

**VANESSA GUEDES PEREIRA**

**EFEITO ANALGÉSICO DA METADONA E MORFINA INTRAMUSCULAR OU  
EPIDURAL, ASSOCIADAS OU NÃO À LIDOCAÍNA, EM CADELAS  
SUBMETIDAS À MASTECTOMIA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA  
MINAS GERAIS-BRASIL  
2013**

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e  
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

P436e  
2013

Pereira, Vanessa Guedes, 1983-

Efeito analgésico da metadona e morfina intramuscular ou epidural, associadas ou não à lidocaína, em cadelas submetidas à mastectomia / Vanessa Guedes Pereira. – Viçosa, MG, 2013. xv, 44f. : il. (algumas color.) ; 29cm.

Inclui apêndice.

Orientador: Lukiya Silva Campos Favarato

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 37-43

1. Analgesia. 2. Dor. 3. Anestesia epidural. 4. Opioides.  
5. Anestesia local. 6. Morfina. 7. Lidocaína. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Veterinária.  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária.  
II. Título.

CDD 22. ed. 636.089796

VANESSA GUEDES PEREIRA

**EFEITO ANALGÉSICO DA METADONA E MORFINA INTRAMUSCULAR  
OU EPIDURAL, ASSOCIADAS OU NÃO À LIDOCAÍNA, EM CADELAS  
SUBMETIDAS À MASTECTOMIA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 27 de fevereiro de 2013.

---

Paulo Renato dos Santos Costa  
(Coorientador)

---

Daise Nunes Queiroz da Cunha

---

Daniela Campagnol

---

Lukiya Silva Campos Favarato  
(Orientadora)

*"É do buscar e não do achar que nasce o que eu não conhecia."  
Clarice Lispector*

À minha mãe Náira, para sempre em meu coração!

Saudade infinita!

DEDICO:

### ***Para Sempre***

*Por que Deus permite  
que as mães vão embora?  
Mãe não tem limite  
é tempo sem hora,  
luz que não apaga  
quando sopra o vento  
e chuva desaba,  
veludo escondido  
na pele enrugada,  
água pura, ar puro,  
puro pensamento.*

*Morrer acontece  
com o que é breve e passa  
sem deixar vestígio.  
Mãe, na sua graça,  
é eternidade.  
Por que Deus se lembra  
-mistério profundo-  
de tirá-la um dia?  
Fosse eu rei do mundo,  
baixava uma lei:  
Mãe não morre nunca,  
mãe ficará sempre  
junto de seu filho  
e ele, velho embora,  
será pequenino  
feito grão de milho.*

***Carlos Drummond de Andrade***

Ao meu filho Johann, amor que não cabe em mim!

Meu amigo e companheiro,  
que no alto de sua sabedoria dos 9 anos,  
me ensina mais e mais a cada dia

Te amo!

Ao meu esposo Mateus, por ser companheiro e paciente.  
Pela ajuda imensurável e por ser o ponto de equilíbrio em minha vida!  
Sem você eu não conseguiria!

Ao meu pai Eli, pelo apoio e amor incondicional.  
Por todo esforço para que eu chegasse até aqui.

Aos meus irmãos Jéssica, Melissa, Matheus e Elias Júnior, meus grandes amores!  
Vocês são minha fortaleza!

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar força e sabedoria para vencer os obstáculos.

À Universidade Federal de Viçosa, onde realizei meus sonhos e fiz eternos amigos!

À minha orientadora Lukiya Silva Campos Favarato, pelos ensinamentos transmitidos, por ser um exemplo de profissional. Por toda paciência e amizade durante todos esses anos, meus sinceros agradecimentos.

A todos os professores do Departamento de Veterinária pelos ensinamentos e ajuda em especial o professor Paulo Renato dos Santos Costa. Muito obrigada!

À amiga Daise por toda ajuda, paciência e ensinamentos compartilhados.

Ao amigo Raul Dornas, pela grande ajuda na realização deste trabalho, pelos momentos de diversão e pelo ombro amigo.

À Lívia Alvarenga, pela confiança depositada em mim e pela imprescindível ajuda.

Ao amigo Luís Eugênio pela ajuda e companheirismo.

Aos cirurgiões Tatiana Duarte e Rodrigo Sepúlveda, pela realização das cirurgias e por aguardar pacientemente os 15 minutos que nunca passavam.

A todos os residentes do Hospital Veterinário da UFV, Ana Paula, Carla, Cleonice, Gustavo Cobucci, Gustavo Pereira, Ingrid, Luciana e Mariana pela grande ajuda.

As colegas Ana Paula, Natália e Alice pela ajuda com os animais.

Aos servidores do Departamento de Veterinária, em especial Maria José, Carmem, Claudiomiro, Aécio e Lucinda, pela atenção e paciência.

Ao Professor Antônio José Natali e pós-graduandos do Departamento de Educação Física, por disponibilizarem o espaço e equipamentos necessários para a realização deste trabalho.

Aos proprietários dos cães pela confiança.

À CAPES e ao CNPQ pela bolsa de estudo concedida e financiamento da pesquisa.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE FIGURAS E QUADROS</b> .....	x
<b>RESUMO</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	3
2.1. Uso de opíodes no controle da dor .....	3
2.2. Morfina .....	4
2.3. Metadona .....	5
2.4. Associação de anestésicos locais e opíodes .....	6
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	8
3.1. Animais .....	8
3.2. Preparo e avaliação pré-operatória .....	8
3.3. Delineamento experimental .....	9
3.4. Procedimento cirúrgico .....	10
3.5. Recuperação anestésica .....	11
3.6. Avaliação da sedação e da dor pós-operatória .....	11
3.7. Liberação dos animais após o estudo .....	14
3.8. Análise estatística .....	14
<b>4. RESULTADOS</b> .....	16
4.1. Frequência cardíaca (FC) .....	16
4.2. Pressão arterial sistólica (PAS) .....	17
4.3. Frequência respiratória (FR) .....	18
4.4. Saturação de oxihemoglobina (SpO <sub>2</sub> ) .....	19
4.5. Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO <sub>2</sub> ) .....	20
4.6. Temperatura corporal (TC) .....	21
4.7. Duração do procedimento cirúrgico .....	22
4.8. Consumo de isoflurano/peso .....	23
4.9. Tempo para extubação .....	24
4.10. Avaliação da sedação pós-operatória .....	25

4.11. Tempo de sedação.....	26
4.12. Avaliação da dor pós-operatória.....	27
4.13. Número de analgesia suplementar por grupo .....	28
4.14. Tempo para a primeira analgesia suplementar .....	29
4.15. Reações Adversas .....	30
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>38</b>
<b>APÊNDICE I.....</b>	<b>45</b>

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 01:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) da FC (bpm) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **16**
- Tabela 02:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) da PAS (mmHg) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **17**
- Tabela 03:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) da FR (mpm) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **18**
- Tabela 04:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) da SpO<sub>2</sub> (%) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **19**
- Tabela 05:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) da EtCO<sub>2</sub> (mmHg) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **20**
- Tabela 06:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) da TC (°C) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **21**
- Tabela 07:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) da duração do procedimento cirúrgico (min) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural e submetidas à mastectomia. **22**
- Tabela 08:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) do consumo de isoflurano/peso (mL.kg<sup>-1</sup>) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **23**
- Tabela 09:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) do tempo para extubação (min) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **24**
- Tabela 10.1:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) do escore de sedação (pontos) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **25**
- Tabela 10.2:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) do tempo de sedação (horas) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **26**

**Tabela 11:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) do escore de dor (pontos) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **27**

**Tabela 12:** Número de analgesia suplementar necessária no período pós-operatório de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **28**

**Tabela 13:** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão ( $s$ ) do tempo de sedação (horas) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural. **29**

## LISTA DE FIGURAS E QUADROS

<b>Quadro 01:</b> Escala de sedação	12
<b>Quadro 02:</b> Escala de Dor da Universidade de Melbourne, adaptado por Mich & Hellyer, 2009.	13
<b>Figura 01:</b> Representação esquemática dos momentos experimentais para a coleta de dados durante a execução do estudo.	14
<b>Figura 02:</b> Valores médios da FC (bpm) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.	15
<b>Figura 03:</b> Valores médios da PAS (mmHg) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.	16
<b>Figura 04:</b> Valores médios da FR (mpm) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.	17
<b>Figura 05:</b> Valores médios de SpO <sub>2</sub> (%) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.	18
<b>Figura 06:</b> Valores médios da EtCO <sub>2</sub> (mmHg) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.	19
<b>Figura 07:</b> Valores médios da TC (°C) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.	20
<b>Figura 08:</b> Média (barras cinzas) e desvio padrão da duração do procedimento cirúrgico (min) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.	21
<b>Figura 09:</b> Média (barras cinzas) e desvio padrão do consumo de isoflurano/peso (mL.kg <sup>-1</sup> ) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.	22
<b>Figura 10:</b> Média (barras cinzas) e desvio padrão do tempo para extubação (min) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.	23

- Figura 11:** Valores médios do escore de sedação ao longo do tempo de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína. **24**
- Figura 12:** Média (barras cinzas) e desvio padrão do tempo de sedação (min) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína. **25**
- Figura 13:** Valores médios do escore de dor da Escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM) ) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína. **26**
- Figura 14:** Tempo para primeira suplementação analgésica (horas) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína. **28**

## RESUMO

PEREIRA, Vanessa Guedes, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Fevereiro de 2013. **Efeito analgésico da metadona e morfina intramuscular ou epidural, associadas ou não à lidocaína, em cadelas submetidas à mastectomia.** Orientadora: Lukiya Silva Campos Favarato. Coorientador: Paulo Renato dos Santos Costa.

Objetivou-se neste estudo comparar os efeitos analgésicos da morfina e metadona, procurando identificar se a via de administração, bem como se a adição do anestésico local pela via epidural, podem interferir na analgesia e sedação pós-operatória de cadelas submetidas à mastectomia. Trinta cadelas com indicação de mastectomia radical unilateral foram anestesiadas com propofol e isoflurano. Os animais receberam aleatoriamente metadona ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou morfina ( $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) intramuscular (grupo MET-IM e MORF-IM, respectivamente); metadona ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou morfina ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) epidural (grupo MET-EP e MORF-EP, respectivamente); metadona ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou morfina ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada à lidocaína epidural (grupo METL e MORFL, respectivamente). Os volumes injetados pelas vias epidural e intramuscular foram ajustadas para  $0,2 \text{ ml.kg}^{-1}$  com o emprego de solução de NaCl 0,9% ou lidocaína 2%, quando esta estava presente no grupo. Foram avaliados os parâmetros cardiovasculares e respiratórios durante o período pré e transoperatório. A avaliação da dor e sedação pós-operatória foi realizada durante 24 horas. A suplementação analgésica foi administrada sempre que o escore de dor fosse igual ou superior a 13 pontos (total de 27 pontos) de acordo com a Escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM). O grupo MET-IM apresentou menores médias de FC em M6, assim como o grupo METL apresentou menores médias de PAS em M3, M4 e M5. O grupo MORF-EP apresentou maior escore de sedação em MP4. O grupo MORF-IM apresentou maiores escores de dor em MP0, MP1, MP2, MP12 e MP24 assim como o grupo MORF-IM e METL em MP4 e MET-EP em MP6 e MP8. A metadona intramuscular promoveu maior diminuição da frequência cardíaca que a morfina, no entanto, nenhum tratamento promoveu alteração na função respiratória. Tanto a morfina quanto a metadona promoveram sedação pós-operatória discreta à moderada. A morfina administrada por via intramuscular resulta em inadequada analgesia pós-operatória quando comparada a administração epidural, associada ou não à lidocaína, e também quando comparada à metadona por via intramuscular e epidural. A metadona por via epidural não promoveu melhor analgesia quando comparada a administração intramuscular. Tanto a

morfina epidural, associada ou não à lidocaína quanto à metadona associada à lidocaína promoveram eficaz analgesia sem a necessidade de suplementação analgésica por 24 horas.

## ABSTRACT

PEREIRA, Vanessa Guedes, M.Sc. Universidade Federal de Viçosa, February, 2013. **Analgesic effect of methadone and morphine intramuscular or epidural with or without lidocaine in female dogs undergoing mastectomy.** Adviser: Lukiya Silva Campos Favarato. Co-adviser: Paulo Renato dos Santos Costa.

This study aimed to evaluate and compare the analgesic effect of opioids morphine and methadone by intramuscular and epidural, with or without the association of lidocaine, seeking to identify if the route of administration as well as the addition of epidural local anesthetic, can interfere with analgesia and sedation without postoperative cardiovascular and respiratory changes. Thirty female dogs with indication for unilateral radical mastectomy were anesthetized with isoflurane and propofol. The animals were randomly assigned to six treatment: methadone ( $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) or morphine ( $0.5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) intramuscular (MET-IM and MORF-IM, respectively), methadone ( $0.3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) or morphine ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) epidural (MET-EP and MORF-EP, respectively), methadone ( $0.3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) or morphine ( $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) combined with lidocaine epidural (METL and MORFL, respectively). The volumes administered epidural and intramuscular were adjusted to  $0.2 \text{ mL.kg}^{-1}$  with the use of 0.9% NaCl solution or lidocaine, when this group was present. Equal volume of saline was administered in the opposite route of administration of drugs for blinded evaluation of treatments used. We evaluated the cardiovascular and respiratory parameters during the pre-and intraoperative. The evaluation of pain and post-operative sedation was performed for 24 hours. The supplemental analgesia was administered whenever the pain score was equal or higher 13 points (total 27 points) according to the University of Melbourne Scale of Pain (UMPS). The group MET-IM had lower mean FC in M6, as well as the group METL had lower SBP in M3, M4 and M5. The group MORF-EP showed higher sedation score in MP4. The MORF-IM group had higher pain scores in MP0, MP1, MP2, MP12 and MP24 and the group MORF-IM and METL in MP4 and MET-EP in MP6 and MP8. Methadone promoted greater cardiovascular depression than morphine however, neither of treatments tested has altered respiratory function. Both groups of the morphine and methadone produced postoperative sedation of mild to moderate. Morphine intramuscular results in inadequate postoperative analgesia compared to epidural administration with or without lidocaine, and also when compared with methadone intramuscular and epidural. Methadone epidural no

produced better analgesia when compared to intramuscular administration. The epidural morphine, with or without lidocaine and the methadone combined with lidocaine produced effective analgesia without the need for supplemental analgesia for 24 hours.

