

# Efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos da morfina, fentanil ou tramadol pela via epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia\*

Odete Duarte de Oliveira Neta<sup>1</sup>, Laila Pires Caires<sup>2</sup>, Rosana Maria de Oliveira Clark<sup>3+</sup>, Manoel Luiz Ferreira<sup>3</sup>, Roueda Abou Said<sup>3</sup>, Alexandre Dias Munhoz<sup>3</sup> e Roberto Tarazi<sup>4</sup>

**ABSTRACT.** Oliveira Neta O.D., Caires L.P., Clark R.M.O, Ferreira M.L., Said R.A., Munhoz A.D. & Tarazi R. [Cardiopulmonary and analgesics effects of epidural morphine, fentanyl or tramadol in female dog undergoing a ovariohysterectomy.] Efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos da morfina, fentanil ou tramadol pela via epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 36(3):281-288, 2014. Departamento de Ciências Agrárias e Ambientais, Universidade Estadual de Santa Cruz, Rodovia Jorge Amado, Km 16, Salobrinho, Ilhéus, BA 45662-900, Brasil. E-mail: rosanaclark@gmail.com

The objective was to evaluate the cardiorespiratory and analgesic effects provided by epidural morphine, tramadol and fentanyl in female dog submitted to ovariohysterectomy. Eighteen healthy female dogs, aged  $3.4 \pm 2.2$  years old, weighing  $31.0 \pm 8.0$  Kg, were premedicated with chlorpromazine (0,5mg/kg), with subsequent propofol (5mg/Kg) anesthetic induction by intravenous route and maintenance with isoflurane anesthesia. The animals were distributed in three groups and received: 1,25mg/kg of lignocaine 2% diluted in 0,26ml/kg of saline solution with 0,1 mg/kg of morphine (GM group), 5µg/kg of fentanyl (GF group) or 2mg/kg of tramadol (GT group) epidurally.. Heart rate, arterial blood pressure, respiratory rate, end-tidal carbon dioxide (ETCO<sub>2</sub>), oxyhemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>) and body temperature were evaluated before premedication (M0), 15 minutes after premedication (M1), 10 minutes after epidural opioids administration during maintenance and during postoperative period. Postoperative analgesia was evaluated using the by University of Melbourne pain scale (UMPS) and a simple descriptive scale every hour during six hours (M3 - M8). In M2 time, the arterial blood pressure was significantly lower for all treatments and ETCO<sub>2</sub> was higher in GM e GT when compared to GF. Pain scores were lower in GM with a UMPS. In the last three times evaluation (M6, M7 e M8), GF group showed significantly higher pain scores compared to other groups. It can be concluded that epidural morphine, fentanyl or tramadol in female dogs undergoing ovariohysterectomy, produced adequate analgesia with minimal side effects, but analgesia was more effective with epidural morphine than other groups. Hypotension and hypercapnia reported during anesthesia may be a result of isoflurane effects.

**KEY WORDS.** Opioids, epidural analgesia, castration, dogs.

---

\*Recebido em 18 de outubro de 2012.

Aceito para publicação em 28 de janeiro de 2014.

Médica-veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Rodovia Jorge Amado, Km 16, Salobrinho, Ilhéus, BA 45662-900, Brasil. E-mail: odetevet@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Curso de Medicina Veterinária. Departamento de Ciências Agrária e Ambientais (DCAA), UESC, Rodovia Jorge Amado, Km 16, Salobrinho, Ilhéus, BA 45662-900. E-mail: lailabaiana@hotmail.com

<sup>3</sup> Médico-veterinário, DSc. DCAA, UESC, Rodovia Jorge Amado, Km 16, Salobrinho, Ilhéus, BA 45662-900. E-mails: louiz@uesc.br; roueda@hotmail.com; munhoz@uesc.br; <sup>+</sup> Autora para correspondência, E-mail: rosanaclark@gmail.com

<sup>4</sup> Biólogo. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Ciências Biológicas, UESC, Rodovia Jorge Amado, Km 16, Salobrinho Ilhéus, BA 45662-900. E-mail: robertotarazi@gmail.com

**RESUMO.** Objetivou-se avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos da administração epidural de morfina, tramadol e fentanil, cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. Objetivou-se avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos da administração epidural de morfina, fentanil ou tramadol, em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. Dezoito cadelas híginas, idade de  $3,4 \pm 2,2$  anos, pesando  $31,0 \pm 8,0$  Kg foram pré-medicadas com clorpromazina ( $0,5 \text{ mg/kg IV}$ ), seguida pela indução anestésica com propofol ( $5 \text{ mg/kg IV}$ ) e manutenção anestésica com isoflurano. Os animais foram distribuídas em três grupos e receberam:  $1,25 \text{ mg/kg}$  de lidocaína 2% em volume final de  $0,26 \text{ ml/kg}$  de salina associada com  $0,1 \text{ mg/kg}$  de morfina (GM),  $5 \mu\text{g/kg}$  de fentanil (GF) ou  $2 \text{ mg/Kg}$  de tramadol (GT) administrados pela via epidural. Mensuraram-se FC, PAS, PAM, PAD, *f*,  $\text{ETCO}_2$ ,  $\text{SatO}_2$  e TC avaliados anteriormente a MPA (M0); 15 minutos após (M1); após aplicação dos opióides pela via epidural (M2) e no pós-operatório. O grau de analgesia foi avaliado pela Escala Descritiva da Universidade de Melbourne (EDUM) e Escala descritiva Simples (EDS) a cada hora durante seis horas (M3 a M8). Observou-se no momento M2 redução significativa da pressão arterial em relação aos valores basais para todos os tratamentos e elevação do  $\text{ETCO}_2$  em GM e GT. Os valores dos escores de analgesia obtidos pela EDUM foram inferiores em GM em relação aos demais grupos. Nas últimas três horas (M6, M7 e M8) os escores obtidos pela EDS foram significativamente superiores em GF em relação aos demais opióides. Conclui-se que, a administração epidural de morfina, fentanil ou tramadol em cadelas submetidas à OSH, produziu analgesia adequada, com mínimos efeitos adversos, porém o efeito analgésico com a morfina mostrou-se superior aos demais tratamentos. A hipotensão e hiper-capnia observada durante o procedimento anestésico pode ser proveniente da ação do isoflurano.

