



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA COM UTILIZAÇÃO DE
MORFINA ATRAVÉS DE CATETER EPIDURAL EM
CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA**

ANA BÁRBARA ROCHA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL

BRASÍLIA/DF

JANEIRO/2011

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA COM UTILIZAÇÃO DE
MORFINA ATRAVÉS DE CATETER EPIDURAL EM
CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA**

ANA BÁRBARA ROCHA SILVA

ORIENTADORA: PROF^a.DR^a.PAULA DINIZ GALERA

CO-ORIENTADOR:PROF.DR. RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA

Publicação 027/2011

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL
BRASÍLIA/DF**

JANEIRO/2011

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA COM UTILIZAÇÃO DE MORFINA ATRAVÉS DE
CATETER EPIDURAL EM CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA**

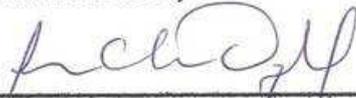
ANA BÁRBARA ROCHA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
ANIMAL, COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM SAÚDE ANIMAL.

APROVADA POR:



PAULA DINIZ GALERA, PROFESSORA DOUTORA (UNB)
(ORIENTADORA)



JUAN CARLOS DUQUE MORENO, PROFESSOR DOUTOR, (UFG)
(EXAMINADOR EXTERNO)



STELIO PACCA LOUREIRO LUNA, PROFESSOR DOUTOR, (UNESP/BOTUCATU)
(EXAMINADOR EXTERNO)

BRASÍLIA, 07 DE JANEIRO DE 2011

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

SILVA, A.B.R., Analgesia pós-operatória com utilização de morfina através de cateter epidural em cadelas submetidas à mastectomia. Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2011,76p. Dissertação de Mestrado.

Documento formal, autorizando reprodução desta dissertação de mestrado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais, de publicação. Nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Ana Bárbara Rocha

Analgesia pós-operatória com utilização de morfina através de cateter epidural em cadelas submetidas à mastectomia / Ana Bárbara Rocha Silva. Orientação de Paula Diniz Galera – Brasília, 2011. 76p.: II

Dissertação de Mestrado (M) – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2011

**1. Analgesia epidural em cães. 2. Morfina.
3.Avaliação de dor. I. Leite, C.R. II. Título**

**CDD ou CDU
Agris/FAO**

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Francisca Maria Rocha Silva, pelo amor incondicional, pelo apoio a minha profissão e por ser sempre um grande exemplo de determinação, coragem, garra e superação. À minha irmã Ana Caroline Soares, por dividir comigo o amor pelos animais.

Ao meu pai, Humanus Moreira da Silva, por ter me ensinado a amar os animais e por ter me mostrado que temos que aceitar a vida como ela é: muito breve. Saudades pai!

Ao meu tio e segundo pai, João Pereira Lopo, pelos seus conselhos, sua ajuda e confiança no meu crescimento como ser humano.

Aos meus grandes amigos de hoje e sempre, Mário, Luiza, Marthinha, Richard, Samara e Christine por terem me ensinado tudo que sei e serem exemplos de profissionais. Por me fazerem sentir tanto orgulho de ser veterinária e por terem me ajudado a achar o meu caminho na Anestesiologia e ter aprendido a amar essa área.

A grande família conquistada no Hospital Veterinário de pequenos animais durante esses cinco anos: pelo apoio e confiança no meu trabalho, por todo ensinamento que me foi passado e que fez me tornar o que sou hoje.

À minha orientadora Paula Diniz Galera, pela orientação e amizade, por ter confiado em mim e no meu trabalho, não só nesta etapa, mas durante todo o tempo em que trabalhamos juntas.

Às minhas pupilas, Fernanda Natividade e Hetiella Hashimoto e ao amigo Hatus Nicolau dos Santos por toda a colaboração neste trabalho e pela amizade dentro e fora do hospital. Pelo apoio e por tornar o trabalho diário tão prazeroso.

Ao professor Ricardo Miyasaka, pela grande colaboração neste trabalho e por ter me feito amar ainda mais a arte da Anestesiologia.

À equipe Diagnopet, principalmente ao amigo João Nardotto, pela força nesta reta final.

Às amigas, Gabriela, Renatinha, Roberta, Nayara e Kelly por terem ficado ao meu lado e me dado força em todas as horas. Amo vocês meninas!

À minha avó Maria do Socorro.

Aos amores da minha vida, Doth, Joe e Marvin, pela alegria, por serem a minha inspiração e pelo amor incondicional.

Aos professores doutores Juan Carlos Duque Moreno e Stelio Pacca Loureiro Luna por comporem a minha banca de dissertação de Mestrado.

“O dia não é hora por hora, é dor por dor.”
Pablo Neruda

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
CAPÍTULO I	1
Introdução	1
Referencial teórico	3
Referências	10
CAPÍTULO II	14
Resumo	14
Abstract	15
Introdução	16
Material e Métodos	18
1. Animais	18
2. Delineamento experimental	19
3. Análise estatística	23
Resultados	24
Discussão	32
Conclusão	35
Referências	36
CAPÍTULO III	40
Resumo	40
Abstract	41
Introdução	42
Material e Métodos	45
1. Animais	45
2. Delineamento experimental	46
3. Análise estatística	49
Resultados	50
Discussão	55
Conclusão	58
Referências	59
Anexos	xvi

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** valores médios e desvios-padrão da massa corpórea e tempos de cirurgia e extubação observados em cadelas submetidas à mastectomia. Página 24
- Tabela 2:** Valores das médias e desvios-padrão da frequência cardíaca (bat/min) observada em cadelas após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C). Página 26
- Tabela 3:** Valores das médias e desvios-padrão da pressão arterial média (mmHg) observada em cadelas após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C). Página 27
- Tabela 4:** Valores das médias e desvios-padrão da frequência respiratória (mov/min) observada em cadelas após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C). Página 28
- Tabela 5:** Valores das médias e desvios-padrão da temperatura corpórea (°C) observada em cadelas após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C). Página 29

Tabela 6: Valores das médias e desvios-padrão da concentração expirada final de dióxido de carbono (mmHg) observada em cadelas após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Página 30

Tabela 7: Valores das médias e desvios-padrão da saturação da oxihemoglobina (%) observada em cadelas após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Página 31

Tabela 8: Valores das médias e desvios-padrão dos escores obtidos por meio do emprego da escala de Melbourne em cadelas após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Página 52

Tabela 9: Valores das médias e desvios-padrão dos escores obtidos por meio do emprego da escala analógica visual em cadelas após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Página 53

Tabela 10: Valores das médias e desvios-padrão da força, em gramas, exercida pelos filamentos de Von Frey em cadelas após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Página 54

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 01. Imagem radiográfica do espaço lombossacro de cadela, evidenciando a presença do cateter epidural no interior do canal epidural (seta). Página 20
- Figura 02- Imagem fotográfica de cadela da raça Cocker, no pós-operatório imediato de mastectomia radical unilateral, e submetida à aplicação de cateter epidural, após a retirada de bandagem de proteção. Página 21
- Figura 3- Representação esquemática do delineamento experimental Página 23
- Figura 4- Representação gráfica das variações das médias da frequência cardíaca durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$). Página 26
- Figura 5- Representação gráfica das variações das médias da pressão arterial média durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$). Página 27
- Figura 6- Representação gráfica das variações das médias da frequência respiratória durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$). Página 28

- Figura 7- Representação gráfica das variações das médias da temperatura corpórea durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$). Página 29
- Figura 8- Representação gráfica das variações das médias da concentração expirada final de dióxido de carbono durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$). Página 30
- Figura 9- Representação gráfica das variações das médias da saturação da oxihemoglobina durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$). Página 31
- Figura 10- Representação gráfica das variações das médias da força exercida pelos filamentos de Von Frey durante o período de pós-operatório nos grupos M e C. Página 49
- Figura 11- Representação gráfica das variações das médias dos escores obtidos por meio da escala de Melbourne durante o período de pós-operatório nos grupos M e C. Página 52
- Figura 12- Representação gráfica das variações das médias dos escores obtidos por meio da escala analógica visual durante o período de pós-operatório nos grupos M e Página 53

C.

Figura 13. Representação gráfica das variações das médias da força exercida pelos filamentos de Von Frey durante o período de pós-operatório nos grupos M e C.

Página 54

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia analgésica, efeitos sistêmicos associados com a anestesia inalatória e efeitos adversos da morfina, quando administrada por via epidural em cadelas submetidas à mastectomia. Para tanto, foram utilizadas 30 cadelas, distribuídas, aleatoriamente, em 2 grupos de 15 animais cada. O grupo M recebeu 0,1mg/kg de morfina por via epidural e o grupo C recebeu 0,3 mL/kg de solução salina pela mesma via. O fármaco foi administrado 20 minutos antes do início do procedimento cirúrgico, sendo o estudo caracterizado como prospectivo, clínico, tipo cego. Os animais foram pré-medicados com acepromazina e cetoprofeno, a indução anestésica realizada com propofol e o isoflurano foi empregado para manutenção anestésica. As variáveis mensuradas foram: grau de analgesia, frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, temperatura corpórea, saturação da oxihemoglobina e concentração expirada final de gás carbônico. Os animais foram avaliados por um período de 48 horas após a administração do fármaco analgésico. Os resultados foram submetidos à análise de variância, onde os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Houve diferença estatística entre todos os parâmetros cardiovasculares e na temperatura corpórea, com exceção da pressão arterial média quando comparados aos valores basais, mas não houve diferença entre os grupos. Após a extubação, a avaliação algica foi conduzida durante 48 horas, nos momentos: T2, T4, T6, T8, T12, T18, T24 e T48 com o auxílio da escala de dor da Universidade de Melbourne (UMPS), escala analógica visual (VAS) e teste de filamentos de Von Frey. Houve diferença estatística entre os grupos no momento T8 através da UMPS. Decorridas oito horas de pós-operatório (T8), o grupo controle (C) apresentou significância estatística quando comparado a todos os tempos do grupo tratado (M), apresentando maior escore de dor. Não houve diferença estatística em relação ao teste de filamentos de Von Frey. A morfina na dose de 0,1 mg/kg por via epidural não promoveu efeitos adversos importantes em cadelas submetidas à mastectomia e promoveu analgesia significativa, sendo indicada como opção para o tratamento da dor neste tipo de procedimento cirúrgico.

Palavras-chave: cadelas, epidural, morfina, analgesia, mastectomia.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the analgesic efficiency, systemic effects associated with inhalational anesthesia and adverse effects of epidural morphine, in bitches submitted to mastectomy. Thirty bitches were randomly distributed in two groups of fifteen animals each. The M group received 0.1 mg/kg of morphine by epidural route and the C group received 0.3 mL/kg of saline solution. The medication was administered 20 minutes before the surgical procedure. The study was conducted as a clinical blind study. The animals were premedicated with acepromazine and ketoprofen, the anesthetic induction was carried out with propofol and the anesthetic maintenance, with isoflurane. The variables measured were: degree of analgesia, heart and respiratory rates, arterial blood pressure, body temperature, saturation of oxyhemoglobine and end-tidal carbon dioxide. The animals were evaluated during a 48-hour period after drug administration. The results were submitted to rmANOVA, and $P \leq 0,05$ values were considered significant. There were differences in all cardiovascular parameters and body temperature, except in arterial blood pressure when compared to basal values; however, there was no difference between the two groups. There was no difference between the groups in oxygenation and ventilation parameters. After extubation, evaluation of analgesia was conducted for 48 hours, at moments: T2, T4, T6, T8, T12, T18, T24 and T48, using the University of Melbourne pain scale (UMPS), visual analog scale (VAS) and Von Frey filaments test. There were significant differences between groups in moment T8 using the UMPS. Eight hours after the surgical procedure, the C group showed greater scores when compared to all moments of the M group, with higher pain scores. There was no statistic difference at Von Frey filaments test. Epidural morphine (0.1 mg/kg) did not lead to any important adverse effects in bitches submitted to mastectomy and promoted significant analgesia, being indicated as an option to pain treatment in this surgical procedure.

Key-words: bitches, epidural, morphine, analgesia, mastectomia

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Tumores mamários são considerados as neoplasias de maior ocorrência em cadelas e a exérese cirúrgica das cadeias mamárias e dos linfonodos acometidos resulta em um período pós-operatório acentuadamente doloroso (OGILVIE; MOORE, 2002).

A dor tem efeitos mórbidos na espécie humana e nos animais, comprometendo a recuperação do paciente, já que aumenta significativamente a incidência de complicações pós-operatórias. Associada a elas, a dor, não raro, resulta em hiporexia, seguindo-se catabolismo proteico exacerbado, hipersensibilidade central a estímulos dolorosos e dor crônica (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). Atualmente, a dor pós-operatória ou pós-traumática tem merecido a atenção dos clínicos veterinários. Mediante a dor aguda intensa, a injeção parenteral de opioides mostra-se eficaz, apesar dessas substâncias terem meia vida relativamente curta e, geralmente, serem necessárias doses repetidas para a manutenção da analgesia, o que pode aumentar a incidência de efeitos colaterais indesejáveis (VALADÃO et al., 2002).

A morfina é um agonista μ puro que, apesar de possuir período de latência prolongado, por via epidural, apresenta efeito analgésico de maior duração do que por outras vias de administração. Sua hidrossolubilidade permite que a concentração do fármaco se mantenha elevada no líquido cefalorraquidiano, cujo efeito analgésico pode perdurar por até 24 horas (JONES, 2001).

A via epidural tem sido largamente empregada para anestesia regional em pequenos animais. Avanços no estudo dos mecanismos de fisiopatologia da dor e nocicepção têm sido utilizados para o maior uso clínico da técnica epidural, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade do paciente durante o período pós-operatório (SOARES, 2007).

O efeito analgésico da morfina epidural tem longa duração, preserva as funções motoras e sensoriais e apresenta poucos efeitos colaterais indesejáveis,

consequentemente, essa técnica tem sido utilizada para alívio da dor em seres humanos e em várias espécies de animais domésticos (HENDRIX et al.,1996).

Objetivou-se com este estudo, a avaliação dos efeitos sistêmicos e analgésicos da morfina administrada por via epidural em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral.

REFERENCIAL TEÓRICO

A dor foi conceituada pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais. Fisiologicamente, a dor funciona como um sinal de alerta que desencadeia reações de defesa e preservação (KLAUMANN et al., 2008).

As diferenças entre os diversos tipos de dor também foram estabelecidas com a intenção de facilitar a abordagem terapêutica, classificando-a de forma anatômica (somática ou visceral) e temporal (aguda ou crônica) (HARDIE, 2002). A dor aguda é um desagradável e complexo conjunto de experiências sensoriais, perceptivas e emocionais, relacionadas com respostas autonômicas resultantes de danos a estruturas somáticas ou viscerais. A dor crônica, no entanto, é aquela que persiste ao curso natural de um dano agudo concomitante com processos patológicos duradouros, intermitentes ou repetitivos no prazo de semanas, meses ou anos (OTERO, 2005).

O componente fisiológico da dor é chamado nocicepção, que é determinado pela ativação de vias neurais aferentes induzidas por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos. O termo nocicepção está relacionado com o reconhecimento de sinais dolorosos pelo sistema nervoso, que formula informações relacionadas à lesão (MUIR III, 2009). O processo da nocicepção inicia-se com a decodificação de sensações mecânicas, térmicas ou químicas em impulsos elétricos através de terminais nervosos especializados denominados nociceptores. Estes são terminações nervosas livres de neurônios de primeira ordem, cuja função é preservar a homeostasia tecidual, assinalando injúrias potenciais ou reais (KLAUMANN et al., 2008).

Fisiologicamente, a dor é deflagrada por estímulos intensos e potencialmente lesivos que ativam os nociceptores e, caso a injúria seja real, são desencadeadas reações inflamatórias humorais e celulares com liberação de mediadores químicos, como a bradicinina, prostaglandinas, interleucina-1, óxido nítrico, histamina, serotonina, acetilcolina e substância P. Estes mediadores, também chamados de substâncias algogênicas, são capazes de estimular os nociceptores polimodais,

quando em concentração suficiente, ou de sensibilizá-los, quando estão presentes em baixa concentração, mesmo mediante estímulos inócuos, a exemplo do tato (OTERO, 2005; KLAUMANN et al., 2008).

Os neurônios de primeira ordem são classificados em três grandes grupos (A,B e C), segundo seu diâmetro, grau de mielinização e velocidade de condução. O sinal gerado no nociceptor é conduzido pelas fibras nociceptivas finas, as quais podem ser classificadas como C-amielínicas e A-delta mielinizadas (OTERO, 2005). As fibras A-delta mielinizadas são responsáveis pela primeira fase da dor, de caráter rápido e forte, do tipo picada ou ferroadada, e são sensíveis a estímulos mecânicos ou térmicos (mecanotérmicas de alto limiar). As fibras C produzem a segunda fase da dor, de característica mais difusa e persistente e formam, na periferia, receptores de alto limiar para estímulos térmicos, mecânicos ou químicos (DRIESSEN, 2007). As fibras A-delta e C são encontradas em toda a pele, peritônio, pleura, periósteo, tecido ósseo subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendões, fâscias e vísceras (TRANQUILLI et al., 2005).

As fibras aferentes nociceptivas terminam no corno dorsal da medula espinhal, especialmente nas lâminas mais superficiais, onde estão localizados os neurônios nociceptivos do corno dorsal: lâmina I (camada marginal), lâmina II (substância gelatinosa) e lâmina V (LEMKE, 2004). As fibras aferentes primárias formam conexões diretas ou indiretas com populações de neurônios localizados no corno dorsal da medula espinhal, os interneurônios, que podem ser excitatórios ou inibitórios; os neurônios proprioespinhais, comprometidos com a atividade reflexa segmentar; e os neurônios de projeção, que se estendem até os centros supraespinhais, como o mesencéfalo e o córtex. Os neurônios de projeção são divididos em vários tratos ascendentes, incluindo os tratos espinotalâmico, espinomesencefálico e espinocervical e formam sinapses com neurônios de terceira ordem situados na medula, ponte, mesencéfalo, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral, onde a dor é finalmente percebida (TRANQUILLI et al., 2005).

O corno dorsal da medula espinhal recebe e processa as informações sensoriais e as retransmite ao cérebro. A informação nociceptiva entre neurônios ocorre por mediadores químicos (neurotransmissores), incluindo peptídeos, aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato) e inibitórios (ácido gama-aminobutírico, glicina), óxido nítrico, prostaglandinas, ATP, opioides endógenos e

monoaminas (serotonina, norepinefrina) que são produzidos, armazenados e liberados pelas terminações dos nervos aferentes e pelos neurônios do corno dorsal (LEMKE, 2004; TRANQUILLI et al., 2005).