## 1. INTRODUÇÃO

A dor pós-operatória é uma das grandes preocupações e desafios do anestesista veterinário. Os procedimentos cirúrgicos promovem traumas teciduais que variam de intensidade conforme o tipo de intervenção, mas invariavelmente, resultam em algum grau de dor e desconforto ao animal no período pós-cirúrgico (Lascelles, 2000). A ressecção das glândulas mamárias, parcial ou radical, é um procedimento comum na medicina veterinária, visto que as neoplasias mamárias correspondem de 25 a 50 % de todas as neoplasias em cadelas. A mastectomia é um procedimento extenso, que resulta em inflamação, edema e dor pós-operatória considerada de moderada à intensa (Mathews, 2000; Fantoni & Garofalo, 2012).

Os opioides são amplamente empregados como agentes terapêuticos para o controle da dor pós-operatória na medicina veterinária. Dentre os benefícios obtidos com o uso destes fármacos podem-se citar os efeitos analgésicos e sedativos. Além disso, podem ser administrados por diferentes vias e promovem diversos graus de analgesia, em função da dose e do agente utilizado. A administração parenteral de opioides tem eficácia comprovada na dor aguda intensa, no entanto, por possuírem meia vida curta, geralmente são necessárias doses repetidas para a manutenção da analgesia (Pascoe, 2000; Valadão et al., 2002).

Recentes estudos tem fomentado o uso de opioides por via epidural como importante alternativa no controle da nocicepção em animais, principalmente na dor pós-operatória, produzindo analgesia pós-cirúrgica dose dependente e de melhor qualidade e maior duração quando comparada a administração destes agentes por via parenteral (Popilskis et al., 1993; Smith & Yu, 2001; Leibetseder et al., 2006; Pekcan & Koc, 2010; Campagnol, 2011).

Além disso, a associação de opioides e anestésicos locais na anestesia epidural promove prolongada e intensa analgesia, com menor período de latência em comparação ao uso destes agentes isolados (Hendrix et al., 1996; Wetmore & Glowaski, 2000; Valadão et al., 2002; Lamont & Mathews, 2007; Cassu et al, 2010). Segundo Troncy et al. (2002) a combinação de morfina epidural e bupivacaína por via epidural em cães e gatos submetidos a procedimentos cirúrgicos, resulta em analgesia de maior duração do que a morfina por via epidural sozinha.

A morfina é um opioide tradicionalmente utilizado no controle da dor pós-operatória em pequenos animais, sendo eficaz no controle da dor moderada a intensa, além

de produzir sedação moderada. Apesar do desenvolvimento de opioides sintéticos, a morfina é considerada o fármaco mais eficaz para o controle da dor (Lamont & Mathews, 2007).

A metadona é um opioide sintético com propriedades farmacológicas semelhantes à da morfina (Bley et al., 2004). É um agonista dos receptores opioides mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) e kappa ( $\kappa$ ) que paralelamente, atua como antagonista dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA), o que contribui para incrementar a analgesia promovida por este fármaco (Snyder et al., 1980). Apresenta características vantajosas que incluem alta potência analgésica e prolongado período de ação, sem a formação de metabólitos ativos (Lamont & Mathews, 2007).

Com o objetivo de estabelecer um protocolo analgésico seguro e eficaz no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia, este estudo se propôs avaliar e comparar os efeitos analgésicos e sedativos dos opioides morfina e metadona, pelas vias intramuscular e epidural, com ou sem a associação de lidocaína, procurando identificar se a via de administração, bem como se a adição do anestésico local pela via epidural pode incrementar a analgesia pós-operatória sem alterações cardiovasculares e respiratórias.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. Uso de opioides no controle da dor**

Os analgésicos opioides são tradicionalmente utilizados no controle da dor aguda pós-operatória promovendo analgesia sem perda de propriocepção e consciência (Austrup & Korean, 1999; Wagner, 2009).

Os opioides produzem efeitos farmacológicos variados de acordo com sua habilidade em se combinar e ativar os receptores opioides centrais e periféricos. A prevalência e a localização dos receptores opioides aliadas à estrutura química e as propriedades físico-químicas determinam os efeitos farmacológicos destes fármacos (Muir III, 2009). Essas propriedades não afetam somente a interação do opioide com o receptor, mas também interferem na sua farmacocinética e, conseqüentemente, no período de latência, potência e na duração dos efeitos, sendo a constante de ionização (pKa), a lipossolubilidade e a capacidade de ligação às proteínas as propriedades físico-químicas mais importantes (Valadão et al., 2002).

Fármacos opioides exercem seus efeitos, através da interação com seus receptores específicos mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) e kappa ( $\kappa$ ) sendo estes, estruturalmente e funcionalmente relacionados com a ação de neurotransmissores e neuropeptídios responsáveis pela modulação da atividade das células nervosas, através da inibição da atividade da enzima adenilciclase, influxo íons cálcio e efluxo de íons potássio na fibra nervosa (Lamont & Mathews, 2007).

A ação dos opioides em seus receptores inibem a transmissão de impulsos nociceptivos aferentes para o SNC através de receptores pré e pós-sinápticos localizados no nervo sensorial aferente primário e medula espinhal. Paralelamente, estes fármacos modulam as vias inibitórias descendentes da dor (Wagner, 2009).

Em adição à analgesia, são descritos efeitos adversos ao uso de opioides como vômito, constipação, retenção urinária, depressão respiratória e bradicardia devido à presença de receptores opioides por todo o organismo, incluindo SNC, sistema gastrointestinal, genito-urinário e coração (Rawal, 1999; Wagner, 2009).

Diferentes graus de analgesia são obtidos em função da dose e do agente utilizado (Mathews, 2000). No entanto, a descoberta de receptores opioides na medula espinhal permitiu a aplicação direta destes fármacos sobre seus receptores promovendo prolongada

e profunda analgesia com o emprego de doses reduzidas, minimizando os efeitos sistêmicos quando comparado com a administração parenteral (Leibetseder et al., 2006).

## **2.2.Morfina**

Considerado o protótipo dos analgésicos opioides, a morfina é o fármaco de eleição no tratamento da dor moderada à intensa. Atua como agonista puro dos receptores  $\mu$  e possui ação nos receptores  $\delta$  e  $\kappa$  (Wagner, 2009; Otero, 2005; Lamont & Mathews, 2007; Fantoni & Mastrocinque, 2010).

A dose recomendada para cães é de 0,5 a 1 mg.kg<sup>-1</sup> pelas vias subcutânea e intramuscular, apresentando período de latência de 30 minutos, o que proporciona de 3 a 5 horas de analgesia (Jones, 2001; Otero, 2005; Fantoni & Garofalo, 2012). Apesar da depuração plasmática em cães ser rápida, cerca de 1 a 2 horas, seus efeitos podem perdurar em virtude da lenta eliminação deste fármaco no líquido cefalorraquidiano (LCR), prolongando o intervalo posológico em torno de 4 horas. (Otero, 2005)

Quando administrada por via epidural, promove analgesia de longa duração em comparação com a administração parenteral. Por ser um fármaco hidrossolúvel, alcança altas concentrações no LCR, possuindo período de latência de 20 à 60 minutos, promovendo alívio da dor por 12 à 24 horas (Jones, 2001; Troncy et al, 2002; Valadão et al., 2002; Otero, 2005; Lamont & Mathews, 2007). A dose recomendada para cães é de 0,1 a 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>, cerca de 10 vezes menor que a utilizada por via sistêmica, reduzindo significativamente o aparecimento de efeitos colaterais (Otero, 2005).

A via metabólica primária da morfina envolve a conjugação com o ácido glucurônico formando dois metabólitos principais, morfina-6-glucuronida e morfina-3-glucuronida, sendo que o primeiro possui atividade analgésica e o segundo, embora apresente baixa afinidade pelos receptores opioides, pode contribuir para os efeitos excitatórios da morfina. Uma pequena parcela da morfina é eliminada na forma inalterada pela urina, sendo seus metabólitos eliminados por filtração glomerular (Lamont & Mathews, 2007; Fantoni & Garofalo, 2012).

Os principais efeitos colaterais associados ao uso da morfina incluem náusea, vômito, depressão respiratória, retenção urinária, prurido, vasodilatação e hipotensão devido à liberação de histamina, principalmente após administração intravenosa (Pascoe & Dyson 1993; Torske & Dyson, 2000; Troncy et al., 2002; Lamont & Mathews, 2007)

A morfina é amplamente empregada na Medicina Veterinária em virtude de sua eficiência no tratamento da dor pós-operatória (Fantoni & Garofalo, 2012). Quando utilizada por via epidural promoveu efetiva analgesia por 24 horas, sem necessidade de analgesia suplementar em cadelas submetidas à OSH (Peckan & Koc, 2010). Segundo Popilskis et al. (1993), a morfina promoveu efetiva analgesia após a realização de toracotomia em cães, sendo a via epidural superior a intravenosa.

Além disso, a duração e intensidade analgésica promovida pela morfina por via epidural podem ser aumentadas com a associação de anestésicos locais, agonistas  $\alpha$ -2 ou cetamina (Branson et al., 1993; Keegan et al., 1995; Hendrix et al., 1996; Wetmore & Glowaski, 2002; Hollmann et al., 2003). Tais combinações, pela atuação dos fármacos em diferentes locais e receptores, são alternativas que minimizam os efeitos colaterais, muitas vezes observados com o uso isolado da morfina, e contribuem para melhorar a recuperação do animal no período pós-operatório (Valadão et al., 2002).

### **2.3. Metadona**

A metadona é um opioide sintético com propriedades farmacológicas semelhantes à da morfina apesar de sua estrutura química ser substancialmente distinta desta (Bley, 2004). Apresenta-se, na forma de mistura racêmica com seus dois enantiômeros: S-metadona, ou isômero d e R-metadona, ou isômero l (Garrido & Trocóniz, 1999; Inturrisi, 2005), sendo que a atividade analgésica é exercida principalmente pelo isômero levogiro (Gorman et al. 1997; Fantoni & Garofalo, 2012).

A metadona apresenta atividade agonista nos receptores opioides mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) e kappa ( $\kappa$ ) localizados em sítios centrais e periféricos, no entanto, apresenta maior afinidade e seletividade com os receptores  $\mu$  (Peckham & Traynor, 2006).

Além da ativação dos receptores opioides, a metadona apresenta atividade antagonista nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que está relacionada à eficácia deste fármaco no tratamento da dor neuropática e crônica (Gorman et al, 1997). Outro mecanismo que contribui para o efeito antinociceptivo da metadona é a atividade monoaminérgica, promovendo a inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina (Codd et al., 1995).

A metadona é um opióide lipossolúvel e por esta razão sua redistribuição e eliminação são mais rápidas quando comparada à morfina. A metabolização ocorre principalmente no fígado, com formação de metabólitos inativos (Garrido & Trocóniz,

1999). A metadona também apresenta outras características clínicas desejáveis como excelente absorção por via oral, alta potência e prolongado período de ação (Lamont & Mathews, 2007; Fantoni & Garofalo, 2012).

Assim como a meperidina, o fentanil, o sufentanil e a buprenorfina, a metadona é um opioide altamente lipofílico e pouco ionizado. Quando administrados por via epidural, os opioides lipofílicos difundem-se rapidamente através das membranas durais, alcançando o LCR e a medula espinhal, promovendo um rápido início da analgesia. Devido à alta afinidade por seus receptores e lenta velocidade de dissociação, a metadona promove analgesia mais prolongada por via epidural quando comparada a outros opioides lipofílicos (Valadão et al., 2002). Além disso, as doses para a administração epidural dos opioides lipofílicos são próximas das utilizadas para administração parenteral (Valadão et al., 2002).

Em cães, o período da analgesia promovida pela metadona por via parenteral é de 3 a 6 horas e por via epidural, de 8 a 12 horas (Wagner, 2002; Campagnol, 2011;). No homem a analgesia é mais prolongada, em torno de 18 a 72 horas por via parenteral (Gourlay et al., 1982). A duração analgésica mais curta na espécie canina em comparação ao homem é explicada pela diferença na farmacocinética deste opioide entre as espécies. No homem, a meia-vida de eliminação da metadona varia de 18 a 35 horas (Gourlay et al. 1982), enquanto que no cão é de 1,5 a 3,9 horas (Ingvast-Larsson et al., 2010).

A metadona induz depressão cardiorrespiratória dose-dependente e de maior magnitude que a morfina. Segundo Maiante et al. (2008) o uso da metadona está associado à redução da frequência e do índice cardíacos e elevação da pressão arterial média, no entanto, estes resultados ainda são variáveis visto que Bosmans et al. (2011) relatam diminuição da FC, sem interferência sobre pressão venosa central, débito cardíaco e pressão arterial sistólica.

#### **2.4.Associação de anestésicos locais e opioides**

A associação de opioides e anestésicos locais por via epidural visa promover analgesia com a diminuição dos efeitos adversos quando comparado com o uso destes fármacos isolados (Torske & Dyson, 2000; Valadão et al., 2002; Skarda & Tranquilli, 2007). Além disso, alguns estudos tem sugerido que esta associação promove maior duração do bloqueio sensitivo e sua extensão a segmentos espinhais mais craniais, sem aumento do bloqueio motor promovido pelo anestésico local (Pereira, 2011; Cassu et al., 2010).

Apesar de possuírem diferentes sítios e mecanismos de ação, diversos estudos investigam o sinergismo entre estes fármacos quando administrados por via epidural. Quando comparados ao uso de opioides isolados, a administração de baixas doses de anestésicos locais com opioides resulta em analgesia mais potente e prolongada sem a perda do tônus motor (Wetmore & Glowaski, 2000). Kaneko et al. (1994) observaram que a administração de naloxona epidural antagoniza os efeitos antinociceptivos promovidos pela combinação de morfina e lidocaína, sugerindo que a atividade dos receptores está envolvida no sinergismo destes fármacos.

Este fato pode estar relacionado ao grau de união dos opioides, pois, de acordo com Tejwani et al. (1992), a bupivacaína promove mudanças conformacionais nos receptores opioides da medula espinhal, promovendo maior ligação da morfina e conseqüentemente, maior efeito antinociceptivo deste opioide.

Diversos estudos têm relatado os efeitos da administração de opioides e anestésicos locais por via epidural. A associação da ropivacaína ao butorfanol pela via peridural em cadelas permitiu a realização de cirurgias de ovariosalpingohisterectomia em 75% dos animais, com sedação pronunciada e sem necessidade de anestesia geral, sendo que o mesmo não ocorreu quando os opioides utilizados foram a morfina e o tramadol (Albuquerque, 2008). A administração epidural de morfina e bupivacaína promove analgesia prolongada e com menor número de suplementação analgésica pós-operatória que a morfina isolada (Hendrix et al., 1996).