**PALAVRAS-CHAVE.** Opióides, peridural, analgesia, castração, cães.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, uma das maiores preocupações na Medicina Veterinária tem sido o reconhecimento e o tratamento da dor pós-operatória. Diversas são as alternativas para o alívio da dor pós-operatória destacando-se entre elas a administração de opióides pela via epidural (Valadão et al. 2002, Valverde 2008), que proporciona analgesia efetiva com duração superior aquela obtida pela administração desses agentes pela via parenteral (Jones 2001, Valadão et al. 2002, Almeida et al. 2010).

Os opióides utilizados pela via epidural podem ser classificados quanto as suas propriedades farmacológicas em lipofílicos (fentanil, sufentanil) ou hidrofílicos (morfina, tramadol), o que está relacionado à velocidade de absorção através das meninges para alcançar o líquido céfalo-raquidiano e posteriormente a medula espinhal (Valverde 2008). Os opióides hidrofílicos apresentam um maior período de latência, duração da anestesia em relação aos opióides lipofílicos (Rigueira et al. 2008).

Pesquisadores afirmam que o uso de lidocaína associado a um opióide pode produzir efeito analgésico pós-operatório que perdura por aproximadamente 24 horas, além de ser um adjuvante da anestesia geral (Valadão et al. 2002, Silva et al. 2008, Almeida et al. 2010, Cassu et al. 2010).

A morfina, um opióide agonista puro e hidrofílico, ainda é o opióide mais amplamente utilizado para analgesia epidural em pequenos animais até o presente momento (Pascoe 2000). Ela é lentamente absorvida e por sua vez, lentamente eliminada do líquido cefalorraquidiano (Jones 2001). Em cães, a dose pela via epidural de  $0,1 \text{ mg/kg}$ , proporciona analgesia que se inicia entre 20 e 60 minutos (Jones 2001), permanecendo por até 24 horas (Popilskis et al. 1993, Fantoni & Corotopassi et al. 2002, Valadão et al. 2002), sem afetar a frequência cardíaca, a pressão arterial, o débito cardíaco, a resistência vascular periférica, a  $\text{PaCO}_2$ , a  $\text{PaO}_2$  e o pH arterial (Thurmon et al. 1996). Além disso, destaca-se pela ação analgésica duradoura e mínimos efeitos colaterais (Pascoe 2000, Jones 2001).

O fentanil é um opióide sintético agonista puro, de curto período de ação, com alta potência analgésica estimada ser 100 vezes maior que a morfina quando administrado pela via intravenosa (Palmer et al. 1998, Fantoni & Corotopassi 2002). O seu emprego pela via peridural tem sido bastante discutido, visto que pela elevada solubilidade e consequente permeabilidade facilitada pelas meninges, seu tempo de ação é reduzido, diminuindo sua potência no líquido cefalorraquidiano, resultando em uma analgesia rápida e profunda (Palmer 1998, Jones 2001). A dose relacionada a efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos do fentanil pela via epidural permanece incerta, variando de 1 a  $20 \mu\text{g/kg}$  (Naganobu et al. 2004). Cassu et al. (2010), investigaram os efeitos cardiorrespiratórios e de bloqueio anestésico de diferentes doses do fentanil ( $2,5$ ;  $5,0$  e  $7,0 \mu\text{g/kg}$ ) pela via epidural associado a lidocaína com vasoconstritor, e constataram que apesar da frequência cardíaca de ter sofrido redução com os três tratamentos, esta foi mais pronunciada com a dose de  $7,0 \mu\text{g/kg}$ . Além disso, o emprego do fentanil na dose de  $5 \mu\text{g/kg}$  proporcionou bloqueio sensitivo mais longo ( $98 \pm 7 \text{ min}$ ) quando comparada as demais doses utilizadas.

O tramadol (1-m-metilfenil-2-dimetilaminoetil-ciclohexan-1-01) é um opióide sintético análogo da codeína que possui poucos efeitos adversos, classificado como agonista parcial, é considerado um opióide atípico, porque além de atuar nos receptores opiáceos, interfere também na síntese de norepinefrina, inibição de recaptação de noradrenalina e na liberação de serotonina nas terminações nervosas, o que lhe confere excelente efeito analgésico (Matrocinque & Fantoni 2003, Silva et al. 2008). Em cães, foi demonstrado que o emprego do tramadol pela via epidural foi seguro, livre de efeitos indesejáveis nos sistemas cardiovascular e respiratório, e que o efeito analgésico no pós-operatório foi satisfatório, embora tenha sido inferior àquele obtido pela morfina através da mesma via (Mastrocinque 2005).

Desta forma, o objetivo principal deste estudo foi avaliar os efeitos cardiorrespiratórios produzidos pela morfina, o fentanil ou tramadol administrados pela via epidural, bem como sua eficácia analgésica no pós-operatório imediato de cadelas submetidas à ovariopinhogistectomia (OSH).

## MATERIAL E MÉTODOS

Após aprovação pelo CEUA da UESC (protocolo nº 001/2010) foram utilizadas 18 cadelas hípidas (ASA I), de diferentes raças, de peso médio  $31,0 \pm 8,0$  kg, e idade  $3,4 \pm 2,2$  anos, encaminhadas ao serviço de cirurgia do Hospital Veterinário da instituição de origem, para serem submetidas à OSH.

