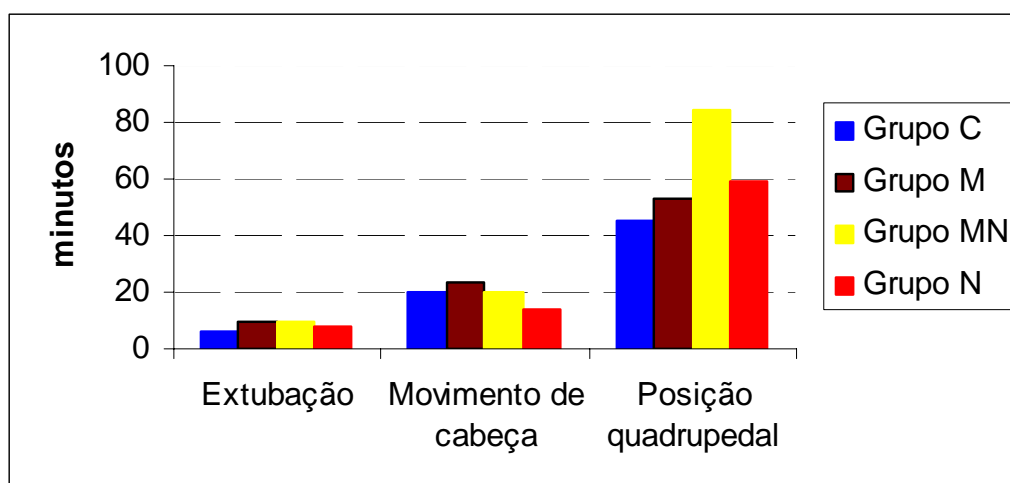


Figura 11. Representação gráfica dos valores médios de recuperação anestésica em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Qualidade da recuperação

Houve diferença estatística significativa entre o grupo controle em relação aos demais grupos.

Tabela 16. Mediana (\bar{x}) e erro padrão da mediana (EPM) da qualidade da recuperação em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Grupo	Pontuação (0 a 3)($\bar{x} \pm \text{EPM}$)
Controle	1 \pm 0 a
Morfina	0,5 \pm 0,52 b
Morfina + Neostigmina	0,5 \pm 0,52 b
Neostigmina	0,5 \pm 0,52 b

Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey, sendo a>b (P < 0,05).

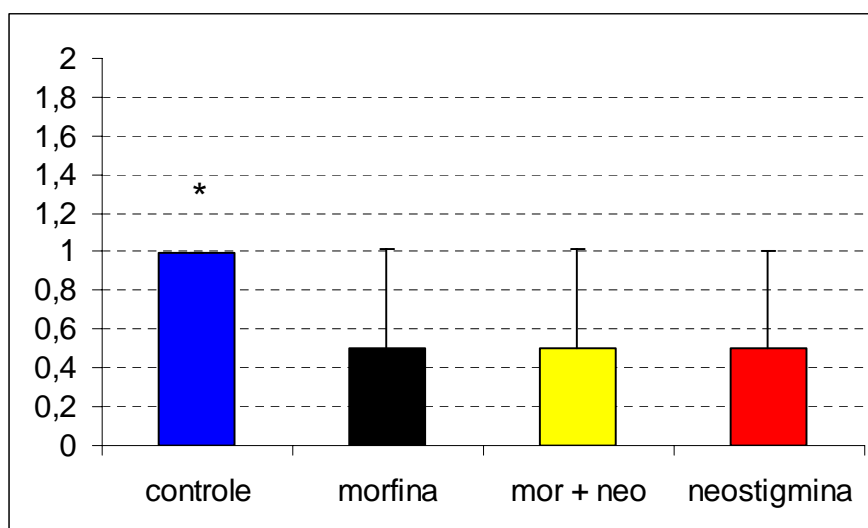


Figura 12. Representação gráfica dos valores médios e erros-padrão da média da qualidade de recuperação em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação aos demais grupos (P < 0,05).

Resgate analgésico

Houve diferenças estatísticas entre os grupos em relação ao resgate analgésico. Os animais do grupo C apresentaram maior necessidade de resgate analgésico.

Tabela 17. Número de animais e o momento em que receberam resgate analgésico com morfina 0,5 mg/kg IM em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento (pós-operatório)	Momento e número de animais que receberam resgate analgésico			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
1 hora	1	0	0	0
2 horas	4	0	0	1
3 horas	1	0	0	0
4 horas	2	0	0	0
6 horas	0	0	0	0
8 horas	0	0	0	0
12 horas	0	0	0	0
24 horas	0	0	0	0
Total de animais	8*	0	0	1

* diferença significativa em relação aos demais grupos ($P < 0,05$).

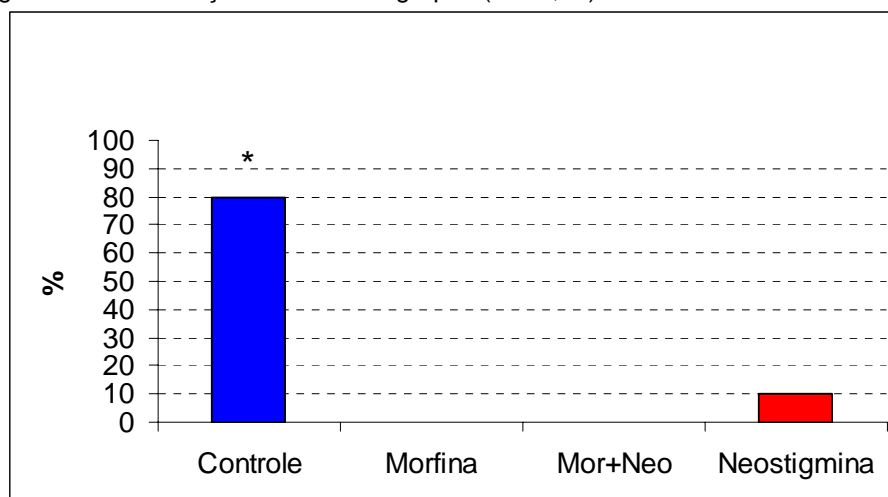


Figura 13. Representação gráfica da porcentagem por grupo de animais que receberam resgate analgésico com morfina 0,5 mg/kg IM em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa em relação aos demais grupos ($P < 0,05$).

Escala Analógica Visual (EAV)

A uma, duas, três e quatro horas pós-operatório, os animais do grupo C apresentaram maiores valores de EAV em relação ao grupo MN, e as duas e quatro horas valores maiores em relação ao grupo M. As duas horas os animais do grupo N apresentaram valores maiores em relação aos grupos M e MN.

Em relação aos momentos de cada grupo, no grupo M e grupo MN não houve diferenças significativas em nenhum momento. Os animais do grupo N apresentaram valores maiores a uma e duas horas em relação às 24 horas, e no grupo C, valores maiores as duas horas em relação às 12 e 24 horas.

Tabela 18. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da escala analógica visual (EAV) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento (pós-operatório)	Escala Análoga Visual ($\bar{x} \pm$ EPM)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
1 hora	1,9 \pm 1,71 ^{aAB}	0,36 \pm 0,75 ^{ab}	0,18 \pm 0,38 ^b	1,16 \pm 1,16 ^{abA}
2 horas	2,32 \pm 1,46 ^{aA}	0,08 \pm 0,25 ^b	0,10 \pm 0,31 ^b	1,32 \pm 1,37 ^{aA}
3 horas	1,37 \pm 1,30 ^{aAB}	0,23 \pm 0,51 ^{ab}	0,10 \pm 0,31 ^b	0,94 \pm 1,08 ^{abAB}
4 horas	1,41 \pm 1,64 ^{aAB}	0 ^b	0 ^b	0,94 \pm 1,08 ^{abAB}
6 horas	1,14 \pm 1,37 ^{AB}	0,12 \pm 0,37	0,24 \pm 0,50	0,80 \pm 1,11 ^{AB}
8 horas	0,69 \pm 1,29 ^{AB}	0	0,23 \pm 0,48	0,65 \pm 1,20 ^{AB}
12 horas	0,31 \pm 0,70 ^B	0	0,10 \pm 0,31	0,60 \pm 1,28 ^{AB}
24 horas	0,10 \pm 0,31 ^B	0	0	0,25 \pm 0,79 ^B

Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença entre os grupos, sendo a>b (P < 0.05)
Letras maiúsculas diferentes na mesma coluna indicam diferença entre momentos dentro de um mesmo grupo, sendo A>B>C (P>0.05)

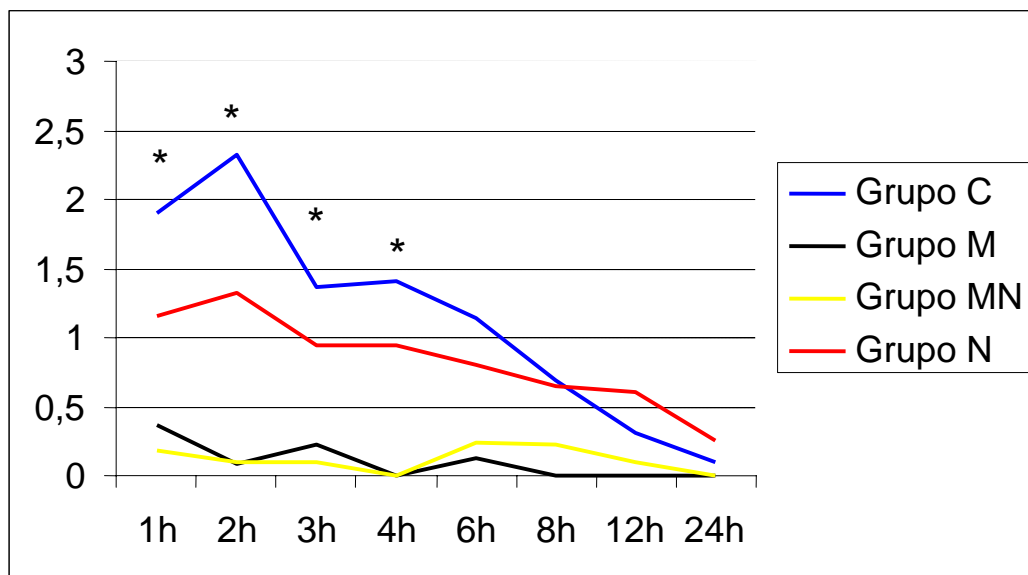


Figura 14. Representação gráfica dos valores médios da escala analógica visual em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa entre os grupos ($P < 0,05$)

Escala Numérica Visual (ENV)

Os animais do grupo C apresentaram maiores valores de ENV a uma e duas horas em relação ao Grupo M, e as duas e três horas em relação ao grupo MN.

Entre os momentos, somente os animais do grupo C apresentaram maiores valores a uma hora em relação às 24 horas, e as duas horas em relação às 12 e 24 horas.

Tabela 19. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da escala numérica visual (ENV) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento (pós-operatório)	Escala Numérica Visual ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
1 hora	1,9 \pm 1,52 ^{aAB}	0,4 \pm 0,84 ^b	0,6 \pm 1,26 ^{ab}	1,2 \pm 1,31 ^{ab}
2 horas	2,5 \pm 1,50 ^{aA}	0,2 \pm 0,63 ^b	0,3 \pm 0,94 ^b	1,4 \pm 1,34 ^{ab}
3 horas	1,6 \pm 1,42 ^{aABC}	0,4 \pm 0,84 ^{ab}	0,3 \pm 0,94 ^b	1 \pm 1,05 ^{ab}
4 horas	1,2 \pm 1,54 ^{ABC}	0,2 \pm 0,63	0	1 \pm 1,05
6 horas	1,1 \pm 1,4 ^{ABC}	0,2 \pm 0,63	0,6 \pm 1,26	0,8 \pm 1,03
8 horas	0,6 \pm 1,34 ^{ABC}	0	0,6 \pm 1,26	0,7 \pm 1,15
12 horas	0,3 \pm 0,67 ^{BC}	0	0,3 \pm 0,94	0,5 \pm 1,08
24 horas	0,1 \pm 0,31 ^C	0	0	0,2 \pm 0,63

Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença entre os grupos, sendo a>b (P < 0.05)
 Letras maiúsculas diferentes na mesma coluna indicam diferença entre momentos dentro de um mesmo grupo, sendo A>B>C (P>0.05)

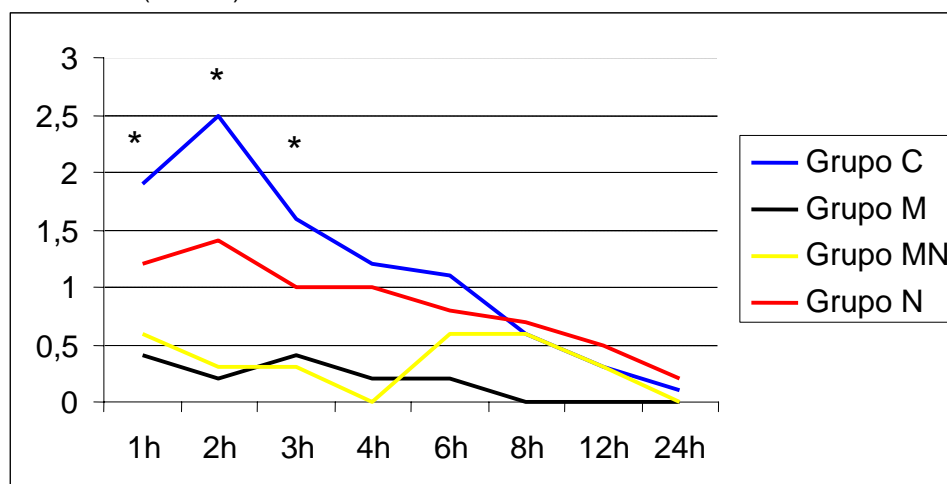


Figura 15. Representação gráfica dos valores médios da média da escala numérica visual em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa entre os grupos (P < 0,05).

