

RODRIGO LUIZ MARUCIO

Efeitos analgésicos da neostigmina e morfina, isoladas ou associadas, pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos

São Paulo
2012

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virgínie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2697
FMVZ

Marucio, Rodrigo Luiz

Efeitos analgésicos da neostigmina e morfina, isoladas ou associadas, pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos / Rodrigo Luiz Marucio. -- 2012.

104 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2012.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Analgesia peridural. 2. Cães. 3. Neostigmina. 4. Morfina. I. Título.

ERRATA

MARUCIO, R.L. **Efeitos analgésicos da neostigmina e morfina, isoladas ou associadas, pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos.** [2012. Tese (Doutor em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. 104 p

Página	Parágrafo	Onde se lê	Leia-se
Ficha catalográfica	1º	104 f.	113 f.
Folha de Avaliação	1º	e associadas	ou associadas
Resumo	1º	2012. 2012. 104 p.	2012. 113 f. 2012.
Abstract	1º	2012. 2012. 104 p.	2012. 113 f. 2012.

RODRIGO LUIZ MARUCIO

Efeitos analgésicos da neostigmina e morfina, isoladas ou associadas, pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de Concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora:

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo
2012

PARECER DA COMISSÃO DE BIOÉTICA



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Comissão Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Efeitos analgésicos da neostigmina e morfina, isoladas ou associadas pela via peridural em cães", protocolado sob o nº1005/2006, utilizando 60 (sessenta) cães, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 12/12/06".

(We certify that the Research "Analgesic effect of epidural neostigmine and/or morphine in dogs", protocol number 1005/2006, utilizing 60 (sixty) dogs, under the responsibility of Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved in the meeting of the day 12/12/2006).

São Paulo, 13 de dezembro de 2006



Prof. Dr. José Luís Bernardino Merusse
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: MARUCIO, Rodrigo Luiz

Título: Efeitos analgésicos da neostigmina e morfina, isoladas e associadas, pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento _____

Disseram-me que existem duas maneiras de se ver a vida:
Uma é acreditando que tudo na vida é um milagre,
e a outra é que nada na vida é um milagre. Vou de opção 1.
Depois disseram-me que temos duas maneiras de viver a vida:
Uma é sendo um eterno aprendiz, e a outra é ser vítima de tudo.
Vou de opção 1, sou um eterno aprendiz.
Depois disseram-me que existem 3 caminhos: o de lá, o de cá e o do meio;
vou pelo meio, pois parece mais tranquilo,
mas caso me interesse, não deixaria de experimentar os outros dois.
Depois disseram que temos três opções para evoluirmos espiritualmente:
a primeira é disciplina, a segunda é mais disciplina, e a terceira é mais disciplina,
portanto vou de disciplina; mas de vez em quando adoro sair da disciplina e ser
indisciplinado, mas a disciplina com certeza é indispensável.
Depois fiquei sabendo que para ser feliz preciso me conhecer e aceitar como sou,
e além de tudo, fui eu mesmo que pedi para ser assim;
isso é demais, obrigado a mim por ser eu mesmo.
Depois disseram-me para amarmos uns aos outros "como vos amei".
Isso é lindo demais.

Amo vocês.

Aos meus pais Gerson Luiz Marucio e Nilce Aparecida Guillen Marucio,
Pelo amor, dedicação, educação e eterno carinho.
Vocês não tem ideia do quanto os amo.

Veridiana, Rogério e Vivian, queridos irmãos
Longe ou perto... não importa... estarão sempre dentro de mim. Amo vocês.

Às minhas sobrinhas Elise e Luiza ... lindassssss Amo vocês.

Ao amor da minha vida CAROLINA CASTILHO DIAS,
Meu grande amor ...
É uma honra dividir a vida com você ...
Estaremos sempre juntos ...
Pois o que Deus juntou ...
O homem não separa ...
Como eu te amo ...
Meu Amor ...

Jamais poderia esquecer de vocês: Morfina, Jade e Lila,
e os falecidos Faruke, Grampola, Meg, Lu, Kelity, Fumica, Xuxita, Chaninho e Brisa,
e aos desaparecidos Scot e Ruana.
Grandes Irmãos. Amo demais vocês todos.

Agradecimentos

À minha querida orientadora e amiga De,
Meu profundo respeito e admiração.
Foi uma honra tê-la como orientadora.
É uma honra tê-la como amiga
Muito obrigado por tudo.
Te amo!

Aos professores e amigas da Anestesiologia Veterinária, Profa. **Silvia Cortopassi** e Profa. **Aline Ambrósio**, obrigado pela convivência e ensinamentos nestes 4 anos de doutorado;

Aos amigos e amigas de infância, do colegial, da Faculdade, da Residência, da USP e do Jockey, gostaria de colocar o nome de todos aqui, mas minha tese ficaria muito grande, obrigado por me aguentarem. E podem acreditar, muitos de vocês já considero como irmãos. Obrigado pelas risadas, pelas festas e pelos problemas, pois amigo é para tudo;

Ao meu amigo **Eduardo Raposo Monteiro**, pela orientação estatística e análise dos resultados, mas principalmente pelo carinho.

À **Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP – São Paulo**, pela disponibilidade de realizar este meu projeto;

À **FAPESP**, pela bolsa e pelo auxílio concedido para a realização deste trabalho;

A todos aqueles que de uma forma ou de outra contribuíram para a conclusão deste estudo. Muito obrigado;

A todos os cães que participaram deste projeto, deixo aqui registrado o meu carinho e respeito. Me perdoem caso erre em algum momento. Obrigado;

Aos meus amigos Jesus, Otávio e Lelis... vocês não têm ideia do quanto amo vocês ... grande abraço.

*Primeiro te ignoram
Depois riem de ti
Depois te atacam
e depois você vence.*

Gandhi

*Quem é iluminado por dentro,
Parece escuro aos olhos do mundo.
Quem progride interiormente,
Parece ser um retrógrado.
Quem é auto-realizado,
Parece um homem imprestável.
Quem segue a luz interna,
Parece uma negação para o mundo.
Quem se conserva puro,
Parece um bobo e simplório.
Quem é paciente e tolerante,
Parece um sujeito sem caráter.
Quem vive de acordo com seu Eu espiritual,
Passa por um homem enigmático.*

Lao - Tse

*Sempre que houver alternativas, tenha cuidado.
Não opte pelo conveniente, pelo confortável, pelo respeitável,
pelo socialmente aceitável, pelo honroso.
Opte pelo que faz o seu coração vibrar.
Opte pelo que gostaria de fazer, apesar de todas as consequências.*

Osho

*Você nasceu no lar que precisava nascer, vestiu o corpo físico que merecia,
mora onde melhor Deus te proporcionou, de acordo com o teu adiantamento.
Você possui os recursos financeiros coerentes com tuas necessidades...
nem mais, nem menos, mas o justo para as tuas lutas terrenas.
Seu ambiente de trabalho é o que você elegeu espontaneamente para a sua realização.
Teus parentes e amigos são as almas que você mesmo atraiu, com tua própria afinidade.
Portanto, teu destino está constantemente sob teu controle.
Você escolhe, recolhe, elege, atrai, busca, expulsa,
modifica tudo aquilo que te rodeia a existência.
Teus pensamentos e vontades são a chave de teus atos e atitudes.
São as fontes de atração e repulsão na jornada da tua vivência.
Não reclame, nem se faça de vítima. Antes de tudo, analisa e observa.
A mudança está em tuas mãos.
Reprograma tua meta, busca o bem e você viverá melhor.
Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo,
qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.*

Chico Xavier

Lista de tabelas

Tabela 1	Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) do peso, idade e duração da cirurgia, medianas (intervalos interquartis) e pontos na escala de Pibarot, número de bolus de fentanila e de vasopressores no período transoperatório em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	60
Tabela 2	Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da temperatura corporal ($^{\circ}\text{C}$) retal em cães submetidos à cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	61
Tabela 3	Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da frequência cardíaca (FC) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	62
Tabela 4	Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da frequência respiratória (f) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	64
Tabela 5	Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da pressão arterial sistólica (PAS) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	65
Tabela 6	Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da pressão arterial média (PAM) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	67
Tabela 7	Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da pressão arterial diastólica (PAD) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	68
Tabela 8	Número de animais que receberam resgate analgésico no período pós-operatório de 24 horas em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	70
Tabela 9	Mediana e intervalos interquartis da escala analógica visual para avaliação da dor em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	72

Tabela 10	Mediana e intervalos interquartis da escala numérica descritiva para avaliação da dor em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	73
Tabela 11	Mediana e intervalos interquartis da escala analógica visual para sedação em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO).....	75
Tabela 12	Tempo do retorno ao apetite em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	76
Tabela 13	Medianas (intervalos interquartis) e incidência do retorno ao apetite em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	76
Tabela 14	Tempo da primeira micção pós-operatória em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	77
Tabela 15	Medianas (intervalos interquartis) e incidência do tempo da primeira micção pós-operatória em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	77
Tabela 16	Complicações pós-operatórias em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	78
Tabela 17	Medianas (intervalos interquartis) e incidência da concentração de interleucina-6 (U/ml) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO).....	78
Tabela 18	Medianas (intervalos interquartis) e incidência da concentração de interleucina-6 (U/ml) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	80

Lista de figuras

Figura 1	Delineamento experimental	55
Figura 2	Representação gráfica dos valores médios Média (\bar{x}) da temperatura corporal (°C) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	61
Figura 3	Representação gráfica dos valores médios da frequência cardíaca (FC) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	63
Figura 4	Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da média da frequência respiratória (f) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	64
Figura 5	Representação gráfica dos valores médios e da pressão arterial sistólica (PAS) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	66
Figura 6	Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial média (PAM) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	67
Figura 7	Representação gráfica dos valores médios da pressão arterial diastólica (PAD) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	69
Figura 8	Análise de sobrevivência (curvas de Kaplan-Meyer) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	71
Figura 9	Representação gráfica (boxplots) dos escores de dor obtidos através da Escala Analógica Visual (EAV Dor) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	72

Figura 10	Representação gráfica (boxplots) dos escores de dor obtidos com uso da Escala de Glasgow Modificada em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	74
Figura 11	Representação gráfica (boxplots) dos escores de sedação obtidos com uso da Escala Analógica Visual (EAV Sedação) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	75
Figura 12	Representação gráfica (boxplots) da concentração de interleucina-6 obtida em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	79
Figura 13	Representação gráfica (boxplots) da concentração de Tnf- α obtida em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)	80

Lista de quadros

Quadro 1	Parâmetros de avaliação de atitude e de comportamento frente a cateterização venosa em cães	46
Quadro 2	Escala de dor da Universidade de Glasgow modificada por Murrell et. al. (2008)	52

Lista de siglas, abreviaturas e símbolos

bpm	=	batimentos por minuto
CAM	=	concentração alveolar mínima
ECG	=	eletrocardiograma
ETCO ₂	=	concentração de dióxido de carbono ao final da expiração
FR	=	frequência respiratória
FC	=	frequência cardíaca
h	=	hora
i.m.	=	intramuscular
i.v.	=	intravenoso
kg	=	quilograma
l	=	litro
min	=	minuto
ml	=	mililitro
mg	=	miligrama
mmHg	=	milímetro de mercúrio
MPA	=	medicação pré-anestésica
mpm	=	movimentos por minuto
OSH	=	ovariosalpingohisterectomia
P	=	nível de significância
PAD	=	pressão arterial diastólica
PAM	=	pressão arterial média
PAS	=	pressão arterial sistólica
SNC	=	sistema nervoso central
T	=	temperatura corporal
UI	=	unidades internacionais
µg	=	micrograma
µ	=	mu
α	=	alfa
°C	=	graus <i>Celsius</i>
κ	=	Kappa
%	=	porcentagem
±	=	mais ou menos

RESUMO

MARUCIO, R.L. **Efeitos analgésicos da neostigmina e morfina, isoladas ou associadas, pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos.** [Analgesic effect of epidural neostigmine and/or morphine after canine orthopedic surgery on a pelvic limb]. 2012. Tese (Doutor em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. 104 p.

Agonistas colinérgicos (neostigmina), administrados por via espinal, potencializam a analgesia dos opióides por aumentar a concentração de acetilcolina no líquido cérebro-espinal. O objetivo deste trabalho foi verificar a duração e a eficácia analgésica, assim como a ocorrência de efeitos adversos, da neostigmina e morfina, isoladas ou associadas, administradas por via peridural em cães submetidos à cirurgia ortopédica nos membros pélvicos. Foram utilizados 30 cães de diferentes raças, machos ou fêmeas, de comportamento dócil submetidos à cirurgia ortopédica. Os cães foram pré-medicados com meperidina (4 mg/kg IM); após 30 minutos, indução anestésica com propofol (5 mg/kg) e manutenção da anestesia com isofluorano. Após estabilização da anestesia, um cateter peridural era introduzido e a anestesia peridural foi realizada com lidocaína 2% (5 mg/kg). No final da cirurgia, os animais eram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos de 10 e recebiam tratamento analgésico pelo cateter peridural como segue: grupo MOR, 0,1 mg/kg de morfina; grupo NEO, 5 µg/kg de neostigmina; e grupo MOR+NEO, associação de 0,1 mg/kg de morfina e 5 µg/kg de neostigmina. Soluções ajustadas com solução NaCl 0,9% até um volume total de 0,4 ml/kg, sendo o estudo caracterizado como prospectivo, clínico, tipo cego. Variáveis paramétricas mensuradas: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (T°C) e as pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD). Analgesia pós-operatória verificada por meio da escala analógica visual (EAV) e escala numérica descritiva (END). Tempos de avaliação: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas após o final da cirurgia. Caso o animal recebesse nota maior ou igual a quatro para EAV ou END, era realizado resgate analgésico com morfina 0,2 mg/kg (IV), morfina 0,1 mg/kg (peridural) mais meloxicam 0,2 mg/kg (IV). Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto aos valores

demográficos e às variáveis paramétricas. Realizou-se resgate analgésico em 7 animais do grupo NEO, 4 do grupo MOR e 2 do grupo MOR+NEO. O grupo MOR+NEO apresentou menores valores nos escores de dor (EAV) no tempo 1 h em relação ao grupo NEO e no tempo 4 h em relação ao grupo MOR. Quanto aos efeitos adversos, não houve diferenças entre os grupos. A neostigmina como agente isolado não foi eficaz para o tratamento da dor pós-operatória, e a associação de morfina e neostigmina apresentou benefícios sem aumentar a incidência dos efeitos adversos comumente observados quando comparado ao uso isolado da morfina.

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

ABSTRACT

MARUCIO, R.L. **Analgesic effect of epidural neostigmine and/or morphine after canine orthopedic surgery on a pelvic limb.** [Efeitos analgésicos da morfina e neostigmina, isoladas ou associadas, pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos]. 2012. Tese (Doutor em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. 104 p.

The epidural administration of cholinesterase inhibitor drug (neostigmine) improves morphine analgesia for increased acetylcholine concentration in the cerebrospinal fluid. The aim of this study was to evaluate the possible analgesic effects of neostigmine and the possible potentiation of morphine analgesia in dogs undergoing orthopaedic pelvic limb surgery. Thirty healthy dogs, males or females, from several breeds were selected. They were sedated with meperidine (4 mg/kg IM). 30 minutes later, anesthesia was induced with propofol (5 mg/kg IV) and anesthesia was maintained with isoflurane. An epidural catheter was inserted and local anaesthesia was performed with lidocaine 2% (5 mg/kg). At the end of surgical operation, the animals were randomly distributed into three groups of 10 animals each and received the analgesic treatment via epidural catheter using a factorial design: MOR group received 0.1 mg/kg morphine, while NEO group received 5 µg/kg neostigmine and MOR+NEO group received the combination of 0.1 mg/kg of morphine plus 5 µg/kg of neostigmine. In all cases, drug administration was completed with 0.4 ml of 0,9% NaCl. The study was characterized as a prospective, double-blind, randomized clinical trial. Parametric variables measured were heart rate (HR), respiratory rate (f), rectal temperature (T °C) and noninvasive estimation of systolic, diastolic and mean blood pressure (SBP, DBP, and MAP). Postoperative analgesia was evaluated on a visual analogue scale (VAS) and a descriptive numerical scale (DNS) at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 and 24 hours after the end of the surgery. When the VAS and DNS were equal or greater than four, postoperative analgesia was supplied with morphine 0.2 mg/kg (IV), morphine 0.1 mg/kg (epidural) plus meloxicam 0.2 mg/kg (IV). There were no statistically significant differences in demographic and parametric variables between the groups.

Supplemental analgesia were administered in 7 animals of NEO group, 4 animals of MOR group and 2 animals of MOR+NEO group. Animals of MOR+NEO group showed lower values in pain scores (VAS) than animals of NEO group at time 1 hour and animals of MOR group at time 4 hours. The incidence of side effects was similar between the three treatment groups. In short, neostigmine alone was not effective in treatment postoperative pain in dogs undergoing orthopaedic surgery. The analgesics effects of neostigmine plus morphine showed benefits without increasing the incidence of adverses events commonly observed when compared to the use of morphine alone.