A seleção dos animais foi realizada através de anamnese, exame físico e laboratorial. As amostras de sangue venoso foram coletadas através da punção da veia cefálica ou jugular e encaminhadas para realização do hemograma. Somente após estes resultados é que se agendava a cirurgia. Na véspera da cirurgia, foi respeitado um jejum hídrico de 2 horas e alimentar de 12 horas. Todos os proprietários ficaram cientes e autorizaram por escrito à participação de seus animais no presente estudo.

As cadelas receberam como medicação pré-anestésica (MPA) a  $0,5\text{mg/kg}$  de **clorpromazina**<sup>5</sup> pela via intravenosa (IV). Decorridos 15 minutos da MPA, o acesso venoso foi realizado através da cateterização da veia cefálica com cateter de polietileno 22G, para fluidoterapia com ringer com **lactato**<sup>6</sup> na taxa de infusão de  $10\text{ml/kg/h}$ . A indução anestésica foi realizada com  $5\text{mg/kg}$  IV de **propofol**<sup>7</sup>, ou aquela dose suficiente para abolir os reflexos protetores (interdigital, laringotraqueal e palpebral) e posterior intubação orotraqueal com sonda orotraqueal de **Maggil**<sup>8</sup> provida de balonete, de tamanho apropriado à sua traquéia. A sonda orotraqueal foi conectada ao aparelho de anestesia **inalatória**<sup>9</sup> em circuito circular valvular com fluxo diluente de  $0,5$  a  $1,0$  litro/min. em oxigênio a 100%, iniciando-se a manutenção anestésica pelo **isofluorano**<sup>10</sup>, que foi empregado na quantidade necessária para manter o animal em plano cirúrgico de anestesia, baseando-se nos sinais de Guedel (Fantoni & Cortopassi 2002).

Após estabilização da anestesia inalatória as cadelas foram posicionadas em decúbito esternal, com os membros pélvicos estendidos cranialmente, para a localização do espaço lombo-sacro (Cruz et al. 1997) para administração dos opióides pela via epidural. Depois de adequada assepsia do local, utilizou-se agulha  $40 \times 8$ , sendo sua localização confirmada através da aspiração de uma gota de solução salina no canhão da agulha.

As cadelas foram divididas aleatoriamente em três grupos de 6 animais cada, onde foram submetidas a analgesia epidural com  $1,25\text{mg/kg}$  de lidocaína 2% sem vasoconstritor, associada a  $0,1\text{mg/kg}$  de morfina (GM);  $5\mu\text{g/kg}$  de fentanil (GF) ou  $2\text{mg/Kg}$  de tramadol (GT) e diluídos em solução salina com volume final de  $0,25\text{ml/kg}$ . A utilização da baixa dose da lidocaína em associação aos opióides teve por objetivo a avaliação da perda dos reflexos motores (relaxamento de cauda e esfíncter anal) certificando a correta administração do fármaco no espaço epidural.

O procedimento cirúrgico realizado foi a ovariopinhogistectomia, através da técnica padrão, sendo realizada pelo mesmo cirurgião.

Os parâmetros avaliados foram frequência cardíaca (FC)<sup>11</sup> em batimentos por minuto (bpm); pressão arterial, sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) pelo método não **invasivo**<sup>7</sup>, durante os períodos pré-, trans- e pós-operatório, cujo manguito foi posicionado na articulação úmero-rádio-ulnar; frequência respiratória (*f*) que foi avaliada através de auscultação com estetoscópio clínico nos períodos pré- e pós-operatório em movimentos por minuto (mpm). Durante a manutenção anestésica a FR foi avaliada com o auxílio do **capnógrafo**<sup>7</sup>, cujo sensor foi posicionado entre a sonda orotraqueal e o aparelho de anestesia. A tensão de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO<sub>2</sub>) foi continuamente monitorado pelo **capnógrafo**<sup>7</sup>, em milímetros de mercúrio (mmHg), durante a manutenção anestésica, cujo sensor foi conectado entre a sonda orotraqueal e o aparelho de anestesia, a fim de registrar no aparelho os momentos estudados. A saturação de oxigênio na hemoglobina (SatO<sub>2</sub>) foi obtida através da oximetria de **pulso**<sup>7</sup> através da colocação do sensor na língua do animal. A temperatura corpórea (TC) foi avaliada através de termômetro clínico no pré- e pós-operatório e no transoperatório através do termômetro **esofágico**<sup>7</sup>.

Os animais foram avaliados nos seguintes momentos: M0 - anteriormente a MPA, momento considerado o valor basal. M1 - decorridos 15 minutos da MPA. M2 - 10 minutos após aplicação dos opióides pela via epidural durante anestesia inalatória. M3, M4, M5, M6, M7 e M8

<sup>5</sup> Amplictil (5mg/ml) injetável - Sanofi Aventis Farmacêutica Ltda. Suzano, SP.

<sup>6</sup> Solução de Ringer Lactato de Sódio - Áster Produtos Médicos Ltda. SP.

<sup>7</sup> Diprivan - AstraZeneca do Brasil Ltda.

<sup>8</sup> Sonda orotraqueal de Maggil-Rüsch. RFA.

<sup>9</sup> Aparelho de Anestesia Inalatória Takaoka - KT20. Takaoka.

<sup>10</sup> Fluorane - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. São Paulo, SP.

<sup>11</sup> Monitor multiparamétrico INMAXVET - INTRAMED Indústria Médico Hospitalar Ltda. Porto Alegre, RS. (007/2010 - PPP/FAPESB).

- cada hora após a administração do agente analgésico, perfazendo um total de seis horas no pós-operatório. No período trans e pós-operatório os animais foram mantidos no colchonete térmico, e no período pós-operatório além do colchonete foram aquecidos com cobertor até a recuperação da temperatura corpórea aos valores basais.