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1. Animais**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA) UFV sob o protocolo 85/2011. Foram selecionadas 30 cadelas, dóceis, com indicação para mastectomia radical unilateral. Não foram incluídos animais apresentando tumor(es) mamário(s) com diâmetro maior que 10 cm, aderido(s) à musculatura, ulcerado(s) e com evidência de processo inflamatório ou dor à palpação. Outros critérios para a exclusão dos animais no estudo foram alterações dos resultados do hemograma, dos exames bioquímicos incluindo ureia, creatinina, fosfatase alcalina, aspartato amino transferase (AST), alanina amino transferase (ALT), glicose e exame radiográfico do tórax. Não foram incluídos nesse estudo, animais que apresentaram achados radiográficos compatíveis com metástase pulmonar e alterações clinicamente significativas na avaliação cardíaca incluindo eletrocardiograma (ECG) e radiografia torácica. Os proprietários foram informados da realização do estudo e dos riscos inerentes do ao procedimento anestésico-cirúrgico, e autorizaram por escrito a inclusão de seus animais no estudo.

#### **3.2. Preparo e avaliação pré-operatória**

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 8 horas e hídrico de 6 horas. Para que não houvesse interferência de efeitos residuais de fármacos sedativos sobre a avaliação da sedação e dor pós-operatória imediata, os animais não receberam medicação pré-anestésica. Foi realizada a tricotomia dos animais nas áreas necessárias para a realização do estudo.

Após a cateterização da veia cefálica, foi administrado solução Ringer com lactato de sódio ( $10 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ). Foram avaliados os parâmetros basais, incluindo frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (TC), registro do ECG utilizando eletrocardiógrafo computadorizado<sup>1</sup>, cujos eletrodos foram posicionados na derivação DII e pressão arterial sistólica obtida por leitura direta, em mmHg, pelo método não invasivo, através de através do Doppler vascular<sup>2</sup>, sendo o manguito selecionado de acordo com o tamanho do animal e colocado imediatamente acima da articulação úmero-

---

<sup>1</sup> Eletrocardiógrafo ECGPC TEB – Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Doppler Ultrassônico Vascular modelo 812 – Parks Medical Electronics Inc., Aloha, Oregon, USA

rádio-ulnar, comprimindo-se a artéria braquial e obtendo-se pulso da artéria radial do carpo (M0).

Posteriormente a anestesia foi induzida com propofol<sup>3</sup>, cuja dose foi titulada até que o animal permitisse a intubação endotraqueal (6 a 8 mg.kg<sup>-1</sup>, IV). Imediatamente a intubação, a sonda endotraqueal com cuff foi conectada ao circuito circular valvular para a administração de isoflurano<sup>4</sup> diluído em 100% de oxigênio por meio de vaporizador calibrado sendo este ajustado para a manutenção do plano anestésico compatível com o procedimento cirúrgico, sendo os animais mantidos em ventilação espontânea. Transcorridos 15 minutos da indução anestésica, os mesmos parâmetros basais foram avaliados, acrescido da mensuração dos valores da saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>) e frequência respiratória mensurada por meio da leitura direta no oxicapnógrafo<sup>5</sup>. Este momento foi considerado o primeiro momento de avaliação (M1).

Após a avaliação dos parâmetros os animais foram posicionados em decúbito ventral com os membros pélvicos direcionados cranialmente para a punção asséptica do espaço epidural lombossacro (L7-S1) com agulha hipodérmica de diâmetro compatível com o tamanho do animal. A localização correta da agulha no espaço epidural foi confirmada pela técnica da gota pendente com solução de NaCl a 0,9% .

Imediatamente após a realização da anestesia epidural foi realizada a administração por via intramuscular (IM), sendo que ambas apresentaram o mesmo volume e foram administradas em um minuto. Este foi considerado o segundo momento de avaliação (M2).

Todos os animais receberam antibiótico profilático (Cefazolina 10% <sup>6</sup> 20mg.kg<sup>-1</sup>) e anti-inflamatório (Meloxicam 2% <sup>7</sup> 0,2mg.kg<sup>-1</sup>), ambos por via intravenosa.

### **3.3.Delineamento experimental**

Em um delineamento experimental aleatório duplo-cego, os animais foram divididos em seis grupos experimentais com cinco animais cada.

- Grupo MET-IM: os animais receberam 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de metadona<sup>8</sup> por via intramuscular e solução de NaCl a 0,9% por via epidural.

---

<sup>3</sup> Propovan 1% - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>4</sup> Isoflurane - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>5</sup> Oxicapnógrafo MX-200B EMAI, CERTERMEDICAL, Santana do Parnaíba, SP, Brasil.

<sup>6</sup> Kefazol 1g - Eurofarma Laboratório, São Paulo, SP, Brasil

<sup>7</sup> Maxicam 2% - Ouro Fino Agronegócios, Cravinhos, SP, Brasil.

- Grupo MET-EP os animais receberam solução de NaCl a 0,9% por via intramuscular e 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> de metadona por via epidural.
- Grupo METL: os animais receberam solução de NaCl a 0,9% por via intramuscular e metadona na dose de 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> associado a lidocaína com vasoconstritor<sup>9</sup>.
- Grupo MORF-IM: os animais receberam 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de morfina<sup>10</sup> por via intramuscular e solução de NaCl a 0,9% por via epidural;
- Grupo MORF-EP os animais receberam solução de NaCl a 0,9% por via intramuscular e 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> de morfina por via epidural;
- Grupo MORFL: os animais receberam solução de NaCl a 0,9% por via intramuscular e morfina na dose de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> associado a lidocaína com vasoconstritor por via epidural;

Os volumes injetados pelas vias epidural e intramuscular foram ajustadas para 0,2 mL.kg<sup>-1</sup> com o emprego de solução de NaCl 0,9% ou lidocaína, quando esta estava presente no grupo.

Em todos os grupos a epidural e a administração IM foi realizada 15 minutos após a indução anestésica. As administrações foram realizadas sempre pelo mesmo pesquisador, que não tinha conhecimento do grupo o qual pertencia o animal.

Após a anestesia epidural ou administração IM, os animais foram mantidos em decúbito esternal por 15 minutos e após este período, foram posicionados em decúbito dorsal e acomodados em uma calha cirúrgica adequada ao porte do animal, recoberta por colchão térmico, permanecendo assim até o fim do procedimento cirúrgico.

### **3.4.Procedimento cirúrgico**

A mastectomia radical unilateral foi iniciada após 15 minutos da anestesia epidural e administração IM sendo realizada em 50 minutos, com tolerância de 20 minutos para mais ou para menos. Avaliação transoperatória foi realizada em 4 etapas: 1) Início da incisão de pele (M3); 2) Início da divulsão dos segmentos mamários (M4); 3) Início da aproximação do tecido subcutâneo (M5); 4) Final da sutura de pele (M6). Nestas etapas foram avaliados os parâmetros FR, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, FC, PAS, ECG e TC, sendo o

---

<sup>8</sup> Mytedom 1% sem conservantes - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>9</sup> Xilestesin 2% com vasoconstritor – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>10</sup> Dimorf 1% sem conservantes- Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos, Belo Horizonte, MG, Brasil.

vaporizador calibrado ajustado de forma a manter o plano anestésico adequado ao procedimento cirúrgico de acordo com os sinais clínicos do paciente.

### **3.5. Recuperação anestésica**

Foram registrados a duração do procedimento cirúrgico, o tempo de extubação e o consumo de isoflurano/peso. A duração do procedimento cirúrgico foi determinada como o intervalo de tempo entre o início do procedimento cirúrgico (início da incisão de pele) e o término (última sutura de pele). O tempo para extubação foi determinado pelo intervalo de tempo entre o término da anestesia inalatória e a extubação (momento do retorno do reflexo de deglutição). O consumo de isoflurano/peso dado em  $\text{mL.kg}^{-1}$ , foi mensurado calculando-se a diferença entre a quantidade inicial, pré-definida como 100 mL e a quantidade final do agente, após a exaustão do vaporizador utilizando-se uma proveta graduada. O resultado foi dividido pelo peso do animal visto que o peso dos animais não foi pré-determinado.

### **3.6. Avaliação da sedação e da dor pós-operatória**

Escores de sedação e dor foram obtidos logo após a extubação (MP0) e 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico (MP1, MP2, MP4, MP6, MP8, MP12 e MP24, respectivamente).

As características comportamentais dos animais foram avaliadas desde a consulta pré-operatória antecedente ao estudo para evitar que comportamentos característicos dos animais fossem interpretados como sinais de dor ou sedação.

O grau de sedação foi avaliado nos mesmos momentos da avaliação da dor pós-operatória conforme a tabela de escore de sedação descrita por Pibarot et al. (1997) (Quadro 01) podendo variar de 0 a 5, onde quanto maior o escore, maior a sedação.

Os escores de sedação de cada animal foram computados até o momento em que este foi igual a zero, nos momentos seguintes de avaliação, mesmo sendo diferente de zero, não foram utilizados na comparação, impedindo que a sedação promovida pela analgesia suplementar interferisse no cálculo do tempo de sedação.

Também foi avaliado o tempo de sedação definido como o tempo onde a primeira avaliação do escore de sedação foi diferente de zero (MP0) e o tempo em que o escore foi igual à zero.

### Quadro 01: Escala de sedação:

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

Pibarot et al. (1997)

A dor foi avaliada através da “Escala de dor da Universidade de Melbourne”- EDUM (Quadro 02), segundo adaptação de Mich & Hellyer (2009). Nesta escala, os parâmetros fisiológicos e comportamentais são pontuados através de escores que podem somar entre 0 a 27 pontos, no qual 0 representa “ausência total de dor” e 27 “dor máxima possível”.

A avaliação da sedação e de dor pós-operatória foi realizada em três etapas. Primeiramente, o animal foi observado por uma porta de vidro situada em frente à baia onde este ficou acomodado. Em seguida, a porta da sala foi aberta e foi observada a reação do animal na presença do avaliador. Na última etapa da avaliação, o animal foi, de forma sequencial, chamado pelo nome, encorajado a se levantar e andar pelo recinto para então ser manipulado pelo avaliador.

Os animais que apresentaram escore de dor igual ou superior a 13 pontos receberam analgesia suplementar com o mesmo fármaco analgésico instituído anteriormente (morfina ou metadona), administrado por via intramuscular diluído em solução de NaCl a 0,9%, equiparando-se os volumes da administração epidural e intramuscular. O medicamento a ser utilizado para suplementação analgésica foi previamente aspirado e acondicionado em uma seringa recoberta por esparadrapo, impedindo o avaliador de identificar o fármaco e o volume contido.

Foi avaliado o tempo para a primeira analgesia suplementar definido como o intervalo de tempo entre a extubação do animal (MPO) e a primeira suplementação analgésica, podendo variar de 1 a 24 horas. Também foi anotado o número de vezes em que foi realizada a analgesia suplementar em cada grupo.

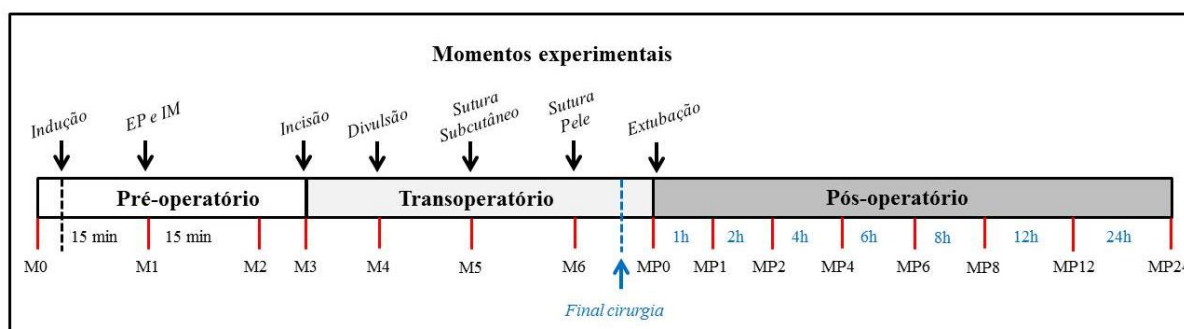
As avaliações foram realizadas de maneira duplo-cega, ou seja, sendo realizada com cada animal separadamente, desconhecendo-se a qual grupo experimental pertencia e realizadas pela mesma pessoa responsável pela aplicação dos fármacos.

**Quadro 02:** Escala de Dor da Universidade de Melbourne, adaptado por Mich & Hellyer, 2009.

<b>Categoria</b>	<b>Descritor</b>	<b>Escore</b>
1-Dados fisiológicos		
a.	Dados fisiológicos dentro da margem de referência	0
b.	Pupilas dilatadas	2
c.Escolha somente uma	Aumento percentual da frequência cardíaca em relação a taxa pré-procedimento	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d.Escolha somente uma	Aumento percentual da frequência respiratória em relação a taxa pré-procedimento	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e.	Temperatura retal excede a margem de referência	1
f.	Salivação	2
2.Resposta à palpação (escolha somente uma)	Sem alteração do comportamento pré-procedimento	0
	Protege-se/Reage* quando tocado	2
	Protege-se/Reage* antes de ser tocado	3
3.Atividade	Em repouso:	
	Dormindo	0
	Semiconsciente	0
	Acordado	1
	Comendo	0
	Inquieto (movimenta-se continuamente, levantando e baixando)	2
	Rolando, movimentando-se violentamente	3
4.Estado mental (escolha somente uma)	Submisso	0
	Abertamente amigável	1
	Cauteloso	2
	Agressivo	3
5.Postura		
a.	Guarda ou protege a área afetada (inclui posição fetal)	2
b.Escolha somente uma	Decúbito lateral	0
	Decúbito esternal	1
	Sentado ou em estação, cabeça para cima	1
	Em estação, cabeça para baixo	2
	Movimentando-se	1
	Postura anormal (Ex: posição de oração ou com o dorso curvado)	2
6. Vocalização # (escolha somente uma)	Nenhuma vocalização	0
	Vocaliza quando tocado	2
	Vocaliza intermitente	2
	Vocalização contínua	3
O escore total mínimo possível é 0 e o escore de dor máximo possível é 27 pontos. *Inclui virar a cabeça em direção à área afetada, morder, lambendo ou coçar a ferida; morder o manipulador ou musculatura tensa e uma postura de proteção.# Não inclui latido de alerta.		

### 3.7. Liberação dos animais após o estudo

Após o último momento de avaliação (24 horas após o término do procedimento cirúrgico), os animais receberam metadona na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  administrado por via intramuscular, independente do escore do dor atribuído no momento MP24. Foi prescrito aos animais tramadol na dose de  $6 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via oral, a cada 8 horas, por 5 dias. Todos os animais retornaram ao hospital veterinário com cerca de 10 dias após o procedimento cirúrgico para a retirada dos pontos.