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

Sumário

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1	Anestesia espinhal	23
2.2	Absorção e metabolização dos fármacos pela via peridural	24
2.3	Dor	25
2.4	Dor e estresse	29
2.5	Métodos de avaliação de dor em cães	30
2.6	Morfina	35
2.7	Neostigmina	38
2.8	Associação de morfina e neostigmina	41
3	OBJETIVOS	44
4	MATERIAL E MÉTODO	45
4.1	Animais	45
4.1.1	Critérios de exclusão	45
4.2	Avaliação pré-operatória	46
4.3	Técnica anestésica	46
4.4	Delineamento experimental	49
4.5	Avaliação das funções vitais	50
4.6	Avaliação da sedação	51
4.7	Avaliação da dor	51
4.8	Resgate analgésico	54
4.9	Tempo de retorno ao apetite	56
4.10	Micção e defecação	56
4.11	Avaliação das citocinas: tnf- α e interleucina-6 (il-6)	56
4.12	Liberação dos animais após o término do estudo	58
4.13	Análise estatística	58
5	RESULTADOS	60
5.1	Dados demográficos e parâmetro de controle	60
5.2	Temperatura corporal	60
5.3	Frequência cardíaca	62
5.4	Frequência respiratória	63
5.5	Pressão arterial sistólica	65
5.6	Pressão arterial média	66
5.7	Pressão arterial diastólica	68
5.8	Parâmetros relacionados à dor e analgesia pós-operatória	69
5.8.1	Resgate analgésico	69
5.8.2	Escala analógica visual (EAV)	71
5.8.3	Escala numérica descritiva (END)	73
5.8.4	Sedação	74
5.8.5	Tempo de retorno ao apetite	76
5.9	Primeira micção pós-operatória	76
5.10	Defecação e complicações pós-operatórias	77
5.11	Interleucinas-6	78
5.12	Tnf- α	79

6	DISCUSSÃO.....	81
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	89
8	CONCLUSÕES	90
9	REFERÊNCIAS	91
	Apêndice	103

1 INTRODUÇÃO

A dor é uma das maiores preocupações da humanidade e é inerente a qualquer vida com consciência. Nos dias atuais é inaceitável imaginar que qualquer animal que apresente processos álgicos não receba o tratamento adequado. Vários são os fármacos disponíveis, e estudos apontam de forma categórica que os fenômenos dolorosos nos animais assemelham-se em magnitude aos dos seres humanos (FANTONI, 2011).

Uma das alternativas mais eficazes para o tratamento da dor é a administração de fármacos analgésicos e anestésicos pelo espaço peridural. A vantagem dessa via é sua proximidade com os receptores analgésicos localizados na coluna espinhal e, dependendo do fármaco administrado, a dose requerida é menor, a analgesia é mais potente e os efeitos colaterais são menores quando comparados à administração sistêmica. Vários fármacos podem ser utilizados por esta via, entre eles, os mais utilizados são os opióides e os anestésicos locais (WALKER et al., 2002; AXELSSON & GUPTA, 2009, ENGELMAN & MARSALA, 2012).

A morfina é o protótipo dos analgésicos opióides e na atualidade é o fármaco de escolha para o tratamento de dores intensas. Pela via peridural, possui alta eficácia analgésica e longa duração e é provavelmente o fármaco opióide mais utilizado por esta via. A dose recomendada para cães pela via peridural é de 0,1 mg/kg com início de ação entre 20 a 60 minutos e uma duração de 16 a 24 horas (VALVERDE et al., 2008; HENDRIZ et al, 1996). Entretanto, em cães submetidos a cirurgias ortopédicas, o seu uso de forma isolada não foi satisfatório em garantir a analgesia pós-operatória no período de 24 horas (KONA-BOUN et al., 2006). Efeitos adversos como náusea, vômito, retenção urinária e prurido têm sido relatados nos homens e nos animais (JONES, 2001, TRONCY, 2002). Com o intuito de minimizar estes efeitos adversos e potencializar a analgesia, fármacos adjuvantes têm sido empregados associados à morfina (ROELANTS, 2006).

Entre os fármacos adjuvantes empregados pela via peridural, destacam-se os agonistas colinérgicos e os agonistas alpha-2. Esses fármacos são utilizados associados aos anestésicos locais e opióides com o intuito de causar sinergismo entre eles, inibindo a dor por meio de mecanismos diferentes, potencializando a analgesia e diminuindo as doses e os efeitos adversos quando comparados ao seu uso isolado (ROELANTS & LAVAND, 2004; ROELANTS, 2006; AXELSSON & GUPTA, 2009).

A neostigmina é um fármaco agonista colinérgico que possui efeitos analgésicos quando administrada pela via intratecal ou peridural, supostamente imitando a liberação de acetilcolina (ACh) no neurônio colinérgico espinhal intrínseco (YAKSH et al., 1995; BOUAZIZ et al., 1995; LAURETTI et al., 1999). Em humanos, seu uso isolado apresenta o início da ação entre 30 a 60 min, e a duração da analgesia é de 4 a 6 horas (HOOD et al., 1996).

Em estudos clínicos em humanos submetidos a cirurgias de alta intensidade dolorosa, a associação de morfina e neostigmina potencializou a analgesia pós-operatória quando comparado ao uso isolado desses fármacos. Em humanos submetidos à cirurgia ortopédica, a associação aumentou o tempo do primeiro resgate analgésico em torno de 7 para 11 horas (OMAIS; LAURETTI; PACCOLA, 2002). Em humanos submetidos a cirurgia torácica, os pacientes que receberam a associação apresentaram melhores resultados nos escores de dor e no consumo de analgésicos durante os 6 dias de avaliação (CHIA et al., 2006). Em cães, ainda não há estudos clínicos comprovando os benefícios dessa associação para o tratamento da dor aguda e crônica de alta intensidade.

Diante das vantagens e possíveis benefícios do uso de neostigmina associada a morfina pela via peridural em cães e devido à escassez de estudos nessa espécie, torna-se imprescindível investigar o efeito dessa associação no tratamento da dor aguda pós-operatória em cães, haja vista sua grande aplicabilidade. Sendo assim, o presente estudo objetiva avaliar os efeitos analgésicos da morfina e neostigmina, isoladas ou associadas, em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANESTESIA ESPINHAL

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

A analgesia peridural (epidural ou extradural) consiste na administração de um ou mais fármacos, com características analgésicas ou anestésicas, no espaço peridural, com o intuito de promover uma analgesia potente e duradoura em diversas situações de presença da dor, como por exemplo: traumas, procedimentos cirúrgicos, dores neoplásicas e neuropatias. Ela promove uma analgesia preemptiva por inibição sensitiva central (“wind-up”) e bloqueio da via aferente do corno dorsal da medula, reduzindo a dor e o requerimento de analgésicos durante o período pós-operatório (FANTONI, 2011).

Para a realização da punção do espaço peridural é de suma importância que o paciente esteja tranquilizado, sedado ou mesmo anestesiado, dependendo do temperamento e do estado clínico do mesmo (FANTONI, 2011). O sucesso da analgesia peridural depende da localização correta do espaço peridural, sendo preferencialmente realizada no espaço lombosacro, podendo ocasionalmente ser

realizada no espaço sacrococcígeo ou entre as vértebras lombares L6 e L7 (JONES, 2001).

A ocorrência de complicações graves após a anestesia peridural no homem é de 1 para 10.000, isto é, 0,01%, mas sobe para 0,1% se forem incluídos sintomas leves transitórios. As contraindicações da utilização da técnica da anestesia peridural incluem: infecções cutâneas e traumas na região lombosacra, disfunções neurológicas, lesões na coluna espinhal, distúrbios de coagulação e septicemia (YUEN et al., 1995, JONES, 2001).

2.2 ABSORÇÃO E METABOLIZAÇÃO DOS FÁRMACOS PELA VIA PERIDURAL

Os fármacos administrados por via peridural podem sofrer recaptação por três vias:

1. absorção sistêmica pela rede capilar do espaço peridural (o que pode provocar efeitos sistêmicos do medicamento);
2. sequestro pelo tecido adiposo peridural;
3. absorção pela medula e pelo líquido cefalorraquidiano.

Essas vias de recaptação são influenciadas pelas propriedades físico-químicas de cada fármaco, uma vez que o mecanismo de ação difere entre as classes de fármacos utilizados no espaço peridural. Um exemplo disso são os opioides, que apresentam propriedades bem diferentes entre os representantes de sua classe farmacológica. Quanto mais afinidade pelo tecido adiposo (lipossolubilidade), maior o índice de recaptação do fármaco, e mais efeitos sistêmicos serão observados (por exemplo, a fentanila); por outro lado, quanto mais hidrossolúvel for o fármaco (por exemplo, morfina), mais tempo permanecerá no liquor, e menores serão seus efeitos sistêmicos (VALVERDE, 2008).

Os fármacos administrados no espaço peridural agem inibindo a passagem de impulsos sensitivos, motores e autonômicos, atuando tanto nas fibras nervosas dorsais como ventrais que emergem da medula. A sensibilidade das fibras está diretamente relacionada com as características do nervo (tamanho e

mielinização), a quantidade de fármaco administrado (relação concentração X volume) e as características do fármaco em uso. Portanto, é necessária uma concentração mais baixa para bloquear fibras sensitivas (pouca bainha de mielina e mais finas) e autonômicas (amielínicas). Por outro lado, as fibras motoras (altamente mielinizadas) requerem uma concentração maior para que esse tipo de fibra seja bloqueado. Nesse tipo de fibra, existe grande quantidade de nós neurofibrosos, o que exige uma maior quantidade de moléculas disponíveis do fármaco. As fibras sensitivas possuem uma quantidade de nódulos menor, e conseqüentemente, uma sensibilidade maior aos fármacos. Essas características devem ser levadas em conta também no que diz respeito à duração do bloqueio. Doses empregadas em altas diluições devem proporcionar concentrações suficientes para bloquear as fibras desejadas (sensitivas e/ou motoras) e atingir a região da coluna vertebral (dermatômos) correspondente à inervação que se deseja bloquear (VALVERDE, 2008; FANTONI, 2011).

Em pequenos animais, tem sido recomendado um volume peridural em torno de 0,2 a 0,26ml/kg. Em um estudo em cães, após a administração peridural em L7-S1 de azul de metileno na dose de 0,26 ml/kg, ocorreu a dispersão do corante até as vértebras T-11 a T-13 (VALVERDE, 2008). Em outro estudo, foram administrados diferentes volumes de bupivacaína 0,25% associada ao azul de metileno (0.2, 0.4, 0.6 e 0.8 ml/kg), e verificou-se que o bloqueio foi mais cranial volume-dependente (bloqueio dos dermatômos 5, 14, 20 e 21 respectivamente), e que não houve diferenças significativas entre os volumes de 0,6 e 0,8 ml/kg (FREIRE et al., 2010).

2.3 DOR

Paleontólogos têm evidências do uso de ervas e outras substâncias para aliviar o sofrimento na pré-história. Por volta de 4000 a.C., os sumérios descrevem o uso do álcool e de opiáceos no combate à dor no Oriente Médio. Os antigos gregos e romanos valiam-se de produtos derivados do ópio para tratar dores de cabeça,

cálculos renais e câncer. Muito antes da cocaína se tornar uma substância de uso ilícito corrente, os incas, nos Andes, utilizavam as folhas de coca para alívio da dor em rituais religiosos, considerando-a um presente divino (ROGERS, 1988).

A importância da dor em Medicina Veterinária foi despertada apenas recentemente, tanto por questões de ordem ética, como pelos melhores resultados em termos de prognóstico, quando a mesma é tratada de forma adequada. Atualmente pode ser considerada, juntamente com a pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura e respiração, o quinto sinal vital.

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

A dor foi conceituada, em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como “uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais” (TEIXEIRA, 1995; THURMON et al., 1996).

Antigamente acreditava-se que os animais não “sentiam dor”, pelo simples fato de os observadores atribuírem a esses seres a incapacidade emocional ou até de memorizar fatos desagradáveis. Desse modo, avaliavam-se as respostas de vocalização, alterações fisiológicas, reações abruptas a certos estímulos lesivos ou quietude, como sendo involuntárias e originárias do sistema nervoso autônomo (HELLEBREKERS, 2002). Atualmente, através de experimentos anatomofisiológicos, constatou-se que os mecanismos de percepção e resposta aos estímulos dolorosos nos animais são bem semelhantes aos dos homens. Devido à impossibilidade de mensurar a variável emocional nos animais, conceituou-se que os mesmos apresentam nocicepção, definida como uma sensação intensa e desagradável originária de um estímulo nocivo excessivo (FANTONI, 2011).

A sensação de dor é originada pela estimulação de nociceptores específicos de terminações nervosas livres presentes nas fibras A-delta e C, transmitida até o SNC. A atividade dos receptores nociceptivos é modulada pela

ação de substâncias químicas presentes no ambiente tecidual. Dentre as substâncias, destacam-se a acetilcolina, as prostaglandinas, a histamina, a serotonina, a bradicinina, o leucotrieno, a substância P, a tromboxana, o fator de ativação plaquetário, as neutrofinas (fator de crescimento do nervo), os radicais ácidos e os íons potássio. Essas substâncias são liberadas no ambiente tecidual do interior dos mastócitos, vasos sanguíneos e células traumatizadas, inflamatórias e isquêmicas. As fibras A-delta são finas e fracamente mielinizadas, enquanto que as C são amielinizadas, transmitindo os impulsos 10 vezes mais lentamente que as A-delta. Ambas possuem seu corpo celular nos gânglios sensitivos da raiz dorsal, de onde fibras emergentes penetram no corno posterior da substância cinzenta da medula espinhal. Os aferentes primários A-delta projetam-se nas lâminas I, II e V e os aferentes C nas lâminas I e II. A partir daí projetam-se para dentro dos núcleos talâmicos específicos, dos quais saem fibras para o córtex cerebral, formação reticular do tronco cerebral e outras áreas talâmicas. A transmissão da informação da dor no SNC é modulada por neurotransmissores, endorfinas, serotoninas, GABA, norepinefrina e acetilcolina, entre outros (LIVINGSTON, 1994; TEIXEIRA, 1995; FANTONI, 2011).

Resumidamente o mecanismo da dor pode ser compreendido como transdução, onde inicialmente ocorre ativação dos nociceptores (A-delta e C), seguida de transmissão do impulso pelo nervo aferente, posteriormente, modulação do impulso na medula e, por fim, com a percepção no córtex cerebral. Dessa forma pode-se interferir em uma ou mais etapas, para o controle da mesma. Idealmente o que se postula na atualidade é uma associação de métodos, atuando dessa forma se possível em todas estas etapas.

A dor aguda é, tipicamente, o resultado de evento traumático, cirúrgico ou infeccioso e possui duração relativamente curta, porém, se não tratada adequadamente, pode acarretar consequências graves aos pacientes (HANSEN, 1997; GAYNOR, 2000). Dentre elas, destacam-se a diminuição na ingestão de alimentos, com conseqüente catabolismo proteico, alterações da função respiratória, podendo ocorrer hipóxia, hipercapnia e acidose. Pode, ainda, ocasionar

automutilação, hipersensibilização central e dor crônica, além de distúrbios cardiovasculares. As alterações no sistema cardiovascular se traduzem por taquicardia e hipertensão e, se prolongadas, podem causar aumento do consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco, o que, associado à liberação de catecolaminas, tende a levar à hipóxia, isquemia e arritmias. A liberação de epinefrina e norepinefrina pode gerar, ainda, dilatação de pupilas, salivação, hiperglicemia e alterações no balanço hidroeletrólítico dos pacientes (HAMILL, 1994; GAYNOR, 2000; HELLEBREKERS, 2002).

A dor pós-operatória, normalmente, segue um curso previsível, com pico entre seis a vinte e quatro horas após o procedimento cirúrgico e queda progressiva após esse período (HANSEN, 1997; MATHEWS, 2000). A intervenção terapêutica nessa fase é fundamental, sendo que o ideal é que o paciente não experimente o insulto doloroso. Para tanto, várias estratégias terapêuticas podem ser empregadas de forma segura e efetiva para os animais, como é o caso da analgesia profilática (preemptiva), em que o analgésico é administrado ao paciente antes que se inicie o estímulo cirúrgico, possibilitando que haja prevenção da sensibilização dos neurônios da medula espinhal, desencadeada por estímulos nocivos, assim evitando um estado de hiperalgesia pós-operatória, observado após os procedimentos cirúrgicos (LASCELLES et al., 1997). O procedimento anestésico, por si só, não é capaz de produzir essa dessensibilização (CARROL, 1999; LASCELLES, 1999).

Com relação ao fármaco analgésico a ser empregado, existem várias classes de agentes que podem ser adotadas e, dentre elas, destacam-se os opioides, devido a sua efetividade, potência e segurança, quando utilizados de maneira adequada (HELLYER, 1997; THURMON et al., 1996). Esses agentes atuam através da ligação a receptores específicos, localizados no sistema nervoso central e medula espinhal, principalmente. Três grupos de receptores ganham destaque: o mu, responsável por euforia, sedação, analgesia e depressão respiratória, o receptor Kappa, o qual está relacionado à produção de analgesia espinhal e sedação, enquanto que a ligação de opioides aos receptores sigma produz disforia, excitação e efeitos alucinógenos (GÓRNIK, 1996; THURMON et al., 1996; PASCOE, 2000).

Tais fármacos podem ser administrados sistemicamente ou aplicados diretamente aos tecidos ou ainda próximos aos receptores espinhais, através de administração peridural ou intratecal dos mesmos (PASCOE, 2000).

2.4 DOR E ESTRESSE

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

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

A resposta ao estresse inclui aumento na produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela adenohipófise, com consequente aumento na circulação de hormônios glicocorticóides da adrenal (BREAZILE, 1987; MOBERG, 1987). A resposta prolongada ao estresse pode reduzir a resposta de cicatrização do paciente (GAYNOR, 2000).

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

As alterações respiratórias encontradas no estresse dão-se em decorrência do aumento do metabolismo e alterações na vascularização pulmonar, levando ao aumento na produção de dióxido de carbono, elevação no consumo de oxigênio, alteração da relação ventilação-perfusão e atelectasia, fatores que predisõem o animal a hipóxia (BREAZILE, 1987; HAMIL, 1994; GAYNOR, 2000).

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

2.5 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE DOR EM CÃES

A avaliação da dor em animais é difícil e subjetiva, pois ao contrário do homem, os animais não comunicam objetivamente a sensação da dor, devendo portanto ser muito cuidadosa (SACKMAN, 1991; TAYLOR & HOULTON, 1984; MORTON, 1987). Normalmente a dor deflagra alterações comportamentais, fisiológicas, hormonais e metabólicas que podem ser mensuradas (KEHLET, 1989).