Além disso, foram registrados o tempo de cirurgia, momento de extubação orotraqueal, posição esternal e alcance da posição quadrupedal em minutos. A qualidade da recuperação anestésica também foi avaliada quanto aos sinais de excitação como a presença de vocalização e vômito. Ainda na recuperação anestésica, também foram registradas a aceitação de ração e água, presença de apneia e micção.

Na avaliação analgésica pós-operatória foi realizado teste duplo-cego através do emprego de duas escalas, sendo uma a Escala Descritiva da Dor segundo Lascelles et al. (1994) e a Escala da Dor da Universidade de Melbourne (Firth & Haldane 1999), que incorpora respostas comportamentais e fisiológicas, incluindo descritivos múltiplos em seis categorias de parâmetros ou comportamentos relacionados à dor, sendo que o escore mínimo é 0 (sem dor) e o somatório é 27 (pior dor possível). Para avaliar a analgesia, imprimiu-se a pressão firme ao redor da incisão cirúrgica. Se a cadela apresentasse desconforto em qualquer momento durante o pós-operatório, ou se a pontuação total da Escala de Melbourne fosse superior a nove (Selmi et al. 2009), seria realizada a analgesia de resgate com dipirona (25mg/kg) pela via intramuscular.

Devido ao número amostral por grupo ser igual a seis, para a análise estatística das variáveis foi utilizado o teste não paramétricos de Friedman, para comparar os momentos em cada grupo. Posteriormente foi utilizado o teste não paramétrico Kruskal-Wallis fazendo a comparação entre os grupos. As amostras foram analisadas através do programa Biostat (Ayres et al. 2007). O nível de significância utilizado foi de 5% (Fisher & Belle 1993).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores médios de períodos de tempos das cirurgias nos grupos estudados não diferiram entre os grupos, sendo respectivamente para GM 44,1±12,0 minutos, para GF 34,3±7,6 minutos e para GT 41,5±7,0 minutos, não havendo nenhuma complicação no transoperatório. Na avaliação da recuperação anestésica, os valores médios obtidos para a extubação orotraqueal, posição esternal e alcance da posição quadrupedal, foram respectivamente em GM 11,6±5,4; 23,1±18,0 e 27,8±19,3 minutos; em GF 8,3±4,6; 31,6±19,0 e 34,5±15,0 minutos; e GT 11,6±6,2; 30,4±15,0 e 41,5±19,0 minutos. A baixa dose de lidocaína utilizada no estudo em tela não interferiu na recuperação dos animais, não sendo observados sinais de ataxia ou bloqueio motor, sendo que todos os animais recuperaram a motricidade em período desejável, confirmado pelo al-

cance da posição quadrupedal. Os opióides quando associados aos anestésicos locais não interferem na duração do bloqueio motor proporcionado por este agente (Pascoe 2000). Somente duas cadelas da raça Rottweiler tiveram um período de recuperação mais prolongado para o alcance da posição quadrupedal, sendo uma pertencente ao GM (165,0 minutos) e a outra ao GF (220,0 minutos), mas que provavelmente foi devido a uma sedação mais intensa do que a esperada, não sendo verificada com os outros animais. Devido a esta diferença grande nos tempos, ambas foram excluídas da análise estatística em relação a este parâmetro. Os efeitos colaterais mais comumente observados com o uso de opióides pela via epidural são depressão respiratória, retenção urinária, vômito, prurido e hipotermia sendo a incidência dose-dependentes (Aminkov & Hubenov 2001, Valadão et al. 2002). Somente um animal tratado com morfina e dois com tramadol, apresentaram vômito no pós-operatório. Durante as seis horas de avaliação pós-operatória registrou-se ocorrência de retenção urinária em 72% das cadelas em GM, 40% em GT e 60% em GF.

Os resultados referentes às variáveis cardiorrespiratórias e temperatura corpórea estão dispostos na Tabela 1. Em relação à FC não foram observadas diferenças significativas ao longo dos momentos avaliados para ambos os grupos. Resultado similar foi observado por Tamanho et al. (2009) que não verificaram redução da FC utilizando morfina via epidural nos animais suplementados com oxigênio, assim como Mastrocinque (2005) que também não obteve depressão cardíaca com o uso da morfina ou tramadol em cadelas submetidas a OSH. No entanto, Neves (2009) registrou redução da FC durante o transoperatório, não havendo diferença entre grupos estudados. Já Cassu et al. (2010) utilizando diferentes doses de fentanil pela via epidural, registraram um redução significativa da FC no decorrer da anestesia, sendo esta redução mais pronunciada na dose de 7µg/kg. Neste estudo, o comportamento da FC diferiu entre os grupos, sendo registrados valores mais baixos nas cadelas tratadas com tramadol em relação aos demais tratamentos. Tal resultado pode ter sido influenciado por dois animais, um do grupo morfina e outro do grupo fentanil, que apresentaram FC acima dos valores fisiológicos em M3 (GM - 228bpm; GT - 212bpm), o que pode ter influenciado na estatística.

Pôde-se observar redução significativa para PAS, PAM e PAD após administração dos opióides pela via epidural, durante a manutenção anestésica com agente inalatório (M2) em relação aos valores

Tabela 1. Valores dos parâmetros cardiovasculares, respiratórios e temperatura de cadelas submetidas à ovariectomia tratadas com morfina (GM), fentanil (GF) ou tramadol (GT) nos momentos avaliados.