A sensibilização periférica é produzida por alterações neuroquímicas causadas por lesões teciduais e inflamação, resultando em hiperalgesia no local da injúria (hiperalgesia primária). A liberação ativa de mediadores inflamatórios, os terminais nervosos simpáticos pós-ganglionares eferentes e a fibra nervosa primária por si própria excitam e aumentam a sensibilidade dos nociceptores periféricos. As fibras nervosas sensoriais aferentes primárias liberam neuropeptídeos que causam degranulação de mastócitos, vasodilatação local e extravasamento de plasma, resultando na amplificação adicional da resposta inflamatória e na expansão da hipersensibilidade dos tecidos circunjacentes (hiperalgesia secundária). Juntas, essas substâncias produzem mediadores que transformam nociceptores de alto limiar em nociceptores de baixo limiar, além de ativar os nociceptores latentes encontrados em articulações e tecidos viscerais e cutâneos, amplificando a resposta à dor (MUIR III, 2009).

A sensibilização central é responsável pela hipersensibilidade à dor ao redor da área de hiperalgesia primária e ocorre como consequência indireta do trauma e da inflamação tecidual, sendo dependente da sensibilização periférica (LEMKE, 2004). Dessa forma, o estímulo repetitivo dos nociceptores periféricos leva à liberação de glutamato e neuropeptídeos provenientes das fibras nervosas aferentes. Estes resultam na ativação de receptores AMPA e de neurocinina que geram a despolarização celular progressiva e a ativação de outros tipos de receptores de glutamato (NMDA), os quais são responsáveis por aumentar a permeabilidade celular de cálcio e íons sódio e fosfato. Estas alterações aumentam a excitabilidade dos neurônios nociceptivos da medula, o que inclui a ativação de receptores NMDA e o aumento da excitabilidade dos neurônios de projeção, processo responsável pelo aparecimento da sensibilização central (LEMKE, 2004).

Associada à hiperalgesia primária e secundária observa-se também a alodinia (dor desencadeada por estímulos inócuos), que é resultado de alterações dinâmicas na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal (sensibilização central), os quais modificam suas propriedades nos campos receptivos (LEMKE, 2004; KLAUMANN et al., 2008).

Dessa forma, as fibras A-beta, que antes respondiam apenas a sensações inócuas, geram dor como resultado do processamento central alterado no corno dorsal da medula espinhal (OTERO, 2005).

A compreensão da fisiopatologia da dor é fundamental para seu o tratamento adequado, bem como a capacidade de identificá-la nas diferentes espécies. O exame clínico inicial do animal servirá para determinar a extensão, a duração do trauma tecidual e da inflamação, para estimar o grau de sensibilização periférica e central, e planejamento de manejo eficaz da dor, que começa com a analgesia preemptiva e perdura no trans e pós-operatório (LEMKE, 2004; DRIESSEN, 2007). A analgesia preemptiva, que limita ou impede o desenvolvimento das sensibilizações periférica e central, pressupõe que o tratamento analgésico iniciado antes da cirurgia é mais eficaz do que se iniciado no período pós-cirúrgico. Em outras palavras, a dor pós-operatória é mais fácil de ser tratada se a sensibilização periférica ou central puder ser limitada ou evitada por meio da administração pré-operatória de fármacos analgésicos (DRIESSEN, 2007).

Estudos atuais sobre a fisiologia da dor têm fomentado o uso de agentes analgésicos opioides como alternativa no controle da nocicepção em animais e, especialmente por via epidural, para o controle segmentar da dor pós-operatória. Assim, o cateter epidural é uma ferramenta prática e eficaz quando se objetiva a administração de analgésicos por essa via durante um período prolongado (VALADÃO et al., 2002). A analgesia epidural foi administrada experimentalmente em cães em 1885, e alguns anos mais tarde, Bier descreveu o uso desta técnica em si mesmo e no cão. No entanto, somente no ano de 1935, Brook investigou a técnica em animais domésticos. Nas últimas décadas, tem havido um renovado interesse na analgesia epidural, com especial referência para o emprego de novas soluções de anestésicos locais e opioides (JONES, 2001).

Em 1979, foi relatado pela primeira vez o uso de opioides por via espinhal em humanos. Ainda, a administração subaracnoidea no tratamento da dor pós-operatória, oncológica e crônica foi relatada com diferentes graus de sucesso (TORSKE; DYSON, 2000). Apesar de o espaço epidural ser utilizado há anos na prevenção e no tratamento da dor, só em 1949, Curbello, com a introdução da agulha de Tuohy e do cateter epidural de longa duração, refinou a técnica, tornando-

se possível a manutenção da analgesia de forma contínua ou intermitente por dias ou semanas, conforme a necessidade (IKSILARA et al., 2005).

A injeção de fármacos por via epidural é um método que proporciona a administração de substâncias em estreita proximidade ao seu local de ação, seja nos receptores da medula espinhal ou em nervos que dela se originam. A ligação aos receptores específicos é maximizada, promovendo um efeito analgésico mais profundo e permitindo o emprego de menores doses do fármaco em comparação com a administração sistêmica, o que diminui ou até mesmo elimina os efeitos adversos ou a toxicidade. A duração da analgesia também pode ser mais prolongada, porque o fármaco depende do fluxo sanguíneo local para a remoção de seu sítio de ligação e a chegada na circulação sistêmica, onde estará disponível para o metabolismo e excreção (WETMORE; GLOWASKI; JONES, 2001). A fim de produzir efeito analgésico, os opioides difundem através da dura-máter e alcançam o corno dorsal da medula espinhal, para que promovam ação nos sítios pré-sinápticos impedindo a liberação da substância P, e nos pós-sinápticos hiperpolarizando as células (JONES, 2001).

O perfil de um analgésico opioide está intimamente ligado à estrutura química da molécula e às suas propriedades físico-químicas, as quais não afetam somente a interação do opioide com o receptor, mas também interferem na farmacocinética da substância e, conseqüentemente, na latência e na duração dos efeitos. As propriedades físico-químicas mais importantes incluem: a constante de ionização em um dado pH (pK), a lipossolubilidade e a capacidade de ligação a proteínas (VALADÃO et al. 2002). Por conseguinte, os opioides altamente lipofílicos e pouco ionizados, como a meperidina, a fentanila, a metadona, a sufentanila e a oximorfona, possuem curtos períodos de latência e duração de ação se comparados à morfina, por via intravenosa. Adicionalmente, os opioides lipofílicos possuem menor biodisponibilidade, difundindo-se rapidamente pelas membranas durais e produzindo menores efeitos colaterais como vômito e constipação do que a morfina, que é hidrofílica (WETMORE; GLOWASKI, 2000; JONES, 2001).

A avaliação da dor em animais é uma tarefa árdua, uma vez que as observações são subjetivas, pois não há comunicação verbal. Desse modo, o reconhecimento dos sinais de desconforto apresentados pelos pacientes é o passo que precede o emprego de métodos efetivos para o tratamento da dor (HOLTON et al., 2001). As

diferentes respostas à dor nos animais são influenciadas pela idade, saúde e gênero do paciente. O avaliador também deve diferenciar os efeitos da recuperação anestésica, ansiedade e medo. Além disso, o grau de socialização e domesticação dos animais possui grande influência sobre o comportamento dos mesmos (LIVINGSTON, 1994; CONZEMIUS et al., 1997; FIRTH; HALDANE, 1999).

Os sinais mais comuns de dor incluem perda do apetite, alterações das funções fisiológicas, resposta aversiva à manipulação da ferida, alterações da postura e da expressão facial e mudanças nas variáveis fisiológicas (McKELVEY; HOLLINGSHEAD, 1998). Os animais não podem relatar a intensidade da dor, mas a manifestam por sinais fisiológicos e comportamentais. Devido às estruturas anatômicas e mecanismos neurofisiológicos envolvidos na percepção da dor, marcadamente semelhantes nos homens e animais, é possível assumir que se um estímulo é doloroso para uma pessoa, também o será para um animal. Variações comportamentais como alterações posturais, ansiedade, vocalização e reflexo de proteção do local afetado são frequentemente observados nos animais com dor (WEARY et al., 1998).

Em virtude da subjetividade ao se avaliar as alterações comportamentais nos animais com dor, foram criadas escalas que quantificam escores de dor, baseadas naquelas desenvolvidas na Medicina Humana, especialmente em pediatria (HANSEN, 1997). Assim, há diversos métodos para avaliação da dor, como as escalas descritivas simples, analógicas visuais, numéricas e de contagem variável (CARPENTER et al., 2004). Dentre estas, as mais comumente empregadas são a escala analógica visual (VAS) e a escala de contagem variável, uma vez que possuem grande especificidade e sensibilidade, além de serem reprodutíveis em vários estudos sobre analgesia (JENSEN et al., 1986; MATHEWS, 2000). A VAS baseia-se em uma linha reta de 100mm de comprimento e que contém, em suas extremidades, os números 0 e 100. O zero significa “nenhuma dor” e o número 100, “a pior dor possível”. Esta escala já foi utilizada para comparar fármacos analgésicos e, neste caso, o observador assinala, de acordo com sua avaliação, um ponto nesta reta (ALMEIDA, 2003; MASTRONCIQUE; FANTONI, 2003). Na escala variável, alguns parâmetros comportamentais (resposta à palpação, grau de atividade, estado mental, postura e vocalização) podem estar associados a variáveis fisiológicas como frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, pressão arterial e dilatação

pupilar. Por meio destes, o observador atribui valores numéricos aos comportamentos alterados que serão somados para obtenção de um escore e, assim, a observação do comportamento e das variáveis fisiológicas, previamente aos procedimentos anestésicos e cirúrgicos, baliza a avaliação (FIRTH; HALDANE, 1999; HOLTON et al., 2001; HARDIE, 2002).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T.F. **Uso da bupivacaína isolada ou associada ao fentanil e sufentanil em anestesia epidural em cadelas.** São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2003,139p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia).

CARPENTER, R.E.; WILSON, D.V.; EVANS A.T. Evaluation of intraperitoneal and a incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, p. 46-52, 2004.

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

DRIESSEN, B. Pain: From sign to disease. **Clinical Techniques in Equine Practice**.v.2, p.120-125, 2007.

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

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

HARDIE, E.M. Reconhecimento do Comportamento Doloroso em Animais. In: HELLEBREKERS, L.J. **Dor em Animais**, São Paulo: Malone, p. 49-68, 2002.

HENDRIX, P.K.;RAFFE, M.R.; ROBINSON, E.P. LAWRENCE, J.F.; RANDALL, D.A. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for

postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 209, n. 3, p. 598-608, 1996.

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

IKSILARA, M.C.; DICCINI, S.; BARBOSA, D.A. Incidência de infecção em pacientes com cateter epidural tunelizado. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 58, n. 2, 2005.

JENSEN M.P.; KAROLY, P.; BRAVER, S. Measurement of clinical pain intensity. A comparison of six methods. **Pain**, v. 27, n. 1, p. 117-126, 1986.

JONES, R.S. Epidural Analgesia in the Dog and Cat. **Veterinary Journal**, v. 161, n. 2, p. 123-131, 2001.

KLAUMANN, P.R.; WOUK, A.F.P.F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2008.

LEMKE, K.A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. **Canadian Veterinary Journal**, v. 45, p. 405-413, 2004.

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

MATHEWS, K. Pain Assessment and general approach to management. **The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 30, n. 40, p. 729-755, 2000.

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

McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, W.K. **Small Animal Anesthesia and Analgesia**. 2.ed., Estados Unidos- Ohio: Elsevier, p. 252-300, 1998.

MUIR III, W.W. Fisiologia e fisiopatologia da dor. In: GAYNOR, J.S; MUIR III, W.W. **Manual de Controle da dor em medicina veterinária**. 2.ed., São Paulo: Med Vet, cap. 2, p. 13-41, 2009.

OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. Cirurgia dos Sistemas Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM, T.W.; EDLUND, C.H.; HULSE, D.A.; JOHNSON, A.L.; SEIM, H.W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, p. 596-601, 2002.

OTERO, P.E. O manejo da dor e a Medicina Veterinária. In: OTERO, P.E. **Dor: Avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, cap. 1, p. 91-110, 2005.

SOARES, A.V. Uso de clonidina e morfina via epidural para cirurgia ortopédica em cão – relato de caso. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 35, p. 335-336, 2007.

TORSKE, K.E.; DYSON, D.H. Epidural analgesia and anesthesia. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p 859-875, 2000.

TRANQUILLI, W. J. Fisiologia da dor aguda. In: GREENE, S. A. **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. Porto Alegre: Artmed, p. 399-402, 2004.

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

VALADÃO, C.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de Von Frey. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n. 4, 2002.

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

WETMORE, L.A.; GLOWASKI, M.M. Epidural analgesia in veterinary critical care. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 15. n. 3, p. 177-188, 2000.

CAPÍTULO II

EFEITOS SISTÊMICOS DA INJEÇÃO EPIDURAL DE MORFINA DURANTE A ANESTESIA GERAL INALATÓRIA COM ISOFLUORANO

RESUMO

Objetivou-se avaliar e comparar os efeitos sistêmicos da morfina administrada por via epidural, durante a anestesia inalatória com isofluorano, em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral. Foram utilizadas 30 cadelas, distribuídas aleatoriamente em dois grupos de 15 animais cada. O grupo morfina (M) recebeu 0,1 mg/kg de morfina por via epidural, com volume final ajustado para 0,3 ml/kg de solução salina e o grupo (C), determinado como grupo controle, recebeu solução salina em volume igual a 0,3 mL/kg. As injeções epidurais foram administradas 20 minutos antes do início da cirurgia, com os animais já em plano anestésico, sendo o estudo caracterizado como prospectivo tipo cego. Seguida a pré-medicação com acepromazina e cetoprofeno, procedeu-se a indução anestésica com propofol e manutenção com isofluorano. Os efeitos sistêmicos foram mensurados por meio da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial média, temperatura corpórea, concentração expirada de gás carbônico e saturação da oxihemoglobina. Mensurou-se o volume inicial e final de isofluorano presente no vaporizador calibrado. As variáveis foram mensuradas a cada cinco minutos, durante 30 minutos do procedimento cirúrgico. Os resultados foram submetidos à análise de variância, onde valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. Houve diferença estatística entre todos os parâmetros cardiovasculares e na temperatura corpórea, à exceção da pressão arterial média, quando comparados aos valores basais, mas não se verificou diferença estatística entre os grupos. Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que o emprego da morfina epidural em cães, durante a anestesia inalatória, é técnica segura e livre de efeitos adversos no sistema cardiorrespiratório.

Palavras-chave: epidural, cães, morfina, anestesia, efeitos sistêmicos.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate and compare the systemic effects of epidural morphine during inhalational anesthesia with isoflurane in bitches submitted to mastectomy. Thirty bitches were randomly distributed in two groups. The M group received 0.1 mg/kg of morphine by epidural route, with the final volume adjusted to 0.3 ml / kg of saline and the C group, considered the control group, received saline solution at the volume of 0.3 mL/kg. The epidural injections were administered 20 minutes before the surgical procedure. The study was conducted as a blind study. The animals were premedicated with acepromazine and ketoprofen, the anesthetic induction was carried out with propofol and the anesthetic maintenance, with isoflurane. The variables measured were: heart rate, respiratory rate, arterial blood pressure, body temperature, end-tidal carbon dioxide and saturation of oxyhemoglobin. Also, initial and final isoflurane volume inside the calibrated vaporizer was measured. These variables were measured every 5 minutes, during 30 minutes of surgical procedure. The results were submitted to ANOVA where $p \leq 0,05$ values were considered significant. There was significant difference in all cardiovascular parameters and body temperature, except in arterial blood pressure when compared to basal values, however, there were no differences between the two groups. Based on the results, it was concluded that the use of epidural morphine in dogs during inhalational anesthesia is a safe procedure, with no adverse cardiorespiratory effects.

Key-words: Epidural, dogs, morphine, anesthesia, systemic effects

INTRODUÇÃO

A morfina é um agonista μ puro com ação moderada sobre outros receptores opioides e que, apesar do período curto de analgesia em caninos, em média uma a duas horas por via intravenosa, seus efeitos por via epidural e intratecal podem perdurar por até 24 horas em virtude da eliminação lenta deste fármaco a partir do líquido cefalorraquidiano (OTERO, 2005).

O objetivo primário da injeção de opioides no espaço epidural é produzir, com a menor dose efetiva, o maior grau de analgesia segmentária, ocasionada por concentrações ótimas no líquido cefalorraquidiano e baixas na circulação sistêmica reduzindo, deste modo, a incidência de efeitos adversos (VALADÃO et al. 2002). Entre os efeitos colaterais causados pela utilização da morfina está a depressão dos centros respiratório e vasomotor no sistema nervoso central (SNC). A depressão respiratória pode perdurar por quatro horas, levando à redução no volume minuto e elevação na tensão alveolar e na pressão arterial parcial de dióxido de carbono (STEFFEY, 1993).

A frequência cardíaca pode se manter normal ou diminuída após a administração de morfina. Ao se ligar aos receptores opioides no tronco cerebral e no coração, este fármaco inibe o tônus simpático cardíaco, resultando em bradicardia vago-mediada e hipotensão. Entretanto, tal fato ocorre principalmente com a administração intravenosa de opioides potentes, como a morfina, durante o trans-operatório e pode ser atenuada pela administração de anticolinérgicos como a atropina (MAIANTE et al., 2009).

A morfina é o opioide mais amplamente utilizado para analgesia epidural na Medicina Veterinária, em razão de sua eficácia elevada e duração de ação prolongada (PASCOE, 1997). Em cães, a dose de 0,1 mg/kg por via epidural possui período de latência de 20 a 60 minutos e duração de ação de 16 a 24 horas, sendo esta dose apenas 20% a 40% da usualmente empregada para produzir analgesia semelhante e menos duradora pela via sistêmica nesta espécie (PACHARINSAK et al., 2003). A administração preemptiva de morfina por via epidural induz longo tempo de analgesia em cães e gatos, e é mais efetiva que a administração sistêmica pós-operatória de oximorfona e cetoprofeno (NOVELLO; CORLETTI, 2006).

As técnicas de anestesia e analgesia epidural também podem ser utilizadas como adjuvantes da anestesia geral inalatória, cuja depressão cardiorrespiratória ocorre de maneira dose-dependente. Deste modo, as técnicas espinhais reduzem o requerimento de anestésicos halogenados, diminuindo, assim, a depressão cardiopulmonar durante o procedimento cirúrgico (VALVERDE et al., 1991). Além disso, a administração epidural de analgésicos no período pré-operatório fornece analgesia preemptiva e intra-operatória e proporciona excelente analgesia pós-operatória com duração prolongada (TORSKE; DYSON, 2000; JONES, 2001; VALADÃO et al., 2002).