Escala numérica descritiva (END)

Os animais do grupo C apresentaram maiores valores de END em todas horas pós-operatória em relação ao grupo M, e as duas, três, quatro, seis e 12 horas em relação ao grupo MN. Não houve diferenças entre os grupos M e MN. Os animais do Grupo N apresentaram maiores valores as três, 12 e 24 horas em relação ao grupo M.

Entre os momentos, os animais do grupo C apresentaram maiores valores a uma e duas horas em relação às 12 horas, e a uma, duas, três, quatro, seis e oito horas em relação às 24 horas. Os animais do grupo N apresentaram maiores valores a uma, duas e três horas em relação às 24 horas. Os animais do grupo M apresentaram maiores valores a uma hora em relação às quatro, 12 e 24 horas, e as duas horas em relação às 12 e 24 horas. Por fim, os animais do grupo MN apresentaram maiores valores a uma hora em relação às três, quatro, seis, oito, 12 e 24 horas.

Tabela 20. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da escala numérica descritiva (END) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento (pós-operatório)	Escala Numérica Descritiva ($\bar{x} \pm$ EPM)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
1 hora	6 \pm 1,94 ^{aA}	2,8 \pm 1,47 ^{bA}	4,1 \pm 1,85 ^{abA}	4,7 \pm 1,25 ^{abA}
2 horas	6,7 \pm 2,11 ^{aA}	2,2 \pm 1,61 ^{bAB}	3,2 \pm 2,39 ^{bAB}	4,6 \pm 2,41 ^{abA}
3 horas	5,6 \pm 2,22 ^{aAB}	1,4 \pm 1,17 ^{bABC}	2,1 \pm 2,23 ^{bB}	4,2 \pm 1,61 ^{aA}
4 horas	4,9 \pm 2,37 ^{aAB}	1,2 \pm 1,31 ^{bBC}	1,8 \pm 1,39 ^{bB}	3,6 \pm 2,45 ^{abAB}
6 horas	5 \pm 1,41 ^{aAB}	1,5 \pm 1,17 ^{bABC}	2,2 \pm 1,87 ^{bB}	3,4 \pm 2,36 ^{abAB}
8 horas	4,8 \pm 3,11 ^{aAB}	1,5 \pm 1,35 ^{bABC}	2,1 \pm 1,72 ^{abB}	2,9 \pm 1,66 ^{abAB}
12 horas	3,6 \pm 1,57 ^{aB}	0,9 \pm 1,10 ^{bC}	1,5 \pm 1,08 ^{bB}	2,9 \pm 1,85 ^{aAB}
24 horas	1,6 \pm 0,96 ^{aC}	0,5 \pm 0,52 ^{bC}	1,4 \pm 0,84 ^{abB}	2,1 \pm 1,19 ^{abB}

Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença entre os grupos, sendo a>b (P < 0.05)
 Letras maiúsculas diferentes na mesma coluna indicam diferença entre momentos dentro de um mesmo grupo, sendo A>B>C (P>0.05)

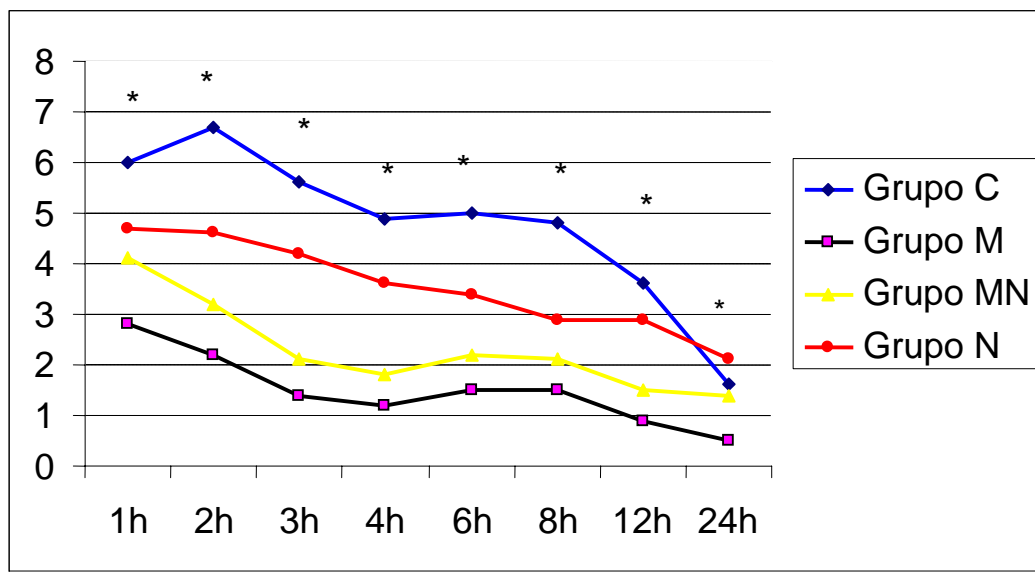


Figura 16. Representação gráfica dos valores médios da escala numérica descritiva (END) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa entre os grupos ($P < 0,05$).

Resposta à palpação da ferida cirúrgica (RM)

Os animais do grupo C apresentaram maiores valores de RM as duas, 12 e 24, e os animais do grupo N as 24 horas, em relação ao grupo M.

Entre os momentos, os animais do grupo C apresentaram maiores valores as duas, oito e 12 horas em relação à uma hora e os animais do grupo N apresentaram valores maiores as 12 horas em relação à uma hora.

Tabela 21. Média (\bar{x}) e erro padrão da média (EPM) da resposta à manipulação da ferida cirúrgica (RM) em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento (pós-operatório)	Resposta à manipulação ($\bar{x} \pm \text{EPM}$)			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
1 hora	$1 \pm 1,05^B$	$0,7 \pm 0,82$	$1,1 \pm 1,10$	$0,9 \pm 0,99^B$
2 horas	$2 \pm 0,94^{aAB}$	$0,6 \pm 0,84^b$	$1,1 \pm 1,19^{ab}$	$1,3 \pm 1,25^{abAB}$
3 horas	$1,8 \pm 1,22^{AB}$	$0,7 \pm 0,82$	$1,1 \pm 1,10$	$1,3 \pm 0,82^{AB}$
4 horas	$1,7 \pm 0,94^{AB}$	$0,9 \pm 0,87$	$1,3 \pm 0,94$	$1,6 \pm 0,96^{AB}$
6 horas	$1,9 \pm 0,56^A$	$1,3 \pm 1,15$	$1,6 \pm 1,07$	$1,4 \pm 0,84^{AB}$
8 horas	$2,1 \pm 0,99^A$	$1,4 \pm 1,17$	$1,6 \pm 0,96$	$1,7 \pm 0,67^{AB}$
12 horas	$2,1 \pm 0,73^{aA}$	$0,9 \pm 1,10^b$	$1,5 \pm 1,08^{ab}$	$1,7 \pm 0,82^{abA}$
24 horas	$1,6 \pm 0,96^a$	$0,5 \pm 0,52^b$	$1,4 \pm 0,84^{ab}$	$1,6 \pm 0,96^{aAB}$

Letras minúsculas diferentes na mesma linha indicam diferença entre os grupos, sendo a>b (P < 0.05)

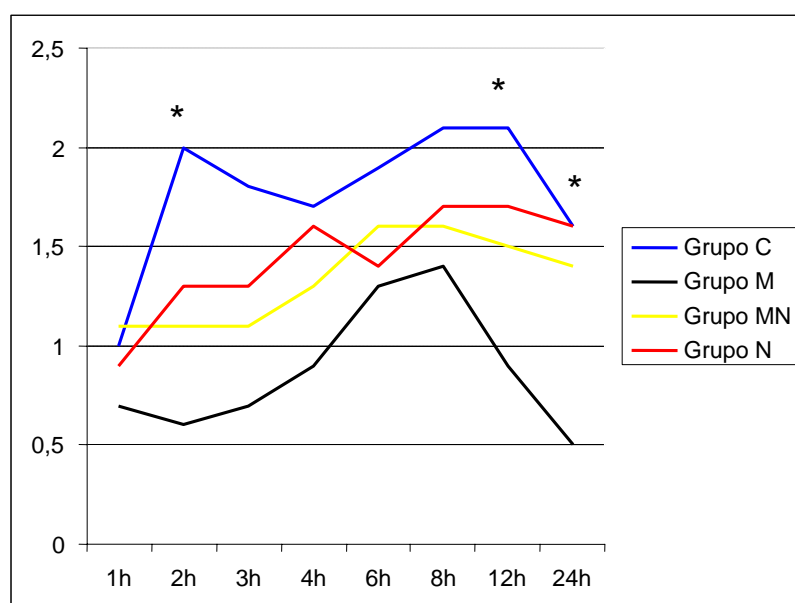


Figura 17. Representação gráfica dos valores médios da resposta à manipulação da ferida cirúrgica em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença significativa entre os grupos (P < 0,05).

Retorno ao apetite

Os animais do Grupo C demoraram mais para apresentarem apetite em relação aos demais grupos.

Tabela 22. Momento do retorno ao apetite em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento (pós-operatório)	Momento retorno ao apetite			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
3 horas	1 animal	9 animais	8 animais	3 animais
4 horas	0	1	2 animais	2 animais
6 horas	1 animal	0	0	2 animais
8 horas	1 animal	0	0	1 animal
12 horas	1 animal	0	0	0
24 horas	6 animais	0	0	2 animais
Média (horas)	17,3*	3,1	3,2	8,5

* diferença estatística em relação aos demais grupos ($P < 0,05$).

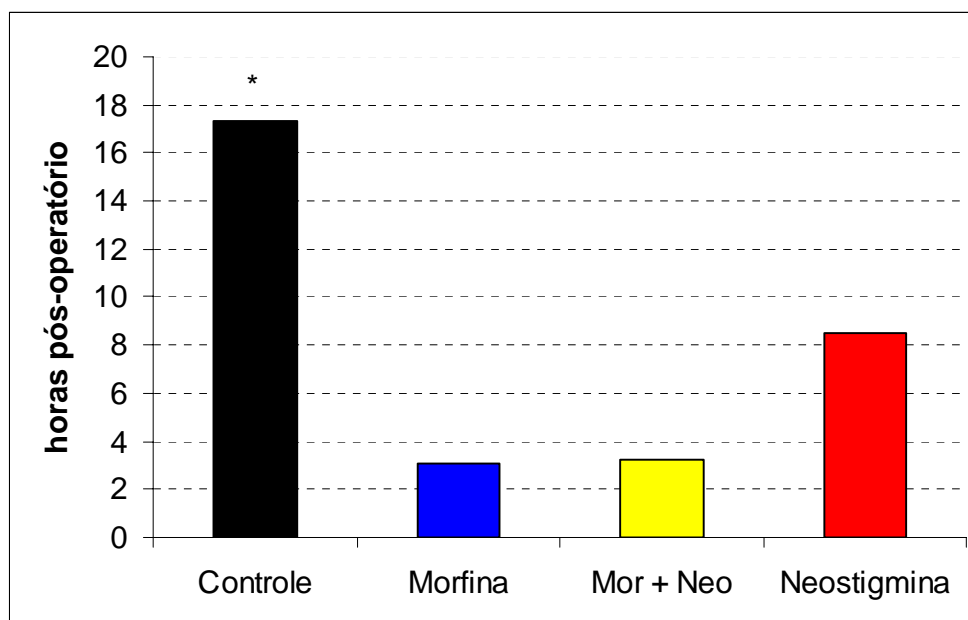


Figura 18. Representação gráfica dos valores médios em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

* diferença estatística em relação aos demais grupos ($P < 0,05$).