Variáveis	Grupo	Momentos								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8
FC	GM	118,6±34,2	110,3±21,0	115,2±22,1	139,0±50,0	125,3±23,4	123,3±21,1	124,0±11,3	117,3±18,0	132,0±13,4
	GF	127,6±26,6	111,3±21,6	128,0±28,7	161,6±30,1	139,6±31,4	127,3±15,0	125,3±10,6	126,6±32,1	139,0±48,5
	GT	100,0±28,6	102,6±19,7	98,6±17,1	134,6±26,1	115,3±23,5	113,3±12,8	107,6±16,6	99,0±15,4	100,6±12,7
PAS	GM	133,1±19,9	125,3±16,9	76,0±16,7*	117,5±17,8##	123,0±23,2##	120,6±2,2##	124,8±15,1##	123,6±13,9##	125,6±26,6##
	GF	121,5±4,5	109,3±24,4	81,8±11,8*	122,8±27,1##	128,0±18,6##	127,0±25,7##	130,8±27,7##	135,5±27,8##	117,5±41,7
	GT	121,8±28,0	115,0±14,4	79,1±11,7*	131,0±24,5##	118,3±37,4	134,0±40,6##	134,8±31,3##	154,0±41,4##	141,6±35,0##
PAM	GM	102,5±18,2	90,0±16,7	54,5±16*	94,8±18,1##	93,8±4,6##	93,8±4,6##	94,3±9,1##	82,8±7,9##	88,5±12,4##
	GF	93,8±7,0	75,6±20,3	46,8±6,6*	91,5±20,2##	87,8±18,8##	100,0±18,9##	106,3±21,0##	100,0±24,6##	86,3±30,6##
	GT	95,0±23,9	87,5±13,3	52,3±12,0*	104,8±18,2##	95,0±30,1##	102,8±30,1##	104,0±24,3##	112,3±28,1##	104,8±21,9##
PAD	GM	82,6±11,2	69,6±14,3	37,1±19,2*	87,1±19,7##	80,1±7,5##	79,8±12,4##	75,6±9,7##	70,8±6,6##	74,8±5,0##
	GF	78,5±11,6	58,0±18,0	36,0±7,0*	81,3±19,4##	75,8±14,8##	82,3±15,9##	86,1±13,7##	77,5±19,2##	72,8±24,8##
	GT	77,6±21,5	68,1±14,1	33,8±16,0*	96,5±20,5##	81,5±24,8##	86,3±32,5##	86,6±17,3##	97,6±22,6##	87,6±25,1##
FR	GM	29,6±20,6	25,1±14,9	10,3±4,6	20,0±7,3	19,5±6,9	20,3±8,0	21,6±7,7	23,3±7,7	24,8±8,0
	GF	27,5±14,8	18,8±3,7	14,6±9,2	32,5±10,1##	24,5±6,5	25,5±9,4	23,1±6,1	25,1±5,0	23,1±6,8
	GT	38,1±18,3	22,1±7,5	15,1±7,7*	25,5±11,4	21,3±1,5*	16,3±4,2*	18,1±5,7*	21,3±0,5*	19,8±2,1*
ETCO <sub>2</sub>	GM	33,0±4,6	31,8±4,5	48,1±9,6#	37,6±4,8	34,1±1,9**	35,0±2,8**	34,8±1,9**	34,0±2,4**	34,5±4,2**
	GF	31,8±3,6	32,8±4,6	40,5±9,3	33,3±3,8	31,3±5,1	33,5±3,2	33,1±3,6	33,8±3,8	33,0±4,5
	GT	32,8±7,0	31,8±3,4	49,0±14,9#	34,6±6,6	35,3±4,1	32,1±3,4**	34,3±2,7**	32,5±4,6**	34,0±4,4
SatO <sub>2</sub>	GM	95,3±2,6	94,1±3,6	97,6±1,0	94,5±3,1	95,3±1,9	96,6±1,7	95,3±2,4	96,1±2,3	95,8±2,7
	GF	88,0±13,9	95,5±3,5	97,7±1,8	94,7±4,9	90,5±7,3	96,2±5,5	96,0±1,8	90,5±7,1	98,0±1,8
	GT	94,2±3,8	96,8±2,2	98,8±1,3	94,4±4,1**	95,8±3,3**	96,6±1,5	96,2±4,7	98,0±1,4	96,0±1,8**
T°C	GM	39,0±0,4	38,5±0,3	36,9±0,7*	36,1±0,4*	37,3±0,8*	37,9±0,2*##	38,0±0,2*##	38,1±0,5*##	38,2±0,5*##
	GF	39,0±0,4	38,6±0,4	37,1±0,5*	36,8±0,5*	37,5±0,8*	37,3±0,8*	38,4±0,6##	38,6±0,6##	38,8±0,6##
	GT	38,8±0,5	38,6±0,3	36,8±0,3*	36,5±1,2*	37,7±0,7*	38,2±0,3##	38,3±0,4##	38,5±0,3##	38,6±0,2##

\* (p<0,05) redução; ou # (p<0,05) aumento significativo em relação ao momento 0; ## (p<0,05) aumento ou \*\* (p<0,05) redução significativa em relação ao momento 2. FC, frequência cardíaca (bpm); PAS, pressão arterial sistólica (mmHg); PAM, pressão arterial média (mmHg); PAD, pressão arterial diastólica (mmHg); FR, frequência respiratória (mpm); T°C, temperatura corpórea em graus Celsius.

basais (M0) em todos os grupos estudados (Tabela 1). Esta hipotensão arterial pode ser atribuída não só aos efeitos dos opióides pela via epidural, mas principalmente pela ação do isoflurano sobre o sistema circulatório, o qual promove hipotensão principalmente pela diminuição da resistência vascular sistêmica, de forma dose-dependente (Fantoni & Cortopassi 2002). Este resultado também foi elucidado por Mastrocinque (2005), Neves (2009) com emprego epidural de morfina ou tramadol. Cassu et al. (2010) também descreveram redução da PAS em relação aos valores basais com o uso de fentanil pela via epidural, porém sem a ocorrência de hipotensão severa, mantendo os valores da PAS dentro dos limites fisiológicos. Em nosso estudo, as cadelas que apresentaram hipotensão arterial (PAS < 80mmHg) durante a anestesia receberam tratamento suporte com incremento na taxa de infusão da fluidoterapia e infusão contínua de dobutamina (2,5 a 5 µg/Kg/min) sendo 100% em GM, 40% em GF e 60% em GT. Por outro lado, houve elevação progressiva e significativa em relação à M2 a partir da primeira hora de avaliação analgésica no pós-operatório, sendo restabelecidos os valores basais da PAS, PAM e PAD em todas as cadelas. Ressalta-se ainda que a interação entre grupos não foi observada.