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da injeção epidural de morfina sobre as variáveis fisiológicas de cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral, durante anestesia inalatória com isoflurano.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, sob protocolo nº 49279/2010.

1. Animais

Foram utilizadas trinta fêmeas da espécie canina, de diferentes raças, encaminhadas para o Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília para a realização de mastectomia radical unilateral.

Procederam-se anamnese, exame físico, hemograma completo e exames de bioquímica sérica (ATL, creatinina, uréia e FA), radiografia torácica e eletrocardiograma suscitada pela auscultação cardíaca, a fim de se avaliar se os animais apresentavam-se em concordância com os critérios de inclusão estabelecidos, abaixo enumerados:

- a) massa corpórea mínima de 6,0 Kg;
- b) ausência de indícios de doença sistêmica;
- c) ausência de sinais clínicos de alterações graves em coluna vertebral;
- d) ausência de afecções de pele no local da punção para administração dos fármacos no espaço epidural;
- e) ausência de macrometástases pulmonares;
- f) ausência de alterações eletrocardiográficas nos animais com idade superior a seis anos;
- g) faixa etária entre cinco e 14 anos;

Todos os proprietários foram devidamente esclarecidos quanto ao delineamento experimental e autorizaram, mediante assinatura do termo de consentimento, a inclusão de seus animais neste estudo. As cadelas foram submetidas a jejum hídrico e alimentar de duas e 12 horas, respectivamente.

2. Delineamento experimental

Procedimento anestésico

O procedimento anestésico, realizado em todos os animais deste estudo, constou de medicação pré-anestésica (MPA) composta de acepromazina (Aceprom 0,2%, Univet S.A. Indústria Veterinária, São Paulo, SP, Brasil), na dose de 0,03 mg/kg por via intramuscular e cetoprofeno (Ketojet 1%, União Química Farmacêutica Nacional S.A., Embu-Guaçu, SP, Brasil) na dose de 1,0 mg/kg, por via subcutânea. Decorridos 30 minutos da MPA, estabeleceu-se o acesso venoso, por meio de cateter intravascular periférico (Jelco, Smiths Medical do Brasil Produtos Hospitalares Ltda., São Paulo, SP, Brasil) posicionado na veia cefálica para a realização da infusão de Ringer com lactato (Solução de Ringer com lactato, Laboratório Sanobiol Ltda., São Paulo, SP), na taxa de 10 mL/kg/h, durante todo o procedimento cirúrgico.

A indução da anestesia foi realizada pela administração intravenosa de propofol (Propofan 1%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil), na dose de 5,0 mg/kg, seguida de intubação orotraqueal com sonda de diâmetro adequado ao porte do animal. Ato contínuo, as pacientes foram conectadas ao aparelho de anestesia inalatória (Galant 5000, HB Hospitalar Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil) para a manutenção anestésica com isoflurano (Isoforine, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil) em oxigênio a 100%, em circuito anestésico circular semifechado com absorvedor de CO₂. As cadelas foram mantidas em ventilação espontânea e a concentração de isoflurano, fornecida por meio de vaporizador calibrado (Oxigel modelo 1650, Oxigel Materiais Hospitalares Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil), foi ajustada avaliando-se os sinais convencionais de anestesia, sinais de Guedel e as variáveis fisiológicas mensuradas por monitor multiparamétrico (DX 2010 Vídeo Interno LCD, Dixtal Biomédica Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil). Durante o período trans-cirúrgico, os animais permaneceram em decúbito dorsal

sobre colchão térmico ativo para a manutenção da temperatura corpórea dentro dos limites fisiológicos.

Colocação do cateter epidural

Após o estabelecimento de plano anestésico adequado, através da análise dos sinais de Guedel e antes do início do procedimento cirúrgico, os animais foram colocados em posição de “esfinge” para que se realizasse a punção epidural na depressão formada entre a sétima vértebra lombar e a primeira sacral. Mediante antisepsia rigorosa, a punção do espaço epidural foi realizada com o auxílio de uma agulha espinhal (Agulha Peridural Epineed 18G, Terumo Medical do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil), sendo que o correto posicionamento desta foi confirmado pelo teste da gota pendente ou pela ausência de resistência à injeção de 0,5 mL de solução fisiológica a 0,9% (Solução de cloreto de sódio a 0,9%, Laboratório Sanobiol Ltda., São Paulo, SP), para que, em seguida, fosse introduzido um cateter epidural no canal vertebral (Cateter epidural 20G, Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda., Juiz de Fora, MG, Brasil). O cateter foi instalado para que sua extremidade distal alcançasse a região toracolombar (T13-L1), o que foi conseguido medindo-se previamente a distância entre a última costela e o espaço lombossacro. O adequado posicionamento do cateter foi ratificado por meio de radiografia simples da região lombossacra (Figura 1). O cateter epidural foi mantido durante três dias com o auxílio de sutura e bandagem (Figura 2).



Figura 01. Imagem radiográfica do espaço lombossacro de cadela, evidenciando a presença do cateter epidural no interior do canal epidural (seta).



Figura 02. Imagem fotográfica de cadela da raça Cocker, no pós-operatório imediato de mastectomia radical unilateral, e submetida à aplicação de cateter epidural, após a retirada de bandagem de proteção.

- Grupos experimentais e procedimento cirúrgico

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de igual número, os quais receberam os tratamentos abaixo:

- Grupo M – 0,1 mg/kg de morfina (Dolo Moff 10 mg/mL - União Química Farmacêutica Nacional S.A., Embu-Guaçu, SP, Brasil) diluída em volume total de 0,3 mL/kg de cloreto de sódio a 0,9%;
- Grupo C – 0,3 mL/kg de solução de cloreto de sódio a 0,9%;

As injeções epidurais foram realizadas por um período de cinco minutos, em caráter cego, ou seja, aplicadas de forma que o cirurgião e o anestesiologista não tivessem conhecimento do conteúdo da seringa.

A seguir, os animais foram posicionados em decúbito dorsal para antisepsia e infiltração do tecido subcutâneo (ao redor e abaixo da cadeia mamária a ser retirada) com 7,0 mL/kg de solução composta de 0,5 mL de epinefrina 1:1000 (Hydren 1mg/ml – Hypofarma- Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda., Ribeirão das Neves – MG- Brasil) e 500 mL de Ringer lactato. Esta solução foi aplicada de

maneira similar à técnica infiltrativa de tumescência, no entanto, sem a presença do anestésico local, somente para facilitar a retirada da cadeia mamária pelo cirurgião. O período transcorrido entre a injeção epidural e o início do procedimento cirúrgico foi de 20 minutos, sendo que o tempo total, incluindo a indução anestésica, foi de 30 minutos.

As cadelas foram submetidas à mastectomia radical unilateral, por meio de técnica cirúrgica padrão, sempre pelo mesmo cirurgião e nunca ultrapassando o tempo operatório de 60 minutos.

Após o início do procedimento cirúrgico (C0), as variáveis fisiológicas das cadelas foram monitoradas de forma contínua e registradas em intervalos regulares de cinco minutos durante a primeira meia hora do procedimento cirúrgico (C5, C10, C15, C20, C25, C30). Além disso, os volumes inicial e final de isoflurano presentes no vaporizador calibrado foram medidos para a estimativa de consumo de anestésico.

Variáveis mensuradas

Durante o período trans-cirúrgico, as seguintes variáveis foram registradas:

- Frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bat/min): variável obtida com o uso do monitor multiparamétrico, em derivação bipolar II, à velocidade de 50mm/s, com os sensores posicionados da maneira convencional;
- Pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD, em mmHg): aferidas por método não invasivo com o uso do monitor multiparamétrico, utilizando-se manguito de tamanho apropriado para o porte do animal, o qual foi posicionado acima da articulação do tarso durante todas as mensurações.
- Saturação da oxihemoglobina (SpO_2 , em %): variável mensurada com o monitor multiparamétrico, cujo sensor foi fixado na língua do animal durante toda a avaliação;
- Temperatura corpórea (T) em °C: variável mensurada pelo monitor multiparamétrico, com o sensor esofágico;

- Concentração expirada final de gás carbônico (ETCO₂, em mmHg): a capnografia foi analisada pelo monitor multiparamétrico, cujo sensor do tipo “*mainstream*” foi acoplado à extremidade proximal da sonda orotraqueal;
- Frequência respiratória (*f*), em movimento por minuto (mov/min): obtida da mesma forma como descrita para a capnometria.

Caso a frequência respiratória do animal e a pressão arterial média excedessem 20% de C0 (início da cirurgia), imediatamente antes do estímulo cirúrgico, durante o ato operatório, foi estipulado que seria administrado fentanil (Fentanest 0,05 mg/mL, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil) na dose de 5,0 µg/Kg por bolus intravenoso, em dose única.

Ao fim do período trans-operatório, a manutenção anestésica foi interrompida e os animais foram observados durante a recuperação quanto ao tempo de extubação e quaisquer outras alterações comportamentais ou reações adversas (Figura 03).

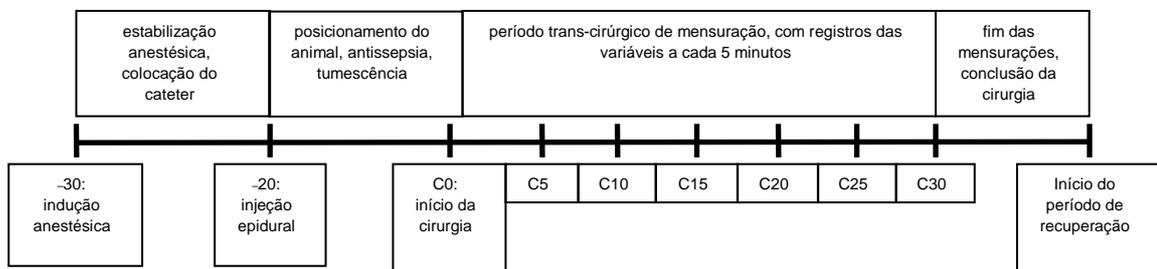


Figura 03. Representação esquemática do delineamento experimental.

3. Análise estatística

Os dados obtidos pela mensuração das variáveis foram submetidos a análises estatísticas, sendo as diferenças consideradas significativas quando $p \leq 0,05$. Na detecção de diferenças entre os grupos, utilizou-se análise de variância unidirecional seguida de teste de comparação de médias de Tukey para os dados

com distribuição normal e análise de escores de Kruskal-Wallis para os dados sem distribuição normal. Dentro dos diferentes grupos, para a comparação entre os momentos ao longo do tempo, empregou-se a análise de variância unidirecional para medidas repetidas seguida de teste de comparação de médias de Tukey, quando os dados tinham distribuição normal e análise de variância bidirecional de Friedman seguida de teste de Dunn, quando não possuíam distribuição normal.

RESULTADOS

Não houve diferença entre os diferentes tratamentos no tocante à massa corpórea, tempo cirúrgico e tempo para extubação após o término do procedimento anestésico.

Tabela 1. valores médios e desvios-padrão da massa corpórea e tempos de cirurgia e extubação observados em cadelas submetidas à mastectomia.

Variáveis	Grupo M	Grupo C
Peso (kg)	13,4 ± 10,57	10 ± 1,85
Tempo cirúrgico (minutos)	31,6 ± 10,96	29,3 ± 5,93
Tempo para extubação (minutos)	4,86 ± 2,58	5,6 ± 2,67

A análise estatística revelou diferenças significativas entre todos os momentos do período transcirúrgico e os valores basais de FC (Tabela 1 e Figura 4), *f* (Tabela 3 e Figura 6) e T (Tabela 4 e Figura 7) dentro dos grupos M e C, com tendência de diminuição das médias ao longo do tempo.

As médias de PAM (Tabela 2 e Figura 5), ETCO_2 (Tabela 5 e Figura 8) e SpO_2 (Tabela 6 e Figura 9) não apresentaram variações significativas em relação aos valores basais dentro dos grupos M e C ao longo do período de mensuração.

Dos trinta animais analisados, não se fez necessária a aplicação de fentanil durante todo o procedimento cirúrgico e nenhuma das cadelas do grupo M apresentou alteração adversa à injeção epidural de morfina, como prurido e depressão respiratória.

Em nenhuma das variáveis avaliadas foram notadas diferenças significativas entre os grupos ao longo do tempo.

Tabela 2: Valores das médias e desvios-padrão da frequência cardíaca (bat/min) observada em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Grupos (n)	Basal	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
M (n=15)	141 ±28	108* ±25	108* ±20	103* ±20	105* ±21	108* ±22	107* ±23	112* ±17
C (n=15)	128 ±18	118 ±15	114* ±15	104* ±17	109* ±13	108* ±13	111* ±14	106* ±13

* - diferença significativa quando comparado ao basal. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

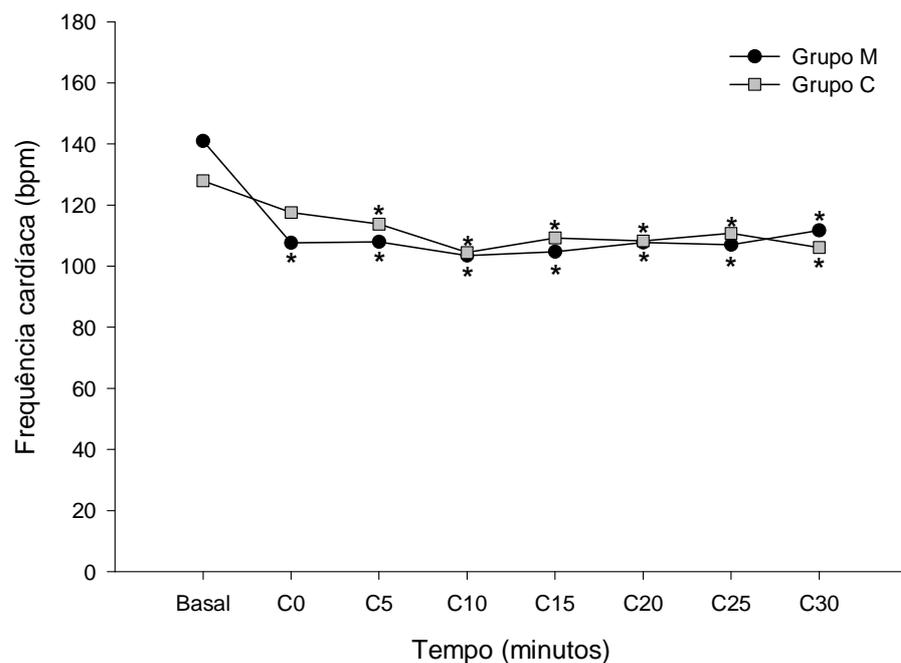


Figura 04- Representação gráfica das variações das médias da frequência cardíaca durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$).

Tabela 3: Valores das médias e desvios-padrão da pressão arterial média (mmHg) observada em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C)

Grupos (n)	Basal	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
M (n=15)	80 ±13	65 ±15	74 ±17	72 ±17	69 ±14	70 ±13	72 ±11	74 ±16
C (n=15)	81 ±14	67 ±16	80 ±15	75 ±13	72 ±16	68 ±13	71 ±15	69 ±9

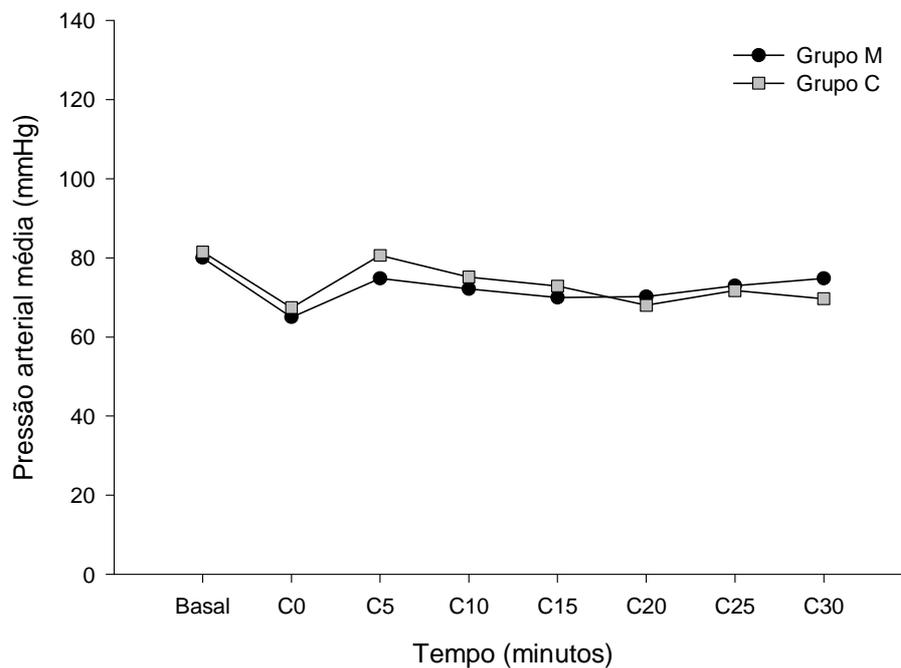


Figura 05- Representação gráfica das variações das médias da pressão arterial média durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$).

Tabela 4: Valores das médias e desvios-padrão da frequência respiratória (mov/min) observada em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Grupos (n)	Basal	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
M (n=15)	41 ±15	20* ±12	17* ±6	15* ±5	16* ±7	17* ±12	14* ±7	15* ±5
C (n=15)	37 ±5	21* ±11	20* ±10	21* ±11	18* ±10	21* ±14	20* ±10	19* ±10

* - diferença significativa quando comparado ao basal. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

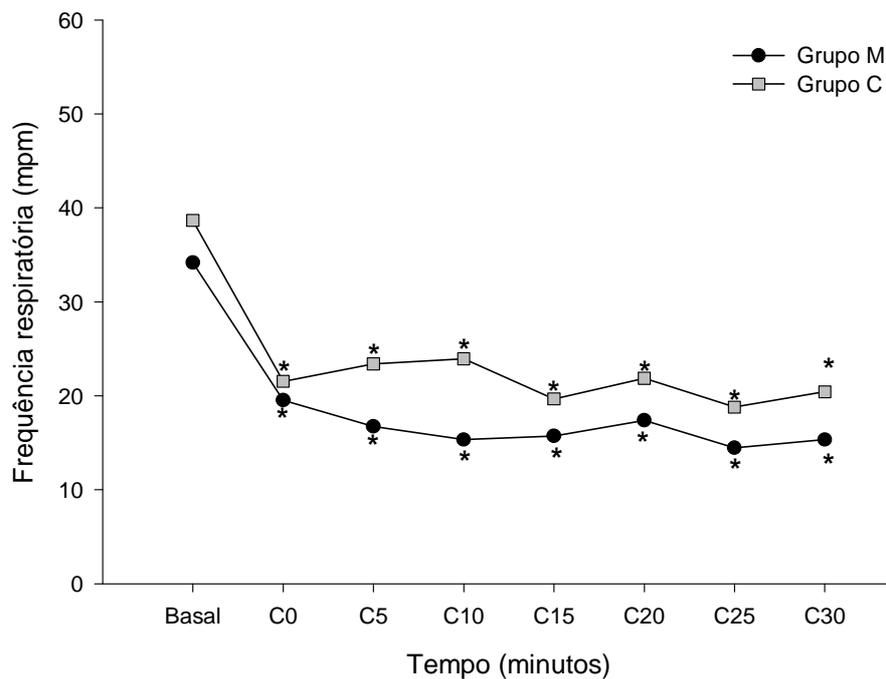


Figura 06- Representação gráfica das variações das médias da frequência respiratória durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$).