Primeira micção pós-operatória

Não houve diferença entre os grupos em relação aos valores da primeira micção pós-operatória.

Tabela 23. Momento da primeira micção pós-operatória em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Momento (pós-operatório)	Momento da primeira micção pós-operatória			
	Controle	Morfina	Morfina + Neo	Neostigmina
1 hora	0	0	0	2 animais
2 horas	0	0	0	0
3 horas	2 animais	1 animal	2 animais	4 animais
4 horas	2 animais	4 animais	0	0
6 horas	1 animal	1 animal	2 animais	1 animal
8 horas	0	3 animais	2 animais	0
12 horas	4 animais	1 animal	1 animal	0
24 horas	1 animal	0	3 animais	3 animais
Média (horas)	9,2	6,1	11,8	9,2

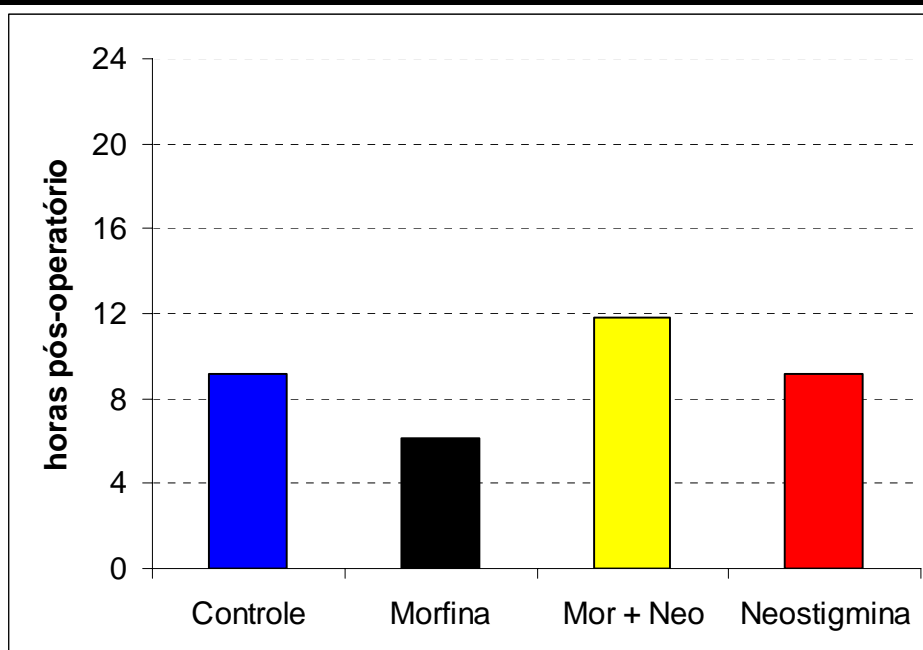


Figura 19. Representação gráfica dos valores médios do momento da primeira micção pós-operatória em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Complicações trans-operatórias

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos em relação as complicações trans-operatórias (vômito, defecação, micção e prurido).

Tabela 24. Complicações trans-operatórias em cadelas submetidas a OSH previamente tratadas pela via peridural com solução fisiológica, morfina e/ou neostigmina.

Complicações trans-operatórias	Controle	Neostigmina	Morfina	Morfina+neostigmina
Êmese	0	2	1	0
Defecação	2	3	3	3
Micção	0	2	0	0
Prurido	0	0	0	0

6. DISCUSSÃO

Os métodos de avaliação de dor em animais seguem duas linhas de pesquisas, a experimental e a clínica. A dor induzida experimentalmente pode ser melhor avaliada, pois um estímulo padrão é aplicado e as reações são objetivamente mensuráveis, porém, os animais são submetidos a condições artificiais, que não simulam a realidade de uma cirurgia. Em pesquisas clínicas, o aspecto ético e de bem estar animal são normalmente mais preservados, já que não envolvem animais de experimentação, porém, a avaliação da dor se torna mais difícil, pela maior dificuldade de padronização e de avaliação.

A dor clínica nos animais é de avaliação mais subjetiva, e os métodos para a avaliação são adaptados do homem, que possui comportamento e padrão fisiológico diferente. Os cães possuem diferentes comportamentos de acordo com a idade, o sexo e a raça, além da variabilidade individual.

Neste estudo procurou-se padronizar ao máximo os animais. Desta forma, os grupos foram homogêneos quanto aos dados demográficos, viabilizando uma melhor avaliação dos efeitos analgésicos sem interferência de fatores externos. Adicionalmente os cuidados com as avaliações clínicas e laboratoriais incluindo somente animais clinicamente saudáveis e de comportamento dócil, facilitaram os métodos de avaliação.

Os principais métodos para avaliação de dor envolvem o uso de escalas descritivas por meio de escores. A escala análoga visual é muito utilizada em medicina e foi adaptada à medicina veterinária para a mensuração do grau de analgesia e sedação (Lacelles et al., 1992). Este método tem apresentado uma boa correlação com os sistemas de escore. Entretanto, quando se realiza a mensuração da dor por meio da EAV, alguns sintomas de dor podem ser mascarados com sintomas de sedação, havendo necessidade de diferenciá-los. Motivos pelos quais, utilizou-se também a escala numérica visual e a descritiva, obtendo-se resultados mais conclusivos. Welsh et al. (1997) consideram uma analgesia insuficiente, quando EAV atinge valores acima de 6 cm. Neste estudo, entretanto, pelo fato de não utilizarmos antiinflamatório não esteróide nos animais no período pré ou pós-operatório, padronizou-se como analgesia insuficiente quando a EAV e ENV atingiam valores acima de 3 cm.

A padronização e cuidados nos períodos pré e trans-operatórios foram importantes para não influenciar a recuperação anestésica. Desta forma não se observou diferenças entre os grupos em relação ao momento de extubação, movimento de cabeça e posicionamento quadrupedal.

A qualidade da recuperação foi pior no grupo controle em relação aos demais grupos, demonstrando um desconforto maior dos mesmos. Todos os animais deste grupo apresentaram tremores musculares na recuperação.

A dose de acepromazina e do propofol utilizadas neste experimento corresponde à dose clínica indicada por Fantoni & Cortopassi (2002). Nenhum animal apresentou excitação durante a administração de propofol, sendo a indução anestésica suave e tranqüila. Esta qualidade tem sido ressaltada na literatura em diferentes espécies animais (Morgan & Legge, 1989).

O decréscimo da temperatura corporal em torno de 1°C abaixo dos limites fisiológicos da espécie, ocorreu 30 minutos após a medicação pré-anestésica e logo após a indução anestésica com propofol, mantendo-se estável após a utilização do insuflador de ar aquecido. Embora, a temperatura dos animais tenha sido mantida em valores médios aceitáveis, conclui-se que isto não teria sido possível sem o suporte térmico fornecido pelo insuflador de ar. Este cuidado para manter a temperatura final dos pacientes dentro de valores normais foi importante para não interferir nos resultados da qualidade de recuperação, já que os tremores musculares causados pela hipotermia, poderiam mascarar os sinais de dor.

Esta variação térmica presumivelmente ocorreu pelo fato da acepromazina e o propofol possuírem ação depressora sobre os mecanismos de termorregulação localizados no hipotálamo, além de produzirem vasodilatação periférica e redução da produção de calor causada pela diminuição do metabolismo basal (Thurmon et al, 1996b; Spinosa & Górnjak, 2002). Concomitantemente, houve perda de calor pelas vias respiratórias, uma vez que os animais receberam alto fluxo de oxigênio (2 l/min) durante o procedimento anestésico. A hipotermia é considerada uma das complicações mais freqüentes no período pré, trans e pós-operatórios, com repercussões deletérias ao organismo, como arritmias, acréscimo do consumo de oxigênio e aumento do tempo de recuperação anestésica (Yasbek, 2002).

De qualquer forma a temperatura final se manteve próxima aos 37°C em todos os grupos e a anestesia peridural não parece ter influenciado a mesma, já que não houve diferenças entre o grupo controle e os demais tratamentos.

Houve uma diminuição significativa da FC logo após a indução anestésica com propofol. Este produz depressão cardiovascular caracterizada pela redução da pressão arterial devido à diminuição da atividade simpática (Sellgren et al., 1994) e, conseqüentemente, da resistência vascular periférica (Coates et al., 1987; Claeys et al., 1988). Segundo Yang et al. (1997), o propofol inibe os mecanismos vasomotores na medula dorsomedial e ventrolateral, o que acarreta em diminuição da pressão arterial, da freqüência e contratilidade cardíacas de maneira dose-dependente.

Após a administração peridural, a FC manteve-se estável, não havendo diferenças entre os grupos. Portanto, a neostigmina não diminuiu a FC, diferentemente de sua administração intravenosa, onde ocorre uma liberação maciça de acetilcolina, levando a efeitos colaterais como bradicardia (Spinoza, 2002). Em relação à pressão arterial, a neostigmina pela via peridural também não causou alteração em animais hígidos. Somente no momento do pinçamento do pedículo direito houve um aumento significativo da pressão arterial em todos os grupos. Provavelmente isto ocorreu devido os animais não apresentarem uma analgesia satisfatória para a OSH, com a fração expirada de isoflurano mantida em 1,4%. Todos os pacientes tiveram a ETISO aumentada em pelo menos 0,5% neste momento.

A diminuição da freqüência respiratória após a indução anestésica foi causada pelo propofol, pois este está associado à depressão respiratória dose-dependente levando a hipercapnia (Aguiar et al, 2001). Após a indução anestésica, os valores de freqüência respiratória e $ETCO_2$ permaneceram constantes em virtude da realização de ventilação à pressão positiva intermitente (VPPI) em todos os grupos.

O fornecimento de oxigênio a 100% durante a anestesia contribuiu para valores de SaO_2 próximos a 100%, como observado previamente em cães (Aguiar et al., 2001).

As frações inspiradas e expiradas de isoflurano se mantiveram constantes até o pinçamento de pedículo direito. A fração foi aumentada em 0,5% na presença de dor nos pacientes, que era caracterizada com o aumento da PAM e/ou FC em 20%. Após o

pinçamento do pedículo, nenhum animal apresentou a fração expirada de isoflurano mantida em 1,4%. Isto significa que os animais não tiveram uma analgesia completa nos diferentes protocolos analgésicos nesta concentração de isoflurano expirado.

Neste estudo observou-se uma analgesia pós-operatória satisfatória nos animais tratados com neostigmina, discretamente inferior quando comparada aos animais tratados com morfina e morfina associada à neostigmina, mas significativamente superior ao grupo controle, já que de 10 animais deste grupo, oito necessitaram de resgate analgésico com morfina, enquanto que no grupo da neostigmina somente um animal necessitou de resgate analgésico. Da mesma forma, em relação ao retorno ao apetite, o grupo C foi o pior em relação aos demais grupos, indicando um maior desconforto dos pacientes deste grupo.

A administração peridural da neostigmina causa analgesia em pesquisas com animais e humanos (Nakayama et al., 2001). Esta ação é bloqueada por antagonistas muscarínicos, indicando que receptores muscarínicos estão envolvidos nas propriedades analgésicas (Yaksh et al., 1985). Receptores muscarínicos estão presentes na lâmina superficial da substância cinzenta da coluna espinhal (Zhuo et al., 1992). Em estudos clínicos recentes, a administração intratecal de neostigmina nas doses variando de 10 µg à 200 µg, produziu analgesia em pacientes humanos submetidos a histerectomia, cesariana e cirurgias ortopédicas (Lauretti et al., 1999).

As doses da neostigmina pela via peridural e intratecal, ainda não estão totalmente estabelecidas. Lauretti et al., verificou que 1 à 4 µg/kg de neostigmina peridural associada a lidocaína produziu analgesia dose-independente em pacientes humanos submetidos à cirurgias ortopédicas. Porém, Nakayama et al. (2001), não verificou efeitos analgésicos na dose de 5 µg/kg, e sim com 10 µg/kg em mulheres submetidas a histerectomia. Esta discrepância das doses efetivas da neostigmina pode ser esperada pelo fato de que ela seja mais efetiva para dor somática do que a dor visceral. Isto ocorre devido à localização do terminal central aferente visceral estar situado na profundidade da arborização intraespinhal. Como a neostigmina é um fármaco amônio quaternário, ionizado e de baixa lipossolubilidade lipídica, a mesma atravessa as membranas biológicas com limitações (Clark et al., 1996), necessitando de

altas doses para obtenção da analgesia visceral. Por isso, neste estudo, utilizou-se a dose de 10 µg/kg, recomendada por Nakayama et al. (2001).