Quanto aos parâmetros respiratórios não houve diferença significativa entre os opióides utilizados (Tabela 1). Entretanto, as cadelas do GF apresentaram elevação significativa em M3 quando comparado à M2. Em GT foram registradas reduções significativas para os momentos M2, M4, M5, M6, M7 e M8 em relação aos valores basais (M0). Tal resultado em GT pode ter sido influenciado pelo valor médio da *f* em M0 que apesar de não ter sido significativo em comparação aos demais tratamentos, revelaram valores mais elevados. Os opióides lipofílicos têm menor efeito sob a função respiratória do que os opióides hidrofílicos, contudo a depressão respiratória precoce é comumente observada após administração de opióides lipofílicos, o que pode ter uma menor importância que a depressão tardia, uma vez que após a administração epidural transcorre a cirurgia, e neste caso o paciente está sendo monitorado (Valadão et al. 2002).

Avaliando o comportamento do ETCO<sub>2</sub> para os três tratamentos, constatou-se elevação acentuada em GM e GT durante a anestesia inalatória após a aplicação dos opióides pela via epidural (Tabela 1), sendo registrada presença de apneia em 43% dos animais em GT. Levando em consideração que esta elevação ocorreu durante a anestesia inalató-

ria com isoflurano, a hipercapnia observada em M2 pode ser proveniente dos efeitos depressores do isoflurano sobre a função respiratória (Fantoni & Cortopassi 2002). Contudo, não foi observada depressão respiratória no decorrer das seis horas de avaliação analgésica onde os valores da  $f$  e do  $ETCO_2$  permaneceram dentro dos limites fisiológicos, concordando com resultados prévios de outros autores que elucidaram estabilidade na função respiratória com o uso desses opióides (Mastrocinque 2005, Cassu et al. 2008, Silva et al. 2008, Neves 2009, Pereira & Marques 2009). Diferente de Freitas et al. (2008) que observaram bradipnéia significativa em relação aos valores basais, entre os 20 e 60 minutos após a punção epidural de 4mcg/kg de fentanil associada à lidocaína.

Os valores da  $SatO_2$  não diferiram entre os grupos, podendo ser afirmado que não houve depressão respiratória em decorrência da aplicação epidural dos opióides estudados. Apesar de ter sido observado para as cadelas de GT, redução dos valores aos 60, 120 e 360 minutos quando comparado o período transoperatório (M2), os valores registrados para a  $SatO_2$  estão dentro dos limites desejáveis (Fantoni & Cortopassi 2002).

Apesar da utilização do colchonete térmico durante a anestesia, foi observada em ambos os grupos redução progressiva da temperatura corpórea, em M1 e M2 (Tabela 1), em relação ao valor basal não havendo diferenças entre os grupos estudados, contudo, não foi observada hipotermia grave. Esta redução da temperatura pode estar associada aos efeitos dos agentes utilizados no protocolo anestésico, como a clorpromazina, que além da vasodilatação periférica atua deprimindo o centro de termorregulação no hipotálamo (Thurman et al. 1996). O uso de opióides pela via epidural também pode auxiliar na redução da temperatura, o que foi observado por Freitas et al. (2008), Cassu et al. (2008) e Silva et al. (2008). Tais autores relataram que mesmo com uso do colchonete térmico, este não foi suficiente para manter a temperatura corpórea em valores desejáveis durante a anestesia. No entanto, no pós-operatório a TC se recupera satisfatoriamente, sendo observada elevação progressiva e significativa em relação ao momento M2 (Tabela 1).

Na avaliação da dor pós-operatória aguda são empregadas geralmente diferentes escalas da dor (Mastrocinque 2005, Freitas et al. 2008, Almeida et al. 2010). Portanto, empregou-se além da escala de análise descritiva da dor, previamente descrita por Lascelles et al. (1994), a escala da Universidade de Melbourne desenvolvida por Firth & Haldane (1999), a

qual é composta por avaliação comportamental associada a parâmetros fisiológicos. Além das escalas, ao se analisar um animal que possivelmente está sentindo dor, alguns aspectos como alimentação e função (atividade) do mesmo devem ser consideradas. Os processos álgicos resultam em uma série de alterações fisiológicas como diminuição da ingestão de água e comida, levando à perda de peso, catabolismo proteico e até desidratação (Fantoni & Cortopassi 2002). Foi oferecido ração seca e água para os animais durante as seis horas de avaliação analgésica na recuperação anestésica. Apenas 28% dos animais tratados com morfina ingeriram água e 14% ração, durante a avaliação pós-operatória. Os demais animais não aceitaram nem água e nem ração. Em relação à analgesia resgate, nenhum animal necessitou da administração de dipirona durante as seis horas de avaliação analgésica.