**Figura 01:** Representação esquemática dos momentos experimentais para a coleta de dados durante a execução do estudo.

### 3.8. Análise estatística

Na análise estatística, para os dados transoperatórios foi aplicado o teste de Tukey para a comparação entre os grupos experimentais e entre os momentos dentro de cada grupo. Para as análises dos dados pós-operatórios foi realizado o teste t para a comparação entre os grupos e entre os momentos dentro de cada grupo. Para a análise da analgesia suplementar realizada em cada grupo foi realizado o teste não paramétrico Chi quadrado utilizando-se a tabela de contingência (Apêndice I.I). Todos os testes foram realizados por meio do programa estatístico SAS 9.1, sendo adotado o grau de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 4. RESULTADOS

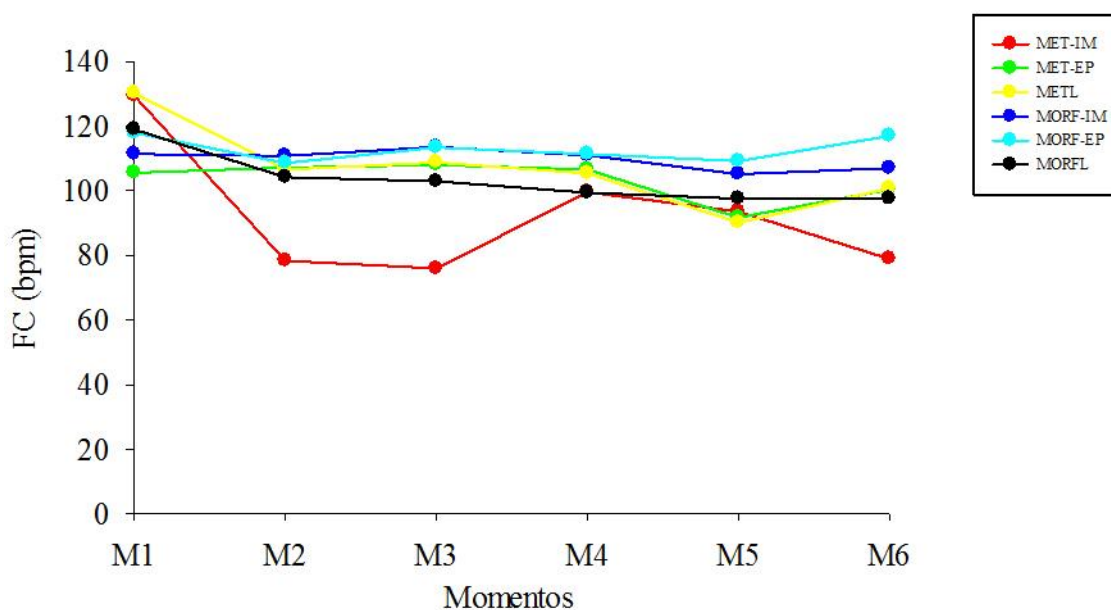
### 4.1.Frequência cardíaca (FC)

Na análise da FC, houve diferença em M6 na comparação entre grupos, sendo que o grupo MET-IM apresentou menor valor deste parâmetro ( $p < 0,05$ ). Na avaliação ao longo do tempo, o mesmo grupo também apresentou redução dos valores de FC após M1.

**Tabela 01:** Média (x) e desvio padrão (s) da FC (bpm) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

Grupo		M1	M2	M3	M4	M5	M6
MET-IM	x	129Aa	78Aab	76Ab	99Aab	93Aab	79Bab
	s	36,17	24,92	19,07	32,12	22,33	12,56
MET-EP	x	105Aa	107Aa	108Aa	106Aa	91Aa	100ABa
	s	24,78	33,89	29,54	28,64	14,61	12,25
METL	x	130Aa	106Aa	108Aa	97Aa	90Aa	100ABa
	s	36,66	25,22	22,26	18,03	6,61	23,01
MORF-IM	x	111Aa	110Aa	113Aa	111Aa	105Aa	107ABa
	s	13,88	33,97	29,07	24,82	22,39	20,38
MORF-EP	x	118Aa	108Aa	113Aa	111Aa	109Aa	117Aa
	s	16,18	18,5	19,6	16,59	16,31	12,94
MORFL	x	119Aa	104Aa	103Aa	99Aa	97Aa	97ABa
	s	26,35	19,86	24,69	21,87	13,9	14,18

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna e minúsculas nas linhas não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).



**Figura 02:** Valores médios da FC (bpm) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

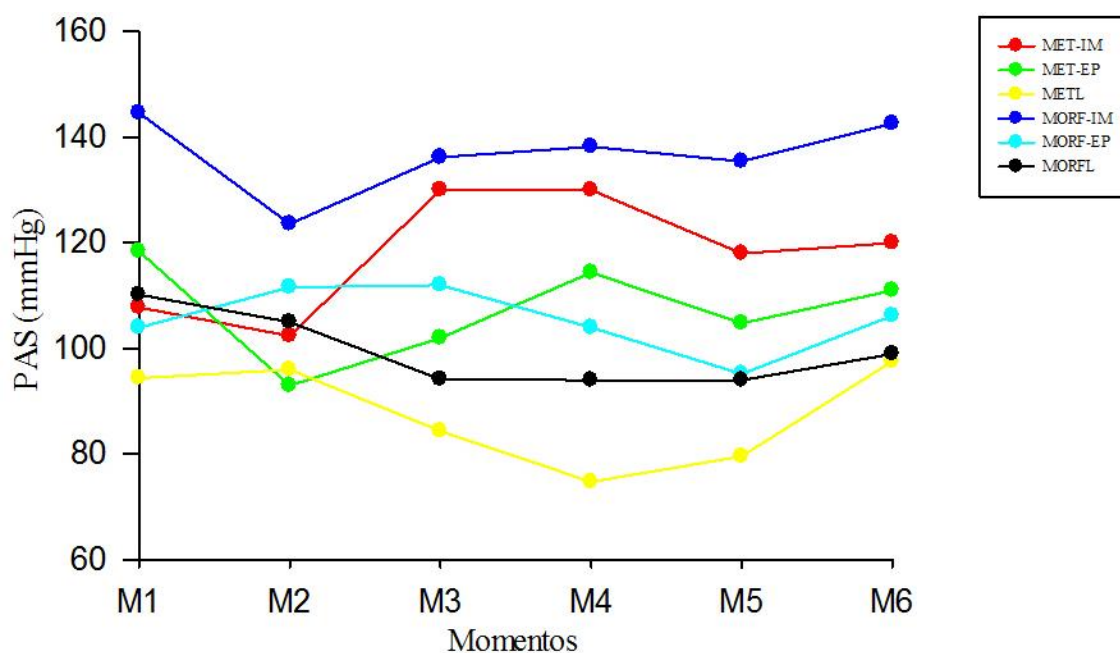
## 4.2. Pressão arterial sistólica (PAS)

Na análise da PAS, a comparação entre grupos demonstrou que somente o grupo METL apresentou redução significativa deste parâmetro nos momentos 3, 4 e 5. Em todos os grupos, não foram observadas variações significativas da PAS ao longo do tempo.

**Tabela 02:** Média (x) e desvio padrão (s) da PAS (mmHg) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

Grupo		M1	M2	M3	M4	M5	M6
MET-IM	x	107Aa	102Aa	130Aa	130ABa	118ABa	120Aa
	s	33,94	35,76	45,82	45,82	31,74	27,38
MET-EP	x	118Aa	93Aa	102ABa	114ABa	104ABa	111Aa
	s	12,75	32,71	38,98	39,98	34,71	29,35
METL	x	94Aa	96Aa	84Ba	74Ba	79Ba	97Aa
	s	16,45	32,09	38,81	15,00	13,95	17,85
MORF-IM	x	144Aa	123Aa	136Aa	138Aa	135Aa	142Aa
	s	30,42	29,85	20,54	27,49	24,51	30,26
MORF-EP	x	104Aa	111Aa	112ABa	104ABa	95ABa	106Aa
	s	33,61	23,08	27,74	20,73	32,32	21,02
MORFL	x	110Aa	105Aa	94ABa	94ABa	94ABa	99Aa
	s	27,58	27,36	26,61	24,93	19,94	19,67

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna e minúsculas nas linhas não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).



**Figura 03:** Valores médios da PAS (mmHg) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

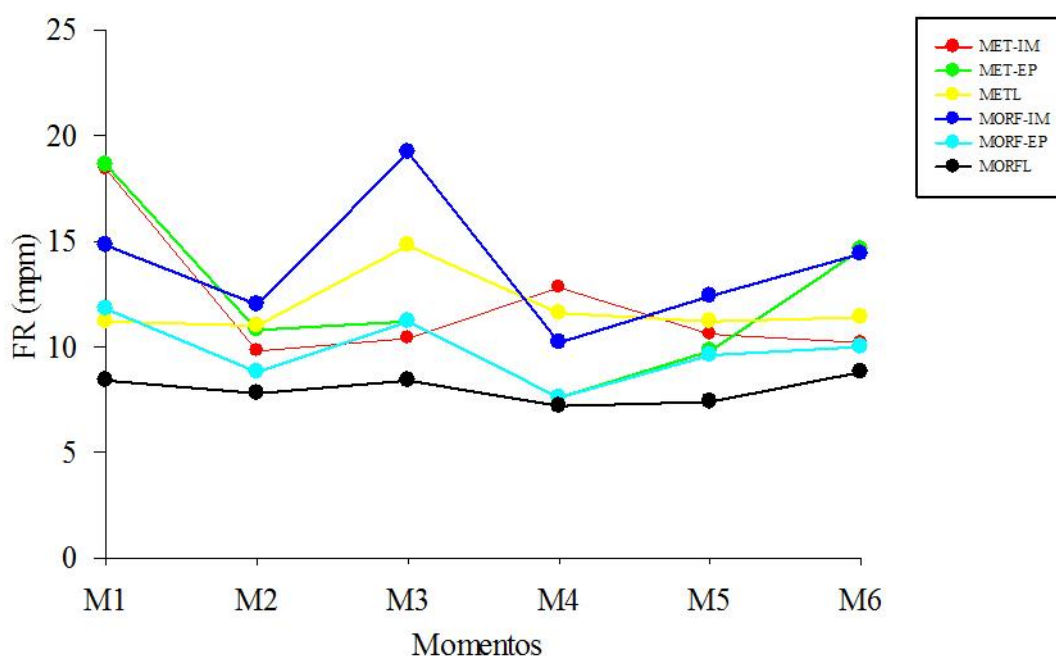
### 4.3.Frequência respiratória (FR)

A FR não apresentou variações entre os grupos. Em todos os grupos, não foram observadas variações significativas deste parâmetro ao longo do tempo.

**Tabela 03:** Média (x) e desvio padrão (s) da FR (mpm) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural.

Grupo		M1	M2	M3	M4	M5	M6
MET-IM	x	18Aa	9Aa	10Aa	12Aa	10Aa	10Aa
	s	10,11	4,86	3,04	3,96	3,64	1,3
MET-EP	x	18Aa	10Aa	11Aa	7Aa	9Aa	14Aa
	s	12,7	8,34	9,28	2,07	5,8	7,43
METL	x	11Aa	11Aa	14Aa	11Aa	11Aa	11Aa
	s	6,3	6,08	8,01	5,12	6,18	6,58
MORF-IM	x	14Aa	12Aa	19Aa	10Aa	12Aa	14Aa
	s	5,93	4,12	5,89	3,42	5,22	3,64
MORF-EP	x	11Aa	8Aa	11Aa	7Aa	9Aa	10Aa
	s	3,7	2,58	1,64	1,94	2,96	3,39
MORFL	x	8Aa	7Aa	8Aa	7Aa	7Aa	8Aa
	s	1,51	3,63	4,5	3,11	2,07	3,42

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna e minúsculas nas linhas não diferem entre si, segundo o teste de Tukey( $p < 0,05$ ).



**Figura 04:** Valores médios da FR (mpm) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

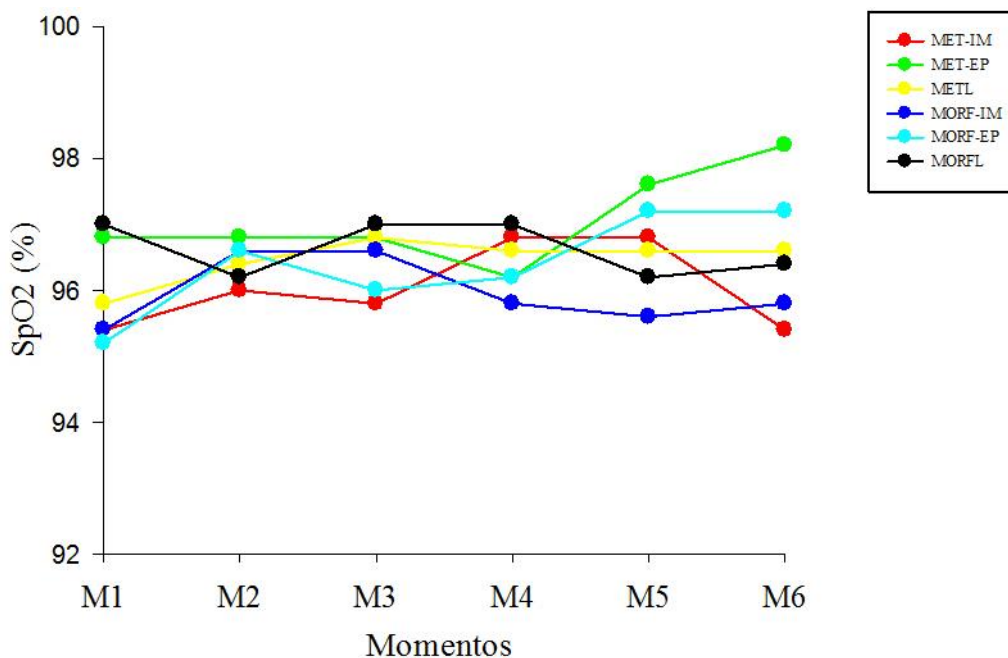
#### 4.4.Saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>)

A SpO<sub>2</sub> não apresentou variações entre os grupos e em todos os grupos, não foram observadas variações significativas deste parâmetro ao longo do tempo.

**Tabela 04:** Média (x) e desvio padrão (s) da SpO<sub>2</sub> (%) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

Grupo		M1	M2	M3	M4	M5	M6
MET-IM	x	95Aa	96Aa	95Aa	96Aa	96Aa	95Aa
	s	0,89	1,22	1,30	1,64	1,30	0,89
MET-EP	x	96Aa	96Aa	96Aa	96Aa	97Aa	98Aa
	s	1,48	1,30	1,30	1,64	2,40	1,48
METL	x	95Aa	96Aa	96Aa	96Aa	96Aa	96Aa
	s	1,78	1,14	2,16	2,07	2,07	1,34
MORF-IM	x	95Aa	96Aa	96Aa	95Aa	95Aa	95Aa
	s	0,89	1,51	0,89	0,83	0,89	1,78
MORF-EP	x	95Aa	96Aa	96Aa	96Aa	97Aa	97Aa
	s	0,44	2,30	1,41	2,16	1,78	1,64
MORFL	x	97Aa	96Aa	97Aa	97Aa	96Aa	96Aa
	s	1	1,78	1,58	1,87	1,30	1,51

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna e letras iguais minúsculas nas linhas não diferem entre si, segundo o teste de Tukey (p<0,05).