Tabela 5: Valores das médias e desvios-padrão da temperatura corpórea (°C) observada em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Grupos (n)	Basal	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
M (n=15)	38,86 ±0,57	36,70* ±1,30	36,70* ±1,20	36,26* ±1,31	34,60* ±0	35,83* ±1,02	35,25* ±0,75	34,30* ±0
C (n=15)	38,80 ±0,62	37,00* ±0,63	36,80* ±0,20	36,50* ±0,50	36,10* ±0,10	36,50* ±0,50	36,00* ±0	36,50* ±0,45

* - diferença significativa quando comparado ao basal. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

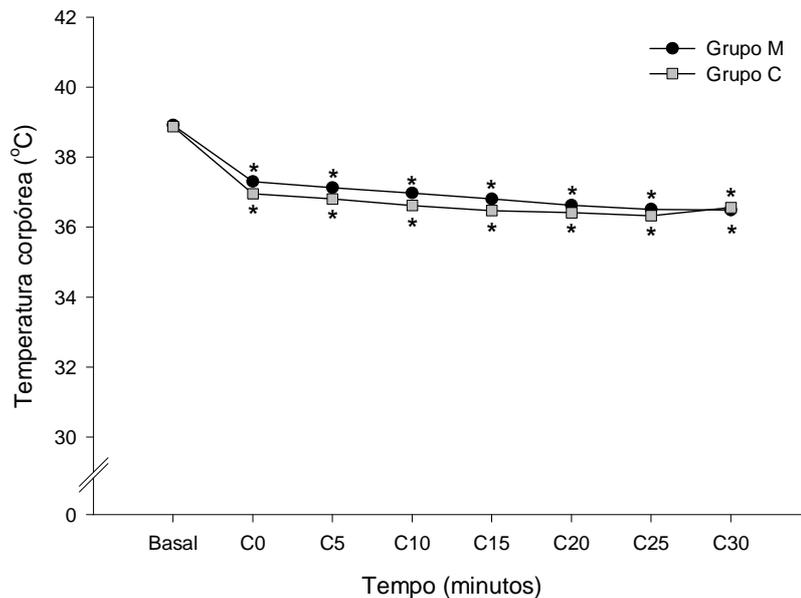


Figura 07- Representação gráfica das variações das médias da temperatura corpórea durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$).

Tabela 6: Valores das médias e desvios-padrão da concentração expirada final de dióxido de carbono (mmHg) observada em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Grupos (n)	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
M (n=15)	40 ±9	42 ±7	44 ±8	42 ±6	42 ±6	43 ±5	44 ±5
C (n=15)	42 ±9	45 ±11	44 ±7	44 ±10	45 ±10	44 ±8	44 ±4

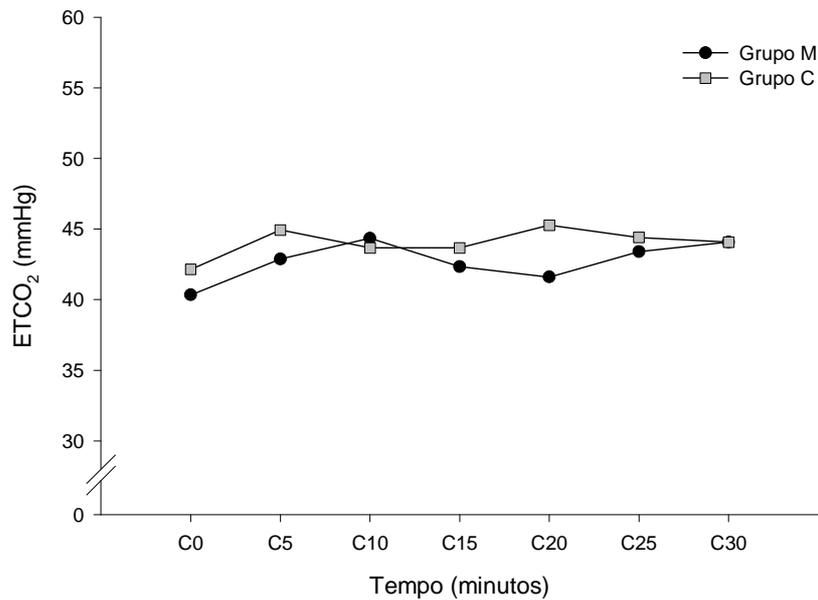


Figura 08- Representação gráfica das variações das médias da concentração expirada final de dióxido de carbono durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$).

Tabela 7: Valores das médias e desvios-padrão da saturação da oxihemoglobina (%) observada em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Grupos (n)	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
M (n=15)	98 ±1	98 ±1	98 ±1	98 ±1	98 ±2	98 ±1	98 ±1
C (n=15)	97 ±2	96 ±2	97 ±1	97 ±2	97 ±2	97 ±1	97 ±1

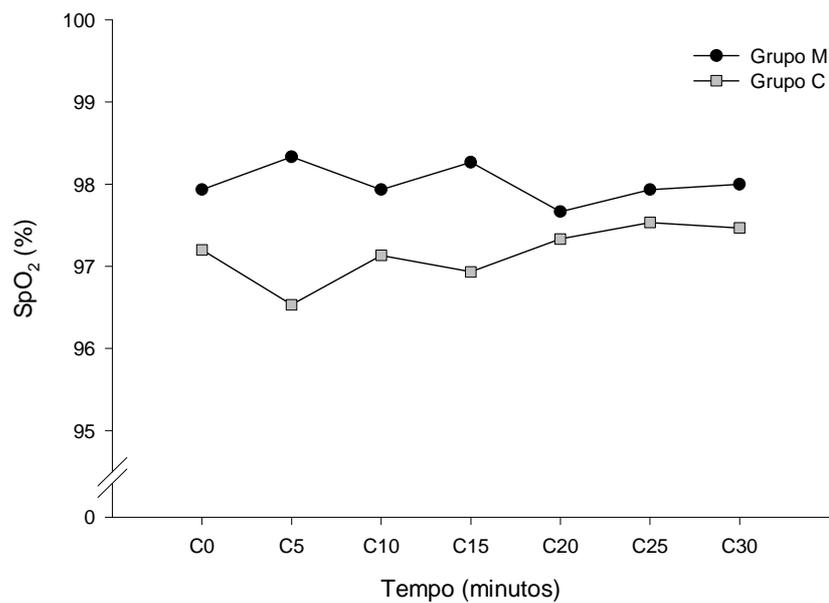


Figura 09. Representação gráfica das variações das médias da saturação da oxihemoglobina durante o período transcirúrgico nos grupos M e C. *Significativamente diferente do basal (dentro de cada grupo), teste de Tukey ($p \leq 0,05$).

DISCUSSÃO

As alterações nas variáveis cardiorrespiratórias, quando avaliadas associadas ao uso de anestésicos gerais, nem sempre são bons indicadores de resposta à dor, já que com a utilização de anestésicos sempre pode ocorrer certo grau de depressão central (MATHEUS, 2000).

No manejo da dor, uma grande vantagem do uso de opioides por via epidural em relação aos anestésicos locais é o alívio da sensação dolorosa sem a produção de efeitos deletérios sobre a hemodinâmica, como hipotensão e taquicardia reflexa oriundas do bloqueio simpático (COUSINS; MATHER, 1984). Assim, ao avaliar os parâmetros indicativos de função cardiovascular (FC, PAM), nota-se leve redução da FC, embora seus valores tenham permanecido dentro dos limites fisiológicos, o que não desencadeou alterações na PAM. Sabbe et al. (1994) relataram que a morfina, em cães, tanto pela via epidural como pela intratecal, pode diminuir a FC de maneira dose dependente, em decorrência de sua ação depressora no SNC. Por outro lado, Duke et al. (1994), em estudo realizado com felinos anestesiados com isoflurano, mostraram que a injeção epidural de fentanila produziu diminuição significativa da FC e da PAM após cinco minutos da aplicação, em razão da depressão central causada pela ação do anestésico geral inalatório. No entanto, parece que a diminuição da FC não está associada à injeção epidural de morfina, pois o comportamento desta variável foi similar nos dois grupos estudados. Adicionalmente, os efeitos da acepromazina empregada para a tranquilização pré-anestésica podem explicar a redução dos valores da FC observados durante o procedimento cirúrgico, pois sabe-se que ela provoca bloqueio periférico de receptores adrenérgicos do tipo alfa-1 responsáveis pelo cronotropismo cardíaco, além de ser uma substância simpatolítica (POPOVIC et al., 1972). Por outro lado, o isoflurano tem a propriedade de promover a elevação da FC, sendo este mecanismo resultado da menor inibição do tônus simpático em relação ao parassimpático (EGER II, 1984). Outra explicação sugerida é que a diminuição da pressão arterial sistêmica ocasionada pelo halogenado causa a estimulação dos barorreceptores e, conseqüentemente, aumenta a FC, entretanto, a pressão arterial não foi negativamente influenciada pelo protocolo anestésico neste trabalho.

Em relação à PAM, BIDWAI et al. (1975) relataram que a aplicação intravenosa de morfina (2,0 mg/kg), em cães, diminuiu a pressão arterial em virtude da inibição do tônus simpático cardíaco. Já no homem, a administração da mesma dose não teve efeito similar sobre a PAM, sugerindo a existência de diferenças entre as duas espécies no que se refere à resposta hemodinâmica obtida após o uso da morfina (VALADÃO et al., 2002). Ademais, Mastroncique (2005), em estudo realizado em cães com morfina epidural (0,1 mg/kg), relatou a redução significativa da pressão arterial atribuída ao efeito cardiovascular do isoflurano, caracterizado pela hipotensão, sobretudo pela diminuição da resistência vascular sistêmica. Entretanto, segundo Valverde et al. (1991), a morfina epidural na dose de 0,1 mg/kg não induziu alterações hemodinâmicas significativas em cães durante a anestesia com halotano. Ainda, de acordo com Keegan et al. (1995), a administração epidural de morfina (0,1mg/kg) em cães anestesiados com isoflurano não causou mudanças significativas nas mensurações cardiorrespiratórias. Isto posto, pode-se afirmar pela literatura consultada, que a injeção epidural de morfina, na dose 0,1 mg/kg, não induz mudanças hemodinâmicas significativas em cães anestesiados com halotano ou isoflurano, corroborando os resultados obtidos neste trabalho.

Com respeito às alterações nos parâmetros sugestivos da função respiratória (f , $ETCO_2$ e SpO_2), pode-se afirmar que os dois grupos se comportaram de maneira semelhante, havendo redução da f e relativa estabilidade em $ETCO_2$ e SpO_2 no transcorrer do período transcirúrgico. Estes resultados não denotam a ação analgésica da morfina, uma vez que a diminuição da f também foi observada no grupo controle (C), mas a ação dos agentes anestésicos gerais empregados, fármacos que comprovadamente causam depressão do sistema respiratório (STEFFEY, 1993; THURMON et al., 1996). O SNC é citado por Steffey et al. (1993) como o local da ação analgésica, porém, também representa o local do efeito depressor respiratório da morfina. Esse efeito sobre a ventilação pode durar até quatro horas e reduz o volume minuto, podendo levar o animal ao quadro de hipercapnia. Entretanto, em nenhum dos grupos avaliados foi observado aumento significativo na $ETCO_2$ ou redução na SpO_2 , cujas médias sempre se mantiveram dentro dos limites aceitos para a espécie, mesmo estando os animais em ventilação espontânea. Apesar da morfina potencialmente causar tais alterações no homem

(JAMES et. al., 1996; BLOCH et. al., 2002) e em cães e gatos (TORSKE; DYSON, 2000), é importante ressaltar que todos os animais receberam oxigênio a 100% no período transoperatório, o que contribuiu ou não para minimizar eventuais diferenças entre os grupos estudados, no que diz respeito aos parâmetros respiratórios avaliados.

A depressão respiratória ocorre com menor frequência em pacientes tratados com morfina epidural do que nos que receberam o opioide por via sistêmica, e é causada pela sua absorção no canal epidural e redistribuição do fármaco ao encéfalo. Porém, ela pode ser similar à depressão obtida após a administração de doses equivalentes, por via parenteral. Sinatra (1993) refere que, nos casos em que a injeção epidural for realizada no período pré-operatório, a depressão respiratória precoce pode ter menor importância que a de ocorrência tardia já que, neste caso, o paciente estará sendo monitorado continuamente. Além disso, estudos realizados por Etches et al. (1989) revelaram que a depressão precoce é pouco comum após a injeção epidural de opioides hidrofílicos se não forem empregadas doses elevadas, ou se o paciente não estiver recebendo simultaneamente opioides por via sistêmica. Desta forma, os efeitos da injeção epidural de morfina sobre a ventilação, reportados no homem, não parecem ter relevância clínica em cães na dose de 0,1 mg/kg, isoladamente ou em associação com anestésicos gerais (POPILSKIS et al., 1991; VALVERDE et al., 1989).

Em relação à diminuição progressiva da temperatura corpórea que resultou em hipotermia em ambos os grupos, reforça-se que os anestésicos gerais e os opioides prejudicam a termorregulação central, fazendo com que a temperatura corpórea seja influenciada pelo ambiente (CAMPOS et al., 2009; FREITAS et al., 2008). Além disso, a redução da temperatura pode também ser atribuída à ação vasodilatadora e depressora dos mecanismos termorreguladores do hipotálamo provocada pela acepromazina (HALL; CLARKE, 1991). A anestesia epidural também pode ser responsável pela diminuição da temperatura, pois pode prejudicar o controle da termorregulação central e periférica (MATSUKAWA et al., 1995). Cousins e Mather (1984) citam a hipotermia como um dos principais efeitos colaterais após injeção epidural de opioides em humanos.

O grupo M foi singular no que diz respeito à redução do requerimento de anestésico inalatório, pois houve a diminuição do consumo de anestésico em 30%

quando comparado ao grupo C. Valverde et al. (1991) demonstraram que em cães anestesiados pelo halotano, a administração epidural de morfina reduziu a concentração alveolar mínima deste agente e manteve os parâmetros cardiovasculares mais estáveis do que no grupo que só recebeu halotano. Este efeito também foi descrito experimentalmente em felinos anestesiados com isoflurano e tratados com diferentes doses de morfina epidural, sendo a redução da concentração expirada do anestésico em questão observada nos diferentes grupos (GOLDER et al., 1998).

O prurido, que pode ser observado após a aplicação de morfina epidural, é considerado um efeito colateral indesejável restrito a opioides puros, e acredita-se que a liberação de histamina em resposta aos conservantes presentes no fármaco, ou em decorrência de sua migração pelo líquido cefalorraquidiano com posterior interação com o núcleo trigeminal, esteja envolvida na sua etiologia (VALADÃO et al, 2002). No entanto, diferentemente ao que já foi relatado em cães e equinos (BURFORD; CORLEY, 2006; FREITAS et al., 2008) nenhum animal deste estudo apresentou prurido pós-operatório imediato ou durante as 48 horas de avaliação pós-operatória. Outro efeito adverso relatado em cães é a retenção urinária, que pode ser em virtude do efeito sobre a musculatura detrusora da vesícula urinária. A morfina liga-se aos receptores opióides *mu* e *delta* na medula espinhal, inibindo os axônios parassimpáticos eferentes do nervo pélvico, os quais controlam a contração do músculo detrusor, produzindo hipotonicidade da bexiga e distensão por retenção urinária (HENDRIX et al., 1996).

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos por esta investigação, concluiu-se que a injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina não resultou em efeitos cardiorrespiratórios com relevância clínica ou efeitos colaterais indesejados em cadelas sob anestesia inalatória com isoflurano.

REFERÊNCIAS

BIDWAI, A.V., STANLEY, T.H., BLOOMER, H.L. Effects of anesthetic doses of morphine on renal function in the dog. **Anesthesia and Analgesia**, v. 54, n. 3, p. 357-360, 1975.

BLOCH, M.B.; DYER, R.A.; HEIJKE, S.A.; JAMES, M.F. Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled comparison with epidural morphine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 94, n. 3, p. 523-528, 2002.

BURFORD, J.H.; CORLEY, K.T.Y. Morphine-associated pruritus after single extradural administration in a horse. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 193-198, 2006.

CAMPOS, E.M.; SILVA, L.M.C.; ARAÚJO, B.M.; ROCHA, A.N.S.; BONELLI, M.A.; ALMEIDA, T.C.A.C.; CAMARGO, N.I.; TENÓRIO, A.P.M. **Administração peridural de morfina, lidocaína e bupivacaína em cão submetido à correção de ligamento cruzado cranial- Relato de caso**. Trabalho apresentado na IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFRPE, Recife, 2009. Disponível em: [HTTP://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/lista_area_10htm](http://www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/lista_area_10htm). Acesso em 20 de novembro de 2010.

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

DUKE, T., COX, A.M.K., REMEDIOS, A.M. The cardiopulmonary effects of placing fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of isoflurane-anesthetized cats. **Veterinary Surgery**, v. 23, p. 149-155, 1994.

EGER II, E. I. The pharmacology of isoflurane. **British Journal of Anaesthesia**, v. 56, p. 71-99, 1984.

ETCHES, R.C., SANDLER, A.N., DALEY, M.D. Respiratory depression and spinal opioids. **Canadian Journal of Anesthesiology**, v. 36, n. 2, p. 165-185, 1989.

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

GIBSON, T.P. Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with focus on tramadol HCL. **American Journal of Medicine**, v. 101, v.1, p. 47-53, 1996.

GOLDER, F.J.; PASCOE, P.J.; BAILEY, C.S.; ILKIW, J.E.; TRIPP, L.D. The effect of epidural morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 25, n. 1, p. 52-56, 1998.

HALL, L., CLARKE, K. W. Principles of sedation, analgesia and premedication **Veterinary Anaesthesia**, 10ed, p. 51-79, 1991.