No que tange aos escores obtidos com o emprego da escala de Melbourne nos grupos estudados, não foram observadas diferenças entre os momentos para as cadelas tratadas com morfina ou fentanil. Entretanto, foram registrados valores médios de escores significativamente mais elevados na quarta (5,3) e sexta (5,3) hora em relação à terceira hora (3,1) de analgesia com o tramadol (Figura 1). Porém tais valores ainda são considerados abaixo do limite para o emprego de analgesia resgate (Firth & Haldane 1999). No entanto, quando se compara os grupos entre si, os escores obtidos com a Escala de Melbourne foram significativamente menores para as cadelas tratadas com morfina em relação ao fentanil e tramadol. Tais resultados de assemelham com de Mastrocinque (2005), que apesar de não encontrar diferença significativa entre os grupos estudados, a autora observou menores escores para as cadelas

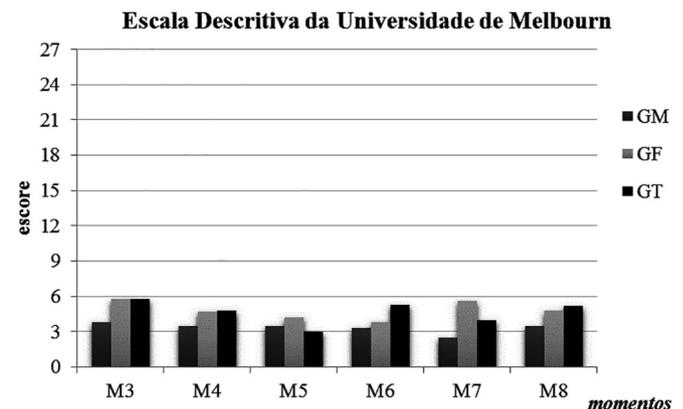


Figura 1. Escores obtidos com o emprego da Escala de Dor da Universidade de Melbourne em cadelas submetidas à ovariectomia e ovariectomia dos tratadas com morfina (GM), fentanil (GF) ou tramadol (GT) pela via epidural nos momentos avaliados. \*Elevação significativa em relação a M5.

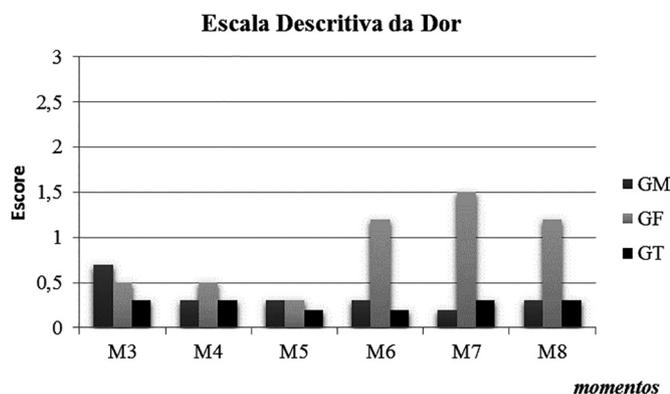


Figura 2. Escores obtidos com o emprego da escala descritiva da dor segundo Lascelles et al. (1994) em cadelas submetidas à ovariectomia tratadas com morfina (GM), fentanil (GF) ou tramadol (GT) pela via epidural nos momentos avaliados. \*Diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ).

tratadas com morfina epidural (escore médio = 2,4) em relação ao tramadol epidural (escore médio = 3,8). No entanto, Almeida et al. (2010) trabalhando com a mesma escala não observou diferença significativa na avaliação analgésica pós-operatória durante 24 horas com o emprego da morfina e o tramadol em cães submetidos a orquiectomia.

No estudo em discussão, ao se analisar os escores obtidos com o emprego da escala descritiva segundo Lascelles et al. (1994), observou-se elevação significativa na quarta, quinta e sexta hora de avaliação analgésica pós-operatória nas cadelas tratadas com fentanil epidural quando comparada aos demais opióides (Figura 2). Freitas et al. (2008), empregando a Escala Numérica e a VAS, elucidaram que houve uma tendência de escores superiores na analgesia pós-operatória com o emprego do fentanil em relação a morfina durante biópsia atlanto-axial, além da necessidade de analgesia resgate em dois animais do grupo fentanil, o que indica inferioridade como agente analgésico pós-operatório. O fentanil é uma substância lipofílica que apresenta curto período de latência e de ação, além de possuir menor biodisponibilidade que a morfina, facilitando sua difusão rápida através das membranas duras, reduzindo desta forma a analgesia (Jones 2001, Valadão et al. 2002). A morfina por ser hidrofílica, possui início de ação mais lento, porém com período de ação mais duradouro, podendo alcançar 24 horas de analgesia (Valverde 2008). Apesar do período de avaliação analgésica ser de 6 horas, em relação a outros estudos que chegam a avaliar a dor pós-operatória por 24 horas (Mastrocinque 2005, Almeida et al. 2010), a escala de Melbourne mesmo sendo amplamente empregada por pesquisadores, talvez não tenha sido tão sensível quanto

a escala descritiva de Lascelles et al. (1994) a qual verificou que a partir da quarta hora de avaliação analgésica, que as cadelas tratadas com fentanil apresentaram escores mais elevados, não sendo observado tal resultado com o emprego da escala de Melbourne.

Além disso, provavelmente pelo fato do tamanho amostral do estudo em tela ser inferior ( $n=6$ , por grupo) aos utilizados em trabalhos similares tais como: Mastrocinque (2005) -  $n=10$ , Cassu et al. (2008) -  $n=9$  e Freitas et al. (2008) -  $n=8$ ; as análises estatísticas não representaram o potencial real de cada grupo estudado, sendo necessários estudos posteriores com amostra de maior representatividade. Por outro lado, de acordo com Freitas et al. (2008) os testes subjetivos são falíveis, pois o comportamento observado pode não refletir a intensidade exata da dor, associados ainda a diferentes graus de socialização e variação comportamental de cada animal. Estas diferenças também foram observadas neste estudo.

## CONCLUSÃO

Diante das condições desta pesquisa, conclui-se que o emprego da morfina, do fentanil ou do tramadol pela via epidural proporcionou analgesia pós-operatória satisfatória em cadelas submetidas à OSH, porém o efeito analgésico da morfina demonstrou ser superior aos demais opióides. A hipotensão e hipercapnia observada durante o procedimento anestésico pode ser proveniente da ação do isoflurano. Os efeitos adversos no período de avaliação analgésica foram mínimos, sendo mais evidentes com a morfina, porém sem complicações clínicas relevantes.