**Figura 05:** Valores médios da SpO<sub>2</sub> (%) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

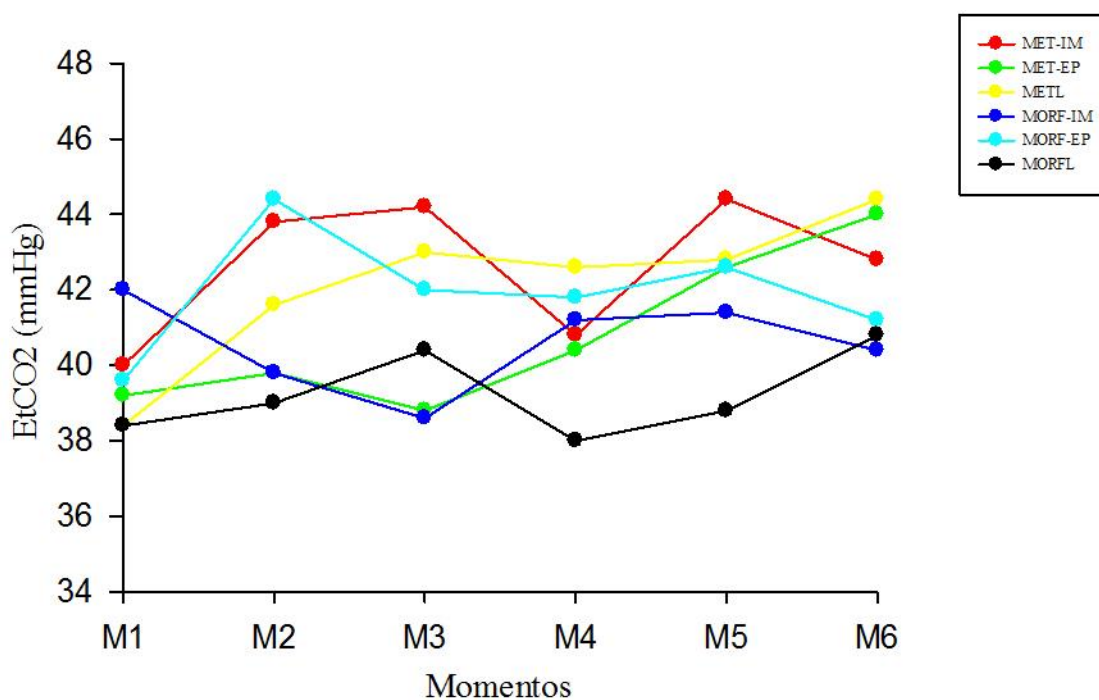
#### 4.5. Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO<sub>2</sub>)

Para o EtCO<sub>2</sub>, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, tampouco na comparação entre tempos dentro de cada grupo

**Tabela 05:** Média (x) e desvio padrão (s) da EtCO<sub>2</sub> (mmHg) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

Grupo		M1	M2	M3	M4	M5	M6
MET-IM	x	40Aa	43,8Aa	44,2Aa	40,8Aa	44,4Aa	42,8Aa
	s	5,43	8,72	1,92	4,26	4,72	7,52
MET-EP	x	39,2Aa	39,8Aa	38,8Aa	40,4Aa	42,6Aa	44Aa
	s	3,27	3,89	2,38	2,3	7,12	5,78
METL	x	38,4Aa	41,6Aa	43Aa	42,6Aa	42,8Aa	44,4Aa
	s	4,27	5,77	5,47	5,68	2,04	4,39
MORF-IM	x	42Aa	39,8Aa	38,6Aa	41,2Aa	41,4Aa	40,4Aa
	s	6,63	3,03	3,28	3,89	4,77	3,20
MORF-EP	x	39,6Aa	44,4Aa	42Aa	41,8Aa	42,6Aa	41,2Aa
	s	5,02	2,5	4,24	4,49	5,77	4,86
MORFL	x	38,4Aa	39Aa	40,4Aa	38Aa	38,8Aa	40,8Aa
	s	2,3	4,3	1,51	3,67	3,89	4,6

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna e minúsculas nas linhas não diferem entre si, segundo o teste de Tukey (p<0,05).



**Figura 06:** Valores médios da EtCO<sub>2</sub> (mmHg) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

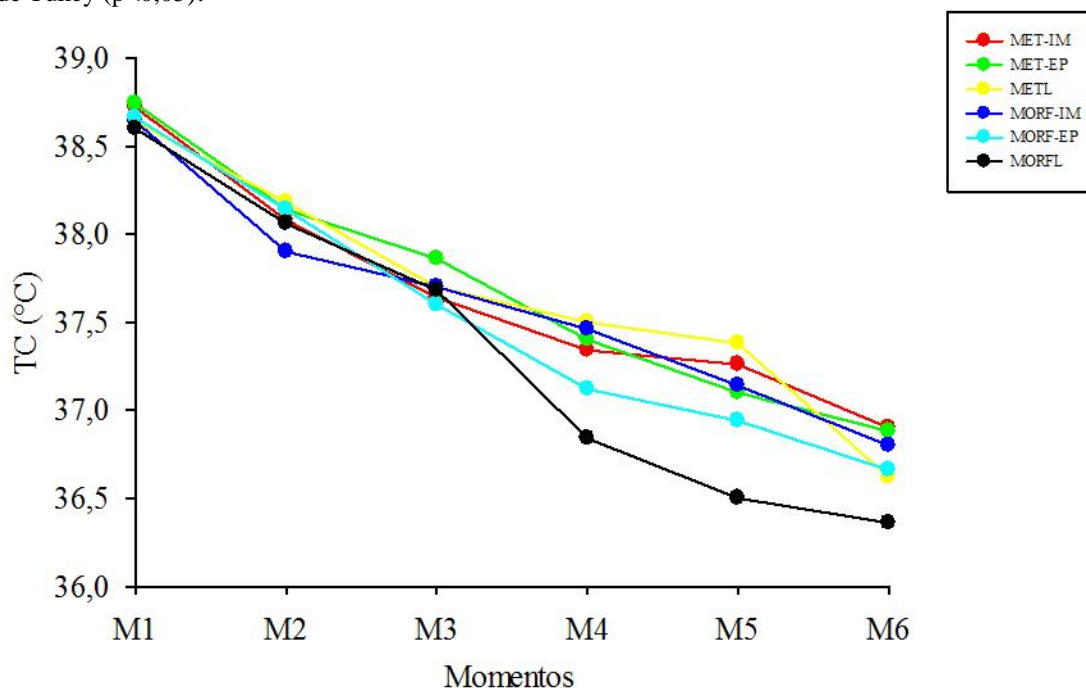
#### 4.6. Temperatura corporal (TC)

Na comparação entre os grupos, o grupo MORFL apresentou as menores médias de TC em M4, diferindo-se estatisticamente dos grupos MET-IM, MET-EP e METL. Na avaliação dentro de cada grupo, observa-se decréscimo progressivo da TC em todos os grupos.

**Tabela 06:** Média (x) e desvio padrão (s) da TC (°C) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural.

Grupo		M1	M2	M3	M4	M5	M6
MET-IM	x	38,7Aa	38Aab	37,6Abc	37,3Acd	37,2Acd	36,9Ad
	s	0,5	0,38	0,19	0,37	0,39	0,3
MET-EP	x	38,7Aa	38,1Aab	37,8Aabc	37,4Abcd	37,1Acd	36,8Ad
	s	0,66	0,54	0,49	0,23	0,34	0,36
METL	x	38,6Aa	38,1Aa	37,7Ab	37,5Ab	37,3Ab	36,6Ac
	s	0,27	0,08	0,15	0,26	0,23	0,35
MORF-IM	x	38,6Aa	37,9Ab	37,7Ab	37,4ABbc	37,1Acd	36,8Ad
	s	0,21	0,14	0,14	0,37	0,3	0,3
MORF-EP	x	38,6Aa	38,1Aab	37,6Abc	37,1ABcd	36,9Ad	36,6Ad
	s	0,27	0,2	0,12	0,13	0,34	0,51
MORFL	x	38,6Aa	38Aab	37,6Ab	36,8Bc	36,5Ac	36,3Ac
	s	0,45	0,11	0,16	0,2	0,32	0,26

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna e minúsculas nas linhas não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).



**Figura 07:** Valores médios da TC (°C) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

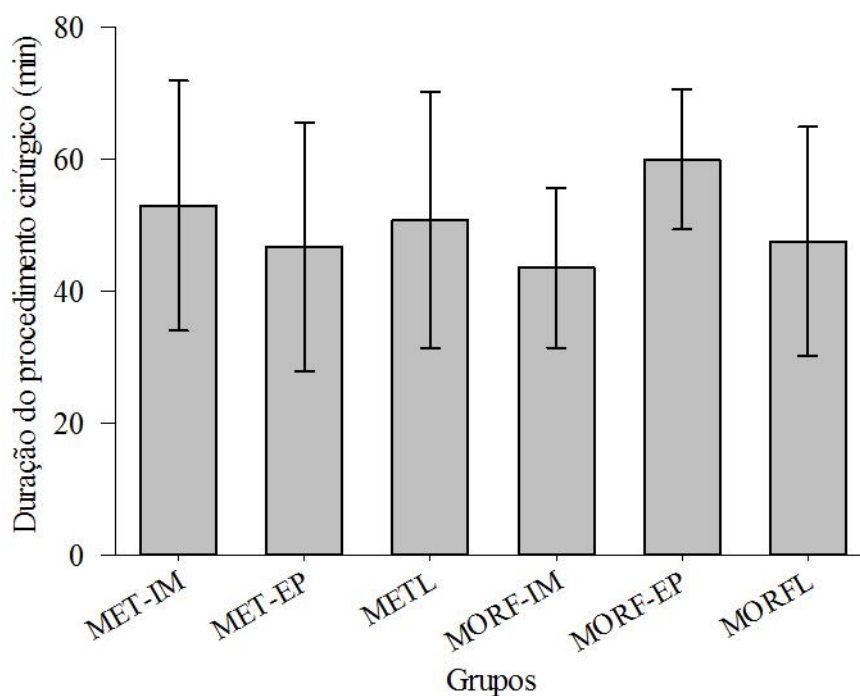
#### 4.7.Duração do procedimento cirúrgico

A duração do procedimento cirúrgico foi semelhante para todos os grupos testados.

**Tabela 07:** Média (x) e desvio padrão (s) da duração do procedimento cirúrgico (min) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

		MET- IM	MET- EP	METL	MORF- IM	MORF- EP	MORFL
Duração do procedimento cirúrgico (min)	x	53A	46,8A	50,8A	43,6A	60A	47,6A
	s	18,9	18,8	19,38	12,09	10,6	17,35

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na linha não diferem entre si, segundo o teste t ( $p < 0,05$ ).



**Figura 08:** Média (barras cinzas) e desvio padrão da duração do procedimento cirúrgico (min) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

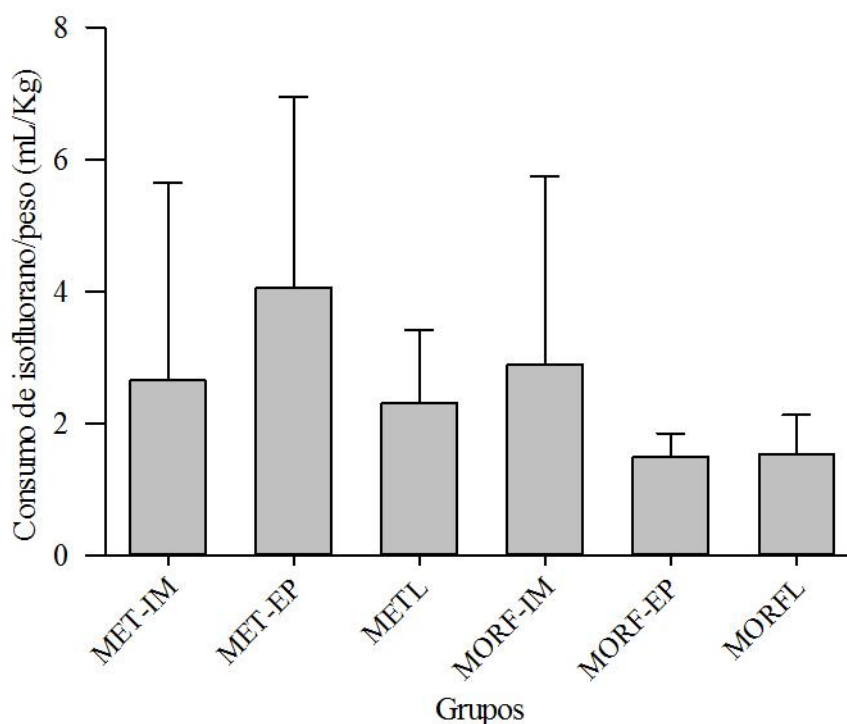
#### 4.8. Consumo de isoflurano/ peso

Não foi observada diferença estatística entre os grupos experimentais quanto ao consumo de isoflurano/peso durante a realização do procedimento cirúrgico.

**Tabela 08:** Média (x) e desvio padrão (s) do consumo de isoflurano/peso ( $\text{mL.Kg}^{-1}$ ) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

		<b>MET- IM</b>	<b>MET- EP</b>	<b>METL</b>	<b>MORF- IM</b>	<b>MORF- EP</b>	<b>MORFL</b>
Consumo de isoflurano/peso ( $\text{mL.kg}^{-1}$ )	x	2,652A	4,056A	2,314A	2,894A	1,49A	2,288A
	s	3	2,89	1,1	2,85	0,36	1,77

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na linha não diferem entre si, segundo o teste t ( $p < 0,05$ ).