HENDRIX, P.K., RAFFE, M.R., ROBINSON, E.P. Epidural administration of bupivacaine, morphine or their combination for postoperative analgesia in dogs. **Journal American Veterinary Medicine Association**, v. 209, n. 3, p. 598-607, 1996.

JAMES, M.F., HEIJKE, A.S., GORDON, P.C. Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief a placebo – controlled double – blind trial. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, n. 1, p. 87-91, 1996.

JONES, R.S. Epidural Analgesia in the Dog and Cat. **Veterinary Journal**, v. 161, n. 2, p 123-131, 2001.

MAIANTE, A.A.; TEIXEIRA NETO, F.J.; BEIER, S.L.; CORRENTE, J.E.; PEDROSO, C.E.B.P. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in

conscious dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 4, p. 317-328, 2009.

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

MATSUKAWA, T. et al. Heat flow and distribution during epidural anesthesia. **Anesthesiology**, v. 83, p. 961-967, 1995.

NOVELLO, L.; CORLETTI, F. Combined spinal-epidural anesthesia in a dog. **Veterinary Surgery**, v. 35, p. 191-197, 2006.

OTERO, P.E. O manejo da dor e a Medicina Veterinária. In: OTERO, P.E. **Dor: Avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, cap. 1, p. 91- 110, 2005.

PACHARINSAK, C.; GREENE, S.A.; KEEGAN, R.D.; KALIVAS, P.W. Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. **Journal Veterinary Pharmacological and Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 71-77, 2003.

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

POPILSKIS, S., KOHN, D.F., SANCHEZ, J.A. Epidural vs intramuscular oximorphone analgesia after thoracotomy in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 20, p. 462-467, 1991.

POPOVIC, N.A., MULLANE, J.F., YHAP, E.O. Effects of acetylpromazine maleate on certain cardiorespiratory responses in dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 30, p. 1819-1824, 1972.

SABBE, M.B., GRAFE, M.R., MJANGER, E. Spinal delivery of sufentanil, alfentanil and morphine in dogs. Physiologic and toxicologic investigations. **Anesthesiology**, v. 81, n. 4, p. 899-920, 1994.

SINATRA, R.S. Spinal and epidural opioids. In: ROGERS, M.C, TINKER, J.H., COVINO, B.G. **Principles and practice of anesthesiology**, Philadelphia: Mosby, 2.ed, p. 1425-1443, 1993.

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

TORSKE, K.E.; DYSON, D.H. Epidural analgesia and anesthesia. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p 859-875, 2000.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Injectable anesthetics. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. **Lumb and Jones's veterinary anaesthesia**. Baltimore: William and Wilkins, 3.ed, p. 210-240, 1996.

VALVERDE, A.; DYSON, D.H.; MSDONELL, W.N. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 36, p. 629-632, 1989.

VALVERDE, A., DYSON, D.H., COCKSHUTT, J.R. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 52, n. 3, p. 505-509, 1991.

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

CAPÍTULO III

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DA MORFINA EPIDURAL NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CADELAS SUBMETIDAS À MASTECTOMIA RADICAL UNILATERAL

RESUMO

O estudo teve como objetivo a avaliação do efeito analgésico da morfina no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral. Para tanto, foram utilizadas trinta cadelas, distribuídas aleatoriamente em dois grupos. O grupo M recebeu 0,1 mg/kg de morfina diluída em volume total de 0,3 ml/kg de solução salina 0,9% por via epidural e o grupo C, determinado como grupo controle, recebeu solução salina 0,9% no volume de 0,3 mL/kg, pela mesma via. As injeções epidurais foi administrado 20 minutos antes do início da cirurgia, com os animais já em plano anestésico, sendo o estudo caracterizado como prospectivo tipo cego. Os animais foram pré-medicados com acepromazina e cetoprofeno, a indução anestésica realizada com propofol e o isoflurano foi empregado para a manutenção da anestesia. Após a extubação, a avaliação algica foi conduzida durante 48 horas, nos momentos T2,T4,T6,T8,T12,T18,T24 e T48, com o auxílio da escala de dor da Universidade de Melbourne (UMPS), escala analógica visual (VAS) e teste de filamentos de Von Frey. Os resultados foram submetidos à análise de variância, onde valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. Houve diferença estatística entre os grupos no momento T8 através da UMPS. Decorridas oito horas de pós-operatório (T8), o grupo C apresentou significância estatística quando comparado a todos os tempos do grupo M, apresentando maior escore de dor. Não houve diferença estatística em relação ao teste de filamentos de Von Frey. Com base nos resultados obtidos pode-se concluir que a morfina epidural na dose de 0,1 mg/kg promove analgesia efetiva durante o período pós-operatório de mastectomia, sem efeitos colaterais indesejáveis e isento de maiores complicações.

Palavras- chave: epidural, morfina, analgesia, mastectomia.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the analgesic effects of morphine in postoperative pain management in bitches submitted to unilateral total mastectomy. Thirty bitches were randomly distributed in two groups. The M group received 0.1 mg/kg of morphine diluted in a total volume of 0.3 mL/kg of saline 0,9% by epidural route and the C group, considered as control group, received 0.3 mL/kg of saline 0,9%. The epidural injections were administrated 20 minutes before the surgical procedure. The study was conducted as a blind study. The animals were premedicated with acepromazine and ketoprofen, the anesthetic induction was carried out with propofol and the anesthetic maintenance, with isoflurane. After extubation, evaluation of analgesia was conducted for 48 hours, at moments T2, T4, T6, T8, T12, T18, T24 and T48, using the University of Melbourne pain scale (UMPS), visual analog scale (VAS) and Von Frey filaments test. The results were submitted to variance analysis and the values were considered significant when $p \leq 0,05$. There was a significant difference between groups in moment T8 using the UMPS. Eight hours after the surgical procedure, C group showed statistic significance when compared to all moments of M group, with higher pain scores. There was no statistic difference at Von Frey filaments test. Based on the results, it was concluded that a 0.1mg/kg of epidural morphine promotes effective analgesia during post operative period of mastectomy with no adverse effects and no major complications, in bitches.

Key-words: Epidural, morphine, analgesia, mastectomy.

INTRODUÇÃO

A dor pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão real ou potencial. (KLAUMAN et al., 2008) Segundo Luna (2006), a dor é o quinto sinal vital, juntamente com as funções cardiorrespiratória e termorregulatória.

A dor aguda, se não tratada adequadamente, pode acarretar consequências graves ao paciente, dentre elas, destacam-se a diminuição na ingestão de alimentos, catabolismo proteico e alterações da função respiratória, como hipóxia, hipercapnia e acidose (PASCOE, 1997). Além disso, podem ocorrer automutilação, distúrbios cardiovasculares, hipersensibilização central e dor crônica. As alterações no sistema cardiovascular, como taquicardia e hipertensão, se mantidas por longos períodos, causam aumento do consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco, o que, associado à liberação de catecolaminas, pode levar a hipóxia, arritmias e isquemias (GAYNOR, 1999).

São relatadas várias estratégias para maximizar o sucesso da terapia analgésica, dentre elas, a analgesia preemptiva tem um grande destaque (LUNA, 2006). A dor pós-operatória normalmente segue um curso linear, com pico entre seis e vinte e quatro horas após o procedimento cirúrgico e diminuição progressiva após este período (HANSEN, 1997; MATHEWS, 2000). Assim, a analgesia preemptiva constitui-se na administração de analgésicos ao paciente antes do início do estímulo doloroso cirúrgico, possibilitando que haja prevenção da sensibilização dos neurônios da medula espinhal desencadeada por estímulos nocivos e evitando, com isso, o estado de hiperalgesia pós-operatória muito comum após os procedimentos cirúrgicos. Alguns autores relatam que apesar da analgesia preemptiva ser extremamente eficaz, a mesma não é aceita para indução e manutenção da anestesia isoladamente e não elimina a necessidade de analgésicos no pós-operatório (KLAUMAN et. al., 2008).

A analgesia epidural pode ser utilizada como uma modalidade analgésica preemptiva e consiste em método no qual a administração dos fármacos analgésicos ocorre próximo ao sítio de atuação na medula espinhal. Ao se ligarem aos receptores, tais fármacos produzem analgesia eficiente com doses menores quando comparado à administração sistêmica, o que possibilita a diminuição ou anulação

dos efeitos adversos e da toxicidade. Além destas características, a ação de um analgésico por via epidural muitas vezes se torna mais prolongada, uma vez que a passagem deste para a circulação sistêmica se faz de forma lenta, o que resulta em maior permanência em seu sítio de atuação (TORSKE; DYSON, 2000).

A analgesia epidural com opioides vem sendo utilizada como boa estratégia para controle da dor, sendo a morfina o agente mais amplamente empregado em cães. A morfina, quando administrada por esta via, apresenta grande eficácia analgésica com doses menores quando comparadas às empregadas por via sistêmica, porém, esta técnica pode apresentar efeitos adversos como retenção urinária, prurido e depressão respiratória tardia (GUNDUZ et al., 2001; OZCENGIZ et al., 2001).

A avaliação do comportamento animal é fundamental para o correto diagnóstico e tratamento da dor. As respostas à dor e desconforto são função direta da interação entre o indivíduo e o meio ambiente, e estes são influenciados por inúmeros fatores, como espécie, raça, idade, sexo, fonte causadora do estímulo doloroso e doenças coexistentes (HANSEN, 1997). Devido à subjetividade ao se avaliar as alterações comportamentais nos animais com dor, foram criadas escalas escritas, as quais quantificam escores de dor baseadas em escalas desenvolvidas na Medicina Humana, especialmente em pediatria (HANSEN, 1997). Os métodos para avaliação da dor mais utilizados são as escalas descritivas simples, analógicas visuais, numéricas e de contagem variável (CARPENTER et al., 2004). Dentre elas, as mais comumente empregadas são a escala analógica visual (VAS) e a escala numérica variável, uma vez que estas possuem grande especificidade e sensibilidade, além de serem reprodutíveis e viáveis em vários estudos que avaliam e quantificam a dor (JENSEN et al., 1986; MATHEWS, 2000).

A VAS se baseia em uma linha reta de 100mm de comprimento e que contém, em suas extremidades, os números de 0 a 100, em que o zero significa “nenhuma dor” e o número 100, “a pior dor possível”. Esta escala já foi descrita em diversos estudos que comparam fármacos analgésicos na Medicina Veterinária, e neste caso, o observador assinala, de acordo com sua avaliação, um ponto nesta reta (ALMEIDA, 2003; MASTRONCIQUE; FANTONI, 2003). Nas escalas variáveis, como a Escala de Dor da Universidade de Melbourne (UMPS), os parâmetros de comportamento estão associados a variáveis fisiológicas como frequência cardíaca,

frequência respiratória, temperatura, pressão arterial e dilatação pupilar, sendo que a menor contagem possível é zero e a máxima é de 27 pontos (FIRTH; HALDANE, 1999). Os parâmetros comportamentais utilizados compreendem resposta à palpação, grau de atividade, estado mental, postura e vocalização, e por meio destes, o observador atribui valores numéricos aos comportamentos alterados, que serão somados para obtenção do escore final. Desta forma, a observação do comportamento e parâmetros fisiológicos antes dos procedimentos anestésicos e cirúrgicos é importante para que o observador tenha em mente o padrão do animal que está sendo avaliado (FIRTH; HALDANE, 1999; HARDIE, 2002; HOLTON et al., 2001).

Além das escalas escritas que quantificam o escore de dor, os filamentos de Von Frey são utilizados para determinar parâmetros de origem tátil e mecânica e para avaliar objetivamente processos nociceptivos, já que a força exercida em suas hastes pode ser transformada em parâmetros de força com unidade em gramas (g). Com a utilização do teste de filamentos de Von Frey, a avaliação do processo doloroso deixa de ser subjetivo e passa a possuir um caráter mais direto. O número dos filamentos é na realidade, o logaritmo da força em gramas (g) mais quatro, segundo a escala de conversão fornecida pelo fabricante (LEME et al., 2008).

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito analgésico da morfina por via epidural em pacientes submetidos à mastectomia radical unilateral por meio das escalas analógica visual e de Melbourne e pelo teste de filamentos de Von Frey.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, sob protocolo nº 49279/2010.

1. Animais

Trinta fêmeas da espécie canina, de diferentes raças, encaminhadas para o Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade de Brasília para a realização de mastectomia radical unilateral, foram avaliadas neste estudo.

Foram realizados anamnese, exame físico, hemograma completo e exames de bioquímica sérica com o intuito de avaliar se os animais encontravam-se em concordância com os critérios de inclusão estabelecidos, os quais estão enumerados abaixo:

- a) Massa corpórea mínima de 6,0 Kg;
- b) Ausência de indícios de doença sistêmica;
- c) Ausência de sinais clínicos de alterações graves em coluna vertebral;
- d) Ausência de afecções de pele no local da punção para administração dos fármacos no espaço epidural;
- e) Exame radiográfico de cavidade torácica sem alterações compatíveis com macrometástases pulmonares;
- f) Ausência de alterações eletrocardiográficas nos animais com idade superior a seis anos;
- g) Faixa etária entre cinco e 14 anos;

Todos os proprietários encontravam-se cientes, concordaram com a realização do protocolo experimental e autorizaram, por escrito, a inclusão de seus animais neste estudo. As cadelas foram submetidas a jejum hídrico e alimentar de duas e 12 horas, respectivamente.

2- Delineamento experimental

Procedimento anestésico

O procedimento anestésico, realizado em todos os animais deste estudo, constou de medicação pré-anestésica (MPA) composta de acepromazina (Acepram 0,2%, Univet S.A. Indústria Veterinária, São Paulo, SP, Brasil), na dose de 0,03 mg/kg por via intramuscular e cetoprofeno (Ketojet 1%, União Química Farmacêutica Nacional S.A., Embu-Guaçu, SP, Brasil) na dose de 1,0 mg/kg, por via subcutânea. Decorridos 30 minutos da MPA, estabeleceu-se o acesso venoso, por meio de cateter intravascular periférico (Jelco, Smiths Medical do Brasil Produtos Hospitalares Ltda., São Paulo, SP, Brasil) posicionado na veia cefálica para a realização da infusão de Ringer com lactato (Solução de Ringer com lactato, Laboratório Sanobiol Ltda., São Paulo, SP), na taxa de 10 mL/kg/h, durante todo o procedimento cirúrgico.

A indução da anestesia foi realizada pela administração intravenosa de propofol (Propofan 1%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil), na dose de 5,0 mg/kg, seguida de intubação orotraqueal com sonda de diâmetro adequado ao porte do animal. Ato contínuo, as pacientes foram conectadas ao aparelho de anestesia inalatória (Galant 5000, HB Hospitalar Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil) para a manutenção anestésica com isoflurano (Isoforine, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil) em oxigênio a 100%, em circuito anestésico circular semifechado com absorvedor de CO₂. As cadelas foram mantidas em ventilação espontânea e a concentração de isoflurano, fornecida por meio de vaporizador calibrado (Oxigel modelo 1650, Oxigel Materiais Hospitalares Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil), foi ajustada avaliando-se os sinais convencionais de anestesia e as variáveis fisiológicas mensuradas por monitor multiparamétrico (DX 2010 Vídeo Interno LCD, Dixtal Biomédica Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil). Durante o período trans-cirúrgico, os animais permaneceram em decúbito dorsal sobre colchão térmico ativo para a manutenção da temperatura corpórea dentro dos limites fisiológicos.

- Colocação do cateter epidural

Após o estabelecimento de plano anestésico adequado e antes do início do procedimento cirúrgico, os animais foram colocados em posição de “esfinge” para que se realizasse a punção epidural na depressão formada entre a sétima vértebra lombar e a primeira sacral. Mediante antissepsia rigorosa, a punção do espaço epidural foi realizada com o auxílio de uma agulha espinhal (Agulha Peridural Epineed 18G, Terumo Medical do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil), sendo que o correto posicionamento desta foi confirmado pelo teste da gota pendente ou pela ausência de resistência à injeção de 0,5 mL de solução fisiológica a 0,9% (Solução de cloreto de sódio a 0,9%, Laboratório Sanobiol Ltda., São Paulo, SP), para que, em seguida, fosse introduzido um cateter epidural no canal vertebral (Cateter epidural 20G, Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda., Juiz de Fora, MG, Brasil). O cateter foi instalado para que sua extremidade distal alcançasse a região tóracolombar, o que foi conseguido medindo-se previamente a distância entre a última costela e o espaço lombossacro. O adequado posicionamento do cateter foi ratificado por meio de radiografia simples da região tóracolombar (Figura 1). O cateter epidural foi mantido durante três dias com o auxílio de sutura e bandagem (Figura 2).

- Grupos experimentais e procedimento cirúrgico

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, os quais receberam os tratamentos abaixo:

- Grupo M – 0,1 mg/kg de morfina (Dolo Moff 10 mg/mL - União Química Farmacêutica Nacional S.A., Embu-Guaçu, SP, Brasil) diluída em volume total de 0,3 mL/kg de cloreto de sódio 0,9%;
- Grupo C – 0,3 mL/kg de solução de cloreto de sódio a 0,9%;

As injeções epidurais foram realizadas por um período de cinco minutos, em caráter cego, ou seja, aplicadas de forma que o cirurgião e o anestesista não soubessem o conteúdo da seringa.

Foram realizadas mais duas aplicações das soluções por via epidural no período pós-operatório, com intervalo de 24 horas entre elas.

A seguir, os animais foram posicionados em decúbito dorsal para antisepsia e infiltração do tecido subcutâneo (ao redor e abaixo da cadeia mamária a ser retirada) com 7,0 mL/kg de solução composta de 0,5 mL de epinefrina 1:1000 (Hydren 1mg/ml – Hypofarma- Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda., Ribeirão das Neves – MG- Brasil) e 500 mL de Ringer lactato. Esta solução foi aplicada de maneira similar à técnica infiltrativa de tumescência, no entanto, sem a presença do anestésico local, somente para facilitar a retirada da cadeia mamária pelo cirurgião

O período transcorrido entre a injeção epidural e o início do procedimento cirúrgico foi de 20 minutos, sendo que o tempo total, incluindo a indução anestésica, foi de 30 minutos. O procedimento operatório realizado foi a mastectomia radical unilateral, por meio de técnica cirúrgica padrão, sempre pelo mesmo cirurgião e nunca ultrapassando o tempo cirúrgico de 60 minutos.