**Agradecimentos.** À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo financiamento e apoio ao projeto de mestrado (FAPESB - PPP007/2010).

## REFERÊNCIAS

- Almeida R.M., Escobar A. & Maguilnik S. Analgesia of epidural tramadol in dogs submitted to orchietomy. *J. Appl. Res. Vet. Med.*, 7:84-90, 2010.
- Ayres M., Ayres D.L. & Santos A.A.S. Biostat, versão 5.3. Download em 2001. Disponível em: <<http://www.mamiraua.org.br/downloads/programas>>. Acesso em: 8 Out 2011).
- Aminkov B. & Hubenov H. Cardiovascular and respiratory effects of epidural lidocaine and morphine administered in dogs anaesthetized with halothane. *Revue Med. Vet.*, 152:71-76, 2001.
- Cassu R.N., Stevanin H., Kanashiro C., Menezes L.M.B. & Laposy C.B. Anestesia epidural com lidocaína isolada ou associada ao fentanil para realização de ovariectomia-histerectomia em cadelas. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 60:825-831, 2008.
- Cassu R.N., Melchert A., Silva A.P.G., Reis A.M. & Meirelles C.C. Lidocaína com vasoconstritor isolada e associada ao fentanil via peridural em cães. *Cienc. Rur.*, 40:580-586, 2010.

- Cruz M.L., Luna S.P.L., Clark R.M.O., Massone F. & Castro G.B. Epidural anaesthesia using lignocaine, bupivacaine or a mixture of lignocaine and bupivacaine in dogs. *J. Vet. Anaesth.*, 24:30-33, 1997.
- Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. Editora Roca, São Paulo, 2002. 389p.
- Firth A.V. & Haldane S.L. Development of scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 214:651-659, 1999.
- Fisher L.D., Belle G.V. *Biostatistics: a methodology for the health science*. Wiley - Interscience, New York, 1993. 991p.
- Freitas G.C., Carregaro A.B., Lopes C., Tamiozzo F.S., Cruz F.S.F., Festugatto R. & Mazzanti A. Analgesia trans- e pós-operatória da morfina ou tramadol por via epidural em cães submetidos à biópsia atlanto-axial. *Ars Vet.*, 24:103-109, 2008.
- Jones R.S. Epidural analgesia in dog and cat. *Vet. J.*, 161:123-131, 2001.
- Lascelles B.D.X, Cripps P.J., Jones A. & Waterman-Pearson A.E. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet. Surg.*, 27:568-582, 1998.
- Mastrocinque S. & Fantoni D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.*, 30:220-228, 2003.
- Mastrocinque S. *Avaliação do Emprego do Tramadol Epidural ou Sistêmico e da Morfina Epidural em Cadelas Submetidas à Ovariohisterectomia*. Tese (Cirurgia), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.114p. (Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10137/tde-28092006-173042/pt-br.php>>)
- Naganobu K., Maeda N., Miyamoto T., Hagio M., Nakamura T. & Takasaki M. Cardiorespiratory effects of epidural administration of morphine and fentanyl in dogs anesthetized with sevoflurane. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 224:67-70, 2004.
- Neves, C.S. *Administração epidural de morfina ou tramadol em cães: Efeito Analgésico e cardiorrespiratório*. Dissertação (Ciência Animal), Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), São Paulo, 2009. 54p. (Disponível em: [http://tede.unoeste.br/tede/tde\\_busca/arquivo.php?codArquivo=170](http://tede.unoeste.br/tede/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=170)>.)
- Palmer C.M., Cork R.C., Hays R., Maren G.V. & Alves D. The dose-response relation of intrathecal fentanyl for labor analgesia. *Anesthesiol.*, 88:355-361, 1998.
- Pascoe P.J. Opioids analgesics. *Vet. Clinics North Am.: Small Anim. Pract.*, 30:757-772, 2000.
- Pereira D.A. & Marques J.A. Uso de morfina, xilazina e meloxicam para o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingo-histerectomia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 61:353-361, 2009.
- Popilskis S., Kohn D.F., Laurent L. & Danilo P. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoractotomy pain in dogs. *J. Vet. Anaesth.*, 20:1-25, 1993.
- Rigueira F.D.L., Fonseca N.M., Lima A.P., Rignaton W. & Lana L.M. Efeitos do tramadol na extensão cranial e no tempo de bloqueio motor e sensitivo da anestesia epidural com lidocaína em cadelas. *Vet. Not.*, 14:29-35. 2008.
- Selmi A.L., Lins B.T., Cesar F.B., Figueiredo J.P. & Duque J.C. Comparison of the analgesic efficacy of vedaprofeno, carprofen or ketofen after ovariohysterectomy in bitches. *Cienc. Rur.*, 39:785-790, 2009.
- Silva B.M.O., Matsubara L.M., Albuquerque V.B., Maia C.A.A. & Oliva V.N.L.S. Ropivacaína isolada e associada ao fentanil ou ao tramadol administrados pela via epidural em cães. *Cienc. Rur.*, 38:2197-2202, 2008.
- Tamanho R.B., Oleskovicz N., Moraes A.N., Flôres F.N., Dallabrida A.L., Carneiro D.R.R., Pacheco A.D. & Rosa A.C. Anestesia epidural cranial com lidocaína e morfina para campanhas de castração em cães. *Cienc. Rur.*, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v40n1/a424cr1916.pdf>. Acesso em: 12 Mar 2011.
- Thurmon J.C., Tranquilli W.J. & Benson G.J. Perioperative pain and distress, p.40-60. In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J. & Benson G.J. (Eds), *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Baltimore, 1996.
- Valadão C.A.A., Duque J.C. & Farias A. Administração epidural de opióides em cães. *Cienc. Rur.*, 32:347-355, 2002.
- Valverde A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Vet. Clinics North Am.: Small Anim. Pract.*, 38:1205-1230, 2008.