Outra característica importante da neostigmina é seu efeito antinociceptivo cinco vezes mais potente nas fêmeas do que nos machos, de acordo com pesquisas realizadas em ratos (Chiari et al., 1999), demonstrando uma larga diferença em relação ao sexo na antinocicepção causada por este fármaco. Componentes nicotínicos encontrados em maior quantidade nas fêmeas são os responsáveis por esta diferença, e com isso, não somente os receptores muscarínicos, mas também os nicotínicos, parecem estar envolvidos nas propriedades analgésicas da neostigmina.

Não foi possível verificar se ocorreu potencialização dos efeitos analgésicos da morfina associada a neostigmina, pois em todos os momentos, nos diversos métodos de avaliação da analgesia, os animais do grupo M e MN não demonstraram diferenças estatísticas. Isto pode ter ocorrido devido ao tipo de cirurgia utilizada no projeto, já que ovariosalpingohisterectomia é considerada uma cirurgia de dor moderada e a administração isolada de morfina peridural na dose de 0,1 mg/kg, aparentemente foi suficiente para abolir a dor por 24 horas no período pós-operatório. Em pacientes humanos submetidos à cirurgias ortopédicas, a associação da neostigmina e morfina pela via peridural, demonstrou ser vantajosa, proporcionando uma analgesia, aproximadamente duas vezes maior do que o uso isolado da morfina, sem aumento de efeitos colaterais (Omais et al, 2002).

Ao se comparar os animais do grupo neostigmina com os animais do grupo morfina na escala numérica descritiva, as três, 12 e 24 horas do período pós-operatório, os animais tratados com neostigmina, apresentaram maiores valores que os tratados com morfina, indicando que os primeiros apresentaram uma analgesia de qualidade inferior e de menor duração se comparada aos animais do grupo M. Porém, não houve diferenças na END entre os animais dos grupos N e MN.

É importante salientar, que embora não tenha havido diferenças entre os grupos C e N nos métodos de avaliação da analgesia pós-operatória (END, ENV e EAV), isto ocorreu, pois oito animais do grupo C receberam morfina 0,5 mg/kg intramuscular, o que seria suficiente para abolir a dor pós-operatória em cadelas

submetidas a OSH, reduzindo os valores obtidos nas escalas deste grupo nas diferentes avaliações de dor.

Os animais do grupo controle, mesmo após o resgate analgésico com morfina, mantiveram seus valores de EAV, ENV e END acima dos demais grupos. Isto ocorreu devido à falta de uma analgesia preemptiva, ou seja, a administração de analgésicos antes do estímulo cirúrgico. Lascelles et al. (1992) verificaram vantagens na administração de analgésicos preemptivos em cães.

Em relação à resposta da manipulação cirúrgica nos animais do grupo N, estes apresentaram valores inferiores a uma hora, sendo que este aumento foi crescente até as quatro horas, atingindo valores máximos as oito e 12 horas. A duração dos efeitos analgésicos da neostigmina isolada após administração peridural em humanos varia de 60 a 180 minutos (Hood et al., 1996). Em nosso estudo, não foi possível verificar a duração exata deste efeito. Os animais do grupo N apresentaram um aumento na resposta à manipulação cirúrgica duas horas após à OSH, bem como os animais do grupo controle. Acredita-se que o efeito sedativo da acepromazina possa ter influenciado nas primeiras horas do pós-operatório, fazendo com que somente a partir de duas horas os animais do grupo controle apresentassem sinais de dor. Na ENV e na EAV, os animais do grupo N apresentaram valores maiores às duas horas. De acordo com a metodologia utilizada neste trabalho, acredita-se que o pico da analgesia da neostigmina é em torno de 1 hora e a duração em torno de 2 horas em cadelas submetidas a OSH, porém, estudos experimentais e/ou clínicos devem ser realizados posteriormente para a verificação destes efeitos.

Em relação ao grupo MN, dois animais apresentaram uma sensibilidade aumentada na manipulação da ferida cirúrgica (RM) em relação aos demais animais do mesmo grupo. Este aumento também influenciou na END, pois a RM é uma variável desta escala. Esses animais apresentaram valores mínimos nas demais avaliações (EAV, ENV e retorno ao apetite), por isso acredita-se que a individualidade destes animais frente à manipulação da ferida foi a responsável por este aumento.

Não ocorreram diferenças entre os grupos em relação aos efeitos colaterais. Embora, a êmese tenha sido observada em dois pacientes do grupo N e em um paciente do grupo M, e a micção trans-operatória em dois pacientes do grupo N, estas

diferenças não foram significativas. A administração intratecal da neostigmina está relacionada a uma incidência maior de efeitos colaterais, como náusea e vômito (Nelson et al., 1999). O efeito emético demonstrou ser secundário à difusão cefálica do fármaco dentro do líquido cérebro espinhal (Hood et al, 1995). A neostigmina, quando administrada pela via intravenosa, promove o acúmulo de ACh nos receptores colinérgicos muscarínicos de todo o organismo, levando ao aparecimento de efeitos indesejáveis, tais como bradicardia, salivação, aumento da micção e defecação (Górniak, 1999). Em outro estudo, assim como o nosso, a administração peridural não apresentou esses efeitos colaterais, portanto, acredita-se ser esta a via de escolha (Omais, 2002). Entretanto, doses relativamente mais altas são necessárias para obtenção do efeito analgésico pela via peridural comparada à via intratecal, pois somente um décimo da dose administrada por esta via se difunde no líquido cérebro espinhal promovendo analgesia (Lauretti et al, 1999).

A morfina causa náusea e vômito por estímulo da zona deflagradora dos quimiorreceptores localizados nas paredes laterais do terceiro ventrículo (área postrema) (Górniak, 1999), porém, somente um animal deste grupo apresentou êmese. Os animais do grupo MN não apresentaram estes efeitos colaterais, sendo uma surpresa, já que as doses utilizadas neste grupo foram as mesmas utilizadas nos grupos com os fármacos isolados.

Tem sido relatada retenção urinária em cães que receberam administração peridural com morfina (Troncy et al., 2002), porém, neste estudo não foi observado diferenças entre os grupos em relação à primeira micção pós-operatória. A neostigmina aumenta a micção, devido o acúmulo de ACh nos receptores colinérgicos muscarínicos, talvez por este motivo, dois animais apresentaram micção trans-operatória, porém, três animais do grupo N e dois do MN apresentaram micção às 24 horas, podendo indicar uma retenção urinária nos animais que receberam administração peridural com neostigmina. O estresse de mudança de ambiente poderia ter influenciado nesta retenção, pois em situações como esta ocorre um aumento de catecolaminas e como consequência uma diminuição do débito urinário (Gorniak, 1999).

7. CONCLUSÕES

À análise dos resultados obtidos em cadelas submetidas a OSH, tratados com diferentes protocolos analgésicos pela via peridural, permitiu relacionar as seguintes conclusões:

- A neostigmina pela via peridural produziu uma analgesia pós-operatória satisfatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (OSH), porém de qualidade inferior quando comparada ao uso isolado da morfina e da morfina associada a neostigmina.
- Frente ao estímulo cirúrgico de OSH, não houve potencialização do efeito analgésico na associação da neostigmina e morfina pela via peridural comparada ao uso isolado da morfina pela mesma via.
- Os protocolos analgésicos não apresentaram alterações cardiorespiratórias que não as classicamente observadas durante a anestesia geral.
- Os efeitos colaterais da neostigmina pela via peridural, como náuseas e vômitos, não foram significativos em relação aos demais grupos.

7. REFERÊNCIAS *

ABDULATIF, M., EL-SANABARY, M. Caudal neostigmine, bupivacaine, and their combination for postoperative pain management after hypospadias surgery in children. **Anesth. Analg.**, v.95, p.1215-1218, 2002.

AGUIAR, A.J.A; História da Anestesia. In: Fantoni, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**, 1a edição, p.3-8, 2002.

ARDUINO, M.J., BLAND, L.A., McALLINSTER, S.K., et al. Microbial growth and endotoxin production in the intravenous anesthetic propofol. **Infect Control Hosp. Epidem.**, v.12, p.535-9, 1991.

BARONTINI, F., CONTI, P., MARELLO, G., MAURRI, S. Major neurological sequelae of lumbar epidural anesthesia. Report of three cases. **Ital. J. Neurol. Sci.**, v.17, p.333-9, 1996.

BEERDA, B., SCHILDER, M. B. H., BERNADINA, W., VAN HOOFF, J. A. R. A. M., DE WRIES, H. W. e MOL, J. A. Chronic Stress in Dogs Subjected to Social and Spatial restriction. II. Hormonal and Immunological Responses. **Physiology & Behaviour**, v.66:(2), p. 243-254, 1999.

BERENBAUM, M.C. What is synergy? **Pharmacol. Rev.**, Baltimore, v.41, p.93-141, 1989.

BERNARD, J.M., DOURSOUT, M.F., WOUTERS, P., et al. Effects of sevoflurano and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in the chronically instrumented dog. **Anesthesiology**, v.72, p.659-62, 1990.

BIER, A. Versuche uber cocainisierung desruckenmarkes. **Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie**, v.51, p.361-369, 1899.

BONATH, K.H. & SALEH, A.S. Long term pain treatment in the dog by peridural morphines. **Proceedings of the 2nd international congress of veterinary anesthesia**. P.7-10, October, Sacramento, California, 1985.

BONATH, K. H., SCHALLER, G., WORM, F. New methods of peridural anesthesia in the dog. **Proc. Second Int. Cong. Vet. Anesth.**, p. 153-4, 1985.

BONNET F. Dor no meio cirúrgico. **Porto Alegre: Artes Médicas**, 1993. 200p.

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação-Referências-Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

BIOSIS. **Serial sources for the BIOSIS preview database**. Philadelphia, 1996. 468p.

BORGEAT, A.; WILDER-SMITH, O.; SAIAH, M. Propofol does possess antiemetic properties. **Anesth. Analg.**, Paris, v.74, p.33, 1992.

BORGES, L.F., IVERSON, S.D. Topography of clonidine acetyltransferase immunoreactive neurons and fibers in the rat spinal cord. *Brain Res.* 1986; 117: p. 81-8.
BOUAZIZ, H., TONG, C. EISENACH, J.C. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. **Anesthesia Analgesia**, 1995; 80: 1140-4.

BOUAZIZ, H., HEWITT, C. Spinal neostigmine potentiation of alpha 2 adrenergic agonist analgesia: dexmedetomidine versus clonidine, **Reg. Anesthesiology**, 1995, In press.

BOZKURT, P., KAYA, G., YEKER, Y. Single-injection lumbar epidural morphine for postoperative analgesia in children: a report of 175 cases. **Reg. Anesth.**, v22, p212-217, 1997.

BREAZILE, J. E. Physiologic Basis and Consequences of Distress in Animals. **JAVMA**. 191(10): 1213-1215, 1987.

BRODBELT, D. C., TAYLOR, P. M. and STANWAY, G. W. A Comparison of Preoperative Morphine and Buprenorphine for Postoperative Analgesia for Arthrotomy in Dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 20: 284-289, 1997.

CAMBRIDGE A.J., TOBIAS K.M., NEWBERRY R.C., et al. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 5, p. 685 – 690, 2000.

CHEN, S.R., KHAN, G.M., PAN, H.L. Antiallodynic effect of intrathecal neostigmine is mediated by spinal nitric oxide in rat model of diabetic neuropathic pain. **Anesthesiology**, v.95, p.1007-1012, 2001.

CHEN, S.R., PAN, H.L. Activation of muscarinic receptors inhibits spinal dorsal horn projection neurons: role of GABA receptors. **Neuroscience**, v.125, p.141-148, 2004.

CHIARI, A., TOBIN, J.R., PAN, H., HOOD, D.D., EISENACH, J.C. Sex differences in cholinergic analgesia. **Anesthesiology**, v.91, p.1447-1554, 1999.

COCKSHOTT, I.D., DOUGLAS, E.J., PLUMMER, G.F., SIMONS, P.J. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. **Xenobiotica**, v.22, p.369-75, 1992.

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e felinos**. São Paulo: Editora Roca, 2002. cap.13, p.151-158.

CORTOPASSI, S. R. G., FANTONI, D. T., BERNARDI, M. M. Anestésicos locais. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIAC, S. L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 115-20.

CRUZ, M. L.; LUNA, S. P. L.; CLARK, R. M. O.; MASSONE, F.; CASTRO, G. B. Epidural anaesthesia using lignocaine, bupivacaine or a mixture of lignocaine and bupivacaine in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, 1997, v.24, n.1, p.30-2.

CRUZ, M.L., LUNA, S. P. L., SILVA JUNIOR, J. R., IAMAGUTI, P., CROCCI, A. e TAKAHIRA, R. K. Efeitos do Flunixin, Ketoprofeno, Carprofeno, Buprenorfina e Placebo Para Analgesia Pós-operatória em Cães Submetidos à Osteossíntese de Fêmur. **A Hora Veterinária**, suplemento: 11-17, 1999.