**Figura 09:** Média (barras cinzas) e desvio padrão do consumo de isoflurano/peso ( $\text{mL.kg}^{-1}$ ) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

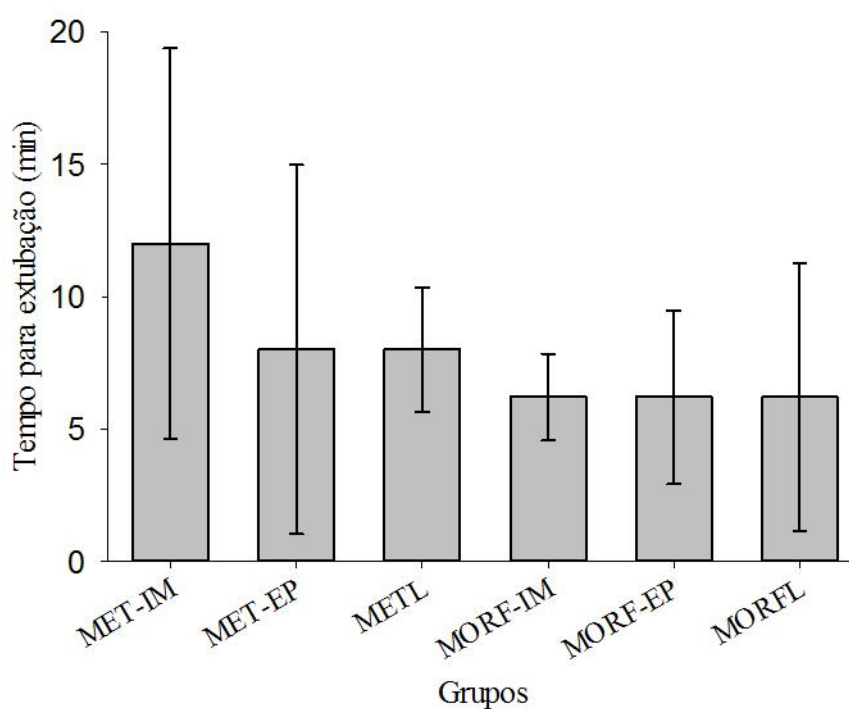
#### 4.9. Tempo para extubação

Não houve diferença estatística na avaliação dos grupos experimentais quanto ao tempo de extubação.

**Tabela 09:** Média (x) e desvio padrão (s) do tempo para extubação (min) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

		MET-IM	MET-EP	METL	MORF-IM	MORF-EP	MORFL
Tempo de extubação (min)	x	12A	8A	8A	6,2A	6,2A	6,2A
	s	7,38	3,39	2,34	1,64	3,27	5,06

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na linha não diferem entre si, segundo o teste t ( $p < 0,05$ ).



**Figura 10:** Média (barras cinzas) e desvio padrão do tempo para extubação (min) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

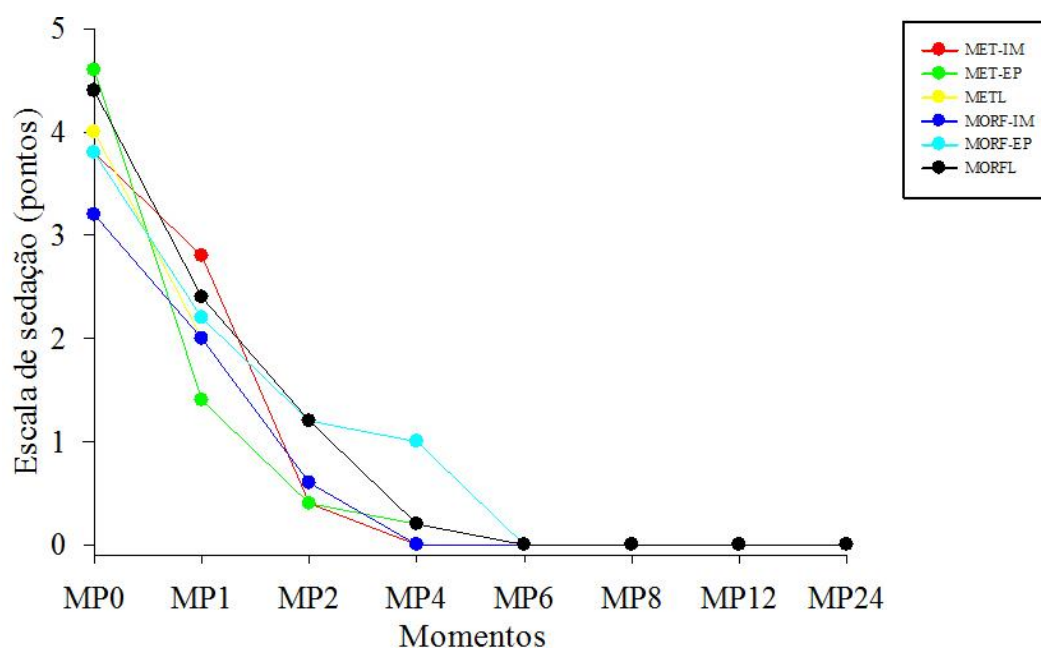
#### 4.10. Avaliação da sedação pós-operatória

Na avaliação do escore de sedação pós-operatória, não houve diferença entre os grupos nos momentos MP0, MP1 e MP2. O grupo MORF-EP apresentou em MP4 as maiores médias em comparação com os grupos MET-IM, METL e MORF-IM. Na comparação entre os tempos, todos os grupos apresentaram diminuição do escore de sedação ao longo do tempo, com diferença estatística a partir de MP1 em comparação com MP0 (Tabela 10.1).

**Tabela 10:** Média (x) e desvio padrão (s) do escore de sedação (pontos) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

Grupos		MP0	MP1	MP2	MP4	MP6	MP8	MP12	MP24
MET-IM	x	3,8Aa	2,8Ab	0,4Ac	0Bc	0Ac	0Ac	0Ac	0Ac
	s	1,3	0,44	0,89	0	0	0	0	0
MET-EP	x	4,6Aa	1,4Ab	0,4Ac	0,2ABc	0Ac	0Ac	0Ac	0Ac
	s	0,54	1,34	0,89	0,44	0	0	0	0
METL	x	4Aa	2Ab	0,6Ac	0Bc	0Ac	0Ac	0Ac	0Ac
	s	1	0	0,89	0	0	0	0	0
MORF-IM	x	3,2Aa	2Ab	0,6Ac	0Bc	0Ac	0Ac	0Ac	0Ac
	s	1,78	1,22	1,34	0	0	0	0	0
MORF-EP	x	3,8Aa	2,2Ab	1,2Abc	1Ac	0Ad	0Ad	0Ad	0Ad
	s	1,09	1,3	1,3	1,41	0	0	0	0
MORFL	x	4,4Aa	2,4Ab	1,2Ac	0,2ABcd	0Ad	0Ad	0Ad	0Ad
	s	0,89	1,51	1,64	0,44	0	0	0	0

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna e minúsculas nas linhas não diferem entre si, segundo o teste de t ( $p < 0,05$ ).



**Figura 11:** Valores médios do escore de sedação ao longo do tempo de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

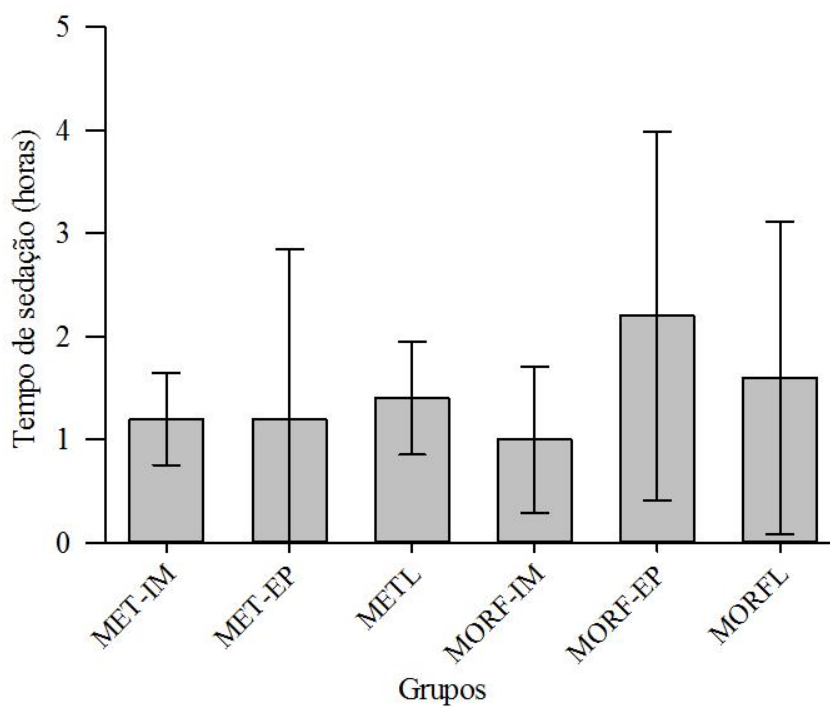
#### 4.11. Tempo de sedação

Não houve diferença estatística na avaliação dos grupos experimentais quanto ao tempo de sedação promovido pelos fármacos testados.

**Tabela 11:** Média (x) e desvio padrão (s) do tempo de sedação (horas) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína por via epidural.

		<b>MET-IM</b>	<b>MET-EP</b>	<b>METL</b>	<b>MORF- IM</b>	<b>MORF- EP</b>	<b>MORFL</b>
Sedação (horas)	x	1,2A	1,2A	1,4A	1A	2,2A	1,6A
	s	0,44	1,64	0,54	0,7	1,78	1,51

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na linha não diferem entre si, segundo o teste t ( $p < 0,05$ ).



**Figura 12:** Média (barras cinzas) e desvio padrão do tempo de sedação (horas) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

#### 4.12. Avaliação da dor pós-operatória

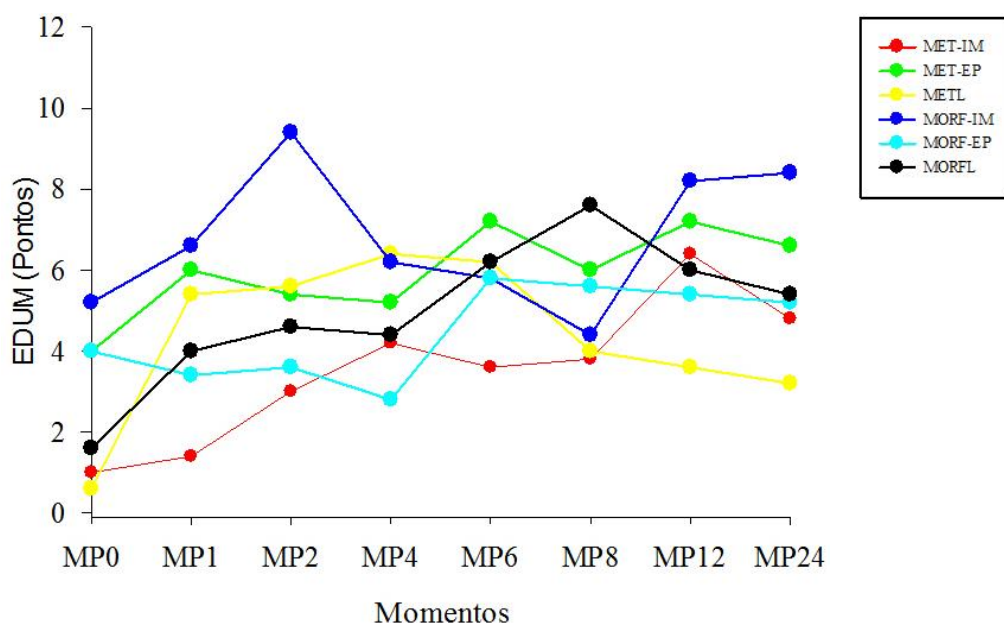
Na avaliação da dor pós-operatória, o grupo MORF-IM apresentou os maiores escores de dor em MP0, MP1, MP2, MP12 e MP24. Também apresentaram escores mais elevados os grupos MORF-IM e METL em MP4; MET-EP em MP6 e MP8.

Na avaliação ao longo do tempo, o grupo MET-IM apresentou escores significativamente maiores que MP0 em MP4, MP8, MP12 e MP24. Os grupos METL e MORFL também apresentaram escores mais altos a partir de MP1 e de MP6, respectivamente com relação a MP0.

**Tabela 12:** Média (x) e desvio padrão (s) do escore de dor (pontos) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

Grupos	MP0	MP1	MP2	MP4	MP6	MP8	MP12	MP24
MET-IM	x 1 ABd s 1,41	1,4Ccd 1,14	3Bbcd 0	4,2ABab 1,78	3,6Bbcd 0,89	3,8Babc 2	6,4ABa 4,33	4,8Bab 2,16
MET-EP	x 4ABa s 3,31	6ABa 2	5,4Aba 0,54	5,2ABa 1,64	7,2Aa 3,34	6Aba 3,74	7,2ABa 1,78	6,6ABa 3,5
METL	x 0,6Bd s 1,34	5,4ABab 1,14	5,6ABab 1,34	6,4Aa 1,34	6,2ABa 2,94	4Bbc 1,22	3,6Bbc 2,3	3,2Bc 0,44
MORF-IM	x 5,2Aa s 3,96	6,6Aa 1,14	9,4Aa 7,12	6,2Aa 4,2	5,8ABa 2,16	4,4Aba 1,94	8,2Aa 4,86	8,4Aa 3,97
MORF-EP	x 4ABa s 5,05	3,4BCa 4,09	3,6Ba 2,5	2,8Ba 2,28	5,8ABa 2,48	5,6Aba 2,88	5,4ABa 3,55	5,2ABa 2,48
MORFL	x 1,6ABc s 1,67	4ABCbc 1,87	4,6Babc 3,04	4,4ABabc 2,5	6,2ABab 2,68	7,6Aa 3,2	6ABab 2,64	5,4ABab 2,07

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna e minúsculas nas linhas não diferem entre si, segundo o teste de t ( $p < 0,05$ ).



**Figura 13:** Valores médios do escore de dor da Escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

#### 4.13. Número de analgesia suplementar por grupo

O grupo MORF-IM apresentou maior número de analgesia suplementar durante o período pós-operatório, diferindo-se estatisticamente dos demais grupos avaliados (Apêndice I.I), totalizando três aplicações em dois animais, sendo que um animal recebeu uma aplicação em MP2 e outro animal em MP4 e MP12. Os demais grupos não apresentaram diferença estatística (Apêndice I.III) sendo que os grupos MET-IM e MET-EP receberam uma vez a analgesia suplementar em MP12 e em MP8, respectivamente. Já os grupos METL, MORF-EP e MORFL não receberam suplementação analgésica em 24 horas de avaliação.

**Tabela 12:** Número de analgesia suplementar necessária no período pós-operatório de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

Grupos	MP1	MP2	MP4	MP6	MP8	MP12	MP24	Total de analgesia suplementar por grupo	Total de animais que receberam analgesia suplementar
<b>MET-IM</b>	0	0	0	0	0	1	0	1	1
<b>MET-EP</b>	0	0	0	0	1	0	0	1	1
<b>METL</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>MORF-IM</b>	0	1	1	0	0	1	0	3*	2
<b>MORF-EP</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>MORFL</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0

\* Diferença estatística de acordo com o teste chi quadrado.