Posteriormente à extubação traqueal, a avaliação algica foi conduzida com o auxílio da escala de dor da Universidade de Melbourne - UMPS (FIRTH; HALDANE, 1999), escala analógica visual (VAS) e teste de filamentos de Von Frey. O teste de limiar mecânico com o analgesímetro do tipo Von Frey foi conduzido em três regiões previamente delimitadas de 1,0 cm de distância da ferida cirúrgica (Figura 10). O teste consiste na estimulação da área a ser analisada com os diversos filamentos de náilon do aparelho, iniciando-se pelo de menor calibre. O filamento é pressionado perpendicularmente contra a pele do animal por aproximadamente 1,5 segundos até que se dobre e, dessa forma, o teste foi executado até que o animal esboçasse alguma reação aversiva de vocalização ou movimentação, ou até que o filamento mais calibroso fosse utilizado.

Após o término do procedimento cirúrgico, as cadelas foram acomodadas em baias individuais em local silencioso e com comida e água à disposição. Após oito horas de pós-operatório, os animais eram levados para breve caminhada para observação de micção, defecação e deambulação, o que se repetiu a cada seis

horas. Após vinte e quatro horas de pós-operatório, os animais foram reconduzidos ao seu domicílio, e a última avaliação foi realizada após 48 horas decorridas da cirurgia, com a retirada do cateter epidural duas horas depois da terceira e última aplicação da solução.

Os animais foram avaliados nos seguintes momentos:

-T2: 2 horas após extubação;

-T4: 4 horas após extubação;

-T6: 6 horas após extubação;

-T8: 8 horas após extubação e antes do animal ser levado para caminhada;

-T12: 12 horas após extubação

-T18: 18 horas após extubação e antes do animal ser levado para caminhada;

-T24: 24 horas após extubação e antes do animal ser levado para caminhada, o que acontecia antes da aplicação da segunda dose da solução epidural;

-T48: 48 após extubação e antes do animal ser levado para caminhada, o que acontecia antes da aplicação da terceira dose da solução epidural;

Nos pacientes em que os escores de dor denunciaram necessidade de medicação resgate (0,4 mg/kg de morfina, IM), somente uma escala foi utilizada como parâmetro de referência (UMPS com pontuação maior ou igual a 10 pontos ou VAS superior à 30). Vinte minutos após o resgate com morfina, o animal era reavaliado, sendo que se o novo escore ainda ultrapassasse o valor limite para a escala de referência empregada, seus dados não seriam utilizados para a análise estatística.



Figura10. Cadela da raça Cocker sendo submetida ao teste de filamentos de Von Frey.

3. Análise estatística

Os dados obtidos pela mensuração das variáveis foram submetidos a análises estatísticas, sendo as diferenças consideradas significativas quando $p \leq 0,05$. Na detecção de diferenças entre os grupos, utilizou-se análise de variância unidirecional seguida de teste de comparação de médias de Tukey para os dados com distribuição normal e análise de escores de Kruskal-Wallis para os dados sem distribuição normal. Dentro dos diferentes grupos, para a comparação entre os momentos ao longo do tempo, empregou-se a análise de variância unidirecional para medidas repetidas seguida de teste de comparação de médias de Tukey, quando os dados tinham distribuição normal e análise de variância bidirecional de Friedman seguida de teste de Dunn, quando não possuíam distribuição normal.

RESULTADOS

Com relação aos escores de dor obtidos com emprego da VAS e da UPMS, pôde-se constatar efeito de tratamento ($P < 0,05$) e os resultados serão descritos abaixo e individualizados por momentos do pós-operatório imediato e representados em tabelas.

Em todos os períodos de pós-operatório imediato, exceto o momento T8, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em ambas as tabelas, porém, os animais do grupo M apresentaram menores valores de escores quando comparados aos do grupo C durante todo o período de avaliação (Tabela 7 e 8).

Em diferentes tempos de pós-operatório foram observadas significâncias estatísticas. Nos momentos T8, o grupo C apresentou maiores escores quando comparados aos tempos de pós-operatório T8 do grupo M. No momento T8, o grupo C, além da diferença estatística observada no momento citado anteriormente, mostrou-se com maiores médias quando comparado aos tempos T2, T4, T6, T12, T18, T24 e T48 em relação ao grupo M. Pôde-se concluir assim, que após 8 horas de pós-operatório, o grupo (C) apresentou diferença estatística quando comparado a todos os tempos de pós-operatório do grupo tratado com morfina epidural (M). Ao

analisar os grupos em relação ao teste com os filamentos de Von Frey (tabela 9), ao empregar o teste, o grupo tratado (M) apresentou limiar mecânico superior em todos os tempos quando comparado com o grupo controle (C) embora estes valores não sejam estatisticamente significativos.

Do grupo M, três animais necessitaram de medicação resgate, ao passo que no grupo C, dos quinze animais avaliados, nove receberam analgesia resgate.

De todos os animais que receberam morfina epidural, três apresentaram vômito imediatamente após a segunda aplicação por via cateter epidural (T24) e nenhum dos animais, de ambos os grupos, apresentou prurido, alterações de deambulação ou depressão respiratória tardia. Além disso, todos os animais foram encaminhados para casa com o cateter epidural, onde permaneceram durante 24 horas. Nenhum animal apresentou retirada do cateter ou alterações compatíveis com processo infeccioso por provável contaminação do local da punção epidural.

Tabela 8. Valores das médias e desvios-padrão dos escores obtidos por meio do emprego da escala de Melbourne em cadelas submetida à mastectomia radical uniliteral após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Grupos (n)	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
M (n=14)	4,57 ^a ±1,50	4,85 ^a ±2,56	5,00 ^a ±2,57	4,78 ^a ±2,57	5,28 ^a ±2,43	4,07 ^c ±1,68	3,71 ^c ±1,38	3,28 ^c ±0,91
C (n=14)	7,35 ^a ±3,05	7,21 ^a ±2,15	7,78 ^a ±2,69	8,64 ^b ±2,67	7,21 ^a ±2,19	5,28 ^{ac} ±1,89	5,35 ^{ac} ±2,02	4,28 ^{ac} ±1,43

Entre os grupos, médias com letras distintas diferem entre si ($p < 0,05$).

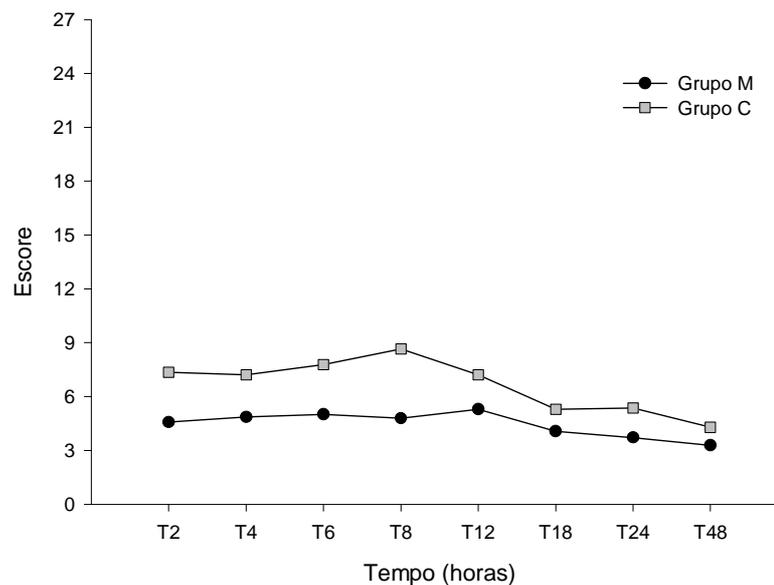


Figura 11. Representação gráfica das variações das médias dos escores obtidos por meio da escala de Melbourne durante o período de pós-operatório nos grupos M e C.

Tabela 9: Valores das médias e desvios-padrão dos escores obtidos por meio do emprego da escala analógica visual em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Grupos (n)	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
M (n=14)	15,35 ^a ±4,98	16,07 ^a ±8,58	17,14 ^a ±10,50	16,78 ^a ±10,11	17,14 ^a ±10,13	15,00 ^b ±6,79	15,00 ^b ±9,80	13,92 ^b ±8,80
C (n=14)	29,28 ^a ±19,30	33,21 ^a ±14,62	33,21 ^a ±14,49	33,21 ^a ±13,53	30,00 ^a ±9,40	22,85 ^{ab} ±9,34	20,00 ^{ab} ±8,54	20,71 ^{ab} ±10,89

Entre os grupos, médias com letras distintas diferem entre si ($p < 0,05$).

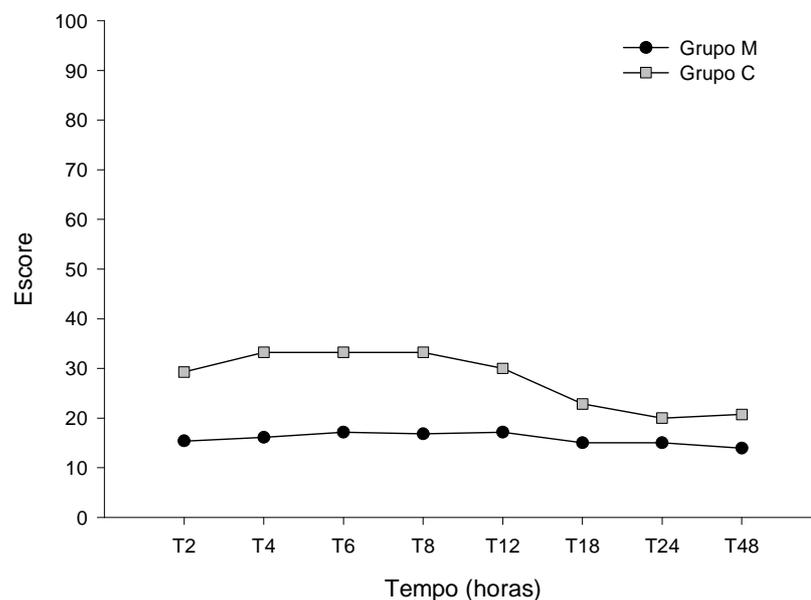


Figura 12. Representação gráfica das variações das médias dos escores obtidos por meio da escala analógica visual durante o período de pós-operatório nos grupos M e C.

Tabela 10: Valores das médias e desvios-padrão da força, em gramas, exercida pelos filamentos de Von Frey em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral após injeção epidural de 0,1 mg/kg de morfina (M) ou 0,3 mL/kg de solução de NaCl 0,9% (C).

Grupos (n)	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
M (n=14)	193,3 ±99,9	217,3 ±98,52	193,3 ±99,9	190,4 ±113,6	214,3 ±104,1	222,6 ±104,1	228,4 ±109,4	214,73 ±113,9
C (n=14)	148 ±80,28	169,4 ±110,4	164,4 ±97,12	169,4 ±107,3	212,4 ±106,3	169,4 ±110,4	193,3 ±99,9	206,6 ±99,9

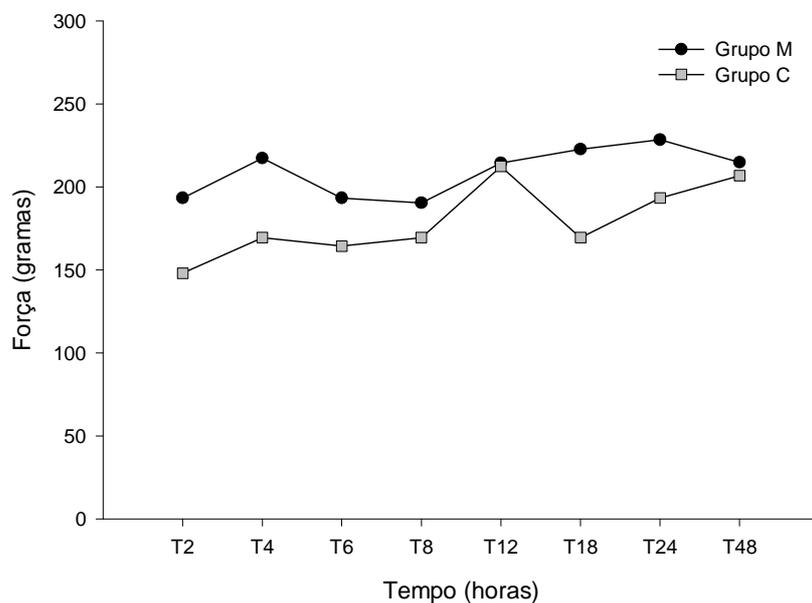


Figura 13. Representação gráfica das variações das médias da força exercida pelos filamentos de Von Frey durante o período de pós-operatório nos grupos M e C.

DISCUSSÃO

A dor pós-operatória é a responsável por uma gama de efeitos deletérios à recuperação do paciente, dentre os quais, a diminuição na alimentação, a liberação de hormônios responsáveis pelo estresse, automutilação, perda de peso, dificuldade de cicatrização, imunossupressão e elevação da pressão arterial (HANSEN, 1997; GAYNOR, 1999).

A analgesia epidural com morfina foi abordada como tema desta pesquisa, uma vez que constitui técnica vantajosa. O uso deste agente por via epidural apresenta efeito mais prolongado quando comparado com a sua administração por outras vias, devido a sua alta hidrossolubilidade, que permite que sua concentração permaneça elevada no líquido cefalorraquidiano por maior tempo, resultando em analgesia superior e menor risco de efeitos sistêmicos indesejados (PASCOE, 1997; TORSKE; DYSON, 2000), fato este, que também foi confirmado neste ensaio.

Em pesquisas realizadas com animais, a estimativa da dor é uma grande dificuldade, em decorrência da ausência de comunicação verbal e influência de diversos fatores como raça, idade e temperamento do animal (LIVINGSTON, 1994; CONZEMIUS et al., 1997; FIRTH; HALDANE, 1999). Tem sido demonstrado que as diferentes técnicas de mensuração de dor realizadas pela Medicina em seres humanos não são precisas em animais. Assim sendo, escalas de dor têm sido desenvolvidas para a Medicina Veterinária, as quais apresentam facilidade de utilização, mas são baseadas na interpretação subjetiva da dor (ALMEIDA, 2010), como é o caso da escala analógica visual (VAS) que foi utilizada neste trabalho. A VAS é uma escala subjetiva, e por não se basear em categorias definidas, é considerada mais sensível do que a escala simples descritiva e a escala numérica. Escalas analógicas visuais são amplamente utilizadas em hospitais humanos, devendo ser aplicada por enfermeiros, médicos ou pelo próprio paciente. O uso da VAS é limitado a observadores treinados e experientes na interpretação dos sinais de dor (FIRTH; HALDANE, 1999). Os testes subjetivos são falíveis pelo fato do comportamento observado poder não refletir a intensidade exata da dor, por existirem diferentes graus de domesticação e socialização, e pela variação

comportamental de cada animal. Ainda, as diferenças culturais dos observadores podem resultar em múltiplas interpretações da mesma observação (FREITAS et al., 2008). Portanto, empregou-se, neste estudo além da escala analógica visual, a escala de Melbourne (UMPS), desenvolvida por Firth e Haldane (1999), a qual é composta por avaliação comportamental associada a parâmetros fisiológicos.

A analgesia resgate pós-operatória foi realizada nos animais em que os escores de dor, utilizando-se a UMPS, foram iguais ou maiores que dez pontos, de acordo com pesquisa realizada em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia que receberam analgesia resgate quando apresentavam escores de dor de sete a dez pontos (FIRTH; HALDANE, 1999), e de acordo com estudo realizado por Almeida et al. (2010), em cães submetidos à orquiectomia, no qual a analgesia resgate foi realizada em cães que atingiram ou ultrapassaram dez pontos.

A dor pós-operatória aguda é mais intensa no período de seis a vinte e quatro horas decorridas do procedimento cirúrgico, sendo observados os sinais de desconforto mais aparentes nos pacientes, e havendo por esta razão a necessidade da terapia analgésica (HANSEN, 1997; MATHEUS, 2000). Em estudo realizado com morfina epidural em cães submetido à artrotomia de joelho, foi observado que o pico de dor pós-operatória nestes animais foi entre 6 e 12 horas após o procedimento cirúrgico (DAY et al., 1995). No presente estudo, o tempo de avaliação dos pacientes foi em média 48 horas após a administração do agente analgésico, sendo observado que, embora as médias do grupo M mantiveram-se menores em comparação ao grupo C, o pico de dor foi registrado oito horas após a extubação do animal. O primeiro resgate analgésico foi realizado após quatro horas do término do procedimento cirúrgico, em um animal do grupo controle. Transcorridas dezoito horas de pós-operatório, os animais do grupo controle apresentavam-se confortáveis e não necessitaram de mais nenhuma aplicação de analgesia resgate.

No trabalho realizado por Mastroncique (2005), não foi necessária a realização de resgate em nenhum dos animais que receberam morfina epidural na dose de 0,1 mg/kg, resultado diferente do estudo em discussão, no qual utilizou-se a mesma dose de morfina epidural e três animais necessitaram de resgate analgésico, fato este, que pode estar associado ao baixo limiar algico destes animais ou ao tipo de extensão do procedimento operatório. No estudo realizado por Castro et al.

(2008), com cadelas submetidas à mastectomia que receberam morfina epidural na dose de 0,1 mg/kg, também não houve necessidade de suplementação algica durante todo o período de observação, no entanto, os animais receberam na medicação pré-anestésica 1,0 mg/kg de morfina intramuscular, o que pode ter colaborado para a ausência de necessidade de suplementação analgésica.

A presença de um grande número de receptores opioidérgicos na substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinhal sugere que a administração de pequenas doses de opioides no espaço epidural deve ser efetiva na produção de analgesia. Fato confirmado pelos resultados obtidos por Pereira e Marques (2009) que relataram que a administração de morfina epidural, na dose de 0,1 mg/kg em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, garantiu maior grau de analgesia, tanto na intensidade quanto na duração, quando comparada ao uso de xilazina por via epidural e meloxicam pela via subcutânea. Em estudo realizado por Freitas et al. (2008), que sugeriram maior efeito analgésico da morfina epidural (0,1 mg/kg) quando comparado à administração de fentanil (4,0 µg/kg) pela mesma via, os animais que pertenciam ao grupo que recebeu morfina epidural não necessitaram de analgesia resgate. Em estudo realizado em cães, Marucio et al. (2008) também ratificou o sucesso da analgesia epidural com morfina na dose de 0,1 mg/kg, em relação ao uso epidural de morfina ou neostigmina isoladas ou em associação. Pekcan e Koc (2010), relataram em estudo realizado com morfina epidural (0,1 mg/kg) em comparação ao fentanil transdérmico em cadelas submetidas à ovariohisterectomia, que a morfina promoveu melhor analgesia, menor sedação e menos efeitos adversos.