DOBSON, H e SMITH, R. F Stress and reproduction in Farm Animals. **Journal of Reproduction and Fertility**. Supplement, 49: 451-461, 1995.

DUBNER, R. Research on Pain Mechanisms in Animals. **JAVMA**, 191(10): 1273-1276, 1987.

FANTONI, D.T. & CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 1 ed. São Paulo, 2002, p.151.

FLECKNELL, P.A. **Laboratory Animal Anaesthesia**. 1st. ed. London: Academic Press Lim. 1996, 274p.

GAYNOR, J. S. Acupuncture for Management of Pain. **Vet. Clin. N. Am.: Small Anim. Pract.**, 30: 875-885, 2000.

GHOURI, A.F.; RAMIREZ, M.A.R.; WHITE, P.F. Effect of flumazenil on recovery after midazolam and propofol sedation. **Anaesthesia**, London, v.81, p.333-339, 1994.

GOODCHILD, C.S.; SERRARO, J.M. Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. **Br. J. Anaesth.**, London, v.63, p.87-92, 1989.

GÓRNIAK, S. L. Hipnoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIAK, S. L. e BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. P. 141-146.

GUY, J.; GELB, A.W. The neuropharmacology of propofol. **J. Drug. Dev.**, Macclesfield, v.4, p.103-105, 1991.

HAMILL, R. J. The Physiologic and Metabolic Response to Pain and Stress. In: HAMILL, R. J. and ROWLINGSON, J. C. **Handbook of Critical Care Pain Management**. New York: Mc Graw-Hill, 1 ed, 1994. P.39-53.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W.; TRIM, C.M. Principles of sedation, analgesia and premedication. In:___**Veterinary Anaesthesia**. 10.ed. London: W.B. Saunders, 2001. cap.4, p.75-112.

HASKINS, S. C. Use of analgesicis portoperatively and in a small intensive care stting. **JAVMA**, 191(10):1266-1268, 1987.

HELLEBREKERS L.J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: _____ **Dor em animais**. São Paulo : Manole, 2002. Cap. 5, p. 69 – 79.

HELLYER, E.W. & GAYNOR, G.S. Acute post-cirgical pain in dogs and cats. **Compendium of continuing education for the practicing veterinarian (Small Animals)**, v. 20, p. 140 – 153, 1998.

HENDRIX, P. K., RAFFE, M. R., ROBINSON, E. P., FELICE, L. J., RANDALL, D. A. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. **J. Am. Vet. Med. Ass.**, p. 598-607, 1996.

HOOD, D.D., MALLAK, K.A., EISENACH, J.C., TONG, C. Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidina in human volunteers. **Anesthesiology**, v.85, p.315-325, 1996.

HUI, T.W. et al. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.82, p.641-648, 1995.

JONES, L. M., BOOTH, N. H. e McDONALD, L. E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1987. 1000p.

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

KEHLET, H. SURGICAL Stress: The Role of Pain and Analgesia. **Br. J. Anaeth.**, 63: 189-195, 1989.

KITCHELL, R. L. PROBLEMS IN Defining Pain and Peripheral Mechanisms of Pain. **JAVMA**. 191(10):1195-1199, 1987.

KOBLIN, D.D. Mechanisms of action. In: MILLER, R.D. **Anesthesia**. 5.ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, v.1, cap.3, p.48-73.

KRUKOWSKI, J.A., HOOD, D.D., EISENACH, J.C., MALLAK, K.A., PARKER, R.L. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. **Anesth. Analg.**, v.84, p.1269-1375, 1997.

LANGLEY, M.S., HEEL, R.C. Propofol. A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Use as an Intravenous Anaesthetic. **Drugs**, v.35, p.334-72, 1988.

LASCELLES, B. D., BUTERWORTH, S. J. and WATERMAN, A. E. Postperative Analgesia and Sedative Effects of Carprofen and Pethidine in Dogs. **Vet. Rec.** 19 : 187-191, 1994.

LAURETTI, G.R., de OLIVEIRA, R., REIS, M.P., JULIÃO, M., PEREIRA, N. Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. **Anesthesiology**, v.90, p.1534-1538, 1999a.

LAURETTI, G.R., GOMES, J.M.A., REIS, M.P., PEREIRA, N.L. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v.11, p.663-668, 1999b.

LIVINGSTON, A. Physiological Basis for Pain Perception in Animals. **J. Vet. Anaesth.**, 21: 73-81, 1994.

LÓPEZ, H.S. et al. Anestesia general con propofol en perros mediante infusión continua. **Experiencias clínicas. Vet.** (Mex. City), v.25, p.199-205, 1994.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 25p.

MATHEWS K.A. Nonsteroidal Antiinflammatory Analgesics to Manage Acute Pain in Dogs and Cats. Compedium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian – **small animal**, october, p. 1117 – 1123, 1996.

MASAKI, E., SAITO, H., SHOJI, K., MATSUSHIMA, M. Postoperative analgesic effect of epidural neostigmina and plasma cortisol and IL-6 responses. **Journal of Clinical Anesthesia**, v.16, p.488-492, 2004.

McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K. W. *Small Animal Anesthesia - Canine and Feline Practice*, Missouri, Mosby, 1994, 8p.

MEMIS, D., TURAN, A., KARAMANLIOGLU, B., KAYA, G. Caudal nesotigmine for postoperative analgesia in paediatric surgery. **Paediatric Anaesthesia**, v.13, p.324-328, 2003.

MORBERG, G. P. Problems in Defining Stress and Distress in Animals. **JAVMA**. 191(10): 1207-1211, 1987.

MORTON, D. B. Epilogue: Summarization of colloquium highlights from an international perspective. **JAVMA**, 191(10): 1292-1296, 1987.

MUIR, W.W.; HUBBELL, J. A. E. Drugs used for preanesthetic medication. In: MUIR, W.W. **Handbook of veterinary anesthesia**. 3.ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1995. cap.3, p.19-40.

NAKAYAMA, M., ICHINOSE, H., NAKABAYASHI, K., SATOH, O., YAMAMOTO, S., NAMIKI, A. Analgesic effect of epidural neostigmina after abdominal hysterectomy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v.13, p.86-89, 2001.

OLIVA, V.N.L.S. Anestesia Inalatória. In: **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Editora Roca Ltda, 2002, cáp.16, p.174-83.

OMAS, M., LAURETTI, G.R., PACCOLA, A.A.J. Epidural morphine and neostigmina for postoperative analgesia after orthopedic surgery. **Anesth. Analg.**, v.95, p.1698-1701, 2002.

PADDLEFORD, R. R. **Manual of small animal anesthesia**. New York: Churchill Livingstone, 1999, p.292-3.

PASCOE, P.J., DYSON, D.H. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphine vs. intercostals bupivacaína. **Vet Surg.**, v22, p141-147, 1993.

POPILSKIS, S., KOHN, D., DANILO, P., LAURENT, L. Epidural morphine versus intravenous morphine in alleviation of post-thoracotomy pain in dogs. **J. Vet. Anaesth.** p. 135, 1991.

REID, J., NOLAN, A. M., WELSH, E. M. Estudos recentes Sobre o Uso de Flunixin Meglumine em Cães. **Hora Veterinária**, v.86: 17-21, 1995.

RESINE, T. e PASTERNAK, G. Opioid Analgesics and Antagonists. In: HARDMAN, J. G., LEMBERD, L. E., MOLINOFF, P.B. and RUDDON, R. W. Goodman e Gilman's **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. New York. Mc Graw Hill, 9ed, 1996. P. 521-555.

ROBERTSON, S. A.; JOHNSTON, S.; BEEMSTERBOER, J. Cardiopulmonary, anaesthetic and postanaesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non Greyhounds. **Am. J. Vet. Res.**, Schaumburg, v.53, p.1027-1032, 1992.

ROELANTS, F., LAVAND, P.M. Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor. **Anesthesiology**, v.101, p.439-444, 2004.

ROELANTS, F., LAVAND, P.M., FUZIER, V.M. Epidural administration of neostigmine and clonidine to induce labor analgesia. **Anesthesiology**, v.102, p.1205-1210, 2005.

ROGERS, J.E. **Tudo sobre drogas: Combate à dor**. 1ª. ed. São Paulo: Editora Nova Cultural Ltda., 1988, 96p.

ROLLY G., VERSICHELEN, L., HUYGUE, L., et al. Effect of speed of injection on induction of anesthesia using propofol. **Br. J. Anaesth.**, v.57, p.743, 1985.

ROUBY, J.J.; ANDREEV, A.; LEGER, P. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.75, p.32-42, 1991.

SABERSKI, L. R., KONDAMURI, S., OSINUBI, O. Y. Identification of the epidural space: is loss of resistance to air a safe technique? A review of the complications related to the use of air. **Reg. Anesth.**, v.22, p.3-15, 1997.

SACKMAN, J. E. Pain: Its Perception and Alleviation in Dogs and Cats. Part I. **The Physiology of Pain**. Compend. Cont. Educ. Pract. Vet., 1:35-40, 1991.

SHAFER, L.S., STANKI, D.R. New intravenous anesthetics. Refresher courses in anesthesiology. Philadelphia: ASA, 1991. v.19, p.153-63, 1991.

SCHOEN, A. M. Veterinary Acupuncture: Ancient Art to Modern Medicine. United States of America: **American Veterinary Publications**, Inc., 1994. 707p.

SPINOSA, H. L.; GÓRNIAC, S. L. Transmissão Neuromuscular e Relaxantes musculares de Ação Periférica. In: SPINOSA, H.L.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.14, p.131-139.

STEFFEY, E.P. Inhalation anesthetics. In: THURMON, J.C., TRANQUILLI, W.J., BENSON, G.J. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p.241-57.

STEPIEN, R.L., BONAGURA, J.D., BEDNARSKI, R.M. et al. Cardiorespiratory effects of acepromazine maleate and buprenorphine hydrochloride in clinically normal dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.56, p.78-84, 1995.

SWENSON, M. J. **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 10 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1988. 799p.

TAN, P., CHIA, Y., LO, Y., LIU, K., YANG, L. Intrathecal bupivacaine with morphine or neostigmine for postoperative analgesia after total knee replacement surgery. **Canadian Journal of Anesthesia**, v.55, p.551-556, 2001.

TAYLOR, P. M., HOULTON, J. E. F. Post-operative Analgesia in The Dog: A Comparison of Morphine, Buprenorphine and Pentazocine. **J. Small. Anim. Pract.**, 25:437-451, 1984.

TEIXEIRA, M. J. I. **Fisiologia da Dor**. Rev. Med. São Paulo, 74 (2): 55-64, ago/set, 1995.

TRONCY, E., JUNOT, S., KEROACK, S. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.221, p.666-672, 2002.

THURMON, J.C., TRANQUILLI, W. J., BENSON, G.J. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1996c, p.187-92, 241-96, 317, 434.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Preanesthetics and anesthetics adjuncts. In:____ **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996b. cap.8, p.183-209.

VALVERDE, A., DYSON, D. H., COKSHUTT, J. R., McDONELL, W. N., VALLIANT, A. E. Comparision of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 52, p. 505-9, 1991.

WALKER, S.M., GOUDAS, L.C., COUSINS, M.J., CARR, D.B. Combination spinal analgesic chemotherapy: A systematic review. **Anesth. Analg.** v.95: p.1698-701, 2002.

WALSH, S. L. , PRESTON, K. L., STITZER, M. L., CONE, E. J., BIGELOW, G. E. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 55, p. 569-80, 1994.

WAMSLEY, J.K., LEWIS, M.S., YOUNG, W.S., KUCHAR, M.J. Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in rat brain-stem. **J. Neurosci.**, v.1, p.176-191, 1981.

WATKINS, S.B.; HALL, L.W.; CLARKE, K.W. Propofol as an intravenous anesthetic agent in dogs. **Vet. Rec.**, London, v.120, p.326-329, 1987.

WATSON, P.J.K., MOORE, R.A., McQUAY, H.J. Plasma morphine concentration and analgesic effects of lumbar extradural morphine and heroin. **Anesth. Analg.**, v.63, p529-534, 1984.

WOODBRIDGE, P.D. **Changing concepts concerning deph of anesthesia.** **Anesthesiology**, Philadelphia, v.18, p.536, 1957.

WESTHUES, M., FRITSCH, R. **Animal anesthesia.** Great Britain: Oliver & Boyd, 1964. p.3-5.

WOOTEN, T.L., LOWRIE, C.T. Comparision of cerebrospinal fluid pressure in propofol and thiopentone anesthetized eucapic dogs. **Vet. Surg.**, v.22, p.148-50, 1993.