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

A avaliação do comportamento animal é fundamental para o correto diagnóstico e tratamento da dor. As respostas a dor e desconforto são função direta da interação entre o indivíduo e o meio ambiente, e estes são influenciados por muitos fatores, incluindo: espécie, raça, idade, sexo, fonte causadora do estímulo doloroso e doenças coexistentes (HANSEN, 1997).

Como resposta autonômica encontra-se taquipnéia, taquicardia, salivação, dilatação pupilar e hiperglicemia, sendo esses efeitos proporcionais ao estímulo doloroso. Durante a cirurgia, esses parâmetros podem ser somados a: hipertensão, movimentação ocular, tipo de respiração, resposta digital ao estímulo de dor e alterações no eletroencefalograma (HASKINS, 1987; SACKMAN, 1991).

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

As escalas podem ser numéricas ou visuais e, dentre elas, as mais comumente empregadas são a escala analógica visual (EAV ou "VAS") e a escala numérica visual (ENV), uma vez que estas possuem grande especificidade e sensibilidade, além de serem reprodutíveis e viáveis em vários estudos que avaliam e quantificam dor (MATHEWS, 2000). A escala analógica visual se baseia em uma linha reta de 100 mm de comprimento e que contém, em suas extremidades, os números 0 e 100, onde o zero significa "nenhuma dor" e o número 100 "a pior dor possível". Apesar de melhor empregada para autoavaliação, como realizado em humanos (HANSEN, 1997), também pode ser utilizada por observadores, os quais marcam, de acordo com sua avaliação, um ponto nessa reta (HOPKINS et al., 1998). O emprego dessa escala já foi descrito em diversos estudos que comparam fármacos analgésicos, dentro da Medicina Veterinária (ALMEIDA, 2003; LASCELLES et al., 1997; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; MARUCIO et al., 2008). A ENV quantifica um escore de dor para o paciente, de acordo com sua atividade, dentro de categorias de comportamento, e foi descrito como método que possuía menor variabilidade, entre diferentes observadores, em comparação com a VAS, em cães (HOLTON et al., 1998).

Além da VAS e da ENV, existem ainda escalas ordinais que enumeram o escore de dor através de categorias comportamentais (vocalização, característica do decúbito, resposta à palpação da área operada, entre outros) e fisiológicas,

incluindo: frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial e temperatura (HELLYER; GAYNOR, 1998; HOLTON et al., 2001).

Os parâmetros fisiológicos se alteram uma vez que o estímulo doloroso acarreta alterações no sistema nervoso autonômico, as quais podem ser mensuradas de maneira objetiva e auxiliar no diagnóstico da dor em animais (CONZEMIUS et al., 1997). Segundo Mathews (2000), entretanto, as alterações das frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial e diâmetro pupilar nem sempre são indicadores fidedignos de dor, uma vez que o estresse, tipo de procedimento cirúrgico e ação de fármacos utilizados nos períodos pré, trans e pós-operatório podem influenciar nesses parâmetros. Conzemius et al. (1997), através de estudo que compara métodos de avaliação objetiva e subjetiva da dor em cães, corroboram com esta afirmativa, uma vez que, ao confrontar os resultados da avaliação de dor, através de escalas numéricas e visuais, com parâmetros fisiológicos, observaram fraca associação entre estes métodos.

A escala descritiva da Universidade de Glasgow, validada por Morton et al. (2005) e modificada, posteriormente, por Murrell et al. (2008), engloba parâmetros comportamentais (interativos ou não), e foi formulada através de cálculos estatísticos verificando a importância de cada parâmetro comportamental na espécie canina. Para facilitar a avaliação da dor, a soma total de pontos foi ajustada entre 0 a 10, onde 0 representa “ausência total de dor” e 10 “dor máxima possível”. Entretanto, a pontuação dos escores de sedação e dor, como as características comportamentais não interativas, é avaliada antes da interação entre o avaliador e o animal. O paciente é observado através de uma janela situada na porta da sala de recuperação e em seguida a porta da sala é aberta, e a avaliação da dor é realizada na presença do avaliador, que interage com o paciente.

Para minimizar tais interferências durante a avaliação da dor, outros procedimentos, como a mensuração de cortisol sérico e catecolaminas plasmáticas, podem auxiliar na identificação de processos causadores de estresse.

Church et al. (1994) compararam as alterações séricas de cortisol em animais submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos e outro grupo que recebia

procedimento anestésico, porém sem intervenção cirúrgica. Neste último, observou-se que os níveis séricos de cortisol mantiveram-se próximos aos valores considerados normais para a espécie, enquanto que no grupo no qual foram realizadas cirurgias observou-se elevação nas concentrações de cortisol, mais evidente após uma hora e meia do início da cirurgia. Os autores relataram, ainda, que os valores de cortisol intra-operatórios não diferiram entre os grupos, podendo indicar que o tipo de procedimento cirúrgico não influenciou na magnitude da resposta adrenal.

Buback et al. (1996) também se valeram de valores séricos de cortisol para comparação de três protocolos de analgesia em cães, após ablação de meato acústico. Em um grupo de pacientes utilizou-se oximorfona sistemicamente, e nos demais grupos adicionaram-se duas técnicas diferentes de analgesia local com bupivacaína. No referido estudo, houve correlação positiva entre os níveis séricos de cortisol e demais parâmetros fisiológicos, e através da avaliação conjunta dos resultados pôde-se concluir que não houve diferença entre os tratamentos empregados.

Assim como a mensuração de cortisol, a avaliação das catecolaminas plasmáticas representa outro parâmetro objetivo utilizado para o estudo da dor nos animais (Benson et al., 1991; LIN et al., 1993; RAWLINGS et al., 1989).

Rawlings et al. (1989) mensuraram as concentrações de catecolaminas plasmáticas em cães submetidos a cirurgias cervicais, laparotomias ou excisão de glândulas salivares, e verificaram que houve maior aumento de epinefrina em cães que sofreram cirurgias abdominais do que naqueles submetidos a cirurgias cervicais. Segundo os autores, os resultados sugerem que as laparotomias são procedimentos geradores de maior estresse do que cirurgias cervicais, o que pode ser explicado devido ao fato de cirurgias abdominais altas, além de serem procedimentos que cursam com maior estímulo, podem levar à manipulação das glândulas adrenais e estar relacionadas a maiores aumentos de epinefrina, liberada, em grande parte, por tais glândulas, enquanto a norepinefrina é produzida por terminações nervosas nos vasos sanguíneos.

Apesar de apresentar importante valor diagnóstico, a mensuração de catecolaminas é método que exige cuidado, uma vez que a meia-vida destas é muito curta, e a amostra colhida necessita de conservação adequada, pois as aminas são extremamente termolábeis (KRSTULOVIC, 1982; RAWLINGS et al., 1989). Adicionalmente, alguns autores discutem a validade da mensuração de catecolaminas para diagnóstico da dor, uma vez que condições como temperamento do animal, resposta do mesmo ao ambiente, ao procedimento anestésico e durante período de recuperação anestésica, podem variar individualmente, além de alterações de temperatura corpórea, frequência cardíaca, pressão arterial, atividade quimiorreceptora, as quais não estão relacionadas diretamente com processos dolorosos, poderem estimular liberação de epinefrina e norepinefrina (LIN et al., 1993).

As citocinas, tais como as interleucinas IL-6 e IL-8 liberadas durante a resposta inflamatória, podem produzir também uma hiperalgesia com ação duradoura. As citocinas pró-inflamatórias podem modular a dor indiretamente pela alteração da via de transmissão do sinal da dor, liberadas por indução das citocinas por substâncias neuroativas tais como o óxido nítrico, radicais livres e aminoácidos excitatórios. Enquanto isso, as citocinas anti-inflamatórias também podem aumentar durante o processo inflamatório para manter a resposta (LIN et al., 2000).

Lin et al. (2000) demonstraram que os níveis de IL-6 na circulação são detectáveis aos 60 minutos pós-injúria, tendo seu pico entre 4 e 6 horas, e pode persistir por até 10 dias. Segundo Kuo et al. (2006), a IL-6 retornou ao seu valor basal 24 horas pós-cirurgia em todos os grupos estudados. Nesse mesmo estudo comprovou-se que a IL-6 parece ser proporcional à extensão da lesão tecidual durante a cirurgia. No entanto, a IL-6 pode induzir sensibilização no sistema nervoso periférico e central levando à hiperalgesia.

2.6 MORFINA

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

Para que ocorra o efeito desejado, a morfina necessita se difundir através da dura-máter e alcançar o corno dorsal medular, onde os receptores opioides estão localizados (JONES, 2001). O mecanismo de ação pela via peridural baseia-se na inibição pré e pós sináptica da transmissão aferente, além de se ligar aos receptores pré-sinápticos nos terminais espinhais dos neurônios aferentes, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios como glutamato e substância P. Adicionalmente, antagoniza o efeito desses neurotransmissores, através do bloqueio da transmissão dos impulsos pós-sinápticos nos tratos ascendentes, levando ao aumento da atividade das vias inibitórias, que atuam no processamento da dor na medula espinhal (TORKSE; DYSON, 2000). Os receptores opioides são proteínas complexas localizadas dentro da camada lipídica, na parede da membrana celular, e se encontram eletricamente carregados. Os opioides são aminas básicas, e sua forma ionizada favorece ligação mais forte com o receptor (SLOVER; PHELPS, 1996). A densidade dos receptores opioides é maior nos sítios pré-sinápticos e, eletrofisiologicamente, os efeitos dos opióides caracterizam-se pela redução na duração dos potenciais de ação (bloqueio do influxo de cálcio), hiperpolarização neuronal e redução do potencial de ação pós-sináptico. Os opioides inibem a adenilato-ciclase, mediante ação no receptor μ , e reduzem o AMPc-neuronal, induzindo à diminuição na síntese de prostaglandinas (VALLE et al., 2001). A analgesia é produzida pela atividade agonista do fármaco nos subtipos dos receptores e o grau de analgesia depende da afinidade e da atividade intrínseca. Analgesia mais previsível é obtida com o uso de agonistas μ -seletivos, tais como

morfina, meperidina e fentanila. Entretanto, todos os opioides são bons analgésicos. Porém, devido às suas propriedades individuais, um fármaco pode ser mais apropriado do que o outro em determinada situação (HELLEBREKERS, 2002).

A morfina ainda é o analgésico escolhido para dores intensas. Não há teto para seu efeito, de forma que o aumento da dose aumenta a analgesia. Após a administração, o início de ação não é rápido; entretanto, a duração de ação é mais prolongada do que a sua meia-vida plasmática poderia sugerir (HELLEBREKERS, 2002). A morfina é de grande valor no pós-operatório para o alívio da dor, não promovendo em cães depressão respiratória (TAYLOR & HOULTON, 1984; BRODBELT et al., 1997). A dose recomendada para cães é de 0,25 a 0,5 mg/kg pelas vias subcutânea e intramuscular, o que proporciona de 3 a 5 horas de analgesia (JONES et al., 1987; STEFFEY et al., 1994; RESINE & PASTERMAK, 1996). Pela via peridural, doses relativamente mais baixas produzem analgesia mais potente e duradoura do que a administração parenteral. Na dose de 0,1 mg/kg tem início de ação entre 20 a 60 minutos e uma duração de 16 a 24 horas (BONATH & SALEH, 1985; HENDRIX et al., 1996) e no transoperatório reduz a CAM do halotano em 30% (VALVERDE et al., 1991). A morfina é uma substância hidrofílica, onde somente 10 a 20% da dose peridural ultrapassa a dura-máter para o fluido cérebro-espinhal, portanto doses relativamente mais altas são utilizadas pela via peridural em relação à via intratecal (VALVERDE, 2008).

A administração peridural de morfina produz analgesia de longa duração com poucos efeitos colaterais (BONATH & SALEH, 1985; VALVERDE et al., 1991). King et al. (1984) demonstraram que a administração de morfina peridural na dose de 0,07 mg/kg não produziu reação ou possível dano tecidual. Sabbe et al. (1994) estudaram o uso de altas doses de morfina pela via peridural em cães por um período de 15 dias, e nesse estudo, não verificaram nenhuma evidência de neurotoxicidade causada por esse fármaco por essa via.

Estudo em cães submetidos a cirurgia torácica, no qual verificou-se a eficácia analgésica da morfina (0,15 mg/kg) pela via peridural ou pela via intravenosa com a mesma dose, demonstrou melhores resultados na dor pós-

operatória e nos valores de catecolaminas e cortisol nos pacientes que receberam o fármaco pela via peridural, demonstrando a melhor eficácia desse fármaco pela via peridural quando comparado à via sistêmica (POPILSKIS et al., 1993).

Kona-Boun et al. (2006) verificaram que o uso isolado da morfina (0,1 mg/kg) pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos não foi eficaz para o tratamento da dor pós-operatória no período de 24 horas, fato evidenciado pelos resultados semelhantes ao grupo que recebeu salina.

Campoy et al. (2012) estudaram a associação de morfina (0,1 mg/kg) e bupivacaína 0,5% (0,5 mg/kg) pela via peridural em cães submetidos a osteotomia para correção de nivelamento de platô tibial (TPLO). A duração da analgesia pós-operatória ficou entre 4 e 24 horas. Nesse estudo, somente em dois cães não foi necessário o resgate analgésico no período de 24 horas, demonstrando que o uso dessa associação não foi eficaz como protocolo isolado para prevenção da dor no período de 24 horas.

Segundo Hendrix et al. (1996), a administração peridural de morfina associada a bupivacaína em cirurgias ortopédicas obteve uma analgesia mais satisfatória quando comparada ao uso isolado desses fármacos; sendo assim, recomenda-se essa associação em cães submetidos a cirurgias ortopédicas em membros pélvicos. Entretanto, o uso de anestésicos locais de longa duração e com intenso bloqueio motor, como a bupivacaína, pode retardar a alta do paciente no período pós-operatório.

Complicações como retenção urinária, vômito, náusea e pruridos têm sido relatadas em pacientes humanos que receberam morfina peridural (BOZKURT et al., 1997). Em um estudo com 10 pacientes humanos voluntários, 90% apresentaram prurido, 60% náusea, 50% vômito e 90% retenção urinária após a administração de morfina peridural (BROMAGE et al., 1992). Em cães, um estudo retrospectivo demonstrou que 7 de 242 cães que haviam recebido morfina peridural, com ou sem bupivacaína, tiveram retenção urinária pós-operatória. Prurido pós-operatório, possivelmente secundário a liberação de histamina pela morfina, foi observado em 0,8% dos cães (TRONCY, 2002).

2.7 NEOSTIGMINA

A neostigmina é um agente anticolinesterásico, frequentemente utilizado para antagonizar a ação de bloqueadores neuromusculares competitivos (ex: atracúrio, vecurônio, rocurônio). Seu mecanismo de ação é através da inibição de enzimas que hidrolisam a acetilcolinesterase (AChE), provocando o acúmulo desse neurotransmissor junto a receptores colinérgicos encontrados na junção neuromuscular, eritrócitos, terminações nervosas e músculos (GÓRNIAK, 1996). Observou-se que agonistas colinérgicos causam analgesia em animais (gatos e ratos) após injeção intratecal (YAKSH et al., 1985) ou peridural (LAURETTI et al., 1999a), supostamente imitando a liberação de acetilcolina (ACh) no neurônio colinérgico espinhal intrínseco, localizado no corno dorsal, o qual envia uma rede densa de fibras para o corno dorsal superficial. No entanto, os subtipos de receptores muscarínicos que causam analgesia não estão bem esclarecidos. Receptores muscarínicos do tipo M1 parecem ser os responsáveis pelos efeitos analgésicos (BOUAZIS et al., 1995).

A neostigmina peridural aumenta a liberação de óxido nítrico e do GABA e reduz o glutamato no interneurônio da lâmina II na coluna espinhal, contribuindo para a ação analgésica (CHEN et al., 2001, CHEN & PAN, 2004). Em pacientes submetidos a cirurgias abdominais, reduziu significativamente os níveis de cortisol plasmático (MASAKI et al., 2003). Estudos autorradiográficos verificaram a presença de receptores muscarínicos na substância gelatinosa e, menos evidentemente, na lâmina III e V da substância cinzenta dorsal da coluna espinhal, o que coincide com os locais de ação dos opioides e dos $\alpha 2$ -adrenérgicos (WAMSLEY et al., 1981). Nesse mecanismo de ação espinhal, a neostigmina apresenta atividade analgésica supraespinhal e periférica (MEMIS et al., 2003). A neostigmina é um fármaco hidrofílico que, ao ser administrado pela via peridural, aproximadamente 1/10 da sua dose ultrapassa a barreira para o líquido cérebro-espinhal e medula espinhal, promovendo analgesia (LAURETTTI et al., 1999). Segundo Roelants e

Lavandhomme (2004), a neostigmina pela via peridural, nas doses preconizadas, não causa depressão respiratória, hipotensão ou bloqueio motor.

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

As análises histopatológicas da medula espinhal após administração crônica de neostigmina intratecal, com e sem conservantes, em ratos e cães não revelaram toxicidade (YAKSH et al., 1995). Em ovinos, seu uso isolado não resultou em alterações de fluxo sanguíneo na medula espinhal. Estudos em humanos, após a administração crônica de neostigmina pela via intratecal, não encontraram evidências clínicas de neurotoxicidade (HOOD et al., 1995).

Diferente do que acontece pela via intratecal, onde a analgesia ocorre independentemente da dose, pela via peridural a dose aparenta estar diretamente relacionada com a analgesia. Nakayama et al. (2001) compararam diferentes doses (5 e 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de neostigmina pela via peridural associada a bupivacaína em mulheres submetidas a histerectomia. Em ambas as doses ocorreu um aumento da duração do primeiro resgate analgésico, comparado ao grupo controle, porém, na dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a duração foi significativamente maior (± 4 horas), comparado com o grupo controle ($\pm 1,5$ hora) e com o grupo da neostigmina 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($\pm 1,5$ hora).