Mudanças comportamentais associadas ao uso de medicações pré-anestésicas para sedação ou anestesia geral inalatória teoricamente diminuiriam a confiabilidade da escala de pontuação utilizada, especialmente na postura, estado mental, e categorias de atividades durante as primeiras horas de observação (ALMEIDA et al., 2010). No presente estudo, a acepromazina foi administrada na medicação pré-anestésica, em média, duas horas antes do término do procedimento cirúrgico e extubação do animal, sendo que a primeira avaliação de dor foi realizada duas horas após a extubação, o que perfaz um total de quatro horas da MPA. Além disso, nas primeiras seis horas de avaliação, os escores de estado mental e atividades foram maiores no grupo C do que no grupo M, com os animais do

primeiro grupo apresentando reflexos protetores, o que contribuiu para confirmação de um maior grau de dor.

Além da combinação de duas escalas diferentes, sempre empregadas pelo mesmo observador, foi utilizado o teste de filamento de Von Frey. A resposta de sensibilidade pelo monofilamentos de Von Frey permitiu registros quantitativos de sua pressão sobre a pele. A eficácia da metodologia dos filamentos de Von Frey na detecção de efeito antihiperálgico em animais de laboratório (ZAHN; BRENNAN, 1998) e no homem (PEDERSEN et al., 1998) é bastante conhecida. O método algosimétrico permite a obtenção de dados da força mecânica exercida sobre a pele sem, contudo, provocar lesão tecidual, o que representa uma vantagem em relação a outros métodos de estimulação cutânea (VALADÃO et. al., 2002). Em relação a este ensaio, as médias do grupo M foram maiores que no grupo C, embora o fato dos animais terem recebido cetoprofeno e solução de tumescência pode ter colaborado para a diminuição da hiperálgia promovida pela resposta inflamatória e na dor superficial da ferida cirúrgica e tecidos adjacentes. Em estudo realizado por Matsuda et al. (1999), o cetoprofeno foi utilizado como medicação pré-anestésica e se mostrou efetivo para proporcionar recuperação anestésica isenta de fenômenos excitatórios e adequada sedação. Além disso, foi observada uma boa analgesia durante a avaliação pós-operatória imediata. O uso de AINE preemptivo é indicado como coadjuvante à dor, pois não são considerados potentes analgésicos (SAWYER, 1999).

Em relação aos efeitos colaterais indesejáveis relacionados à morfina, como prurido, retenção urinária, hipoventilação e hipotensão (JONES, 2001), não se observou, neste ensaio, em nenhum dos animais. O vômito, observado em três animais, também foi relatado no estudo realizado por Marucio (2008). Sabe-se que a morfina tem efeito emético por ativação da zona quimiorreceptora do gatilho, sendo esta alteração aparentemente importante apenas em cães e gatos.

CONCLUSÃO

Nas condições adotadas neste estudo, a morfina epidural, na dose de 0,1 mg/kg, contribuiu de forma eficaz para a analgesia efetiva durante todo o período

pós-operatório, sem efeitos colaterais indesejáveis e maiores complicações. Desta forma, essa prática deve ser considerada como opção para o manejo da dor pós-operatória em cadelas submetida à mastectomia. Ademais, outros estudos a respeito da sua aplicabilidade em situações cirúrgicas devem ser conduzidos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T.F. **Uso da bupivacaína isolada ou associada ao fentanil e sufentanil em anestesia epidural em cadelas.** São Paulo: USP, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2003, 139p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia).

ALMEIDA, R.M; ESCOBAR, A; MAGUILNIK, S. Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchiectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 542-549, 2010.

CASTRO, N.F; ALMEIDA, R.M; VIEIRA, C.A; FARIAS, A; LORENZONI, M.M; FERREIRA, P.M; VIDOTTO, V.T. Aplicação de morfina através de cateter epidural na analgesia pós-cirúrgica de cadelas submetidas à mastectomia radical- estudo preliminar. **Ciência Animal Brasileira**, n. 1, p. 140-142, 2008.

CARPENTER, R.E.; WILSON, D.V.; EVANS A.T. Evaluation of intraperitoneal and a incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, p. 46-52, 2004.

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

DAY, T.K.; PEPPER, W.T.; TOBIAS, T.A.; FLYNN, M.F.; CLARKE, K.M. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. **Veterinary Surgery**. v.24, p.522-530, 1995.

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

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

GAYNOR, J.S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, v. 3, n. 4, p. 254-257, 1999.

GUNDUZ, M.; OZCENGIZ, D.; OZBEK, H.; ISIK, G.A. A comparison of single dose caudal tramadol, tramadol plus bupivacaine administration for postoperative analgesia in children. **Paediatric Anaesthesia**, v. 11, n. 3, p. 323-326, 2001.

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

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

HARDIE, E.M. Reconhecimento do Comportamento Doloroso em Animais. In: HELLEBREKERS, L.J. **Dor em Animais**, São Paulo: Malone, p. 49-68, 2002.

JENSEN, M.P.;KAROLY,P.; BRAVER, S. Measurement of clinical pain intensity. A comparison of six methods. **Pain**, v. 27, n. 1, p. 117-126, 1986.

JONES, R.S. Epidural Analgesia in the Dog and Cat. **Veterinary Journal**, v. 161, n. 2, p 123-131, 2001.

KLAUMANN, P.R.; WOUK, A.F.P.F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2008.

LEME, M. C; GONÇALVES, G. F; INOE, A. P. CUNHA, C. G; PACHALY, J. R. Avaliação do uso de Tiletamina e Zolapezam por via Epidural em Cães. **Arquivos. Ciências. Veterinária. Zoologia. Unipar**, v. 11, n. 1, p. 21-26, 2008.

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

LUNA, S. P. L. Dor, analgesia e bem estar animal. In: **I Congresso Internacional de Conceitos em Bem-estar Animal, 1. Anais...**, p. 16-18, 2006.

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

MASTRONCIQUE, S. **Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariohisterectomia**. São Paulo: USP, Universidade de São Paulo, 115p, tese (Doutorado em Medicina Veterinária).

MARUCIO, R.L.; LUNA, S.P.L.; TEIXEIRA NETO, F.J.; MINTO, B.W.; HATSCHBACH, E. Postoperative analgesic effects of epidural administration of neostigmine alone or in combination with morphine in ovariohysterectomized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 7, p. 854-860, 2008.

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

MATSUDA, E.I.; FANTONI, D.T., FUTEMA, F. Estudo comparativo entre o ketoprofeno e o flunixin meglumine no tratamento da dor pós-operatória de cães submetidos a cirurgia ortopédica. **Clínica Veterinária**, n.19, p.19-22, 1999

OZCENGIZ, D.; GUNDUZ, M.; OZBEK, H.; ISIK, G. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing herniorrhaphy. **Paediatric Anaesthesia**, v. 11, n. 4, p. 459-465, 2001.

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

PEDERSEN, J.L.; GALLE, T.S.; KEHLET, H. Peripheral analgesic effects of ketamine inflammatory pain, **Anesthesiology**, v. 89, p. 58-66, 1998.

PEREIRA, D.A.; MARQUES, J.A. Uso de morfina, xilazina e meloxicam para o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 61, n. 2, p. 353-361, 2009.

PEKCAN, Z.; KOC, BAHATTIN. The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 557-565, 2010.

SAWYER, D.C. Preemptive analgesia: a new standard of care. **Veterinary Medicine**, v.94, p.11-13, 1999

TORSKE, K.E.; DYSON, D.H. Epidural analgesia and anesthesia. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p 859-875, 2000.

VALADÃO, C.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de Von Frey. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n. 4, 2002.

ZAHN, P.K.; BRENNAN, T.J. Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-aspartate receptor antagonists in the a rat model for postoperative pain. **Anesthesia**, v. 88,p. 143-156, 1998.

ANEXOS

1-Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais do grupo com morfina epidural nos diferentes momentos da avaliação pré e transoperatório:

ANIMAL	BASAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	120	159	140	133	132	142	127	128
2	125	100	90	87	89	100	100	100
3	140	104	109	91	97	97	90	105
4	120	129	130	122	139	142		
5	200	130	133	133	130	122	125	125
6	136	73	69	77	79	83	90	
7	120	87	85	84	87	79	81	87
8	158	81	88	88	95	100		
9	100	68	116	94	85	91	100	99
10	120	131	132	132	128	145	158	143
11	160	98	97	99	95	94		
12	156	105	94	93	88	95	101	
13	140	89	98	78	78	78	70	93
14	120	130	106	108	119	126	117	
15	200	130	133	133	130	122	125	125
MÉDIA	141	107	108	103	105	108	107	112
DESVIO PADRÃO	28,29	25,2	20,9	20,6	21,2	22,6	23,2	17,9

2-Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais do grupo com morfina epidural nos diferentes momentos da avaliação pós-operatória:

ANIMAL	BASAL	T0	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	120	144	100	100	100	80	100	140	120	120
2	125	103	100	80	100	100	100	160	144	112
3	140	100	112	108	88	96	84	100	108	128
4	120	142	120	120	92	120	120	144	120	88
5	200	120	160	144	160	160	160	168	200	140
6	136	136	120	144	100	100	80	100	100	100
7	120	87	100	108	108	100	134	108	108	108
8	158	100	120	180	132	162	120	160	108	120
9	100	99	100	100	104	100	100	100	100	100
10	120	111	128	100	100	100	100	80	80	120
11	160	92	100	120	120	100	132	136	140	120
12	156	100	200	128	124	120	120	120	124	144
13	140	95	128	94	122	116	84	108	100	118
14	120	100	120	122	92	100	100	100	120	126
15	200	120	160	144	160	160	160	168	200	140
MÉDIA	141	110	124	120	113	114	113	126	125	119
DESVIO PADRÃO	28,29	17,7	27,6	24,7	22,1	25,1	24,4	28,2	33,3	15,2

3-Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos da avaliação pré e transoperatória:

ANIMAL	BASAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	136	147	140	130	130	127	127	128
2	140	103	92	81	93	104	105	105
3	120	123	120	117	116	119	130	-
4	148	108	100	97	99	98	102	103
5	100	115	108	106	109	107	106	-
6	128	135	139	128	134	134	134	-
7	144	112	109	107	107	105	103	-
8	104	97	86	87	93	93	98	-
9	92	120	105	98	94	92	93	88
10	116	86	124	109	110	108	121	118
11	132	131	133	129	133	134	136	-
12	120	130	111	98	102	93	90	90
13	144	126	107	103	103	99	99	-
14	136	121	122	112	112	111	112	111
15	160	110	111	65	104	100	105	-
MÉDIA	128	118	114	104	110	109	111	106
DESVIO PADRÃO	18,5	15,1	15,3	17,5	13,2	13,7	14,5	13,3

4-Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos da avaliação pós-operatória:

ANIMAL	BASAL	T0	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	136	135	184	186	176	184	180	196	186	200
2	140	106	160	140	148	128	108	96	100	100
3	120	120	148	140	120	100	100	100	104	100
4	148	103	120	152	112	160	132	124	140	120
5	100	96	128	120	112	120	120	120	120	100
6	128	134	144	120	120	104	112	120	112	108
7	144	103	152	152	144	148	92	80	100	160
8	104	98	148	96	88	92	100	100	100	100
9	92	88	92	92	120	100	92	92	100	92
10	116	120	128	76	88	80	80	120	100	100
11	132	130	120	140	120	120	120	120	140	140
12	120	95	128	88	80	100	88	88	100	
13	144	100	148	96	92	88	100	100	140	140
14	136	100	120	120	110	110	132	128	136	136
15	160	100	109	100	140	108	100	100	160	160
MÉDIA	128	109	135	121	118	116	110	112	122	125
DESVIO PADRÃO	18,5	14,6	21,9	29,3	25,1	27,6	23,8	26,5	25,8	30,6

5- Valores individuais de frequência respiratória, médias e desvios-padrão dos animais do grupo com morfina epidural nos diferentes momentos da avaliação pré e trans operatória:

ANIMAL	BASAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	24	2	12	12	8	8	8	4
2	36	12	12	12	12	20	20	20
3	24	16	10	8	10	12	12	12
4	40	27	22	24	26	11	13	-
5	-	18	12	11	14	19	14	15
6	40	12	7	10	8	15	9	-
7	40	22	19	15	18	19	18	21
8	40	18	14	11	11	11	-	-
9	40	10	23	11	10	11	12	13
10	24	22	14	17	18	17	10	12
11	-	56	29	21	15	17	-	-
12	40	26	27	26	26	60	35	-
13	-	17	20	14	17	15	16	19
14	28	10	8	18	13	5	6	-
15	-	25	22	20	30	21	15	22
MÉDIA	42	20	17	15	16	17	14	15
DESVIO PADRAO	16.25	12.23	6.89	5.44	6.86	12.6	7.33	5.78

6- Valores individuais de frequência respiratória, médias e desvios-padrão dos animais do grupo com morfina epidural nos diferentes momentos da avaliação pós-operatória:

ANIMAL	BASAL	T0	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	24	4	24	32	32	40	20	20	28	20
2	36	20	28	40	40	32	32	40	40	40
3	24	12	30	40	32	56	24	32	40	40
4	68	13	68	46	36	60	60	45		44
5		15	40	32	60	60	60	60	60	60
6	40	40	40	64	20	32	80	24	46	40
7	40	21	40	56	48	48	40	44	24	40
8	62	11	36	40	40	44	32	32	32	
9	60	13	40	80	72		72	40	200	40
10	24	24	20	20	28	28		20	20	20
11		60	60				60			
12	48	35	20	20	40	64	52	44	36	48
13		20	80	80	88	120	40	40	52	34
14	28	15	32	40	40	32	40	40	40	32
15		19	20	32	40	40	32	40	40	40
MÉDIA	41	22	38	44	43	50	44	36	50	37
DESVIO PADRAO	15,49	13,56	17,38	17,89	17,10	22,56	17,16	8,13	46,09	8,05

7- Valores individuais de frequência respiratória, médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos da avaliação pré e transoperatória:

ANIMAL	BASAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	40	24	24	20	20	20	20	24
2	40	12	8	8	8	12	12	12
3	40	18	12	11	14	19	14	15
4	40	43	15	27	21	61	35	-
5	36	19	33	28	36	13	11	-
6	40	10	15	14	11	12	10	-
7	24	22	34	33	31	31	28	-
8	40	10	23	11	10	11	12	13
9	28	8	13	13	8	8	8	-
10	28	40	40	45	42	45	25	52
11	40	13	26	48	11	12	23	12
12	40	40	16	19	21	20	22	-
13	40	23	21	17	13	15	20	-
14	40	24	10	19	18	32	14	15
15	64	17	8	11	10	12	28	-
MÉDIA	37	22	20	21	18	21	20	19
DESVIO PADRÃO	5,54	11,3	9,97	11,72	10,23	14,34	9,60	10,25

8- Valores individuais de frequência respiratória, médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos da avaliação pós-operatória:

ANIMAL	BASAL	T0	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1		20								
2	128	12	28	40	60		72	28	32	40
3		15	40	32		60	40	36		
4	186	35	60	40	80	168	80	100	80	80
5	36	11	60	48	48	36	28	48	32	40
6		10	40	32	32	32	32		64	
7	24	28	40	32	32	40	20	20	32	24
8	60	13	40	80	72		72	40	200	40
9	28	8	24	28	24	24	25	24	24	32
10	28	52	28	28	20	32	28	28	28	28
11	60	12	20	20	20	20	32	32	32	40
12		22				60	60			
13		20	44	84	48	60	80	48	80	48
14	140	20					80	68	68	80
15	64	20	40	92	36	120	60	88	60	60
MÉDIA	75	20	39	46	43	60	51	47	61	47
DESVIO PADRÃO	53,35	11,08	12,03	23,63	19,67	43,37	22,52	24,67	46,47	18,23

9- Valores individuais da pressão arterial média (mmHg) , médias e desvios-padrão dos animais do grupo com morfina epidural nos diferentes momentos da avaliação pré e transoperatória:

ANIMAL	APÓS MPA	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	110	100	66	72	68	67	75	79
2	96	78	106	105	105	93	105	99
3	80	56	60	54	64	61	60	60
4	64	63	60	63	56	60	65	61
5	60	44	50	50	44	71	71	-
6	84	73	98	87	75	80	79	74
7	75	56	60	54	64	61	60	60
8	86	72	88	87	81	83	70	92
9	76	90	98	98	96	95	-	-
10	72	39	71	73	64	66	68	71
11	70	52	43	42	65	66	63	53
12	65	63	76	68	57	50	-	-
13	100	66	87	85	74	84	79	-
14	75	72	78	63	62	65	79	99
15	87	51	81	81	74	51	74	-
MÉDIA	80	65	74,8	72,13	69,93	70,2	72,92	74,8
DESVIO PADRÃO	13,58	15,98	17,88	17,65	14,87	13,43	11,35	16,13

10- Valores individuais da pressão arterial média (mmHg) , médias e desvios-padrão dos animais do grupo com morfina epidural nos diferentes momentos da avaliação pós-operatória:

ANIMAL	APÓS MPA	T0	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	110	77	103	108	96	99	118	102	86	119
2	96	99	107	71	97	-	-	-	60	100
3	80	60	105	86	133	150	123	65	103	100
4	64	60	82	104	89	-	-	-	76	0
5	60	71	84	64	-	96	109	82	95	79
6	84	74	-	-	122	100	75	104	104	120
7	75	60	105	86	133	150	123	65	103	100
8	86	92	95	110	75	-	-	75	100	65
9	76	95	118	108	-	85	87	76	124	100
10	72	71	-	121	94	80	-	97	101	100
11	70	90	106	111	86	101	126	103	100	-
12	65	70	103	106	89	114	69	95	90	95
13	100	90	90	96	-	96	-	-	106	
14	75	73	73	79	110	83	109	100	99	
15	87	80	107	110	120	102	-	103	-	102
MÉDIA	80	77,46	98,30	97,14	103,6	104,6	104,3	88,9	96,2	90
DESVIO PADRÃO	13,58	12,62	12,16	16,50	18,53	22,14	20,54	14,64	14,50	30,6

11- Valores individuais da pressão arterial média (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos da avaliação pré e transoperatória:

ANIMAL	APÓS MPA	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	80	102	66	82	82	49	75	63
2	80	86	71	47	58	62	62	65
3	60	44	50	50	44	71	71	-
4	84	73	98	87	75	80	79	74
5	105	63	84	74	83	81	107	-
6	85	67	96	79	83	75	66	-
7	79	65	64	86	83	65	84	-
8	68	36	-	-	56	47	41	-
9	76	53	77	87	95	70	50	58
10	65	63	76	68	57	50	-	-
11	90	79	73	75	79	75	77	-
12	75	60	99	90	81	88	69	72
13	65	63	76	80	85	70	70	-
14	110	92	91	82	89	84	80	86
15	100	65	107	65	43	53	73	-
MÉDIA	81,4	67,4	80,5	75,1	72,8	68	71,7	69,6
DESVIO PADRÃO	14,3	16,6	15,4	12,9	16,0	12,8	14,9	9,06