YAKSH, T.L., DIRKSEN, R., HARTY, G.F. Antinociceptive effects of intrathecally injected cholinomimetic drugs in the rat and cat. **Europa Jouranl Pharmacology**, 1985; 117: 81-88.

YAKSH, T.L., GRAFE, M.R., MALKUMUS, S., RATHBUN, M.L., EISENACH, J.C. Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methylsulfate in rats and dogs. **Anesthesiology**, v.82, p.412-427, 1995.

YANG, L.C., CHEN, L., WANG, C., BUERKLE, H. Postoperative analgesia by intra-articular neostigmina in patients undergoing knee arthroscopy. **Anesthesiology**, v.88, p.334-339, 1998.

YUEN, E. C., LAYZER, R. B., WEITZ, S. R., OLNEY, R. K. Neurologic complications of lumbar epidural anesthesia and analgesia. **Neurology**, v.45, p.1795-801, 1995.

ZAHN, P. K., BRENNAN, T. J. Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-D-aspartate receptor antagonistss in the a rata model for postoperative pain. **Anesthesiology**, 88:143-156. 1988.

8. APÊNDICE

Tabela 25. Variação dos valores individuais de Peso (kg), idade (meses) e raça.

Animais	grupo	Peso (kg)	Idade (meses)	Raça
1	C	10	24	srd
2	C	10	24	srd
3	C	7	8	srd
4	C	9	12	srd
5	C	16	14	srd
6	C	13	24	srd
7	C	7	12	srd
8	C	30	8	srd
9	C	20	24	srd
10	C	13	10	srd
11	M	10	9	srd
12	M	25	12	srd
13	M	12	12	srd
14	M	8	36	srd
15	M	16,5	12	srd
16	M	14	8	srd
17	M	20	36	srd
18	M	8	10	srd
19	M	10	12	srd
20	M	13	13	srd
21	MN	15	8	srd
22	MN	20	36	srd
23	MN	11	12	srd
24	MN	30	24	srd
25	MN	19	12	srd
26	MN	10	10	srd
27	MN	8	12	srd
28	MN	5	10	srd
29	MN	15	15	srd
30	MN	10	12	srd
31	N	12,5	12	srd
32	N	10	6	srd
33	N	18	7	srd
34	N	20	36	srd
35	N	16	24	srd
36	N	11	24	srd
37	N	9	9	srd
38	N	9	24	srd
39	N	10	8	srd
40	N	17	24	srd

Tabela 26. Variação dos valores individuais de Temperatura Corporal - °C.

Animais	grupo	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	38,5	38,4	37,5	36,8	36,9	36,8	37
2	C	38,5	37,8	36,8	36,7	36,9	37	37,2
3	C	39,2	39,2	38,4	38	37,9	37,9	37,9
4	C	39	38,8	38,1	37,8	37,7	37,7	37,7
5	C	39,5	39	38,7	38,5	38,2	38,1	38
6	C	37,8	37,7	35,6	35,7	35,8	36	36,2
7	C	38,6	38	36,8	36,8	37,4	37,6	37,7
8	C	39,5	38,1	37,6	37,4	37,4	37,2	37,2
9	C	38,8	38,5	38,3	38,1	37,7	37,7	37,8
10	C	38,8	38,4	36,7	36,7	37	37	37,1
11	M	38,1	38,1	38,1	36,9	36,8	36,9	36,8
12	M	39,5	37,8	37,8	37	37	36,9	36,8
13	M	38,8	38,5	36,8	36,9	36,1	36,1	36
14	M	39,5	39,4	37,3	37,1	36,5	36,3	36,3
15	M	38,8	36,9	37,6	37,3	37,4	37,5	37,5
16	M	39,5	38,5	37,2	37,2	37,4	37,9	37,8
17	M	38,6	38,3	37,9	37,8	37,8	37,8	38
18	M	38,9	38,1	37,5	37,4	37,5	37,7	38
19	M	38,4	38,6	37,8	37,7	37,4	37,4	37,5
20	M	38,4	38,2	37,3	37,2	36,9	37	37,4
21	MN	39,2	39,2	37,3	37	36,4	36,3	36,4
22	MN	38	37,9	36,5	36,3	36	35,9	35,8
23	MN	38,5	38,4	37,7	37,5	37,5	37,5	37,6
24	MN	38,4	38	38	37	36	35,6	35,6
25	MN	38,9	38,5	37,1	36,8	36,5	36,3	36,2
26	MN	38,9	38,6	38,3	38,3	37,5	37,3	37,6
27	MN	38,8	38,5	37,4	37,4	37,7	36,7	36,8
28	MN	38,5	38,1	36,2	36,7	37,2	37,3	37,9
29	MN	38,7	38,3	37,3	37,1	37	36,7	36,9
30	MN	39,1	38,1	37,3	36,9	37,1	37,8	37,9
31	N	39,1	38,8	37,5	37,5	37,5	37,4	37,8
32	N	38,8	38,5	36,7	36,2	36,2	36,2	36,3
33	N	39,5	38,8	38	37,8	37,7	37,7	37,9
34	N	39,5	38,9	38,2	37,9	37,6	37,6	37,7
35	N	39,2	38,7	38,1	37,9	37,7	37,6	37,5
36	N	39,3	38,7	37,1	36,9	36,4	36,3	36,4
37	N	39,1	38,6	38	37,4	37,4	37,6	37,7
38	N	39,2	38	37,4	37,2	37,3	37,4	37,9
39	N	39,1	38,7	37,3	37,7	37,9	37,9	37,9
40	N	38,8	38,4	36,7	36,8	37,1	37,2	37,6

Tabela 27. Variação dos valores individuais da Frequência Cardíaca (FC)-bat/min.

Animais	grupo	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	80	88	120	146	128	116	103
2	C	120	110	88	103	115	113	103
3	C	100	120	94	81	77	106	76
4	C	120	88	89	75	73	128	84
5	C	120	80	109	96	101	113	80
6	C	120	88	76	87	89	100	78
7	C	100	125	47	68	63	91	64
8	C	120	120	115	109	123	111	115
9	C	100	100	103	113	131	171	131
10	C	120	120	87	86	95	111	95
11	M	92	80	99	95	108	101	98
12	M	140	93	93	113	113	117	105
13	M	120	72	87	107	110	132	115
14	M	120	88	82	70	65	97	72
15	M	120	108	97	77	70	130	91
16	M	140	120	96	78	89	95	89
17	M	80	100	122	120	139	130	101
18	M	140	80	67	70	77	114	90
19	M	120	80	67	94	72	92	62
20	M	80	80	75	72	76	83	83
21	MN	100	92	116	133	130	122	117
22	MN	120	120	103	102	95	122	92
23	MN	130	130	127	105	93	120	95
24	MN	120	140	113	107	107	97	90
25	MN	130	120	65	66	72	91	84
26	MN	80	80	73	67	68	107	91
27	MN	120	100	77	74	63	99	70
28	MN	140	100	92	103	95	125	100
29	MN	117	113	94	94	90	113	92
30	MN	110	140	80	93	88	133	87
31	N	80	60	106	96	96	107	115
32	N	120	110	127	107	113	107	103
33	N	160	140	139	115	98	106	75
34	N	140	120	100	111	125	140	132
35	N	140	100	93	99	99	105	96
36	N	120	100	60	60	63	114	68
37	N	100	140	92	105	100	122	100
38	N	140	128	88	91	95	111	105
39	N	120	140	108	88	82	133	120
40	N	120	140	78	89	105	114	111

Tabela 28. Variação dos valores individuais da Pressão Arterial Sistólica (PAS) -mmHg.

Animais	grupo	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	98	103	104	141	106
2	C	85	84	89	129	127
3	C	102	105	104	132	90
4	C	92	71	75	148	113
5	C	83	69	74	132	119
6	C	90	74	73	127	105
7	C	110	95	81	11	104
8	C	70	78	67	90	77
9	C	90	87	110	139	123
10	C	72	73	77	165	144
11	M	91	70	90	112	111
12	M	99	83	83	131	110
13	M	110	105	83	159	113
14	M	101	87	89	120	103
15	M	77	84	82	119	133
16	M	109	77	83	117	98
17	M	94	88	82	142	121
18	M	95	97	91	141	103
19	M	107	114	94	167	134
20	M	80	80	78	100	85
21	MN	98	87	78	128	117
22	MN	75	83	84	123	70
23	MN	129	88	89	148	121
24	MN	98	73	82	115	107
25	MN	97	87	81	124	100
26	MN	75	75	69	130	120
27	MN	98	104	99	130	125
28	MN	100	88	84	124	101
29	MN	95	86	84	128	107
30	MN	77	89	87	122	104
31	N	85	89	89	105	100
32	N	71	71	80	130	113
33	N	84	72	72	149	117
34	N	81	87	97	137	117
35	N	98	88	87	149	114
36	N	69	70	81	143	104
37	N	81	97	94	168	149
38	N	76	77	85	90	90
39	N	91	86	78	139	123
40	N	95	96	104	181	127

Tabela 29. Variação dos valores individuais da Pressão Arterial Média (PAM) - mmHg.

Animais	grupo	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	75	58	84	101	97
2	C	75	72	72	114	88
3	C	90	80	59	129	90
4	C	89	57	58	96	63
5	C	63	60	57	93	104
6	C	84	51	59	89	73
7	C	71	65	64	115	91
8	C	58	59	54	114	71
9	C	63	80	63	137	92
10	C	60	65	60	78	63
11	M	73	81	70	120	104
12	M	60	66	66	108	58
13	M	91	58	57	112	77
14	M	69	58	62	82	71
15	M	75	65	62	103	67
16	M	53	53	51	101	90
17	M	77	71	66	100	86
18	M	67	56	53	98	69
19	M	70	63	60	100	77
20	M	49	59	57	89	67
21	MN	78	81	81	92	86
22	MN	54	53	58	104	86
23	MN	79	59	57	117	82
24	MN	56	50	70	111	91
25	MN	76	66	64	117	88
26	MN	48	48	55	114	77
27	MN	54	69	66	132	106
28	MN	51	57	61	70	60
29	MN	69	64	57	131	112
30	MN	62	64	70	148	105
31	N	75	58	84	101	97
32	N	75	72	72	114	88
33	N	90	80	59	129	90
34	N	89	57	58	96	63
35	N	63	60	57	93	104
36	N	84	51	59	89	73
37	N	71	65	64	115	91
38	N	58	59	54	114	71
39	N	63	80	63	137	92
40	N	60	65	60	78	63

Tabela 30. Variação dos valores individuais da Pressão Arterial Diastólica (PAD) - mmHg.

Animais	grupo	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	65	50	76	93	89
2	C	60	59	59	101	74
3	C	73	69	46	111	77
4	C	56	46	47	85	59
5	C	52	48	48	75	91
6	C	71	44	46	76	60
7	C	58	52	50	104	77
8	C	42	43	40	101	57
9	C	53	66	51	125	78
10	C	50	58	54	65	55
11	M	54	73	61	115	94
12	M	52	59	57	100	51
13	M	74	42	40	97	56
14	M	50	43	45	65	54
15	M	65	56	54	93	78
16	M	42	42	42	88	78
17	M	52	59	54	87	72
18	M	49	41	38	82	52
19	M	52	51	48	89	65
20	M	38	46	43	74	53
21	MN	74	73	73	87	77
22	MN	42	40	44	93	72
23	MN	54	46	43	105	66
24	MN	45	48	55	99	79
25	MN	66	56	58	104	75
26	MN	39	38	44	100	64
27	MN	41	54	50	116	86
28	MN	40	46	48	60	70
29	MN	59	54	48	125	109
30	MN	49	51	59	135	80
31	N	65	50	76	93	89
32	N	60	59	59	101	74
33	N	73	69	46	111	77
34	N	56	46	47	85	59
35	N	52	48	48	75	91
36	N	71	44	46	76	60
37	N	58	52	50	104	77
38	N	42	43	40	101	57
39	N	53	66	51	125	78
40	N	50	58	54	65	55

Tabela 31. Variação dos valores individuais da Frequência Respiratória (FR) - mpm.