A neostigmina potencializou os efeitos analgésicos dos anestésicos locais pela via intratecal, uma vez que a neostigmina nas doses de 50 μg e 100 μg promoveu uma redução do período de latência da tetracaína (de 5 minutos para aproximadamente 2 minutos), além de uma maior duração do efeito analgésico no período pós-operatório de pacientes submetidos a herniorrafia inguinal (4 horas de analgesia na tetracaína isolada versus 6 a 9 horas quando associada a neostigmina). No entanto, a dose maior de neostigmina (100 μg) resultou em um

aumento significativo de efeitos colaterais como tontura, ansiedade, náusea e êmese (TAN et al., 2001). Lauretti et al. (1999) investigaram a analgesia e incidência de efeitos colaterais após a administração peridural de neostigmina (1, 2 e 4 µg/kg) associada a lidocaína, em pacientes submetidos a cirurgia de joelho. Os resultados desse estudo demonstraram um efeito analgésico eficaz (aproximadamente 8 h) quando comparados ao grupo controle, com redução do consumo de fármacos de resgate no período pós-operatório sem um aumento na incidência de efeitos colaterais.

Em mulheres submetidas a cesariana, a neostigmina pela via intratecal nas doses de 10, 30 ou 100 µg, associada a lidocaína 2%, produziu uma redução do consumo de analgésicos no pós-operatório, independentemente da dose. Esses valores indicam que a neostigmina intratecal associada a lidocaína 2% pode produzir até 10 horas de analgesia pós-cesariana sem efeitos adversos nos neonatos (KRUKOWSKI et al., 1997). Em outro estudo, 12 mulheres grávidas receberam a neostigmina pela via peridural nas doses de 40 µg (6 pacientes) ou 80 µg (6 pacientes), e não ocorreu nenhuma interferência do fármaco na frequência cardíaca fetal e nas contrações uterinas maternas. Entretanto, na dose maior a sedação foi mais intensa. Nesse mesmo estudo, posteriormente, outras 40 mulheres foram submetidas a cirurgia de cesariana, avaliando o consumo de analgésico no período pós-operatório através da analgesia peridural controlada pelo paciente (PCA), em que um grupo recebeu somente bupivacaína 1,25 mg/ml e outro grupo recebeu bupivacaína associada a neostigmina 40 µg; verificou-se que o grupo que recebeu a associação diminuiu em 25% o requerimento de analgésicos no pós-operatório. Em estudos experimentais em cães, a neostigmina pela via peridural não potencializou a lidocaína (MONTEIRO et al., 2008), porém, em equinos, a neostigmina (1 µg/kg) associada a lidocaína 2% (0,2 mg/kg) potencializou os efeitos analgésicos da lidocaína (ROSSI et al. 2012). Em relação à diminuição da concentração alveolar mínima (CAM) do Isoflurano, a neostigmina pela via peridural em cães não foi eficaz com esse propósito (CISTO, 2010).

Um estudo de metanálise em crianças submetidas a anestesia peridural (caudal), verificando a eficácia analgésica dos fármacos adjuvantes, envolvendo 221 artigos publicados até 21 de fevereiro de 2011, demonstrou que a neostigmina potencializa a duração da analgesia pós-operatória dos anestésicos locais comumente utilizados (lidocaína, bupivacaína e levobupivacaína) em média de 4 para 10 horas (intervalo de 7.75 a 12.16 horas). Nesse estudo também verificou-se que em doses convencionais a potencialização ocorre sem interferir nos efeitos adversos comumente observados no uso isolado desses fármacos (ENGELMAN & MARSALA, 2012).

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

2.8 ASSOCIAÇÃO DE MORFINA E NEOSTIGMINA

O objetivo de se associar neostigmina a morfina pela via peridural é de causar adição analgésica entre eles, potencializando assim a analgesia. Os opioides causam analgesia agindo no cérebro, na medula espinhal e em receptores periféricos (FANTONI, 2012). Entretanto, quando esses agentes ativam receptores opioides específicos, o resultado final pode ser mediado por outros tipos de receptores. Os opioides atuam no *locus ceruleus* e na substância cinzenta periaquedutal, e sistemicamente produzem analgesia por ativação de mecanismos inibitórios descendentes, que envolvem a liberação de norepinefrina (WAMSLEY et al., 1981). Anatomicamente, esse efeito é correlacionado com a inervação adrenérgica na medula, que é diretamente estimulada por opioides. Na medula espinhal, a liberação de norepinefrina diminui a liberação da substância P, originada

das fibras A e C aferentes, reduzindo assim a resposta à dor no corno dorsal da medula. Ocorre também uma estimulação colinérgica espinal que está principalmente associada com a administração sistêmica de opioides. A relação colinérgica com a via noradrenérgica inibitória descendente ainda não está bem definida. Existem neurônios colinérgicos na medula espinal que descem por fibras colinérgicas no tronco cerebral (JONES et al., 1986), onde há também uma elevada densidade de receptores alfa-2 adrenérgicos e colinérgicos ligados na lâmina de Rexed I e II (UNNERSTALL; KOPAJTIC; KUHAR, 1984). Os opioides estimulam a liberação de noradrenalina, que ativa os neurônios espinais colinérgicos, e no SNC a norepinefrina estimula a liberação de ACh, que pode ser parcialmente responsável pela analgesia induzida pelos opioides (CHIANG & ZHUO, 1989). A neostigmina pela via intratecal e peridural causa analgesia por também aumentar as concentrações de ACh no fluido cerebroorraquidiano (FCR) (HOOD et al., 1995). Portanto, a potencialização da analgesia dos opioides associados a neostigmina pode ocorrer por adição de Ach no FCR (HOOD et al., 1997).

Em um estudo comparando diferentes doses de morfina e neostigmina, isoladas ou associadas, pela via intratecal em mulheres submetidas a vaginoplastia, a neostigmina nas diferentes doses (50 µg, 100 µg e 200 µg) apresentou eficácia analgésica dose-dependente; entretanto, os efeitos adversos foram maiores no grupo que recebeu dose alta. A associação de morfina mais neostigmina na dose de 50 µg obteve uma potencialização da analgesia quando comparado ao uso isolado da morfina (50 µg). O tempo do primeiro resgate analgésico para o grupo neostigmina foi em torno de 3 horas, do grupo morfina foi em torno de 16 horas e do grupo morfina e neostigmina em torno de 24 horas (LAURETTI et al., 1996). Em outro estudo, também realizado em mulheres submetidas a vaginoplastia, a neostigmina intratecal (100 µg) apresentou eficácia analgésica similar à da morfina intratecal (100 µg); porém a incidência de hipotensão foi menor no grupo tratado com neostigmina (KLAMT et al., 1997).

Em outro estudo, a administração peridural de bupivacaína 15 mg associada a neostigmina (60 µg) e morfina (0,6 mg) necessitou de resgate

analgésico em torno de 11 horas, comparado com 4 h do grupo controle, 6 horas para o grupo neostigmina (60 µg) e 7 horas para grupo morfina (0,6 mg) em pacientes humanos submetidos a cirurgias ortopédicas.

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

Em pacientes humanos submetidos a cirurgias torácicas (consideradas de alta intensidade dolorosa), verificou-se que a associação de neostigmina (500 µg) e morfina pela via peridural, administrada de maneira preemptiva (períodos pré, trans e pós-operatório), obteve um menor consumo de analgésicos no período pós-operatório durante os 6 dias de avaliação do que os pacientes que receberam a associação somente após a cirurgia e que os pacientes que receberam somente morfina. Em relação à intensidade da dor, os benefícios do grupo que recebeu a associação ocorreram a partir do terceiro dia de avaliação (CHIA et al., 2006).

Em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia (considerada uma cirurgia de dor moderada), a neostigmina peridural (10 µg/kg) reduziu a necessidade de analgesia suplementar no período de 24 horas pós-operatório em comparação ao grupo controle; porém, quando administrada em associação com a morfina peridural (0,1 mg/kg), não potencializou a analgesia induzida pelo opioide nesse modelo de avaliação de dor (MARUCIO et al., 2008).

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

3 OBJETIVOS

Investigar os efeitos analgésicos, sedativos e os possíveis efeitos adversos, da neostigmina e morfina, isoladas ou associadas, administradas pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos.

4 MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de Animais FMVZ-USP, Campus de São Paulo (Protocolo no. 189/2007-CEEA).

4.1 ANIMAIS

Foram utilizados 30 cães, de diferentes raças e sexos, encaminhados ao Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais do Departamento de Cirurgia da FMVZ-USP, com diagnóstico de fratura no membro pélvico (fêmur ou tíbia) ou luxação coxofemoral.

4.1.1 Critérios de exclusão

Foram considerados requisitos para critérios de exclusão:

- Pacientes classificados como ASA ≥ 3
- Pacientes com fraturas expostas
- Pacientes com lesões na região lombo-sacra (dermatite, prurido ou fratura)
- Fêmeas gestantes
- Pacientes debilitados com exames laboratoriais fora da normalidade para a espécie
- Pacientes com doenças neurológicas ou neuromusculares
- Pacientes agressivos que não aceitavam a manipulação do avaliador (valor na escala de Pibarot ≥ 5)
- Pacientes que não estavam em jejum alimentar de 12 horas
- Pacientes que receberam antiinflamatório não-esteroidal nas 24 horas que antecederam a cirurgia
- Tempo de procedimento cirúrgico acima de 180 minutos

- Pacientes cujos proprietários não autorizaram a internação por um período de 24 horas.

Todos os proprietários foram esclarecidos sobre o experimento e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para sua realização.

4.2 AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Antes do procedimento cirúrgico, a atitude e o comportamento dos pacientes foram avaliados por meio do método descritivo proposto por Pibarot (1997), no qual a atitude geral e o comportamento dos animais eram verificados frente a cateterização da veia cefálica.

Quadro 1: Parâmetros de avaliação e atitude e de comportamento frente a cateterização venosa em cães

Avaliação da atitude e do comportamento do paciente	Nota
Atitude Geral	
Aparentemente indiferente	1
Amigável	2
Nervoso, submisso	3
Muito nervoso, incomodado	4
Agressivo	5
Comportamento na cateterização da veia	
Sem reação	0
Reconhece, não reclama	1
Reage, mas não tenta morder	2
Tenta morder, extremamente violento	3

Fonte: PIBAROT et. al, 1997

4.3 TÉCNICA ANESTÉSICA

Após exame clínico completo e avaliação da dor pelas escalas que serão descritas posteriormente, os pacientes receberam meperidina¹ (4 mg/kg) pela via intramuscular como medicação pré-anestésica (MPA). Decorridos 10 minutos, estabeleceu-se o acesso venoso através de cateter de diâmetro adequado para o tamanho do animal, posicionado na veia cefálica após tricotomia da região, e iniciou-se a infusão de Ringer com lactato², na taxa de 5 ml/kg/hora. Decorridos 30 minutos após MPA, a anestesia geral foi induzida com propofol³ pela via intravenosa, cuja dose foi titulada até que o animal permitisse a intubação endotraqueal (4 a 6 mg/kg). Imediatamente após a indução, a intubação endotraqueal foi realizada através de uma sonda com cuff e calibre adequados. O fluxo de oxigênio foi mantido em 100 mL/kg/min nos primeiros 5 minutos e reduzido para 30-50 mL/kg/min no restante do tempo. A manutenção anestésica foi realizada por meio de administração de isoflurano⁴ em oxigênio a 100%, em circuito de anestesia com reinalação. A concentração de isoflurano foi ajustada por meio do analisador de gases⁵ mantendo a fração expirada de isoflurano (ETISO) em torno de 1,4%. Após o ajuste do plano anestésico, os animais eram posicionados em decúbito esternal e seus membros pélvicos estendidos cranialmente. Foi realizada a tricotomia da região lombo-sacra, localizado através da palpação das tuberosidades dorsais do íleo e apófise transversa da vértebra lombar (L7). A região adjacente ao ponto de punção foi submetida à antissepsia com iodopovidina e álcool 70%. Para a punção do espaço peridural foi utilizada agulha de Tuohy 18 GA, a qual foi inserida num ângulo aproximado de 60 graus com a pele, entre a sétima vértebra lombar (L7) e a primeira vértebra sacral (S1). O bisel da agulha foi introduzido com a abertura distal voltada cranialmente. O posicionamento correto da agulha no espaço peridural foi confirmado através da aspiração de uma gota de solução salina inserida no canhão da agulha e/ou através da ausência de resistência à injeção de um pequeno volume

1 Dolosal® 100 mg, Cristália, São Paulo, SP, Brasil.

2 Ringer com Lactato de Sódio, Áster, Sorocaba, SP, Brasil.

3 Propovan® 10 mg/mL, Cristália, São Paulo, SP, Brasil.

4 Isocris®, Cristália, São Paulo, SP, Brasil

5 Monitor de gases anestésicos Criticare Poet IQ2

de solução salina (1 ml), concomitantemente à ausência de líquido ou sangue à aspiração. Caso fosse constatada a presença de sangue na aspiração, a agulha era removida e subsequentemente reintroduzida. Nos casos de punção subaracnóide inadvertida (verificada através da obtenção de líquido durante a aspiração), a anestesia era interrompida e o animal era excluído do projeto. Diante da confirmação do posicionamento da agulha, um cateter peridural de 18 GA graduado com marcas situadas a partir de 50 mm da ponta e a cada 10 mm até a marca de 200 mm foi introduzido através da mesma. A introdução do cateter foi considerada adequada quando este progredia sem resistência através da agulha, sendo avançado em aproximadamente 15 cm de sua extensão. Após a remoção da agulha de Tuohy, o cateter foi reposicionado de forma que apenas 5 cm de sua extensão permanecessem no interior do espaço peridural. Esse reposicionamento foi realizado de acordo com as marcações presentes no cateter e levou em consideração a profundidade com que a agulha de Tuohy atingiu o espaço peridural. O cateter peridural era fixado e um filtro introduzido em sua extremidade.

Após a mensuração de todos os valores paramétricos, era realizada a administração do anestésico local (lidocaína 2% sem epinefrina na dose de 5 mg/kg)⁶ pelo cateter peridural. Decorridos 30 minutos após essa aplicação, dava-se início à cirurgia. Todos os animais receberam ceftriaxona na dose única de 30 mg/kg pela via intravenosa antes do início da cirurgia. Durante o período transoperatório o ETISO foi ajustado em 1,4%, de forma a manter plano anestésico-cirúrgico com base em sinais clínicos (imobilidade associada à ausência de reflexo palpebral, tônus de mandíbula reduzido e ausência de esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica) e manutenção da pressão arterial média (PAM) dentro de limites clinicamente aceitáveis (entre 60 e 100 mmHg). Episódios de bradicardia (FC < 60 bpm) somente foram tratados com atropina (0,04 mg/kg, IV) se estivessem associados a hipotensão arterial (PAM < 60 mmHg). Hipotensão associada a FC normal foi tratada inicialmente com bolus de Ringer com lactato de

⁶ Xylestesin®, Cloridrato de lidocaína 20 mg/ml, sem vasoconstrictor, Cristália, São Paulo, SP, Brasil.

sódio (10 ml/kg durante 10 min). Não havendo resposta positiva (retorno da PAM aos valores mínimos desejados) após o emprego de 2 bolus consecutivos de fluido, a dopamina foi administrada por infusão intravenosa contínua (5 a 10 µg/kg/min) até a estabilização da PAM dentro dos limites desejados. Por outro lado, caso a pressão arterial média se elevasse em torno de 20% dos valores basais, era administrado pela via intravenosa bolus de fentanila (2,5 microgramas/kg em dois minutos) até que a pressão arterial retornasse para os valores fisiológicos normais. Durante o período transoperatório a ventilação artificial foi instituída com pressão positiva controlada. A pressão inspiratória máxima e a frequência respiratória foram ajustadas de forma a prevenir a manter a fração expirada de gás carbônico (ETCO₂) entre 35 a 45 mmHg durante todo o experimento. Nos momentos em que os animais apresentavam esforço respiratório espontâneo entre os ciclos controlados, foi adotada a ventilação assistida mandatória intermitente (SIMV). Colchão termoelétrico e/ou insuflador de ar aquecido foram utilizados no período transoperatório na tentativa de manter a temperatura corpórea dentro de valores fisiológicos.

As cirurgias de osteossínteses foram realizadas por quatro diferentes profissionais (pós-graduandos e médicos veterinários contratados do Serviço de Cirurgia), e a escolha da técnica cirúrgica foi realizada de acordo com a necessidade cirúrgica de cada paciente (pino intramedular, colocefalectomia, fixador externo e/ou placa e parafuso). As cirurgias eram iniciadas 30 minutos após a aplicação do anestésico local pelo cateter peridural. Considerou-se o tempo de cirurgia como o período compreendido do momento da administração do anestésico local até término da estabilização da fratura.

Ao término da estabilização da fratura, os tratamentos analgésicos eram realizados através do cateter peridural.

4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais incluídos no estudo foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos de 10 animais cada, sendo que o avaliador desconhecia a natureza dos fármacos analgésicos administrados. Os grupos foram constituídos das seguintes formas: grupo MOR (0,1 mg/kg de morfina), grupo NEO (5 µg/kg de neostigmina) e grupo MOR+NEO (associação de 0,1 mg/kg de morfina com 5 µg/kg de neostigmina).

O volume da injeção peridural para todos os grupos foi ajustado com solução fisiológica 0,9% até um volume total a ser administrado de 0,4 ml/kg. A injeção dos fármacos foi realizada num período de 60 segundos, em velocidade constante.

Após o tratamento analgésico, os pacientes ainda eram mantidos sob anestesia inalatória por mais 45 minutos. Neste período, a concentração de isoflurano⁷ foi ajustada para manter a fração expirada em torno de 0,7%. Após este período, o fornecimento de anestésico inalatório era interrompido, e, após 15 minutos, iniciava-se a avaliação da dor e demais variáveis.