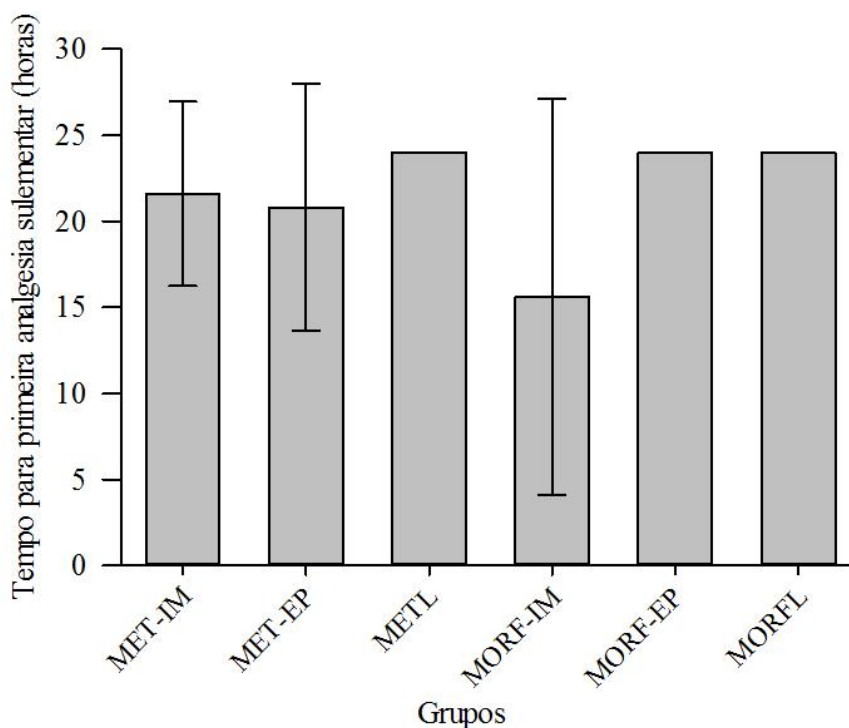
#### 4.14. Tempo para a primeira analgesia suplementar

Avaliando-se o tempo para a primeira analgesia suplementar, observou-se que o grupo MORF-IM apresentou o menor tempo para a primeira analgesia suplementar, sendo significativamente diferente dos grupos METL, MORF-EP e MORFL que apresentaram o maior tempo para primeira analgesia suplementar (24 horas).

**Tabela 13:** Média (x) e desvio padrão (s) do tempo para primeira analgesia suplementar (horas) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural.

		MET-IM	MET-EP	METL	MORF-IM	MORF-EP	MORFL
Tempo para primeira analgesia suplementar (horas)	x	21,6AB	20,8AB	24A	15,6B	24A	24A
	s	5,36	7,15	0	11,52	0	0

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na linha não diferem entre si, segundo o teste t ( $p < 0,05$ ).



**Figura 14:** Média (barras cinzas) e desvio padrão do tempo para primeira analgesia suplementar (horas) de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular, associada ou não à lidocaína por via epidural.

#### **4.15. Reações Adversas**

A principal reação adversa observada no período pós-operatório foi a ocorrência de salivação excessiva que ocorreu em todos os animais do grupo da morfina IM, em 4 animais do grupo da metadona EP, em 2 do grupo da morfina-lidocaína EP e apenas em 1 animal dos grupos da metadona IM, metadona-lidocaína EP e morfina EP. Além disso, um animal do grupo MORF-EP apresentou excitação logo após a extubação.

## 5. DISCUSSÃO

Os efeitos dos opioides sobre o sistema cardiovascular dependem do fármaco utilizado, da dose empregada e da velocidade de aplicação, sendo o mais comum a diminuição da frequência cardíaca quando opioides  $\mu$  agonistas são utilizados (Otero, 2005). Segundo Stanley et al. (1980), o efeito cronotrópico negativo se deve ao efeito central do opioide ocasionando aumento do tônus vagal.

No presente estudo, as alterações cardiovasculares induzidas pela metadona foram mais intensas que as alterações promovidas pela morfina, apresentando médias menores de FC no grupo MET-IM e de PAS no grupo METL. Resultados semelhantes foram observados por Maiante et al. (2008) em um estudo realizado em cães conscientes, em que a metadona também promoveu maior efeito depressor cardiovascular que a morfina. Para Priano & Vatner (1981), a morfina é um opioide que normalmente causa alterações cardiovasculares mínimas em cães saudáveis, resultando em estabilidade hemodinâmica sem a ocorrência de alterações substanciais na frequência cardíaca e pressão arterial.

Segundo Valverde (2008), os efeitos sobre a FC e PA promovidos pelos opioides lipofílicos quando administrados por via epidural são similares aos observados quando administrados sistemicamente. Apesar da administração epidural de metadona ter promovido diminuição da frequência cardíaca conforme descrito por Bosmans et al. (2011), no presente estudo, observou-se maior redução da FC com o uso da metadona por via IM e maior redução da PAS com a metadona por via epidural, corroborando com os achados de Campagnol (2011) que também observou menores valores de FC com a administração parenteral de metadona, no entanto, a metadona epidural e intravenosa não promoveram redução significativa da PAS. Garofalo (2010) também observou redução significativa da FC com a utilização de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de metadona IV em cães conscientes, o que durante a anestesia com isoflurano, causou redução de maior magnitude deste parâmetro em relação aos valores basais.

Apesar dos opioides promoverem efeitos pouco significativos na pressão arterial (Muir III, 2009; Valadão et al., 2002), a administração de anestésicos locais por via epidural pode induzir a redução da pressão arterial por bloqueio pré-ganglionar simpático que reduz a atividade vasoconstritora na área afetada (Veering, 2003). Tal efeito foi observado neste estudo, visto que, os grupos metadona-lidocaína e morfina-lidocaína administradas por via epidural, apresentaram as menores médias de pressão arterial.

Os protocolos avaliados não promoveram alterações na FR, SpO<sub>2</sub> e EtCO<sub>2</sub>, mantendo todos os valores dentro dos limites de referência para a espécie, divergindo dos resultados de Leibetseder et al.(2006) e Garofalo (2010) que observaram depressão respiratória acentuada (apneia) com a administração parenteral (IV) de metadona durante a anestesia inalatória, contrastando com a resposta ventilatória observada em animais conscientes como descrito por Maiante et al. (2008) que não observou evidencia clínica de depressão respiratória após o uso de morfina ou metadona administrados por via intravenosa em cães conscientes. No entanto, quando administradas por via epidural, a metadona (0,3mg.kg<sup>-1</sup>) e a morfina (0,1mg.kg<sup>-1</sup>) não promoveram alterações respiratórias significativas assim como nos resultados de Valverde et al. (1989); Polpiskis et al.(1993) e Leibetseder et al.(2006).

A redução gradativa da temperatura observada em todos os grupos experimentais pode estar relacionada com a redução da atividade muscular, do metabolismo e dos mecanismos hipotalâmicos de manutenção da temperatura relacionados com o uso de anestésicos gerais (Haskins, 2007). Segundo Lamont & Mathews (2007), os opioides também possuem ação termolítica, mediada por ação no centro termorregulador hipotalâmico, o que pode ter contribuído para a diminuição da temperatura corporal dos animais.

No presente trabalho, não houve diferença entre os tratamentos quanto à duração do procedimento cirúrgico e tempo de extubação, mostrando que os tempos de estímulo cirúrgico e o tempo de anestesia geral foram semelhantes entre os grupos. Também não houve diferença quanto ao consumo de isoflurano/peso entre os grupos. Estes resultados demonstram que os protocolos testados foram eficientes na manutenção do plano anestésico, promovendo adequada imobilização e analgesia transoperatória. Estudos demonstram que o uso da morfina promove maior diminuição do requerimento de isoflurano (em torno de 40 a 50%) em comparação ao uso da metadona (em torno de 30 a 35%) (Steffey et al., 1993; Credie et al., 2010; Campagnol et al., 2011), o que não pode ser identificado no presente estudo. No entanto, vale ressaltar que o método utilizado para avaliar o requerimento do anestésico inalatório neste trabalho se difere do método utilizado nos trabalhos citados, além disso, todos os protocolos testados tiveram a presença de um opioide, não havendo, portanto, um grupo controle que permitisse comparar o consumo de isoflurano/peso sem a utilização de opioide no pré-operatório.

Segundo Muir (2007), a sedação consiste na diminuição da ansiedade, excitação e da atividade motora promovida pelo uso de fármacos. Os efeitos sedativos dos opioides resultam de sua interação com os receptores  $\mu$  e  $\kappa$  (Muir III, 2009), entretanto, outros fatores podem influenciar na intensidade da sedação incluindo o tipo de receptor ativado, a dose utilizada e as diferenças farmacocinéticas, além da variação individual (Monteiro et al., 2009). No presente estudo, não foi observada diferença na intensidade da sedação promovida pelos protocolos testados nas duas primeiras horas pós-operatórias, sendo que tanto a morfina quanto a metadona produziram sedação com intensidades que variaram de discreta a moderada, semelhante ao relatado por Maiane et al. (2008) no mesmo período de avaliação. O grupo onde a morfina foi administrada por via epidural apresentou o maior escore de sedação no momento MP4, resultado diferente do descrito por McMurphy (1993), que relatam menor grau de sedação com morfina epidural em comparação com administrações parenterais. Não foram observadas diferenças nos escores de sedação entre os grupos onde a metadona foi utilizada (MET-IM, MET-EP, METL), demonstrando que a via de administração não interferiu nessa variável, assim como relatado por Campagnol (2011).

Dentre todos os opioides, a morfina é o analgésico mais utilizado no tratamento da dor pós-operatória em pequenos animais (Fantoni & Garofalo, 2012), seja por via parenteral ou epidural (Jones, 2001; Valadão et al., 2002; Lamont & Mathews, 2007). Entretanto, os resultados do presente trabalho demonstraram que a morfina administrada por via intramuscular resulta em inadequada analgesia pós-operatória quando comparada a administração epidural, associada ou não à lidocaína, e também quando comparada à metadona por via intramuscular e epidural.

A metadona administrada pela via intramuscular na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  promoveu analgesia pós-operatória mais efetiva que a proporcionada pela morfina administrada na mesma dose e via, demonstrado pelos menores escores de dor em todos os momentos de avaliação, apesar de diferirem-se estatisticamente apenas em MP1, MP2 e MP4, e também pelo menor requerimento analgésico no período pós-operatório. Embora a administração de opioides por via intramuscular tenha eficácia comprovada na dor aguda, o curto período de ação leva a necessidade de doses repetidas para a manutenção da analgesia (Valadão et al., 2002), sendo esperado um maior número de repetições da suplementação analgésica tanto para a metadona quanto para a morfina intramuscular em comparação com a via epidural. No entanto, este trabalho demonstrou que a morfina IM foi

menos eficiente no controle da dor pós-operatória que a metadona. Apesar da metadona apresentar propriedades farmacológicas similares à morfina, o menor requerimento analgésico pós-operatório pode está relacionado a maior potência analgésica da metadona, que em cães foi estimada em 1,75 vezes maior que a da morfina (Vaupel & Jasinki, 1997; Lamont & Mathews, 2007).

Apenas um animal demandou analgesia suplementar no grupo MET-IM, 12 horas após a cirurgia. O tempo de analgesia observado neste grupo foi superior ao descrito por Leibetseder et al. (2006), Wagner (2009) e Fantoni & Garofalo (2012), que relatam analgesia adequada por 2 a 6 horas, e por Campagnol (2011) onde a dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  de metadona IV promoveu analgesia de duração moderada, em torno de 3 a 4 horas após a realização de mastectomia.

No presente estudo, a morfina na dose de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  administrada por via epidural promoveu analgesia mais efetiva e prolongada que a administração intramuscular. O grupo MORF-EP recebeu os menores escores para dor e não foi realizada analgesia suplementar em nenhum animal durante 24 horas, semelhante ao descrito por diversos autores (Wetmore & Glowaski, 2000; Jones, 2001; Valadão et al., 2002; Lamont & Mathews, 2007; Peckan & Koc, 2010; Fantoni & Garofalo, 2012). Segundo Troncy et al. (2002), a maior duração do efeito analgésico promovido pela morfina por via epidural está associado a sua hidrossolubilidade que permite que esta se mantenha em altas concentrações no LCR por períodos prolongados.

Apesar de diversos estudos relatarem analgesia mais profunda e prolongada com o uso de opioides por via epidural em comparação a via parenteral (Popilskis et al., 1993; Skarda & Tranquilli, 2007; Campagnol, 2011), o uso da metadona por via epidural não promoveu melhor analgesia quando comparada à administração desta por via intramuscular nas primeiras 8 horas pós-operatórias e um animal recebeu suplementação analgésica ao final desse tempo. Esse resultado foi similar ao de Leibetseder et al. (2006), em que a metadona na dose de  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via epidural também não resultou em melhor controle da dor pós-operatória quando comparada com a administração intravenosa em cães submetidos à cirurgia ortopédica. Segundo Valadão et al. (2002) a metadona apresenta alta afinidade por seus receptores e lenta velocidade de dissociação, o que resulta em analgesia mais prolongada quando administrada por via epidural, sendo uma exceção entre os opioides lipofílicos, no entanto esse efeito não pode ser observado neste estudo, visto que a

administração epidural de metadona não prolongou a analgesia em comparação à administração intramuscular.

Segundo Wetmore & Glowaski (2000), a associação epidural de anestésicos locais e opioides visam à obtenção de efeito analgésico mais potente e prolongado, entretanto no presente estudo esse efeito não pode ser comprovado. A associação de morfina à lidocaína por via epidural promoveu analgesia semelhante ao uso isolado da morfina pela mesma via, sendo que nos dois tratamentos a analgesia foi eficaz por 24 horas, sem a necessidade de analgesia suplementar. Contudo, a avaliação da analgesia pós-operatória foi realizada por um período máximo de 24 horas, limitando a análise de tempo do efeito analgésico da associação morfina e lidocaína em relação à morfina sozinha por via epidural

Ao contrário do observado com a morfina, a associação metadona e lidocaína apresentou vantagens ao diminuir os escores de dor e ao aumentar o tempo para primeiro resgate analgésico. O grupo onde a metadona foi combinada à lidocaína por via epidural promoveu menores escores de dor em 8, 12 e 24 horas pós-operatórias em comparação à metadona por via epidural. Além disso, esta associação promoveu analgesia por 24 horas, assim como os grupos da morfina associada ou não à lidocaína, por via epidural.