Animais	grupo	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	28	30	19	11	19	11	14
2	C	40	40	20	12	12	20	14
3	C	30	20	14	33	17	20	10
4	C	30	20	10	15	15	16	16
5	C	25	20	10	10	10	15	15
6	C	30	20	15	15	15	15	15
7	C	32	20	15	15	15	15	15
8	C	30	20	15	15	15	15	15
9	C	20	12	15	15	15	15	15
10	C	32	25	15	15	15	15	15
11	M	24	32	15	20	20	21	25
12	M	30	28	10	10	10	10	10
13	M	30	25	15	15	15	17	14
14	M	20	12	20	13	15	19	19
15	M	20	20	12	15	10	15	15
16	M	20	16	15	15	15	20	19
17	M	20	20	15	15	15	15	15
18	M	20	20	15	15	15	30	15
19	M	23	21	15	15	14	18	16
20	M	20	20	15	15	15	15	15
21	MN	24	20	10	15	15	20	19
22	MN	20	18	15	15	15	15	15
23	MN	40	30	18	15	15	15	15
24	MN	40	24	15	15	15	24	15
25	MN	30	20	15	15	15	15	15
26	MN	30	16	14	17	15	15	15
27	MN	20	20	15	15	15	20	15
28	MN	30	28	15	15	15	15	15
29	MN	30	24	15	15	15	15	15
30	MN	30	30	15	15	15	15	15
31	N	28	30	19	11	19	11	14
32	N	40	40	20	12	12	20	14
33	N	30	20	14	33	17	20	10
34	N	30	20	10	15	15	16	16
35	N	25	20	10	10	10	15	15
36	N	30	20	15	15	15	15	15
37	N	32	20	15	15	15	15	15
38	N	30	20	15	15	15	15	15
39	N	20	12	15	15	15	15	15
40	N	32	25	15	15	15	15	15

Tabela 32. Variação dos valores individuais da concentração expirada de CO₂ (ETCO₂).

Animais	grupo	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	37	46	43	49	42
2	C	40	50	50	47	50
3	C	41	42	40	41	37
4	C	50	46	36	42	43
5	C	39	40	33	42	48
6	C	43	43	40	44	35
7	C	40	42	45	42	43
8	C	43	36	34	39	43
9	C	42	44	43	40	42
10	C	35	35	34	37	39
11	M	46	40	45	32	39
12	M	33	43	41	37	40
13	M	39	39	41	41	42
14	M	42	42	43	42	42
15	M	36	32	44	37	45
16	M	40	36	38	40	36
17	M	43	39	36	40	34
18	M	37	45	41	20	48
19	M	39	39,5	42	37,5	40
20	M	41	39	41	47	39
21	MN	45	43	43	42	38
22	MN	42	38	38	35	44
23	MN	46	38	43	36	37
24	MN	38	42	40	45	44
25	MN	43	38	37	41	36
26	MN	41	37	34	43	40
27	MN	38	45	44	44	39
28	MN	50	38	42	46	45
29	MN	36	43	41	43	42
30	MN	45	41	43	42	43
31	N	37	46	43	49	42
32	N	40	50	50	47	50
33	N	41	42	40	41	37
34	N	50	46	36	42	43
35	N	39	40	33	42	48
36	N	43	43	40	44	35
37	N	40	42	45	42	43
38	N	43	36	34	39	43
39	N	42	44	43	40	42
40	N	35	35	34	37	39

Tabela 33. Variação dos valores individuais da Saturação de Oxigênio (SATO₂).

Animais	grupo	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	97	98	98	97	97
2	C	97	98	98	99	99
3	C	97	97	97	97	97
4	C	100	99	99	96	99
5	C	99	98	98	99	99
6	C	99	99	99	99	99
7	C	99	100	99	99	100
8	C	99	99	99	97	99
9	C	99	98	99	99	99
10	C	99	99	99	99	98
11	M	99	98	99	99	99
12	M	100	99	99	99	99
13	M	97	99	99	100	99
14	M	97	98	98	97	100
15	M	98	98	99	99	99
16	M	100	100	100	99	100
17	M	100	100	95	98	100
18	M	99	99	99	99	99
19	M	99	99	99	99	99
20	M	98	98	99	99	100
21	MN	98	98	98	98	97
22	MN	100	100	99	99	99
23	MN	97	98	98	98	98
24	MN	99	99	99	99	99
25	MN	98	97	97	98	98
26	MN	99	99	99	98	99
27	MN	99	99	99	99	99
28	MN	99	99	98	98	98
29	MN	99	99	99	99	99
30	MN	97	98	100	99	99
31	N	97	98	98	97	97
32	N	97	98	98	99	99
33	N	97	97	97	97	97
34	N	100	99	99	96	99
35	N	99	98	98	99	99
36	N	99	99	99	99	99
37	N	99	100	99	99	100
38	N	99	99	99	97	99
39	N	99	98	99	99	99
40	N	99	99	99	99	98

Tabela 34. Variação dos valores individuais da Fração Inspirada de Isoflurano.

Animais	grupo	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	1,7	1,7	1,7	2	1,2
2	C	1	2,1	2,1	2,2	1,5
3	C	1	1,8	1,7	2	0,65
4	C	0,85	1,8	1,6	2,4	1,6
5	C	2,3	1,9	1,4	2,3	1,9
6	C	1,6	1,8	1,7	2	1,2
7	C	2	1,9	1,9	2	1,8
8	C	1,8	1,7	1,7	2,1	0,35
9	C	1,4	1,7	1,8	2,2	1,3
10	C	1,7	1,7	1,7	2,3	1,3
11	M	1,4	1,8	2,3	1,7	1,3
12	M	2,1	1,8	1,8	3,1	1,1
13	M	1,8	2,1	1,8	3	0,48
14	M	1,5	1,9	1,8	2,2	1,2
15	M	1,1	2	1,9	2,2	1,3
16	M	1,7	1,6	1,6	2,3	1
17	M	1,4	1,3	1,5	2,3	0,83
18	M	2,5	2,2	1,7	2,5	1,3
19	M	1,7	1,8	1,8	2,4	1
20	M	1,8	1,8	1,8	2,1	1
21	MN	1,7	1,7	1,7	2,2	1,2
22	MN	1,5	1,8	1,8	3,3	1,8
23	MN	1,6	2	2	2,1	1,2
24	MN	1,8	1,7	1,7	2,3	1,2
25	MN	1,5	1,7	1,8	2,1	1,3
26	MN	3,2	1,7	1,7	2,2	0,81
27	MN	2,2	1,7	1,6	3,4	0,45
28	MN	1	1,8	1,5	1,6	0,62
29	MN	1,9	1,7	1,7	2	0,63
30	MN	1,8	1,9	1,9	3,2	1,1
31	N	1,7	1,7	1,7	2	1,2
32	N	1	2,1	2,1	2,2	1,5
33	N	1	1,8	1,7	2	0,65
34	N	0,85	1,8	1,6	2,4	1,6
35	N	2,3	1,9	1,4	2,3	1,9
36	N	1,6	1,8	1,7	2	1,2
37	N	2	1,9	1,9	2	1,8
38	N	1,8	1,7	1,7	2,1	0,35
39	N	1,4	1,7	1,8	2,2	1,3
40	N	1,7	1,7	1,7	2,3	1,3

Tabela 35. Variação dos valores individuais da Fração Expirada de Isoflurano.

Animais	grupo	M3	M4	M5	M6	M7
1	C	1,4	1,5	1,5	2	1,4
2	C	1,5	1,3	1,5	2	1,2
3	C	1,3	1,4	1,3	2,5	1,3
4	C	1,3	1,5	1,4	1,6	1,4
5	C	1,2	1,4	1,4	2,1	0,87
6	C	1,4	1,4	1,4	1,5	1,3
7	C	1,1	1,7	1,4	1,8	1,6
8	C	1,3	1,3	1,4	1,7	0,9
9	C	1,2	1,1	1,2	2	0,8
10	C	1,2	1,3	1,3	1,7	1,5
11	M	1,4	1,4	1,4	1,6	1,2
12	M	0,5	1,4	1,4	1,5	1,5
13	M	0,9	1,4	1,3	1,5	0,78
14	M	0,6	1,4	1,4	1,6	1,4
15	M	1,4	1,4	1,2	1,7	1,4
16	M	1,4	1,5	1,4	1,6	1,3
17	M	1,4	1,4	1,4	1,6	1
18	M	1,3	1,4	1,5	1,6	0,74
19	M	0,96	1,2	1,4	1,9	1,3
20	M	1,4	1,4	1,4	1,8	1,3
21	MN	1,4	1,4	1,5	1,5	1,3
22	MN	1,4	1,3	1,4	2,1	1,2
23	MN	1,1	1,5	1,4	2	1,2
24	MN	1	1,3	1,4	1,7	1,2
25	MN	1,1	1,2	1,3	1,7	1,3
26	MN	1,4	1,4	1,4	1,8	0,9
27	MN	1	1,1	1,3	1,8	0,56
28	MN	1,2	1,4	1,3	2	1,6
29	MN	1,2	1,4	1,4	1,8	1
30	MN	1,2	1,4	1,4	1,5	1,2
31	N	1,4	1,4	1,4	1,6	1,2
32	N	1,2	1,4	1,4	2,5	1,6
33	N	1	1,4	1,4	1,7	1,2
34	N	1,3	1,4	1,3	1,6	1,1
35	N	1	1,3	1,5	1,5	1,4
36	N	1,7	1,4	1,3	1,7	0,81
37	N	1,4	1,4	1,4	2,4	0,65
38	N	1,2	1,4	1,2	1,3	0,85
39	N	1,3	1,4	1,4	1,6	0,88
40	N	1,3	1,4	1,4	2,2	1,1

Tabela 36. Variação dos valores individuais da Escala Analógica Visual (EAV).

Animais	grupo	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
1	C	0	2	0	0	0	0	0	0
2	C	0	3,8	3	3	3	3,8	0	0
3	C	4,1	4,1	0	0	0	0	0	0
4	C	0	0	3	3,2	1,5	0	0	0
5	C	3,2	2,5	2,6	3,6	0	0	0	0
6	C	0	0	2	0	0	0	0	0
7	C	3	2,1	0	0	2,5	0	0	0
8	C	2	3,2	2,1	1	1	1	1	1
9	C	3,5	4	0	0	0	0	0	0
10	C	3,2	3,5	1	3,3	3,4	2,1	2,1	0
11	M	0	0	0	0	0	0	0	0
12	M	0	0	0	0	0	0	0	0
13	M	1,8	0,8	0	0	0	0	0	0
14	M	0	0	1,5	0	0	0	0	0
15	M	0	0	0	0	0	0	0	0
16	M	0	0	0	0	0	0	0	0
17	M	1,8	0	0	0	0	0	0	0
18	M	0	0	0,8	0	1,2	0	0	0
19	M	0	0	0	0	0	0	0	0
20	M	0	0	0	0	0	0	0	0
21	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
22	MN	0,8	0	0	0	1,2	1,2	0	0
23	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
24	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
25	MN	1	0	0	0	0	0	0	0
26	MN	0	1	1	0	0	0	0	0
27	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
28	MN	0	0	0	0	1,2	1,1	1	0
29	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
30	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
31	N	0	0	0	0	0	0	0	0
32	N	3,1	4,2	2	2	2	2	0	0
33	N	0	0	0	0	0	0	0	0
34	N	1,4	1,4	1,4	1,4	0	0	0	0
35	N	1	1	1	1	1	1	0	0
36	N	0	0	0	0	0	0	0	0
37	N	0,6	0,6	0	0	0	0	0	0
38	N	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3,5	2,5	2,5
39	N	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	0	0	0
40	N	0,5	1	0	0	0	0	3,5	0

Tabela 37. Variação dos valores individuais da Escala Numérica Visual (ENV).

Animais	grupo	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
1	C	0	4	0	0	0	0	0	0
2	C	1	4	3	3	3	3	1	1
3	C	4	4	0	0	0	0	0	0
4	C	0	0	3	3	2	0	0	0
5	C	3	2	2	3	0	0	0	0
6	C	0	0	3	0	0	0	0	0
7	C	3	2	0	0	3	0	0	0
8	C	2	3	3	0	0	0	0	0
9	C	3	4	0	0	0	0	0	0
10	C	3	3	2	3	3	2	2	0
11	M	0	0	0	0	0	0	0	0
12	M	0	0	0	0	0	0	0	0
13	M	2	2	0	0	0	0	0	0
14	M	0	0	2	2	0	0	0	0
15	M	0	0	0	0	0	0	0	0
16	M	0	0	0	0	0	0	0	0
17	M	2	0	0	0	0	0	0	0
18	M	0	0	2	0	2	0	0	0
19	M	0	0	0	0	0	0	0	0
20	M	0	0	0	0	0	0	0	0
21	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
22	MN	3	0	0	0	3	3	0	0
23	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
24	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
25	MN	3	0	0	0	0	0	0	0
26	MN	0	3	3	0	0	0	0	0
27	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
28	MN	0	0	0	0	3	3	3	0
29	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
30	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
31	N	0	0	0	0	0	0	0	0
32	N	3	4	2	2	2	2	0	0
33	N	0	0	0	0	0	0	0	0
34	N	2	2	2	2	0	0	0	0
35	N	2	2	2	2	2	2	0	0
36	N	0	0	0	0	0	0	0	0
37	N	0	0	0	0	0	0	0	0
38	N	2	2	2	2	2	3	2	2
39	N	3	2	2	2	2	0	0	0
40	N	0	2	0	0	0	0	3	0

Tabela 38. Variação dos valores individuais da Escala Numérica Descritiva (END).