4.5 AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES VITAIS

Durante todo o período de avaliação, os seguintes parâmetros foram avaliados: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), pressão arterial indireta pelo método oscilométrico (PANI) e temperatura retal. Tais parâmetros foram verificados no momento antes da MPA (T-pré), após a estabilização da fratura (T-0) e decorridos 1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas após tratamento.

A frequência cardíaca durante o período transoperatório foi monitorada através do monitor cardíaco⁸, com os eletrodos fixados com adesivos na face lateral dos quatro membros, após tricotomia prévia. A pressão arterial foi mensurada na artéria digital em um dos membros torácicos pelo método oscilométrico. Obedecendo-se uma relação da largura do manguito versus a circunferência do

⁷ Isocris®, Cristália, São Paulo, SP, Brasil

⁸ Monitor multiparamétrico Dixtal 2010

membro de 0,4. A frequência respiratória foi mensurada durante o período transoperatório por meio do analisador de gases e no período pós-operatório por observação dos movimentos respiratórios. A temperatura retal foi mensurada com um termômetro clínico digital.

4.6 AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO

A sedação foi avaliada através da escala analógica visual (EAV para sedação), a qual consiste em uma linha de 10 cm, sendo a marcação da extrema esquerda (0) indicando animal completamente desperto/alerta e a da extrema direita (10), animal inconsciente.

Os escores de sedação foram avaliados antes da MPA (T-pré) e decorridos 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas após o tratamento analgésico.

4.7 AVALIAÇÃO DA DOR

A dor foi avaliada por meio de duas escalas. Uma escala análoga visual (EAV), na qual utiliza-se uma linha de 10 cm, sendo a marcação no extremo esquerdo representando animal sem sinais de dor e extremo direito o máximo de dor possível. Os tempos de avaliação desta escala foram antes da MPA (T-pré) e decorridos 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas após o tratamento analgésico.

A outra escala utilizada foi a numérica descritiva (END) da Universidade de Glasgow, validada por Morton et al. (2005) e modificada por Murrell et al. (2008). Os tempos de avaliação desta escala foram antes da MPA (T-pré) e decorridos 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas após o tratamento analgésico. Segundo esta escala, a qual engloba somente parâmetros comportamentais (interativos ou não), a soma total de pontos varia de 0 a 10, onde 0 representa “ausência total de dor” e 10 “dor máxima possível”. Primeiramente, o animal foi observado através de uma janela situada na

porta da sala onde ficou acomodado, e, em seguida, a porta da sala foi aberta e foi observada a reação do animal na presença do avaliador. Na última etapa de avaliação, o animal foi, de forma sequencial, chamado pelo nome, encorajado a se levantar e caminhar pelo recinto e manipulado pelo avaliador.

Quadro 2. Escala numérica descritiva de dor

	Parâmetros	Critério	Peso
Do lado de fora do canil, olhe para o cão e responda às seguintes questões:	Postura	RÍGIDO: o animal se encontra em decúbito lateral, com as pernas estendidas ou parcialmente estendidas em posição fixa.	1.20
		CORCUNDA: o animal se encontra em posição quadrupedal, com o dorso convexo/recurvado, abdômen retraído; ou com o dorso côncavo e as articulações escápulo-umerais (membros torácicos) em plano mais baixo que os membros pélvicos. TENSO: o animal aparenta-se amedrontado ou relutante a se mover. Há a impressão de que seus músculos se encontram tensos ou contraídos. O animal pode estar em qualquer posição.	1.13
		NORMAL: o animal pode estar em qualquer posição, aparenta-se confortável e com seus músculos relaxados.	0.00
	Conforto	DESCONFORTÁVEL: o animal muda constantemente de posição ou desloca constantemente partes do corpo; anda em círculo; demonstra impaciência.	1.17
		CONFORTÁVEL: o animal se encontra descansando e relaxado, há ausência de resposta aversiva ou posição corpórea anormal; está calmo/paciente, permanece na mesma posição facilmente.	0.00
	Vocalização	CHORA: uma extensão do ruído caracterizado por gemido, porém mais alto e com a boca aberta. GEME: som agudo e de curta duração emitido com a boca frequentemente fechada.	0.83
		ROSNA: ruído de reclamação de baixa tonalidade, gutural e intermitente.	0.92
		GRITA/BERRA: som agudo e contínuo, emitido com a boca inteiramente aberta; o animal aparenta estar inconsolável.	1.75
		NÃO VOCALIZA	0.00

	Atenção à ferida cirúrgica	MORDENDO: aplica a boca e os dentes sobre a ferida cirúrgica, puxa os pontos.	1.40
		LAMBENDO: usa a língua para atingir a ferida cirúrgica. OLHANDO: desvia a cabeça em direção da ferida cirúrgica. ESFREGANDO: usa a pata ou o chão do canil para atingir a ferida cirúrgica.	0.94
		IGNORA: não presta atenção na ferida cirúrgica.	0.00
Abra a porta do canil e chame o cão pelo nome. Encorage o animal a vir até você. Após analisar a reação do animal à sua presença, acesse essas características:	Comportamento	AGRESSIVO: boca aberta ou lábios retraídos mostrando os dentes, grunhindo, rosnando, tentando morder ou latindo.	1.22
		DEPRIMIDO: entorpecido, não responsivo, se mostra relutante a interagir.	1.56
		DESINTERESSADO: não abana a cauda quando estimulado, não olha nem interage com o observador.	1.26
		NERVOSO: os olhos se movem constantemente, movimentos freqüentes de cabeça e corpo. ANSIOSO: expressão de preocupado/inquieto/afrito, olhos abertos com a esclera à mostra, testa franzida. MEDROSO: animal encolhe-se, guardando o corpo e a cabeça.	1.13
		QUIETO: permanece imóvel, não emite ruídos, olha quando fala com ele, mas não responde	0.87
		CONTENTE: interessado nos sons; interage com o observador; responsivo e alerta.	0.08
		SALTITANTE: abana a cauda, pula no canil, vocaliza alegremente com freqüência e emite ruídos excitatórios.	0
Avalie a mobilidade ou encorage o animal a se locomover:	Mobilidade	RECUSA-SE A SE MOVER	1,54
		RÍGIDO, DURO, INFLEXÍVEL: andar afetado/alterado, também levanta ou senta lentamente, pode ser relutante a se mover.	1.17
		LENTO OU RELUTANTE PARA LEVANTAR E SENTAR: se levanta ou senta lentamente, mas o andar não está afetado/alterado.	0.87
		CLAUDICANDO: andar irregular, distribui desigualmente o peso quando anda.	1.46
		NORMAL: levanta e deita sem alterações.	0
Avalie a reação do animal à manipulação da ferida cirúrgica:	Resposta ao toque	CHORA: resposta vocal curta. Olha para a área afetada e abre a boca, emite um som breve/curto.	1.37
		ESGUIA/ENCOLHE-SE: foge ou retira rapidamente a área afetada antes ou em resposta	0.81

		ao toque.	
		TENTA MORDER: tenta morder o observador antes ou em resposta ao toque.	1.38
		ROSNA: emite um som baixo e prolongado de advertência antes ou em resposta ao toque. GUARDA: retira a área afetada do estímulo ou tenciona a musculatura local com o objetivo de se proteger do estímulo.	1.12
		NÃO REAGE: aceita a pressão firme sobre a área afetada sem as reações mencionadas.	0
MÁXIMO DE 10 PONTOS			

Fonte: Escala da Universidade de Glasgow modificada por Murrell et al. (2008)

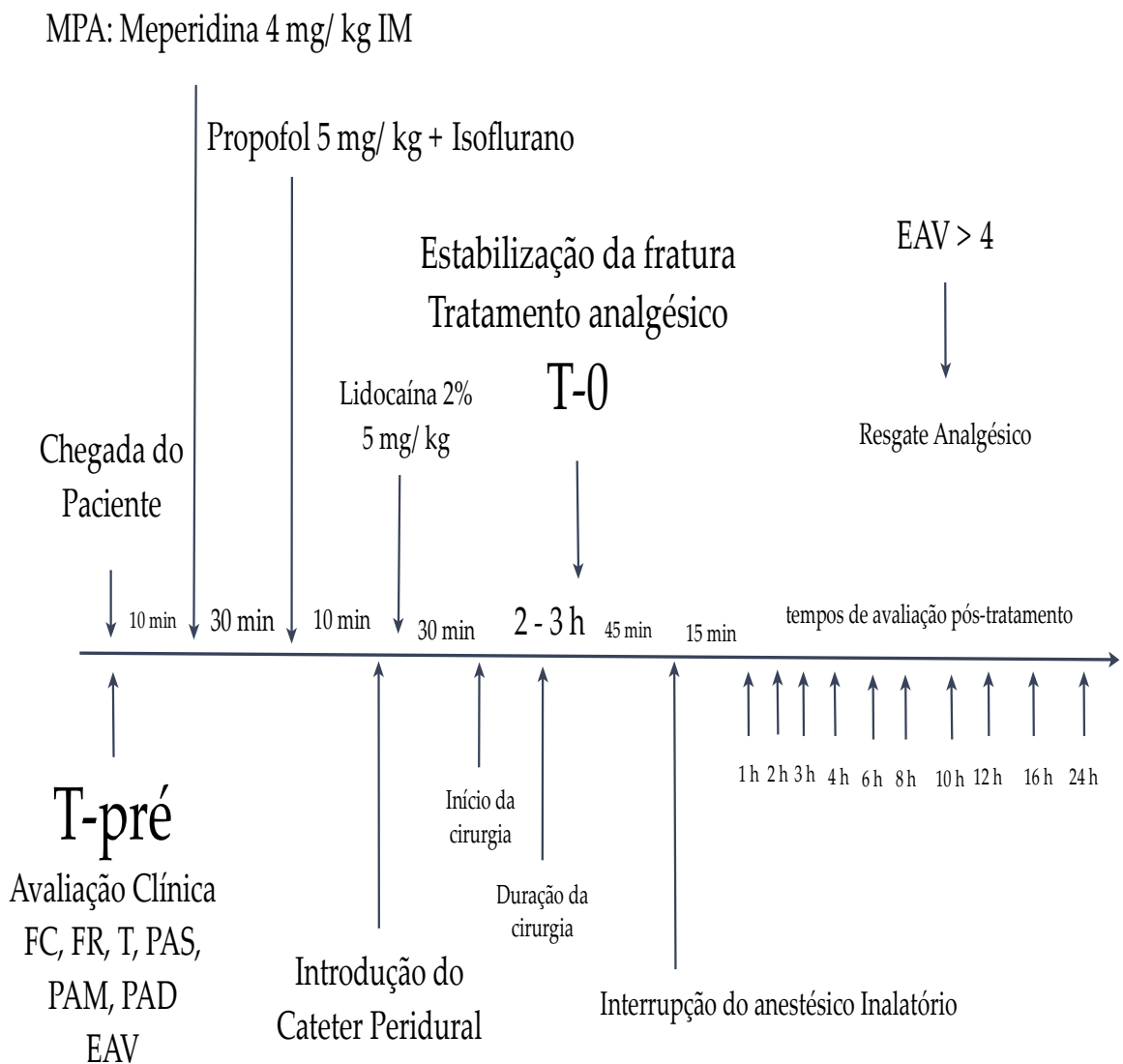
4.8 RESGATE ANALGÉSICO

Caso a intensidade da dor do paciente fosse considerada inaceitável (EAV ou END \geq 4,0), analgesia suplementar (resgate analgésico) foi realizada utilizando os três itens abaixo na seguinte ordem:

1. Morfina pela via Intravenosa: 0,2 mg/kg diluído em 5 ml de NaCl 0,9% administrada em 2 min;
2. Meloxicam: 0,2 mg/kg administrado pela via intramuscular;
3. Morfina peridural: 0,1 mg/kg diluída em 0,4 ml/kg com solução de NaCl a 0,9% aplicada em 60 segundos pelo cateter peridural.

Caso o escore de dor do paciente ainda se mantivesse acima de 4 pontos, um novo resgate era realizado através da administração de tramadol (4mg/kg) pela via intravenosa. Após o resgate, os animais continuavam sendo avaliados nos diferentes tempos de avaliação.

Figura 1: Delineamento experimental



4.9 TEMPO DE RETORNO AO APETITE

Nos tempos 4, 8, 12, 16 e 24 horas após tratamento analgésico foi oferecido ao paciente porções fracionadas de ração úmida misturada a ração seca. Em caso de ingestão do alimento pelo paciente, era registrado o tempo de retorno ao apetite.

4.10 MICÇÃO E DEFECAÇÃO

Foi verificado o tempo da primeira micção e defecação após o tratamento analgésico, sendo que, antes do tratamento analgésico, a uretra foi sondada através de uma sonda uretral lubrificada com lidocaína gel e de tamanho compatível, e através de uma seringa de 50 ml a urina era aspirada até completo esvaziamento.

Em todos os momentos da avaliação pós-operatória era verificado o tempo da primeira micção e defecação dos pacientes.

4.11 AVALIAÇÃO DAS CITOCINAS: TNF- A E INTERLEUCINA-6 (IL-6)

Foram coletadas amostras de sangue para dosagem de TNF- α e IL-6 nos tempos T-pré (antes da pré-medicação), 2 horas e 24 horas após tratamento. As amostras foram colhidas em seringas de 5 mL e transferidas para tubos de vidro contendo 100 μ L de anticoagulante (EGTA + glutationa), em centrífuga refrigerada a 4 °C a 3000 rpm, durante 10 minutos, e o plasma obtido congelado a -80 °C para posterior processamento, que foi realizado por meio de cromatografia líquida de alta pressão com detector eletroquímico, no Laboratório Clínico do Instituto do Coração (INCOR).

As citocinas presentes no soro foram dosadas pelo método *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) (DuoSet® ELISA Development System – R&D Systems, Minneapolis, USA), seguindo todas as recomendações do fabricante e utilizando pares de anticorpos monoclonais comerciais disponíveis (R&D Systems).

Foram utilizadas placas de 96 poços de fundo chato, recobertas com os anticorpos monoclonais específicos para a captura da citocina a ser dosada. As placas foram incubadas a temperatura ambiente por 18 horas e depois lavadas com 300 μ L por três vezes com uma solução contendo PBS (137mM NaCl; 2,7mM KCl; 8,1mM Na_2HPO_4 ; 1,5mM KH_2PO_4 ; pH de 7,2 a 7,4) e Tween 20. Em seguida, as placas foram bloqueadas com uma solução de bloqueio contendo PBS e 1% de albumina bovina (BSA) fração V. Após uma hora de incubação, foram lavadas novamente. Às fileiras um e dois de cada placa foram adicionados 100 μ L de citocina padrão recombinante, seguindo diluições seriadas em solução salina tamponada com fosfato (PBS, Phosphate-Buffered Saline) a partir das concentrações iniciais diluídas, contendo 1% de BSA ou solução salina tamponada com Tris (TBS, Tris-Buffered Saline) com 0,1%, de BSA e 0,05% de Tween 20. Os poços correspondentes ao branco da reação não receberam padrão diluído ou soro, apenas PBS ou TBS. Às outras fileiras foram adicionados 100 μ L/poço da amostra em duplicata. Depois de 2 horas e nova lavagem, adicionou-se 100 μ L/poço do anticorpo de detecção. A incubação das placas ocorreu por duas horas a temperatura ambiente, e foram novamente lavadas três vezes com a solução de PBS + Tween 20. Após essa etapa, foram adicionados 100 μ L/poço de estreptoavidina, diluída 1:200 em PBS-BSA 1% ou TBS-BSA 0,1%-Twenn 20, dependendo da citocina em questão. As placas foram incubadas por 20 minutos e lavadas três vezes, quando, então, foram adicionados 100 μ L/poço da mistura de Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) + Tetramethylbenzidina (1:1). Após 20 minutos, foram pipetados 50 μ L/poço de Ácido Sulfúrico (2N H_2SO_4). Os resultados, determinados pela absorbância obtida em 450 nm, foram determinados em um leitor automático de ELISA. A concentração de citocina no soro foi determinada pela comparação com as absorbâncias obtidas, em uma curva padrão da respectiva citocina recombinante, realizada, simultaneamente, e expressa em pg/mL.

4.12 LIBERAÇÃO DOS ANIMAIS APÓS O TÉRMINO DO ESTUDO

Depois do último momento de avaliação (24 horas após o tratamento), os animais receberam meloxicam⁹ (0,2 mg/kg) e tramadol (4mg/kg) pela via intramuscular. Foram prescritos aos animais: enrofloxacina (7,5 mg/kg, SID, VO) por 10 dias, meloxicam (0,1 mg/kg, SID, VO) por 5 dias e cloridrato de tramadol (4 mg/kg, TID, VO) por 5 dias

4.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As médias de peso e idade obtidas em cada grupo foram comparadas pela análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey. Diferenças entre os grupos nos valores paramétricos foram comparadas pela ANOVA bifatorial. Quando uma diferença significativa foi detectada, a correção de Bonferroni foi utilizada para determinar quais grupos diferiram entre si e em quais momentos as diferenças foram significativas. As médias das variáveis cardiorrespiratórias obtidas no momento T-0 foram comparadas com aquelas obtidas nos demais momentos pela ANOVA, seguida pelo teste de Dunnett para comparações múltiplas.

Diferenças entre os grupos nos escores de dor e sedação, bem como nos tempos decorridos até a primeira micção, defecação e ingestão de alimento, foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn para comparações múltiplas. Diferenças ao longo do tempo dentro de cada grupo nos escores de dor e sedação, em relação ao momento T-pré, foram comparadas pelo teste de Friedman e teste de Dunn para comparações múltiplas.

⁹

Maxican 0,2% (R), meloxicam, Ourofino, Riberão Preto, SP, Brasil.

O número acumulado de animais que recebeu resgate analgésico em cada momento foi comparado pelo teste exato de Fisher para verificar quais grupos diferiram entre si.