O efeito sinérgico dos opioides e anestésicos locais com relação à atividade antinociceptiva descrita por Akerman et al. (1988), Tejwani et al. (1992) e Kaneko et al. (1994), só foi observada na associação metadona e lidocaína, apesar de estudos que demonstrem que o mesmo efeito ocorra com a morfina. Segundo Kaneko et al. (1994) a administração de morfina com lidocaína por via epidural prolongou a analgesia em comparação com os fármacos isolados em testes de nocicepção somático e visceral em ratos. Em humanos, a combinação de morfina e lidocaína ou morfina e bupivacaína promoveu analgesia superior ao uso da morfina isolada (Akerman et al. 1988) e segundo Hendrix et al. (1996), o uso epidural de morfina e bupivacaína promoveu analgesia mais duradoura com menor requerimento de analgesia suplementar que o uso de morfina sozinha em cães. Para Tejwani et al. (1992), o efeito potencializador dos anestésicos locais sobre a analgesia promovida por opioides pode ser explicado pelo aumento do grau de união dos opioides aos seus receptores, decorrente de mudanças conformacionais nestes receptores.

Estudos empregando diferentes escalas para a avaliação da dor pós-operatória em cães (Pekcan & Koc, 2010; Vettorato & Bacco, 2011) realizaram suplementação analgésica quando o escore de dor atingisse 50% do valor máximo da escala, assim como o

presente estudo. Este valor parece ser eficiente para detectar a ocorrência de dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia, entretanto, a utilização de escores menores provavelmente resultaria em números maiores de resgates analgésicos podendo discernir com mais acurácia as diferenças entre os grupos.

A salivação foi a reação adversa mais observada em todos os grupos, sendo mais frequente nos grupos MOR-IM e MET-EP e menos frequente nos grupos MET-IM, METL e MORF-EP. A salivação pode ser atribuída à ação parassimpatomimética de opioides como a morfina e a metadona, descrita também por outros autores (Maiante et. al, 2008; Garofalo, 2010; Peckan & Koc, 2010; Campagnol, 2011). Outro efeito adverso observado foi a disforia que ocorreu em apenas um animal do grupo MORF-EP e pode estar relacionada a estimulação do sistema nervoso central, descrita com o uso de vários opioides por via sistêmica, mais notoriamente a morfina (Lamont & Mathews, 2007). Entretanto, esse efeito pode também ocorrer em decorrência de outros fatores como o temperamento do animal, a presença de dor, o ambiente onde se encontra animal (Lamont & Mathews, 2007; Fantoni & Garofalo, 2012).

## 6. CONCLUSÃO

Em cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral, A utilização de morfina na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  administrada por via intramuscular, não promove analgesia pós-operatória efetiva.

A metadona por via intramuscular na dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  promove analgesia pós-operatória mais efetiva que a morfina administrada na mesma dose e via.

A utilização de metadona ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) por via epidural não proporciona maior analgesia que a via intramuscular embora promova menores alterações cardiovasculares.

A metadona ( $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou morfina ( $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada à lidocaína por via epidural e a morfina isolada administrada pela mesma via, promovem eficaz controle analgésico pós-operatório por 24 horas.

A metadona administrada por via intramuscular causa maior diminuição da frequência cardíaca que a morfina administrada pela mesmas via, enquanto que a metadona associada à lidocaína promove redução significativa da pressão arterial sistêmica.

A metadona e a morfina, tanto pela via intramuscular quanto pela via epidural, não causam alterações significativas na função respiratória em cães.

Tanto a metadona quanto a morfina promovem sedação de discreta a moderada por até 2 horas.

## 7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AKERMAN, B.; ARWESTÖN, E.; POST, C. Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. **Anesthesia & Analgesia**, v. 67, p. 943-948, 1988.

ALBUQUERQUE, V.B. **Ropivacaína isolada ou associada à morfina, butorfanol ou tramadol pela via peridural em cadela para realização de ovariosalpingohisterectomia**. 2008. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciência animal – Fisiologia Médica e Cirúrgica). Faculdade de Odontologia e Curso de medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araçatuba, SP, 2008.

AUSTRUP, M.L.; KOREAN, G. Analgesic Agents for the postoperative period: Opioids. **Surgery Clinics of North America**, v. 39, n. 3, p. 253-273, 1999.

BLEY, C. R.; NEIGER-AESCHBACHER, G.; BUSATO, A.; SCHATZMANN, U. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, p.175-182, 2004.

BOSMANS, T.; SCHAUVLIEGE, S.; GASTHUYS, F.; DUCHATEAU, L.; MARCILLA, M.G.; GADEYNE, C.; POLIS, I. Cardiovascular effects of epidural administration of methadone, ropivacaine 0.75% and their combination in isoflurane anaesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 146-157, 2011.

BRANSON, K.R.; KO, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, J.; THUMON, J.C. Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 16, n. 3, p. 369-372, 1993.

CAMPAGNOL, D.; TEIXEIRA NETO, F.J.; PECCININI, R.G.; OLIVEIRA, F.A.; ALVAIDES, R.K.; MEDEIROS, L.Q. Comparison of the effects of epidural or intravenous methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 192, p. 311-315, 2011.

CAMPAGNOL, D. **Farmacologia clínica da metadona peridural e intravenosa em cães**. 2011. 181 f. Tese (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; Botucatu, SP, 2011.

CASSU, R.N.; MELCHERT, A.; SILVA, A.P.G.; REIS, A.M.; MEIRELLES, C.C. Lidocaína com vasoconstrictor isolada e associada ao fentanil via peridural em cães. **Ciência Rural**, v.40, n.3, p.580-586, 2010.

CODD, E.E.; SHANK, R.P.; SCHUPSKY, J.J.; RAFFA, R.B. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 23, n. 3, p. 1263-1270, 1995.

CREDIE, R.G.; TEIXEIRA NETO, F.J. FERREIRA, T.H.; AGUIAR, A.J.A.; RESTITUTTI, F.C.; CORRENTE, J.E. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 240-249, 2010.

FANTONI, D.T.; GAROFALO, N.A. Fármacos Analgésicos Opioides. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 109-126.

FANTONI, D.T., MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e Controle da Dor aguda. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2010. p.521-544.

GARRIDO, M.J.; TROCÓNIZ, I.F. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 41, p. 61-66, 1999.

GAROFALO, N.A. **Alterações hemodinâmicas e neuroendócrinas associadas ao uso da metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano**. 2010.111 f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, SP, 2010.

GORMAN, A.L.; ELLIOTT, K.J.; INTURRISSI, C. E. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. **Neuroscience Letters**. v. 22, p. 5-8, 1997.

GOURLAY, G.K, WILSON, P.R, GLYNN, C.J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. **Anesthesiology**, v. 57, p. 458-467, 1982.

HASKINS, S.C. Monitoring Anesthetized Patients. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p.533-560.

HENDRIX, P.K.; RAFLE, M.R.; ROBINSON, E.P.; FELICE, L.J.; RANDALL, D.A. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.209, n. 3; p. 598-607, 1996.

HOFFMANN, V.L.; BAKER, A.K.; VERCAUTEREN, M.P.; ADRIAENSEN, H. F.; MEERT, T.F. Epidural ketamine potentiates epidural morphine but not fentanyl in acute nociception in rats. **European Journal of Pain**, v. 7, n. 2, p. 121-130, 2003.

INGVAST-LARSSON, C.; HOLGERSSON, A.; BONDESSON, U.; LAGERSTEDT, A.S.; OLSSON, K. Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 48-56, 2010.

INTURRISSI, C.E. Pharmacology of methadone and its isomers. **Minerva Anestesiologica**, v. 71, p. 435-437, 2005.

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

KANEKO, M. SAITO, Y.; KIRIHARA, Y.; COLLINS, J.G.; KOSAKA, Y. Synergistic Antinociceptive Interaction after Epidural Coadministration of Morphine and Lidocaine in Rats. **Anesthesiology**, v.80, p. 137-150, 1994.

KEEGAN, R.D.; GREENE, S.A.; WEIL, A.B. Cardiovascular effects of epidurally administered morphine and xylazine-morphine combination in isoflurane anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n. 4, p. 496-500, 1995.

LASCELLES, B. D. X. Preemptive Analgesia: An Aid to Postoperative Pain Control. **The Journal of Pain**, v. 1, n 2; p 93-95, 2000.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K. A. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p 241-272.

LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 128–136, 2006.

MAIANTE, A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J.; 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, p. 317-328, 2008.

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

McMURPHY, R.M. Postoperative epidural analgesia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.3, n.4, p.703-717, 1993.

MICH, P. M.; HELLYER, P. W. Métodos objetivos e categóricos para avaliar a dor e analgesia. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de Controle da dor em Medicina Veterinária**. 2 ed. São Paulo: Medvet, 2009, p.78-109.

MONTEIRO, E.R.; RODRIGUES JUNIOR, A.; ASSIS, H.M.Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J.G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 25-33, 2009.

MUIR, W.W. Considerations for General Anesthesia. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ed. Oxford: Blackwell, 2007. p. 561-594.

MUIR III, W.W. Drogas utilizadas para tratar a dor. In: GAYNOR, J.S. & MUIR III, W.W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2ed. São Paulo: Medvet, 2009. p 141-162.

OTERO, P. Drogas analgésicas. In: OTERO, P. (Ed.). **Dor: Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. p. 96-110.

PASCOE, P.J. Opioids Analgesics. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 30, p. 757-772, 2000.

PASCOE, P.J.; DYSON, D.H. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs: epidural morphine vs. intercostal bupivacaine. **Veterinary Surgery**, v.22, n2, p.141-147, 1993.

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

PEREIRA, V.G. **Anestesia epidural com lidocaína isolada ou associada à metadona: efeito cardiorrespiratório e analgésico em cães conscientes**. 2011. 32 f. Monografia (Pós-Graduação *Latu sensu* em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais). Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2011

PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; GRISNEAUX, E.; CUVELLIEZ, S.; PLANTE, J.; BEAUREGARD, G.; BONNEAU, N. H.; BOUFFURD, J.; BLAIS, D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.211, n.4, p.438-444, 1997.

POPILSKIS, S. KOHN, D.H.; LAUREN, L. DANILO, P. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for postthoracotomy pain in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 20, p. 21-25, 1993.

PRIANO, L.L., VATNER, S.F. Morphine effects on cardiac output and regional blood flow distribution in conscious dogs. **Anesthesiology**, v.55, n.3, p.236-243, 1981

RAWAL, N. Epidural and Spinal Agents for postoperative analgesia. **Surgery Clinics of North America**, v. 79, n. 2, p. 313-344, 1999.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Local and Regional Anesthetic and Analgesic Techniques: Dogs. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell, 2007b. p. 561-594.

SMITH, L.J.; YU, J.K. A comparison of epidural buprenorphine with epidural morphine for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 28, p.87-96, 2001.

SNYDER, E. W.; SHEARER, D. E.; SCHLEHUBER, C.; DUSTMAN, R. E.; BECK, E. C. Prolonged electrophysiological and behavioral alterations following a single injection of methadone in cats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 12, p. 893-898, 1980.

STANLEY, T.H.; LIU, W.S.; WEBSTER, L.R.; JOHANSEN, R.K. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. **Canadian Anaesthetics' Society Journal**, v.27, n.1, p.53-57, 1980.

STEFFEY, E.P.; EISELE, J.H.; BAGGOT, J.D.; WOLINER, M.J.; JARVIS, K.A.; ELLIOTT, A.R. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. **Anesthesia & Analgesia**, v.77, p.346-351, 1993.

TEJWANI, G.A.; RATTAN, A.K.; McDONALD, J.S. Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. **Anesthesia & Analgesia**, v. 74, p. 726-734, 1992.

TORSKE, K. E.; DYSON, D. H. Epidural analgesia and anesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, p. 859 – 874, 2000.

TRONCY, E.; JUNOT, S.; KEROACK, S.; SAMMUT, V.; PIBAROT, P. GENEVOIS, J.P; CUVELLIEZ, S. Results of preemptive epidural administration of morphine with or

without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997- 1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.221, p. 666-672, 2002.

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

VALVERDE, A. Epidural Analgesia and Anesthesia in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animals**. v. 38, p. 1205-1203, 2008.

VALVERDE, A.; DYSON, D. H.; McDONNEL, W. N. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. **Canadian Journal of Anesthesia**, v.36, n.6, p. 629-632, 1989.

VAUPEL, D.B.; JASINSK, D.R. 1- $\alpha$ -acetylmethadol, 1- $\alpha$ -acetyl-N-normethadol and 1- $\alpha$ -acetyl-N, N-dinormethadol: Comparisons with morphine and methadone in suppression of the opioid withdrawal syndrome in the dog. **The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.283, n.2, p.833-842, 1997.

VEERING, B. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia. **Minerva Anesthesiologica**, v. 69, n. 5, p. 433-437, 2003.

VETTORATO, E. BACCO, S. A comparison of the sedative and analgesic properties of pethidine (meperidine) and butorphanol in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 52, 426-432, 2011.

WAGNER, A. N. Opioides. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2 ed. São Paulo: Medvet, 2009, p.164-182.

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

## APÊNDICE I

**Apêndice I.I:** Tabela de contingência da suplementação analgésica de cadelas anestesiadas com isoflurano e tratadas com metadona ou morfina por via intramuscular ou epidural, associada ou não à lidocaína.

Grupos	Suplementação analgésica		Sem Suplementação analgésica		Total
	Frequência Observada	Frequência Esperada	Frequência Observada	Frequência Esperada	
MET-IM	1	0,046452	4	0,008933	4,008933
MET-EP	1	0,046452	4	0,008933	4,008933
METL	0	0,806452	5	0,155087	5,155087
MOR-IM	3	4,267742	3	0,82072	3,82072
MORF-EP	0	0,806452	5	0,155087	5,155087
MORFL	0	0,806452	5	0,155087	5,155087
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>6,78</b>	<b>26</b>	<b>1,303846</b>	<b>27,30385</b>

**Apêndice I.II:** Tabela de chi quadrado para comparação entre os tratamentos MET-IM, MET-EP, METL, MORF-EP, MORFL com o tratamento MORF-IM.

Grupos	Suplementação analgésica	Sem Suplementação analgésica	Chi Quadrado Calculado	Grau de liberdade	Chi Quadrado Crítico
MET-IM	1	4	5,144	1	3,841
MET-EP	1	4	5,144	1	3,841
METL	0	5	6,050	1	3,841
MOR-IM	3	3		1	
MORF-EP	0	5	6,050	1	3,841
MORFL	0	5	6,050	1	3,841

**Apêndice I.III:** Tabela de chi quadrado para comparação entre os tratamentos MET-IM, MET-EP, MORF-IM, MORF-EP e MORFL com o tratamento METL.

Grupos	Suplementação analgésica	Sem Suplementação analgésica	Chi Quadrado Calculado	Grau de liberdade	Chi Quadrado Crítico
MET-IM	1	4	1,017	1	3,841
MET-EP	1	4	1,017	1	3,841
METL	0	5		1	3,841
MOR-IM	3	3	6,050*	1	
MORF-EP	0	5	1,923	1	3,841
MORFL	0	5	1,923	1	3,841

\*Diferença estatística de acordo com o teste chi quadrado ( $p < 0,05$ ).