Animais	grupo	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
1	C	5	6	3	2	2	2	2	2
2	C	1	8	6	6	6	7	5	2
3	C	7	9	5	5	5	5	5	1
4	C	5	6	7	9	5	5	5	2
5	C	7	4	5	8	4	5	5	3
6	C	7	7	9	3	6	5	2	1
7	C	7	5	4	4	7	5	5	1
8	C	8	7	7	2	6	0	1	1
9	C	7	10	2	4	4	6	3	3
10	C	7	9	7	6	5	3	3	0
11	M	1	0	0	0	0	2	0	0
12	M	2	1	1	0	1	0	0	0
13	M	5	4	2	2	2	2	2	1
14	M	4	5	4	4	3	3	3	1
15	M	2	1	1	2	3	2	2	1
16	M	3	4	1	1	1	1	1	1
17	M	5	1	0	0	0	0	0	0
18	M	2	2	2	2	3	4	0	0
19	M	3	2	1	1	1	1	1	1
20	M	1	2	2	0	1	0	0	0
21	MN	6	7	6	2	1	2	2	1
22	MN	6	5	4	2	6	5	1	1
23	MN	2	0	0	0	1	1	1	1
24	MN	6	5	1	1	1	1	2	2
25	MN	4	2	0	1	1	1	0	1
26	MN	6	6	5	5	5	5	3	2
27	MN	4	3	3	3	3	3	3	3
28	MN	3	2	0	2	2	2	2	2
29	MN	1	1	1	1	1	1	1	1
30	MN	3	1	1	1	1	0	0	0
31	N	3	4	5	4	4	3	3	2
32	N	7	9	6	6	5	4	4	2
33	N	5	3	3	1	1	1	1	1
34	N	6	6	6	6	6	2	1	1
35	N	4	4	2	5	3	5	3	3
36	N	4	1	3	1	1	1	2	2
37	N	4	2	2	0	0	2	1	0
38	N	4	4	4	4	5	6	4	4
39	N	6	6	6	7	7	3	3	3
40	N	4	7	5	2	2	2	7	3

Tabela 39. Variação dos valores individuais da Resposta à Manipulação (RM).

Animais	grupo	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
1	C	0	0	0	2	2	2	2	2
2	C	0	2	2	2	2	3	2	2
3	C	0	2	2	2	2	2	2	1
4	C	1	2	3	3	2	2	2	2
5	C	2	3	3	3	2	3	3	3
6	C	3	3	3	0	1	2	2	1
7	C	1	1	1	1	3	3	3	1
8	C	1	3	3	1	2	0	1	1
9	C	2	2	0	2	2	3	3	3
10	C	0	2	1	1	1	1	1	0
11	M	0	0	0	0	0	2	0	0
12	M	0	0	0	0	1	0	0	0
13	M	2	2	2	2	2	2	2	1
14	M	2	2	2	2	3	3	3	1
15	M	1	1	1	2	3	2	2	1
16	M	1	0	1	1	1	1	1	1
17	M	0	0	0	0	0	0	0	0
18	M	0	0	0	1	2	3	0	0
19	M	1	1	1	1	1	1	1	1
20	M	0	0	0	0	0	0	0	0
21	MN	0	2	2	2	1	2	2	1
22	MN	2	1	2	1	3	2	1	1
23	MN	0	0	0	0	1	1	1	1
24	MN	2	1	1	1	1	1	2	2
25	MN	1	0	0	1	1	1	0	1
26	MN	2	3	2	2	3	3	3	2
27	MN	3	3	3	3	3	3	3	3
28	MN	0	0	0	2	2	2	2	2
29	MN	1	1	1	1	1	1	1	1
30	MN	0	0	0	0	0	0	0	0
31	N	2	2	2	2	2	2	2	2
32	N	3	3	1	1	1	1	1	1
33	N	1	1	1	1	1	1	1	1
34	N	1	2	2	2	2	2	1	1
35	N	0	0	0	3	1	1	1	1
36	N	0	0	2	1	1	1	2	2
37	N	0	0	0	0	0	2	1	0
38	N	0	0	1	1	1	2	2	2
39	N	1	2	2	3	3	3	3	3
40	N	1	3	2	2	2	2	3	3

Tabela 40. Variação dos valores individuais da temperatura ambiente (°C), tamanho da incisão (centímetros) e duração da cirurgia (minutos)

Animais	grupo	Temperatura Ambiente	Tamanho da Incisão	Duração da Cirurgia
1	C	20	3	15
2	C	22	3	15
3	C	24	3	13
4	C	22	3	12
5	C	23,5	3	13
6	C	22	3,2	15
7	C	18	2,5	15
8	C	18	5	20
9	C	20	3	15
10	C	21	3	15
11	M	20	3	19
12	M	20	3	10
13	M	22	3	15
14	M	24,5	3	18
15	M	21	3	10
16	M	22	3	13
17	M	18	3,5	13
18	M	21	3	12
19	M	23	2,5	10
20	M	21,3	2,75	25
21	MN	21	3	15
22	MN	21	3	15
23	MN	24,5	3	13
24	MN	20	3	16
25	MN	21	3	17
26	MN	22	3	13
27	MN	22,5	3	14
28	MN	16	2,5	24
29	MN	21	3	15
30	MN	21,3	4	12
31	N	20	3	17
32	N	20	3	15
33	N	24	3	10
34	N	21	3	11
35	N	22	2,5	15
36	N	20	3,5	18
37	N	18	3	10
38	N	18	3	20
39	N	18	3	10
40	N	21	9	25

Tabela 41. Variação dos valores individuais do momento da extubação, do movimento de cabeça, posicionamento quadrupedal e a qualidade da recuperação (0-4).

Animais	grupo	Extubação (min)	Movimento de cabeça (min)	Posição quadrupedal (min)	Qualidade da Recuperação
1	C	5	10	45	1
2	C	5	18	28	1
3	C	7	16	23	1
4	C	8	12	73	1
5	C	8	10	28	1
6	C	5	15	25	1
7	C	7	12	15	1
8	C	5	49	139	1
9	C	9	50	52	1
10	C	5	7	25	1
11	M	15	22	70	0
12	M	15	30	180	1
13	M	5	35	35	1
14	M	13	42	52	0
15	M	6	21	26	0
16	M	8	27	67	0
17	M	10	11	20	1
18	M	6	13	23	1
19	M	15	16	35	0
20	M	7	18	20	1
21	MN	10	30	180	0
22	MN	15	25	80	1
23	MN	13	27	67	0
24	MN	7	14	134	1
25	MN	12	45	135	1
26	MN	7	10	55	0
27	MN	5	8	13	0
28	MN	4	5	65	1
29	MN	9	20	84	0
30	MN	12	15	30	1
31	N	11	20	25	0
32	N	10	12	180	1
33	N	9	16	165	0
34	N	11	13	33	0
35	N	9	15	28	0
36	N	2	3	8	1
37	N	7	33	53	0
38	N	6	9	11	1
39	N	11	12	30	1
40	N	5	7	60	1

Tabela 42. Valores individuais do Hemograma (número de hemácias/ μ l, hemoglobina g/dl, hematócrito %, proteína total (plasma) g/dl, plaquetas/ μ l e leucócitos/ μ l).

Animais	grupo	hemácias	hemoglobina	hematócrito	PT	Plaquetas	leucócitos
1	C	5650000	13,9	42	6	180000	4620
2	C	6286000	15,9	44	6,2	210000	17115
3	C	5175750	10,4	31	4,2	160000	8872
4	C	3350000	11,5	33	4,4	150000	10972
5	C	4820000	10,8	33	5	195000	6900
6	C	5145000	10,3	33	5	150000	6150
7	C	4200900	10,1	30	6	153525	7350
8	C	4780000	11,2	32	5,8	405000	6200
9	C	5000000	12	35	6,6	225000	11130
10	C	5286000	13,5	37	6	330000	15500
11	M	4220000	10	30	7,2	240000	8032
12	M	8000000	18,7	56	6,4	225000	19215
13	M	4690000	9,3	29	4,6	330000	4500
14	M	4653000	10,6	30	4,4	195000	5300
15	M	4602900	12,2	34	4	225000	3360
16	M	4857000	12	35	6	270000	9200
17	M	2482350	6	28	6	250000	8900
18	M	5990000	*	42	5,2	240000	9817
19	M	5285000	12	37	5,6	210000	10445
20	M	5120000	10,5	31	5,4	225000	7600
21	MN	5857000	13,8	41	8,6	270000	10447
22	MN	5857000	15	41	5,4	131300	5407
23	MN	7330000	16,6	53	7,8	237350	3900
24	MN	5290000	12,1	37	4,6	150000	8975
25	MN	7720000	20,3	55	7	240000	16537
26	MN	4874250	11,7	35	5,4	285000	11970
27	MN	5145600	12	34	6	126250	6930
28	MN	5650000	13,9	42	6	180000	4620
29	MN	6286000	15,9	44	6,2	210000	17115
30	MN	5175750	10,4	31	4,2	160000	8872
31	N	3350000	11,5	33	4,4	150000	10972
32	N	4820000	10,8	33	5	195000	6900
33	N	5145000	10,3	33	5	150000	6150
34	N	4200900	10,1	30	6	153525	7350
35	N	4780000	11,2	32	5,8	405000	6200
36	N	5000000	12	35	6,6	225000	11130
37	N	5286000	13,5	37	6	330000	15500
38	N	4220000	10	30	7,2	240000	8032
39	N	8000000	18,7	56	6,4	225000	19215
40	N	4690000	9,3	29	4,6	330000	4500

Tabela 43. Valores individuais do bioquímico (uréia mg/dl, creatinina mg/dl, ALT UI/L, Fosfatase alcalina UI/L, proteína total (soro) g/dl e albumina g/dl).

Animais	grupo	uréia	creatinina	ALT	Fosfatase alcalina	PT (soro)	albumina
1	C	56,4	0,9	46	262,1	7,1	4,8
2	C	104	2,1	15,7	24,6	7,7	1,7
3	C	28,3	1,2	62,3	127,8	7,2	3,9
4	C	48,9	1	50,8	126,1	6,5	3,3
5	C	31,2	1,1	39,8	50,2	5,3	2,1
6	C	45	1,5	59,2	95	7,7	3,2
7	C	58,3	0,8	36,7	77	5,1	2,5
8	C	43,6	1,4	78,6	167,1	5,9	2,2
9	C	27,7	0,8	27,8	262,1	6,37	1,4
10	C	32,4	0,7	34,6	108,1	4,8	2,2
11	M	20,11	0,6	42	95	6,4	3
12	M	52	1,3	51,3	62,2	6,2	4,7
13	M	58,7	1,4	50,3	126,1	5,7	2,8
14	M	48,9	0,3	37,7	86,8	6,6	3,7
15	M	59,6	0,8	38,8	22,9	6,4	4
16	M	24,6	0,5	35,6	289,2	3,8	2,6
17	M	47	1	24,6	170,4	9,3	3,7
18	M	48,5	0,6	43	80,3	5	1,46
19	M	24,9	0,9	24,6	97,2	5,9	2
20	M	33	0,8	37,7	104,8	7,5	3,2
21	MN	39,5	1,1	21,6	237,5	6,8	3,5
22	MN	34	1,6	60,2	54,1	10,6	3
23	MN	32,4	1	36,7	103,2	6,9	4,3
24	MN	42,7	0,7	32	73,7	7,2	1,2
25	MN	49,4	0,8	391,3	112,3	6,2	3,6
26	MN	46,8	1,4	35,6	111,4	4,7	3,1
27	MN	37,4	1,1	53,4	85,9	6,4	3
28	MN	38,1	0,9	45,6	149,1	4,6	2,8
29	MN	40	1	80	115	7	3
30	MN	39	0,6	27,8	104,8	8	2,2
31	N	29,23	0,49	75,4	131	6,8	3,8
32	N	33,5	0,6	50	386,4	5,5	3,1
33	N	42,8	1,1	30,9	273,5	5,8	4,1
34	N	29,1	1,1	63,4	196,6	8	3,3
35	N	39,5	1,3	172,9	72,9	6,5	2,9
36	N	31,9	1,5	45	93,4	6,6	3,4
37	N	15,9	1,1	40,9	134,3	5,3	2,2
38	N	38	1,3	67,6	132,7	8,1	3,8
39	N	26	0,9	32,5	147,4	5,7	1,2
40	N	42	1,1	44	85,2	5,7	2,6