A mesma análise foi utilizada para comparar a incidência de efeitos adversos (salivação e náusea/vômito). A análise de sobrevivência foi utilizada para determinar a probabilidade de não receber resgate analgésico em cada grupo ao longo de 24 horas no período pós-operatório.

Variáveis paramétricas são apresentadas como médias \pm DP, enquanto variáveis não paramétricas são apresentadas como medianas (intervalos interquartis). As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$. Nas comparações entre os grupos no número de animais que receberam resgate analgésico pelo teste exato de Fisher, valores de P iguais ou maiores a 0,05 e menores do que 0,10 foram considerados tendência a significância.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E PARÂMETROS DE CONTROLE

Foram incluídos no estudo 30 cães. Os dados de cada animal estão apresentados nos anexos. Não houve diferença estatística significativa em relação a idade, peso, duração da cirurgia, escala de Pibarot (comportamento) e número de bolus de fentanila e vasopressores no período transoperatório.

Tabela 1. Média (\bar{X}) e desvio padrão da média (DPM) do peso, idade e duração da cirurgia, medianas (intervalos interquartis) e pontos na escala de Pibarot, número de bolus de fentanila e de vasopressores no período transoperatório em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

	MOR	NEO	MOR+NEO
Peso (kg)	12,1 ± 6,6	11,6 ± 7,8	13,5 ± 8,2
Idade (meses)	30 ± 30	24 ± 22	41 ± 39
Duração da cirurgia (min)	143,8 ± 17,9	134,5 ± 16,5	133,5 ± 17,4
Escala de Piragof (pontos)	2(1-2)	3(2-4)	2(1-4)
Número de bolus de Fentanila	0(0-2)	0(0-2)	0(0-1)
Uso de vasopressores	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)

A distribuição das raças variou entre os grupos, entretanto houve predomínio de animais sem raça definida (SRD) em todos os grupos. Em relação ao sexo, no grupo MOR houve predomínio marcante de machos em relação aos demais grupos. O tipo e local da fratura foi similar entre os grupos (ver tabelas no Apêndice).

5.2 TEMPERATURA CORPORAL

A temperatura corporal não apresentou diferença significativa entre os grupos, apenas entre os tempos, sendo que no Grupo MOR os tempos T-pré, 1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas apresentaram diferença significativa em relação ao T-0; no Grupo N, os tempos T-pré, 1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas apresentaram diferença significativa

em relação ao T-0, e no grupo MOR+NEO os tempos T-pré, 1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas, apresentaram diferença significativa em relação ao T-0.

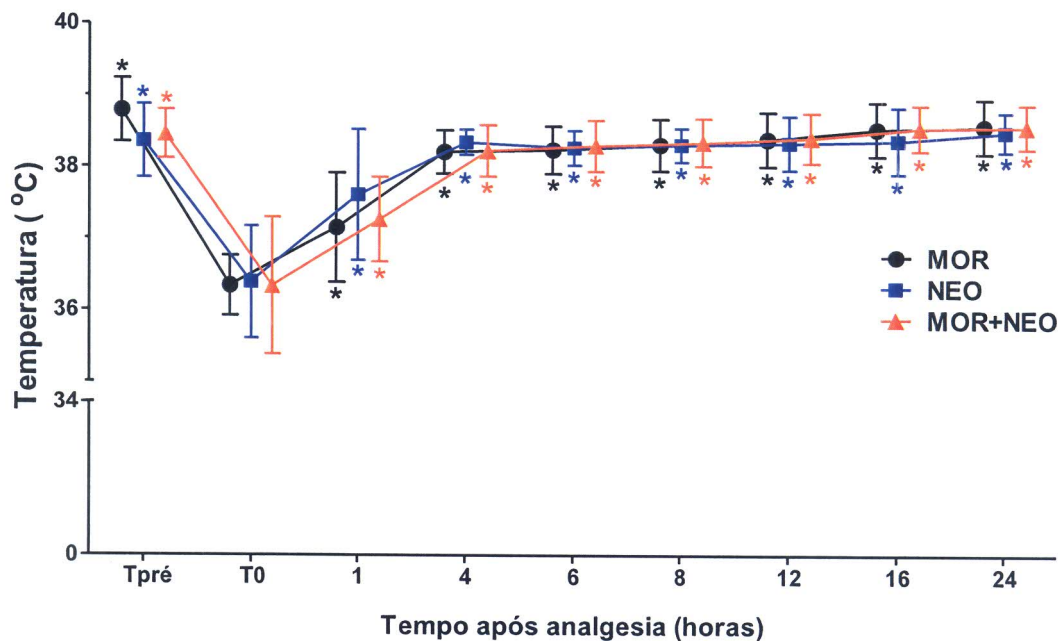
Tabela 2. Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da temperatura corporal ($^{\circ}\text{C}$) retal em cães submetidos à cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Tempo (horas)	Temperatura ($^{\circ}\text{Celsius}$) ($\bar{x} \pm \text{DPM}$)		
	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	38,8 \pm 0,4*	38,4 \pm 0,5*	38,5 \pm 0,3*
T-0	36,3 \pm 0,4	36,4 \pm 0,8	36,3 \pm 1
1	37,2 \pm 0,6*	37,6 \pm 0,9*	37,3 \pm 0,6*
4	38,2 \pm 0,4*	38,4 \pm 0,2*	38,2 \pm 0,4*
6	38,2 \pm 0,4*	38,3 \pm 0,2*	38,3 \pm 0,4*
8	38,3 \pm 0,4*	38,3 \pm 0,4*	38,4 \pm 0,3*
12	38,4 \pm 0,4*	38,3 \pm 0,4*	38,4 \pm 0,4*
16	38,4 \pm 0,4*	38,3 \pm 0,5*	38,4 \pm 0,4*
24	38,5 \pm 0,4*	38,4 \pm 0,3*	38,6 \pm 0,3*

MOR = NEO = MOR+NEO em todos os tempos.

* diferença significativa em relação ao tempo T-0 ($P < 0,05$).

Figura 2. Representação gráfica dos valores médios Média (\bar{x}) da temperatura corporal ($^{\circ}\text{C}$) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



* diferença significativa em relação ao tempo T-0 ($P < 0,05$).

T-pré = antes da medicação pré-anestésica

T-0 = final da cirurgia e antes da analgesia peridural

1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 = Horas após tratamento analgésico

5.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA

A frequência cardíaca foi significativamente menor no grupo MOR em relação ao grupo NEO no tempo 1 hora. Entre os tempos de cada grupo, a frequência cardíaca diminuiu de maneira significativa no grupo MOR+NEO nos tempos 1, 2, 3, 4 e 6 horas, no Grupo MOR no tempo uma hora e no Grupo NEO no tempo T-pré em relação ao T-0.

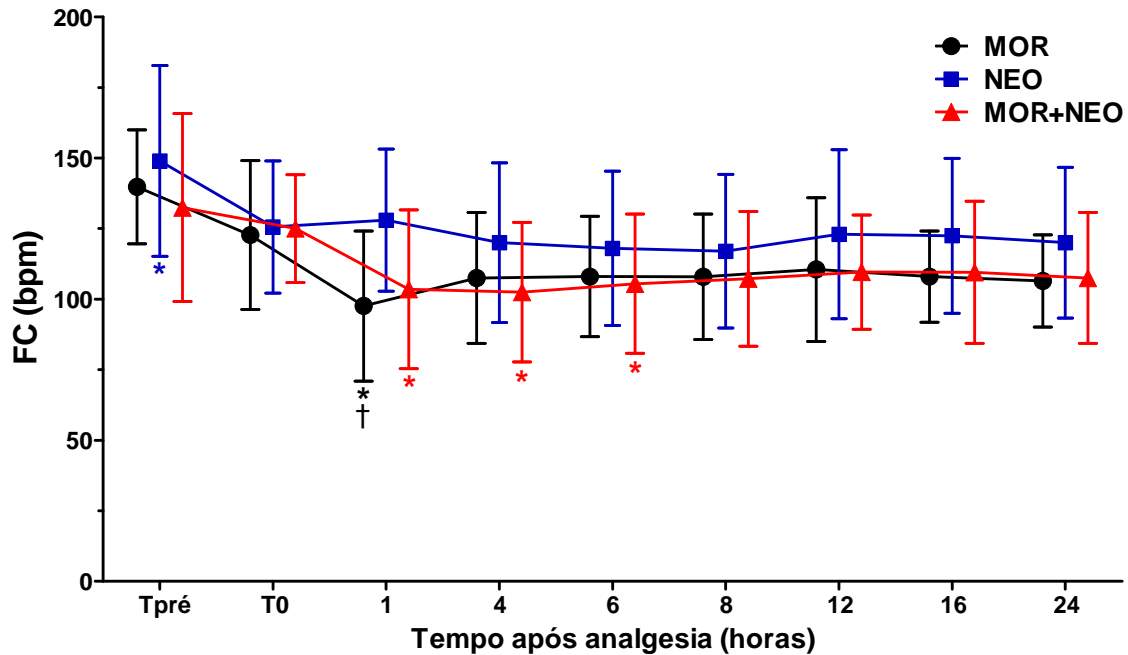
Tabela 3. Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da Frequência cardíaca (FC) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Tempo (horas)	Frequência cardíaca (bat/min) ($\bar{x} \pm DPM$)		
	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	140 \pm 20	149 \pm 34*	133 \pm 33
T-0	123 \pm 26	126 \pm 23	125 \pm 19
1	98 \pm 27 [†]	128 \pm 25	104 \pm 28*
2	108 \pm 21	118 \pm 26	100 \pm 28*
6	108 \pm 21	118 \pm 27	106 \pm 25*
8	108 \pm 22	117 \pm 27	107 \pm 24
12	111 \pm 25	123 \pm 30	110 \pm 20
16	108 \pm 16	123 \pm 27	110 \pm 25
24	107 \pm 16	120 \pm 27	108 \pm 23

* diferença significativa em relação ao tempo T-0 ($P < 0,05$)

[†] diferença significativa do GRUPO MOR em relação a GRUPO NEO

Figura 3. Representação gráfica dos valores médios e do desvio padrão da média da frequência cardíaca (FC) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



* diferença significativa em relação ao tempo T-0 ($P < 0,05$)

† diferença significativa do GRUPO MOR em relação a GRUPO NEO

T-pré = antes da medicação pré-anestésica

T-0 = final da cirurgia e antes da analgesia peridural

1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 = Horas após tratamento analgésico

5.4 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

A frequência respiratória não apresentou diferenças entre os grupos, apenas entre os tempos, onde nos grupos MOR+NEO em todos os tempos, no grupo NEO em todos os tempos com exceção do tempo 8 horas, e no Grupo MOR, nos tempos T-pré e 1 hora em relação ao T-0.

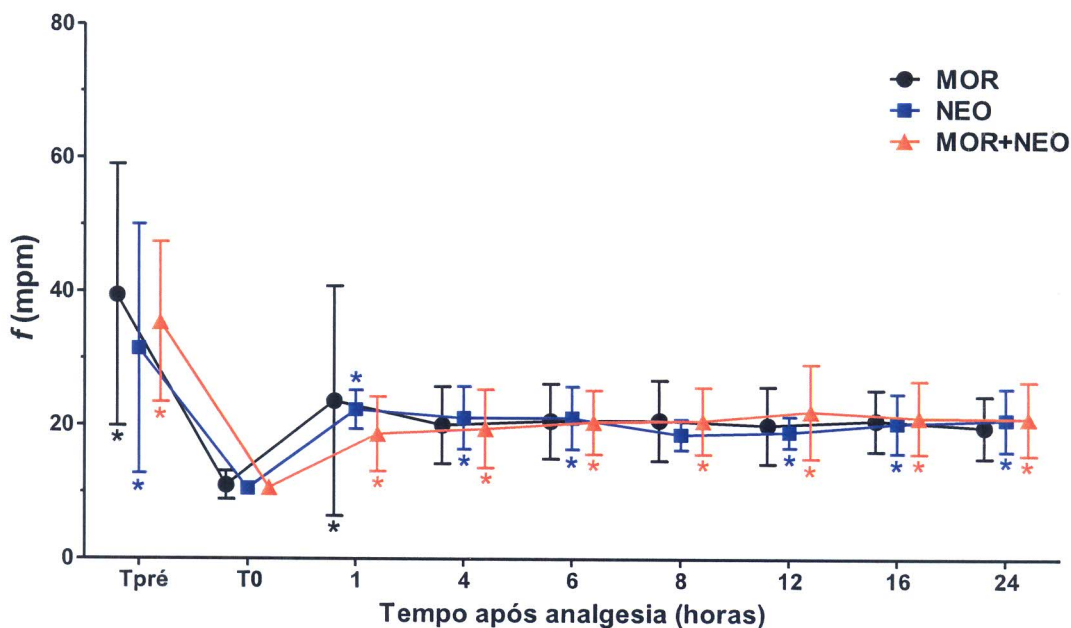
Tabela 4. Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da frequência respiratória (f) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Tempo (horas)	Frequência respiratória (respirações/min) ($\bar{x} \pm DPM$)		
	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	39 \pm 20*	31 \pm 19*	35 \pm 12*
T-0	11 \pm 2	11 \pm 1	11 \pm 1
1	24 \pm 17*	22 \pm 3*	19 \pm 6*
4	20 \pm 6	21 \pm 5*	20 \pm 6*
6	21 \pm 6	21 \pm 5*	21 \pm 5*
8	21 \pm 6	19 \pm 2	21 \pm 5*
12	20 \pm 6	19 \pm 2*	22 \pm 7*
16	21 \pm 5	20 \pm 4*	21 \pm 5*
24	20 \pm 5	21 \pm 5*	21 \pm 6*

MOR = NEO = MOR+NEO em todos os tempos.

* diferença significativa em relação ao tempo T-0 ($P < 0,05$).

Figura 4. Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da média da frequência respiratória (f) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



* diferença significativa em relação ao tempo T-0 ($P < 0,05$)

T-pré = antes da medicação pré-anestésica

T-0 = final da cirurgia e antes da analgesia peridural

1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 = Horas após tratamento analgésico

5.5 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

A pressão arterial sistólica não apresentou diferenças estatísticas significativas entre os grupos, apenas entre os tempos; nos grupos NEO e MOR o tempo T-pré foi maior estatisticamente que T-0, e no Grupo MOR+NEO, houve diferenças significativas nos tempos 1, 4, 6, 8, 16 e 24 horas em relação ao T-0.

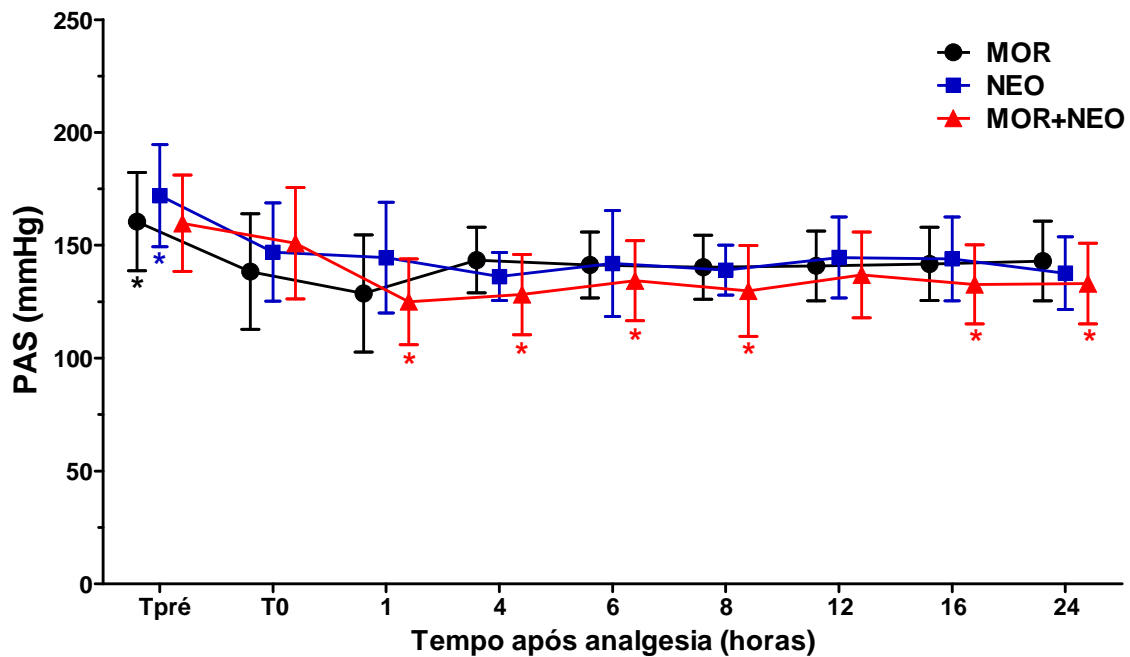
Tabela 5. Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da pressão arterial sistólica (PAS) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Tempo (horas)	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) ($\bar{x} \pm DPM$)		
	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	161 \pm 22*	172 \pm 23*	160 \pm 21
T-0	138 \pm 26	147 \pm 22	151 \pm 25
1	129 \pm 26	145 \pm 25	125 \pm 19*
4	144 \pm 15	136 \pm 10	128 \pm 18*
6	141 \pm 15	142 \pm 23	134 \pm 17*
8	140 \pm 14	139 \pm 11	130 \pm 20*
12	141 \pm 15	145 \pm 18	137 \pm 19
16	142 \pm 16	144 \pm 19	133 \pm 18*
24	143 \pm 18	138 \pm 16	133 \pm 18*

MOR = NEO = MOR+NEO em todos os tempos

* diferença significativa em relação ao tempo T-0 (P < 0,05)

Figura 5. Representação gráfica dos valores médios e do desvio padrão da média da pressão arterial sistólica (PAS) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



* diferença significativa em relação ao tempo T-0 ($P < 0,05$)

T-pré = antes da medicação pré-anestésica

T-0 = final da cirurgia e antes da analgesia peridural

1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 = Horas após tratamento analgésico

5.6 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA

A pressão arterial média não apresentou diferenças estatísticas significativas entre os grupos, apenas entre os tempos, onde: no grupo NEO o tempo T-pré foi estatisticamente maior que T-0; no grupo MOR+NEO, os tempos 1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas foram menores em relação ao T-0. No grupo MOR não houve diferenças significativas em nenhum tempo em relação ao T-0.