12- Valores individuais da pressão arterial média (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos da avaliação pósoperatória:

ANIMAL	APÓS MPA	T0	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	80	87	69	115	98	97	47	73	94	60
2	80	65	91	62	-	-	-	92	110	100
3	60	71	84	64	-	96	109	82	95	79
4	84	74	-	-	122	100	75	104	104	120
5	105	107	103	102	88	105	94	76	76	93
6	85	66	96	86	104	132	87	110	105	110
7	79	84	64	114	95	72	69	69	-	61
8	68	65	-	72	76	105	100	-	84	72
9	76	68	97	97	99	93	98	83	80	-
10	65	70	103	106	89	114	69	95	90	95
11	90	90	134	100	135	100	119	100	100	100
12	75	104	93	104	88	-	106	-	-	106
13	65	75	136	90	110	87	67	57	82	85
14	110	80	106	100	110	106	135	100	80	80
15	100	80	-	-	-	96	90	86	80	76
MÉDIA	81,4	79	98	93,2	101,1	100,2	90,3	86,6	90,7	88,3
DESVIO PADRÃO	14,3	12,8	20,6	16,8	15,6	13,4	22,6	14,7	10,9	17,4

13-Valores individuais da temperatura corpórea, médias e desvios-padrão dos animais do grupo com morfina epidural nos diferentes momentos da avaliação pré e transoperatória:

ANIMAL	BASAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	38,5	37,7	37,6	37,6	36,8	36,0	36,4	36,4
2	37,9	37,4	37	36,8	36,8	36,6	36,6	36,5
3	38,7	36,9	36,8	36,5	36,4	36,1	35,9	35,8
4	38,7	36,9	36,3	36,0	35,6	35,2	35,2	-
5	38,4	37,8	37,7	37,5	37,2	37	37,1	36,9
6	39,2	37,6	37,2	37,1	36,9	36,8	36,7	-
7	39,2	36,8	36,6	36,5	36,4	36,2	36,2	36,2
8	39,9	36,1	36,1	35,9	35,8	35,7	-	-
9	38,7	36,4	36,2	36	35,9	35,6	35,6	-
10	38,2	35,4	35,1	34,8	34,6	34,5	34,5	34,3
11	38,3	36,2	36,2	36,2	36,1	36	36	36,2
12	39,6	38,6	38,6	38,4	38,4	38,4	-	-
13	40,2	38	37,9	37,6	37,5	37,8	37,2	-
14	39,1	37,7	37,6	37,5	37,5	37,5	37,6	-
15	39,1	38,1	38	38	37,9	37,8	37,6	37,4
MÉDIA	38,86	36,7	36,7	36,26	34,6	35,83	35,25	34,3
DESVIO PADRÃO	0,57	1,3	1,2	1,31	0	1,02	0,75	0

14-Valores individuais da temperatura corpórea, médias e desvios-padrão dos animais do grupo com morfina epidural nos diferentes momentos da avaliação pósoperatória :

ANIMAL	BASAL	T0	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	38,5	36,7	35,3	36,7	37,0	37,4	37,1	36,2	37,3	38,5
2	37,9	36,5	38,2	37,6	38,2	36,7	38,0	38,8	38	38,9
3	38,7	36,0	36,9	37,8	348,2	37,8	37,7	37,8	37,8	38,6
4	38,7	35,2	36,2	37,7	38,7	38,6	38,6	36,6	38,1	38,7
5	38,4	37,0	37,2	38,4	39,4	39	39,2	38,1	38	38
6	39,2	37	37,2	38,6	38,7	37	37	37,2	38,4	39
7	39,2	37,2	37,1	37,5	37,4	38,0	37,4	38,4	37,4	37,7
8	39,9	37,2	37,8	38,5	38	38,4	38,3	37,5	38,7	38
9	38,7	37,0	36,1	36,5	37,5	38	36,3	37,4	36,0	36,0
10	38,2	36	37,2	37,9	37,4	37,8	37,7	38	38,5	38
11	38,3	36,0	36,8	36,8	36,8	35,6	36,8	36,5	36,6	36,8
12	39,6	38	37,2	37,3	38,5	38,2	38,2	38,7	38	38,5
13	40,2	38	38,3	38,9	38,8	38,2	38,4	38,5	39	39
14	39,1	37	37,8	37,5	36,3	36,7	37	37,1	37,9	39
15	39,1	38	39,1	37,1	37,4	38,3	38,9	37,8	37,6	38,5
MÉDIA	38,86	37,33	37,22	37,65	38,1	38	37	38	38,25	38,5
DESVIO PADRÃO	0,57	0,74	0,91	0,69	0,1	0,81	0	0	0,43	0,5

15-Valores individuais da temperatura corpórea, médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos da avaliação pré e transoperatória:

ANIMAL	BASAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	37,8	37,7	37,4	37,3	37,1	37	36,8	36,5
2	39,1	36,8	36,6	36,4	36,3	36,0	36,0	35,8
3	39,8	37	37,5	37,2	36,2	37,1	37,2	37,2
4	38,7	37	36,7	36,5	36,3	36,2	36,0	-
5	39,6	36,9	36,6	36,5	36,7	36,8	36,7	36,7
6	38,2	36	36,4	36,3	36,1	35,9	35,8	-
7	38,7	36,4	36,2	36	35,9	35,6	35,6	-
8	38,8	38,1	37,8	37,5	37,4	37,3	37,2	37,1
9	38,3	36,2	36,2	36,2	36,1	36	36	36,2
10	38,2	35,4	35,1	34,8	34,6	34,5	34,3	-
11	40,2	38	37,9	37,6	37,5	37,8	37,2	-
12	39,1	37,7	37,6	37,5	37,5	37,5	37,6	-
13	38,8	37	36,7	36,4	36,3	36,1	36,2	-
14	38,6	37,2	37,1	37	36,8	36,6	36,5	36,4
15	39,2	36,9	36,3	36,1	36	35,8	35,8	-
MÉDIA	38,8	37	36,8	36,5	36,1	36,5	36	36,5
DESVIO PADRÃO	0,62	0,63	0,72	0,5	0,1	0,5	0	0,45

16-Valores individuais da temperatura corpórea, médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos da avaliação pós-operatória:

ANIMAL	BASAL	T0	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	37,8	36,5	37,8	38,4	38,6	38,5	38,2	37,2	37,4	38,3
2	39,1	36,5	38,5	39	39,8	39,9	38,9	37,5	37,3	38,0
3	39,8	37,0	37,8	38,4	38,4	38,7	39,0	38,7	38,5	39,5
4	38,7	37,6	38,3	38,3	37,8	38,0	38,2	37	37	37
5	39,6	37	38,2	38	37,4	38,8	37,9	37,9	37,9	38,5
6	38,2	38,2	37,4	37,6	38,2	38,5	38,1	38,2	37,1	38,5
7	38,7	37,0	36,1	36,5	37,5	38	36,3	37,4	36,0	36,0
8	38,8	37,5	38,8	37	37,6	38,3	38	38	37,8	37,4
9	38,3	36,0	36,8	36,8	36,8	35,6	36,8	36,5	36,6	36,8
10	38,2	35	36	37,2	37,9	37,4	37,8	37,7	38,8	38,8
11	40,2	38	38,3	38,9	38,8	38,2	38,4	38,5	39	39
12	39,1	37	37,8	37,5	36,3	36,7	37	37,1	37,9	39
13	38,8	37	37,5	38,5	38,7	38,4	37,7	37,7	38,1	38,1
14	38,6	37	38,6	38	38,4	38	38,8	38,3	38,9	38
15	39,2	37	38,4	38,1	37,6	38,7	38,6	38,8	38	38,5
MÉDIA	38,8	36,8	36	38	37,9	38	37,5	37,5	38	38,2
DESVIO PADRÃO	0,62	0,83	0	0,70	0,83	0	0,5	0,5	0,81	0,82

17- Valores individuais da capnografia (ETCO₂) durante a anestesia do grupo tratado com morfina epidural:

ANIMAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	49	46	45	45	46	50	55
2	45	45	50	52	30	35	45
3	40	55	62	40	42	45	40
4	41	50	49	45	48	45	46
5	44	48	49	34	37	44	45
6	24	34	39	40	39	45	40
7	20	37	28	36	49	32	38
8	51	42	36	33	50	50	51
9	35	42	40	42	42	42	40
10	47	45	45	45	44	45	45
11	48	46	49	45	45	45	45
12	34	33	43	46	42	43	40
13	47	48	48	52	30	45	51
14	45	42	40	35	40	40	40
15	35	30	42	45	40	45	40
MÉDIA	40,33	42,87	44,33	42,33	41,60	43,40	44,07
DESVIO							
PADRÃO	9,15	6,85	7,72	5,96	6,01	4,78	5,06

18- Valores individuais da capnografia (ETCO₂) durante a anestesia do grupo controle:

ANIMAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	26	58	50	48	50	34	48
2	38	51	46	45	51	51	50
3	41	38	46	42	42	42	42
4	42	51	50	40	45	42	40
5	45	45	51	45	43	44	44
6	30	23	34	43	45	34	42
7	39	42	42	41	42	42	42
8	56	62	30	67	67	58	45
9	36	38	40	34	35	40	42
10	34	43	41	41	42	40	42
11	55	59	59	60	62	60	50
12	52	31	46	46	48	54	50
13	56	51	35	24	28	37	40
14	42	47	43	39	44	43	44
15	40	35	42	40	35	45	40
MÉDIA	42,13	44,93	43,67	43,67	45,27	44,40	44,07
DESVIO							
PADRÃO	9,26	10,88	7,40	9,95	9,87	7,99	3,71

19- Valores individuais da oximetria (SPO₂) durante a anestesia do grupo tratado com morfina epidural:

ANIMAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	96	98	98	96	95	96	96
2	97	98	97	97	97	98	97
3	97	97	98	98	98	97	97
4	100	100	100	100	100	100	100
5	98	98	98	98	98	98	98
6	97	98	99	99	99	99	99
7	96	97	97	97	94	98	98
8	97	97	97	98	98	98	98
9	100	99	99	99	99	99	99
10	98	98	98	98	98	96	96
11	97	97	95	97	97	97	97
12	100	100	100	100	100	100	100
13	98	100	96	97	98	97	97
14	100	100	100	100	98	99	100
15	98	98	97	100	96	97	98
MÉDIA	97.9	98.3	97.9	98.2	97.6	97.9	98
DESVIO PADRÃO	1.43	1.17	1.48	1.33	1.67	1.27	1.36

20- Valores individuais da oximetria (SPO₂) durante a anestesia do grupo controle:

ANIMAL	C0	C5	C10	C15	C20	C25	C30
1	97	97	98	98	98	98	98
2	100	98	99	100	100	100	100
3	95	93	95	91	94	95	95
4	99	92	97	95	96	98	96
5	97	96	96	97	97	98	97
6	96	96	96	96	96	96	97
7	97	98	97	97	97	97	97
8	96	97	97	99	100	99	99
9	99	98	98	98	98	97	97
10	96	96	96	95	96	96	97
11	98	98	99	99	98	98	98
12	99	99	99	99	99	99	99
13	93	95	96	95	95	96	96
14	98	97	96	97	97	98	98
15	98	98	98	98	99	98	98
MÉDIA	97.2	96.5	97.1	96.9	97.3	97.5	97.4
DESVIO PADRÃO	1.82	1.95	1.30	2.28	1.75	1.35	1.30

21- Valores individuais do escore de analgesia obtido por meio da escala de Melbourne dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação:

ANIMAL	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	3	3	4	5	4	3	4	3
2	7	9	8	10	10	9	8	6
3	3	4	4	4	3	3	3	3
4	4	5	5	5	5	6	5	3
5	5	4	4	3	8	3	3	3
6	5	11	10	11	8	4	4	4
7	4	4	3	3	4	3	3	3
8	4	4	4	5	5	3	3	4
9	3	3	2	3	3	4	3	3
10	4	7	10	4	9	5	3	3
11	7	3	3	3	3	3	3	2
12	5	2	3	3	3	3	3	3
13	7	6	6	5	5	4	3	3
14	3	3	4	3	4	4	4	3

22- Valores individuais do escore de analgesia obtido da escala analógica visual dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação:

ANIMAL	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	10	15	10	15	15	10	15	15
2	20	30	30	40	40	30	30	20
3	10	10	10	10	10	10	10	15
4	20	20	20	20	20	25	20	15
5	10	10	15	10	10	10	10	10
6	20	30	30	30	25	15	5	10
7	20	15	15	15	15	15	10	10
8	20	10	10	10	10	10	10	5
9	10	10	15	15	15	10	40	40
10	15	30	40	25	30	25	20	20
11	20	10	10	5	10	10	5	5
12	10	5	5	10	15	15	10	10
13	20	20	25	25	25	15	15	10
14	10	10	5	5	0	10	10	10

23- Valores individuais do escore de analgesia obtido através da escala de Melbourne dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação:

ANIMAL	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	6	6	6	6	4	4	4	5
2	13	9	14	15	8	7	6	5
3	5	6	6	8	9	6	8	5
4	7	7	7	8	5	4	4	3
5	5	4	4	8	10	3	3	3
6	12	9	8	10	7	7	6	5
7	4	6	8	10	10	5	4	4
8	7	10	10	10	9	4	8	4
9	6	8	10	8	6	4	4	4
10	7	3	3	3	3	3	3	2
11	8	10	10	7	8	6	8	8
12	8	6	8	8	6	4	3	3
13	3	8	9	10	9	9	6	4
14	12	9	8	10	7	8	8	5

24- Valores individuais do escore de analgesia obtido da escala analógica visual nos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação:

ANIMAL	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	30	30	40	30	20	20	20	30
2	70	40	60	60	40	40	30	30
3	30	30	25	30	20	20	20	20
4	20	20	10	10	45	10	10	10
5	10	10	15	30	40	10	10	10
6	30	40	30	30	40	20	10	10
7	70	60	50	60	30	30	20	20
8	30	50	50	40	20	30	30	40
9	15	30	40	25	30	25	20	20
10	20	10	15	20	25	10	10	10
11	10	45	40	30	20	15	20	15
12	30	40	40	30	30	30	35	40
13	10	20	30	30	20	30	15	10
14	35	40	30	40	40	30	30	25

25- Valores individuais da força exercida em gramas, exercida pelos testes de filamentos de Von Frey dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação:

ANIMAL	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	300	300	100	180	100	300	300	100
2	100	60	60	10	300	300	26	26
3	180	180	180	300	300	300	300	300
4	60	100	180	100	60	60	60	15
5	60	300	300	300	100	180	300	300
6	180	180	300	100	300	100	100	180
7	60	60	60	26	60	60	60	100
8	300	300	180	180	300	180	180	100
9	300	300	300	300	300	300	300	300
10	300	300	100	300	15	300	300	300
11	300	100	180	100	300	300	300	300
12	180	300	300	300	300	60	300	300
13	300	180	300	300	300	300	300	300
14	180	300	300	300	180	300	300	300

26- Valores individuais da força exercida em gramas, exercida pelos testes de filamentos de Von Frey dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação:

ANIMAL	T2	T4	T6	T8	T12	T18	T24	T48
1	300	15	100	300	180	180	180	60
2	180	300	300	300	300	300	300	300
3	60	26	26	100	100	100	300	300
4	60	60	60	26	60	60	60	100
5	180	180	180	300	300	300	300	300
6	60	60	300	300	300	300	180	180
7	180	180	180	60	26	26	100	180
8	180	180	180	180	180	180	180	180
9	300	100	180	100	300	300	300	300
10	180	300	300	300	300	60	300	300
11	180	300	300	100	300	180	180	180
12	60	60	100	180	60	15	60	60
13	100	180	100	180	180	60	60	60
14	100	300	100	100	300	300	300	300

ESCALA DE DOR DA UNIVERSIDADE DE MELBOURNE

Fonte: Firth & Haldane, 1999.

Observação Score Características

FC

- 1 > 20% valor basal
- 2 > 50% valor basal
- 3 > 100% valor basal

f

- 1 > 20% valor basal
- 2 > 50% valor basal
- 3 > 100% valor basal

PAS

- 1 > 20% valor basal
- 2 > 50% valor basal
- 3 > 100% valor basal

Temperatura retal

- 1 (Acima do valor basal)

Salivação

- 2

Pupilas dilatadas

- 2

Resposta à palpação

- 0 Normal
- 2 Reage/protege a ferida no momento do toque
- 3 Reage/protege a ferida antes do toque

Atividade

- 0 Dormindo
- 0 Semiconsciente
- 1 Acordado

0 Alimenta-se

2 Agitado

3 Mudanças contínuas de posição, mutilação

Status mental

0 Dócil

1 Amigável

2 Cauteloso

3 Alerta

Postura

2 Protege a área afetada

0 Decúbito lateral

1 Decúbito esternal

1 Sentado ou em pé, cabeça elevada

2 Em pé, cabeça baixa

1 Movimenta-se

2 Postura anormal

Vocalização

0 Não vocaliza

1 Vocaliza quando tocado

2 Vocalização intermitente

3 Vocalização contínua

Termo de consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____ RG: _____

Natural de: _____ nascida em: ____ / ____ / ____ estado civil: _____.

Proprietário(a) do animal:

Residente em: _____

Estou sendo convidado a participar de um estudo denominado “**Analgésia pós-operatória com utilização de morfina em cadelas submetidas à mastectomia**”, cujos objetivos e justificativas são realizar a avaliação de dor com uso de morfina por via cateter epidural em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral, efetuada pela equipe de clínica cirúrgica do Hospital Veterinário de pequenos animais da Universidade de Brasília.

Minha participação no estudo será autorizar que meu animal seja submetido à colocação de um cateter epidural juntamente com a realização da mastectomia radical unilateral e que meu animal fique a disposição da equipe do projeto durante 48 horas consecutivas para avaliação de dor. Ainda, comprometo-me a levar meu animal ao Hospital Veterinário de Pequenos Animais, durante dois dias consecutivos, para acompanhamento do controle de dor.

Recebi os esclarecimentos necessários sobre possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após sua realização. Estou ciente de que efeitos adversos como coceira e vômito podem ocorrer, e que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo.

Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

Os professores responsáveis pela pesquisa são: Prof^a. Dr^a. Paula Diniz Galera (orientadora); Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida (co-orientador). Poderei manter contato com a Médica Veterinária Ana Bárbara Rocha Silva pelos telefones : 3107 28-01 (Hospital Veterinário) e 81599908 .

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico a pagar por esta medicação.

Brasília, de de 2010.

Assinatura Proprietário