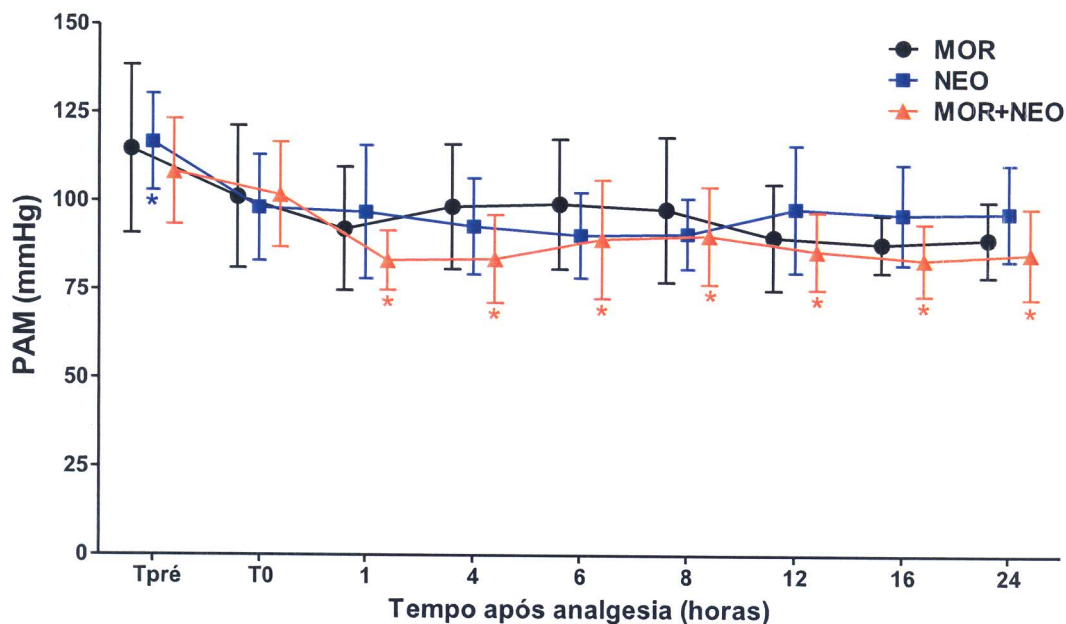
Tabela 6. Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da pressão arterial média (PAM) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Tempo (horas)	Pressão Arterial Média (mmHg) ($\bar{x} \pm DPM$)		
	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	115 \pm 24	117 \pm 14*	108 \pm 15
T-0	101 \pm 20	98 \pm 15	102 \pm 15
1	92 \pm 17	97 \pm 19	83 \pm 8*
4	99 \pm 18	93 \pm 12	84 \pm 12*
6	99 \pm 18	91 \pm 12	90 \pm 17*
8	98 \pm 21	91 \pm 10	91 \pm 14*
12	90 \pm 15	98 \pm 18	86 \pm 11*
16	88 \pm 8	97 \pm 14	84 \pm 10*
24	90 \pm 11	97 \pm 14	86 \pm 13*

MOR = NEO = MOR+NEO em todos os tempos

* diferença significativa em relação ao tempo T-0 ($P < 0,05$)

Figura 6. Representação gráfica dos valores médios e do desvio padrão da média da pressão arterial média (PAM) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



* diferença significativa em relação ao tempo T-0 ($P < 0,05$)

T-pré = antes da medicação pré-anestésica

T-0 = final da cirurgia e antes da analgesia peridural

1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 = Horas após tratamento analgésico

5.7. PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA

A pressão arterial diastólica não apresentou diferenças estatísticas significativas entre os grupos, apenas entre os tempos, onde nos grupos NEO e MOR, o tempo T-pré, foi maior estatisticamente que T-0, e no GRUPO MOR+NEO, os tempos 1, 4, 16 e 24 horas apresentaram valores menores estatisticamente em relação ao T-0.

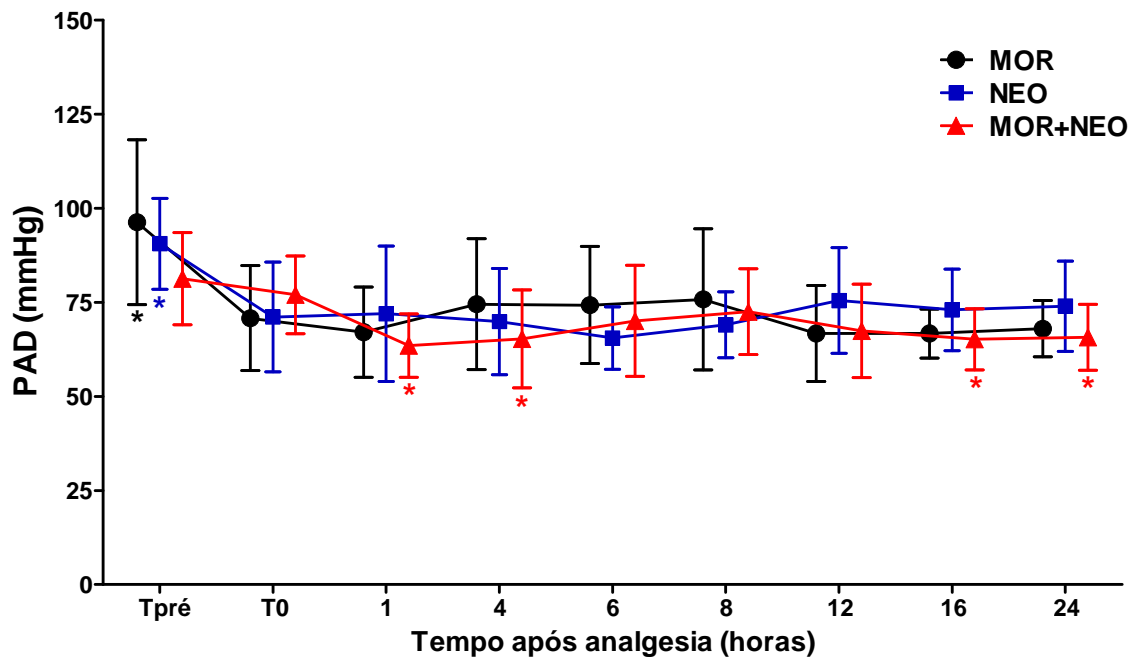
Tabela 7. Média (\bar{x}) e desvio padrão da média (DPM) da pressão arterial diastólica (PAD) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Momento	Pressão Arterial Diastólica (mmHg) ($\bar{x} \pm DPM$)		
	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	96 \pm 22*	91 \pm 12*	81 \pm 12
T-0	71 \pm 14	71 \pm 15	77 \pm 10
1	67 \pm 12	72 \pm 18	64 \pm 8*
4	75 \pm 17	70 \pm 14	65 \pm 13*
6	74 \pm 16	66 \pm 8	70 \pm 15
8	76 \pm 19	69 \pm 9	73 \pm 11
12	67 \pm 13	76 \pm 14	67 \pm 12
16	67 \pm 6	73 \pm 11	65 \pm 8*
24	68 \pm 8	74 \pm 12	66 \pm 9*

MOR = NEO = MOR+NEO em todos os tempos

* diferença significativa em relação ao T-0 ($P < 0,05$)

Figura 7. Representação gráfica dos valores médios e desvio padrão da média da pressão arterial diastólica (PAD) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



* diferença significativa em relação ao T-0 ($P < 0,05$)
 T-pré = antes da medicação pré-anestésica
 T-0 = final da cirurgia e antes da analgesia peridural
 1, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 = Horas após tratamento analgésico

5.8 PARÂMETROS RELACIONADOS À DOR E À ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

5.8.1 Resgate analgésico

Houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos em relação ao resgate analgésico, onde o número de animais resgatados no grupo NEO foi maior em relação ao grupo MOR+NEO nos tempos 2 e 6 horas e no tempo 2 horas em relação ao grupo MOR.

Em cada momento, os números entre parênteses na tabela abaixo representam a soma acumulada de animais que receberam resgate analgésico.

Tabela 8. Número de animais que receberam resgate analgésico no período pós-operatório de 24 horas em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

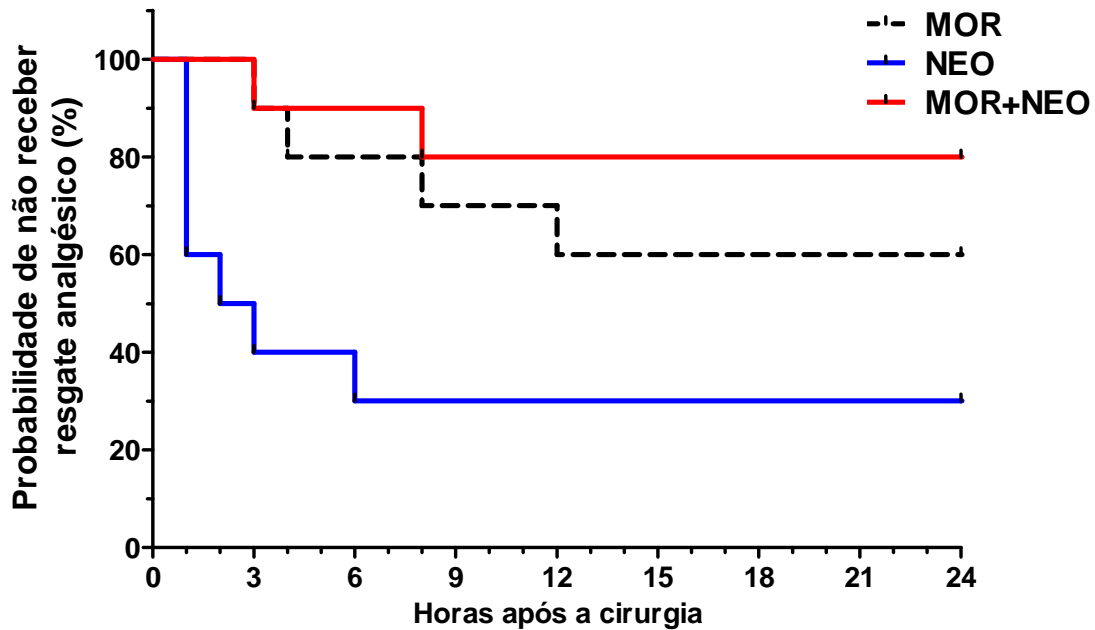
Tempo (horas)	MOR	NEO	MOR+NEO	Valor de P^{\S}		
				MOR x NEO	MOR x MOR+NEO	NEO x MOR+NEO
1	0(0)	4(4)	0(0)	0,087	1,000	0,087
2	0(0)	1(5)	0(0)	0,033*	1,000	0,033*
3	1(1)	1(6)	1(1)	0,057	1,000	0,057
4	1(2)	0(6)	0(1)	0,170	1,000	0,057
6	0(2)	1(7)	0(1)	0,070	1,000	0,020*
8	1(3)	0(7)	1(2)	0,180	1,000	0,070
10	0(3)	0(7)	0(2)	0,180	1,000	0,070
12	1(4)	0(7)	0(2)	0,370	0,629	0,070
16	0(4)	0(7)	0(2)	0,370	0,629	0,070
24	0(4)	0(7)	0(2)	0,370	0,629	0,070

[§] Teste exato de Fisher

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

Em relação ao número de resgates durante o período de 24 horas, avaliado pelo método das curvas de Kaplan-Meyer, houve diferença estatística significativa entre as curvas dos grupos MOR e MOR+NEO em relação à curva do grupo NEO.

Figura 8: Análise de sobrevivência (curvas de Kaplan-Meier) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



O eixo Y representa a porcentagem de animais que não recebeu resgate analgésico; o eixo X representa o período de avaliação de 24 horas após a cirurgia. As curvas dos grupos MOR e MOR+NEO são significativamente diferentes em relação à do grupo NEO ($P < 0,05$).

5.8.2 Escala Analógica Visual (EAV)

Houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos; o grupo MOR+NEO apresentou valores menores em relação ao grupo NEO no tempo 1 hora, e, em relação ao grupo MOR, no tempo 4 horas. Houve diferenças entre os tempos em cada grupo: no grupo MOR os tempos 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 e 24 horas, no grupo NEO os tempos 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 e 24 horas, e no grupo MOR+NEO em todos os tempos, tiveram valores menores em relação ao T-pré.

Tabela 9. Mediana e intervalos interquartis da escala analógica visual para avaliação da dor em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

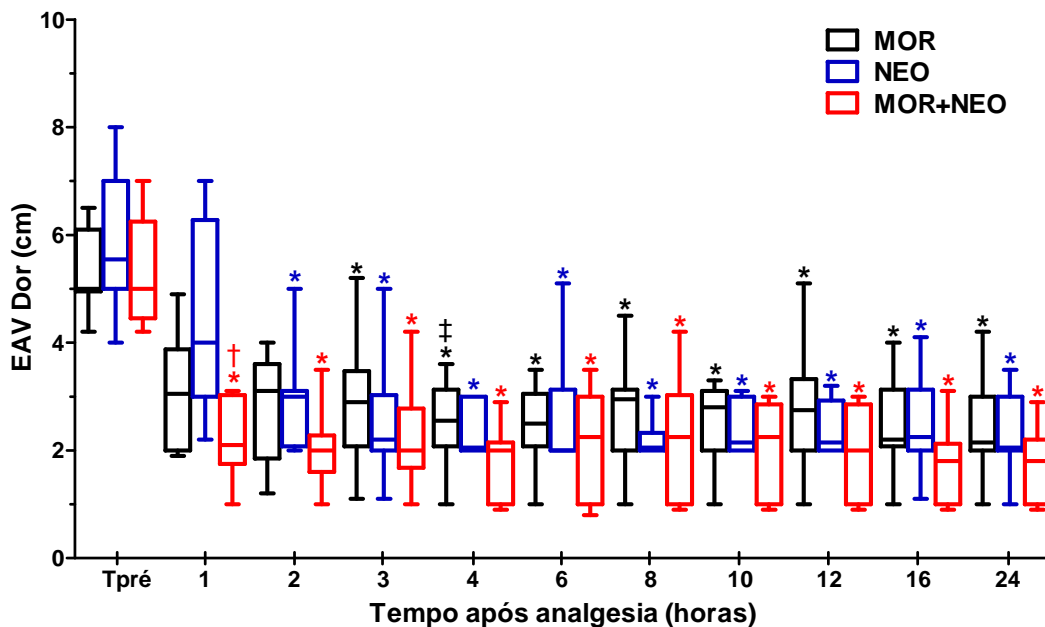
Tempo (horas)	Escore Escala Analógica Visual (medianas – intervalos interquartis)		
	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	5,0(5,0-6,1)	5,6(5,0-7,0)	5,0(4,5-6,3)
1	3,1(2,0-3,9)	4,0(3,0-6,3)	2,1(1,8-3,0)*†
2	3,1(1,9-3,6)	3,0(2,1-3,1)*	2,0(1,6-2,3)*
3	2,9(2,1-3,5)*	2,2(2,0-3,0)*	2,0(1,7-2,8)*
4	2,6(2,1-3,1)*	2,1(2,0-3,0)*	2,0(1,0-2,2)* ‡
6	2,5(2,1-3,1)*	2,0(2,0-3,1)*	2,3(1,0-3,0)*
8	3,0(2,0-3,1)*	2,1(2,0-2,3)*	2,3(1,0-3,0)*
10	2,8(2,0-3,1)*	2,2(2,0-3,0)*	2,3(1,0-2,9)*
12	2,8(2,0-3,3)*	2,2(2,0-2,9)*	2,0(1,0-2,9)*
16	2,2(2,1-3,1)*	2,3(2,0-3,1)*	1,8(1,0-2,1)*
24	2,2(2,0-3,0)*	2,1(2,0-3,0)*	1,8(1,0-2,2)*

*diferença significativa em relação ao T-pré

† diferença significativa em relação ao grupo NEO

‡ diferença significativa em relação ao grupo MOR

Figura 9: Representação gráfica (boxplots) dos escores de dor obtidos através da Escala Analógica Visual (EAV Dor) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO).



* diferença significativa dentro de cada grupo em relação a T-pré;

† diferença significativa em relação a NEO;

‡ diferença significativa em relação a MOR+NEO.

T-pré = antes da medicação pré-anestésica;
1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 e 24 = Horas após tratamento analgésico

As medianas são representadas pelas linhas horizontais no interior de cada caixa. As caixas representam os intervalos interquartis e contêm 50% dos valores. As linhas verticais acima e abaixo das caixas representam os valores máximo e mínimo, respectivamente.

5.8.3 Escala Numérica Descritiva (END)

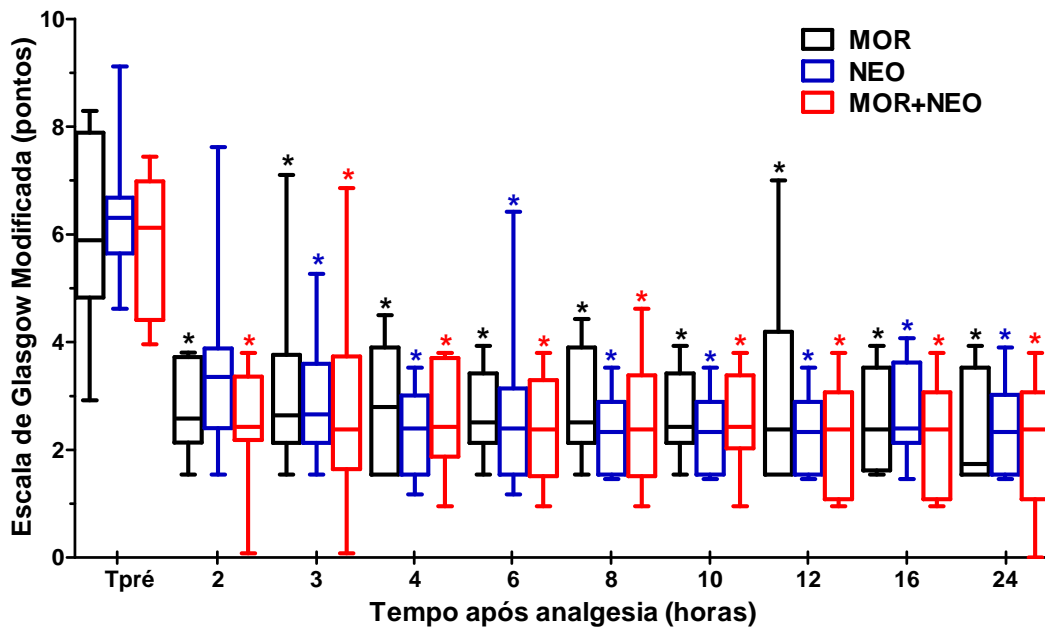
Não houve diferenças significativas entre os grupos, apenas entre os tempos dentro de cada grupo, onde no grupo MOR e no grupo MOR+NEO, os valores foram menores em todos os tempos em relação ao T-pré, e no grupo NEO, em todos os tempos, com exceção do tempo 2 horas em relação ao tempo T-pré.

Tabela 10. Mediana e intervalos interquartis da escala numérica descritiva para avaliação da dor em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Tempo (horas)	Escore Numérica Descritiva Morton (medianas – intervalos interquartis)		
	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	5,9(4,8-7,9)	6,3(5,7-6,7)	6,1(4,4-7,0)
2	2,6(2,1-3,7)*	3,4(2,4-3,9)	2,4(2,2-3,4)*
3	2,6(2,1-3,8)*	2,7(2,1-3,6)*	2,4(1,6-3,7)*
4	2,8(1,5-3,9)*	2,4(1,5-3,0)*	2,4(1,9-3,7)*
6	2,5(2,1-3,4)*	2,4(1,5-3,1)*	2,4(1,5-3,3)*
8	2,5(2,1-3,9)*	2,3(1,5-2,9)*	2,4(1,5-3,4)*
10	2,4(2,1-3,4)*	2,3(1,5-2,9)*	2,4(2,0-3,4)*
12	2,4(1,5-4,2)*	2,3(1,5-2,9)*	2,4(1,1-3,1)*
16	2,4(1,6-3,5)*	2,4(2,1-3,6)*	2,4(1,1-3,1)*
24	1,7(1,5-3,5)*	2,3(1,5-3,0)*	2,4(1,1-3,1)*

*diferença significativa em relação ao T-pré

Figura 10: Representação gráfica (boxplots) dos escores de dor obtidos com uso da Escala de Glasgow Modificada em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



* diferença significativa dentro de cada grupo em relação ao T-pré
 T-pré = antes da medicação pré-anestésica
 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 e 24 = Horas após tratamento analgésico

As medianas são representadas pelas linhas horizontais no interior de cada caixa. As caixas representam os intervalos interquartis e contêm 50% dos valores. As linhas verticais acima e abaixo das caixas representam os valores máximo e mínimo, respectivamente.

5.8.4 Sedação

Houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos; no grupo NEO os tempos 4 e 6 horas apresentaram valores maiores em relação ao grupo MOR+NEO. Em relação aos tempos em cada grupo, houve diferenças no grupo MOR nos tempos 1 e 2 horas, no grupo NEO nos tempos 1, 2, 3, 4, 6 e 8 horas, e no grupo MOR+NEO no tempo 1 hora, em relação ao tempo T-pré.

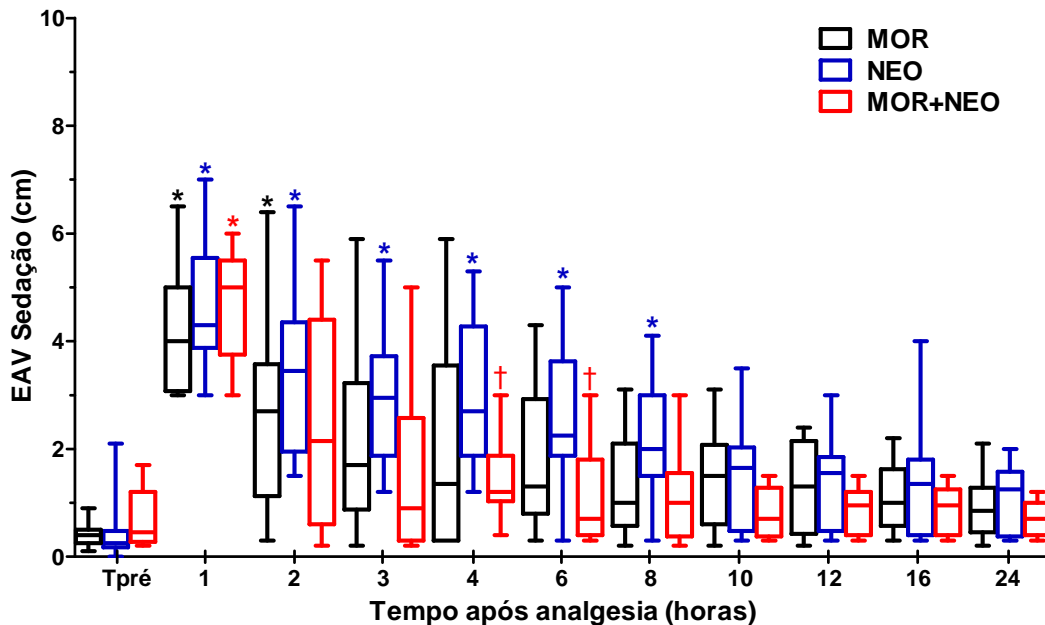
Tabela 11: Mediana e intervalos interquartis da escala analógica visual para sedação em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Tempo (horas)	Escore Escala Analógica Visual para Sedação (medianas – intervalos interquartis)		
	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	0,4(0,3-0,5)	0,3(0,2-0,5)	0,5(0,3-1,2)
1	4,0(3,1-5,0)*	4,3(3,9-5,6)*	5,0(3,8-5,5)*
2	2,7(1,1-3,6)*	3,5(2,0-4,4)*	2,2(0,6-4,4)
3	1,7(0,9-3,2)	3,0(1,9-3,7)*	0,9(0,3-2,6)
4	1,4(0,3-3,6)	2,7(1,9-4,3)*	1,2(1,0-1,9)†
6	1,3(0,8-2,9)	2,3(1,9-3,6)*	0,7(0,4-1,8)†
8	1,0(0,6-2,1)	2,0(1,5-3,0)*	1,0(0,4-1,6)
10	1,5(0,6-2,1)	1,7(0,5-2,0)	0,7(0,4-1,3)
12	1,3(0,4-2,2)	1,6(0,5-1,9)	1,0(0,4-1,2)
16	1,0(0,6-1,6)	1,4(0,4-1,8)	1,0(0,4-1,3)
24	0,9(0,5-1,3)	1,3(0,4-1,6)	0,7(0,4-1,0)

*diferença significativa em relação ao T-pré

† diferença significativa em relação ao grupo NEO

Figura 11: Representação gráfica (boxplots) dos escores de sedação obtidos com uso da Escala Analógica Visual (EAV Sedação) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



* diferença significativa dentro de cada grupo em relação a T-pré

† diferença significativa em relação a NEO

T-pré = antes da medicação pré-anestésica

1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 e 24 = Horas após tratamento analgésico

As medianas são representadas pelas linhas horizontais no interior de cada caixa. As caixas representam os intervalos interquartis e contêm 50% dos valores. As linhas verticais acima e abaixo das caixas representam os valores máximo e mínimo, respectivamente.

5.8.5 Tempo de retorno ao apetite

Os animais do grupo MOR demoraram mais para apresentar apetite em relação ao grupo MOR+NEO. Em cada momento, os números entre parênteses representam a soma acumulada de animais que tiveram o retorno ao apetite:

Tabela 12. Tempo do retorno ao apetite em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Tempo (pós-operatório)	Número de animais que apresentaram apetite		
	MOR	NEO	MOR+NEO
4	2 (2)	3 (3)	7 (7)
6	1 (3)	0 (3)	1 (8)
8	2 (5)	3 (6)	2 (10)
24	5 (10)	4 (10)	0 (10)
Média (horas)	15 ± 9,58*	13,4 ± 9,33	5 ± 1,69

* diferença estatística em relação ao grupo MOR+NEO (P<0,05).

Tabela 13: Medianas (intervalos interquartis) e incidência do retorno ao apetite em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

	MOR	NEO	MOR+NEO
Tempo até 1ª ingestão de alimento (horas)	16(6-24) [‡]	9(4-24)	4(4-7)

[‡] diferença significativa em relação a MOR+NEO

5.9 PRIMEIRA MICÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo da primeira micção espontânea pós-operatória.

Em cada momento, os números entre parênteses representam a soma acumulada de animais que tiveram a micção espontânea:

Tabela 14. Tempo da primeira micção pós-operatória em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

Tempo (horas)	Momento da primeira micção pós-operatória		
	MOR	NEO	MOR+NEO
1	0 (0)	3 (3)	0 (0)
2	0 (0)	0 (3)	0 (0)
3	2 (2)	0 (3)	1 (1)
4	3 (5)	2 (5)	2 (3)
6	0 (5)	0 (5)	1 (4)
8	0 (5)	0 (5)	2 (6)
10	0 (5)	1 (6)	0 (6)
12	3 (8)	1 (7)	1 (7)
16	0 (8)	1 (8)	2 (9)
24	2 (10)	2 (10)	1 (10)
Média (horas)	10,2 ± 9,1	9,7 ± 8,2	10,1 ± 6,8

grupo MOR = grupo NEO = grupo MOR+NEO

Tabela 15: Medianas (intervalos interquartis) e incidência do tempo da primeira micção pós-operatória em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

	MOR	NEO	MOR+NEO
Tempo até 1ª micção (horas)	8(4-15)	7(1-18)	8(4-16)

grupo MOR = grupo NEO = grupo MOR+NEO

5.10 DEFECAÇÃO E COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Não houve diferenças estatísticas significantes entre os grupos em relação ao tempo da primeira defecação e em relação às complicações pós-operatórias como vômito, náusea, salivação e prurido.

Tabela 16. Complicações pós-operatórias em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

	MOR	NEO	MOR+NEO
Tempo até 1 ^a defecação (horas)	15(3-24)	2(1-15)	24(9-24)
Incidência de salivação intensa	2/10(20%)	6/10(60%)	2/10(20%)
Incidência de prurido	0/10(0%)	0/10(0%)	0/10(0%)
Incidência de náusea e/ou vômito	1/10(10%)	1/10(10%)	1/10(10%)

Grupo MOR = grupo NEO = grupo MOR+NEO

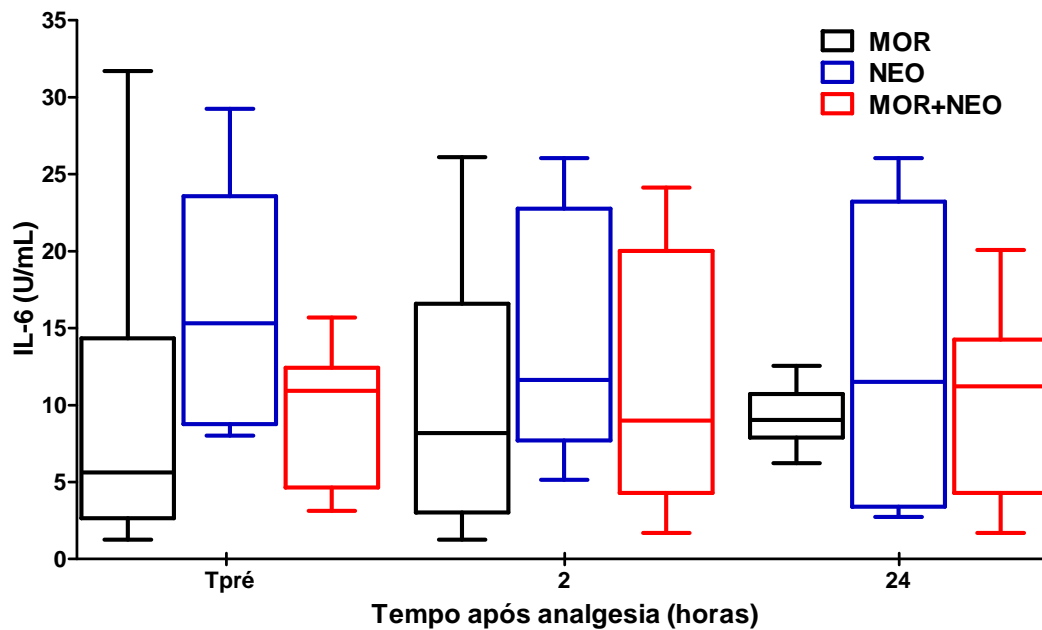
5.11. INTERLEUCINA-6

Não houve diferenças estatísticas significantes entre os grupos nos diferentes tempos de avaliação em relação às concentrações de interleucinas-6.

Tabela 17. Medianas (intervalos interquartis) e incidência da concentração de interleucina-6 (U/ml) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	5,6(2,6-14,3)	15,3(8,8-23,6)	10,9(4,6-12,4)
2 horas	8,2(3,0-16,6)	11,7(7,7-22,8)	9,0(4,3-20,0)
24 horas	9,0(7,9-10,7)	11,5(3,4-23,2)	11,2(4,3-14,3)

Figura12. Representação gráfica (boxplots) da concentração de interleucina-6 obtida em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



T-pré = antes da medicação pré-anestésica
2 e 24 = Horas após tratamento analgésico

As medianas são representadas pelas linhas horizontais no interior de cada caixa. As caixas representam os intervalos interquartis e contêm 50% dos valores. As linhas verticais acima e abaixo das caixas representam os valores máximo e mínimo, respectivamente.

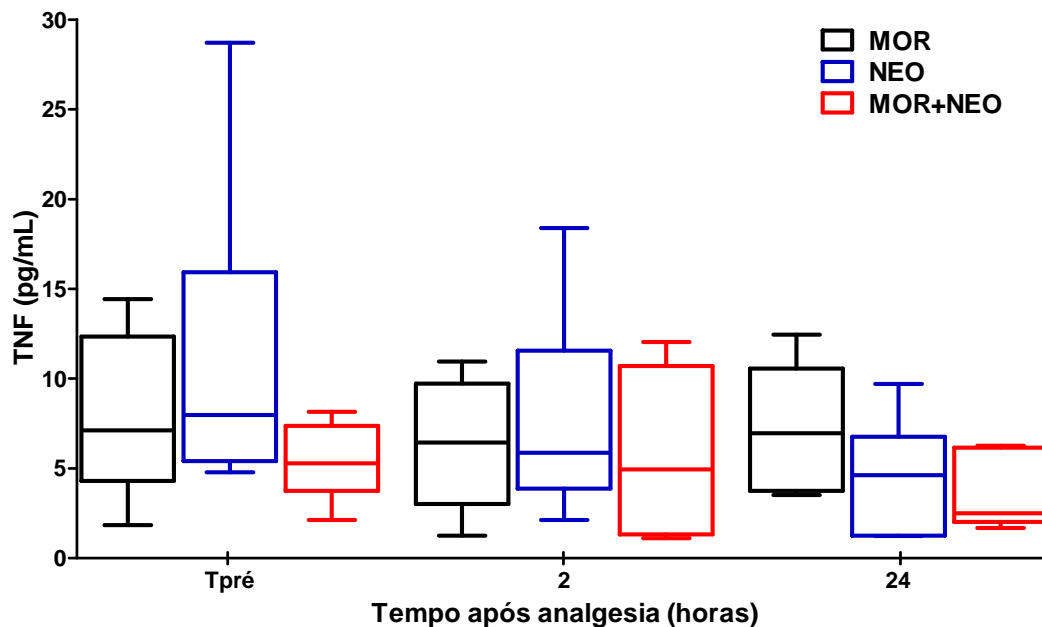
5.11. Tnf- α

Não houve diferenças estatísticas significantes entre os grupos nos diferentes tempos de avaliação em relação as concentrações de Tnf- α .

Tabela 18. Medianas (intervalos interquartis) e incidência da concentração de interleucina-6 (U/ml) em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)

	MOR	NEO	MOR+NEO
T-pré	7,1(4,3-12,3)	8,0(5,4-15,9)	5,3(3,8-7,4)
2 horas	6,4(3,0-9,7)	5,9(3,9-11,6)	5,0(1,3-10,7)
24 horas	6,9(3,7-10,6)	4,6(1,2-6,8)	2,5(2,0-6,1)

Figura13. Representação gráfica (boxplots) da concentração de Tnf- α obtida em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos tratados pela via peridural com morfina (MOR) ou neostigmina (NEO) ou com a associação de morfina e neostigmina (MOR+NEO)



T-pré = antes da medicação pré-anestésica
2 e 24 = Horas após tratamento analgésico

As medianas são representadas pelas linhas horizontais no interior de cada caixa. As caixas representam os intervalos interquartis e contêm 50% dos valores. As linhas verticais acima e abaixo das caixas representam os valores máximo e mínimo, respectivamente.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que o tratamento analgésico com a associação de morfina e neostigmina pela via peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica obteve melhores resultados na avaliação da dor pós-operatória quando comparado ao uso isolado desses fármacos, sem aumentar a incidência de efeitos adversos comumente observados. O grupo que recebeu a associação (MOR+NEO) apresentou valores significativamente menores nos escores de dor (EAV) no tempo 4 horas em relação ao grupo MOR. No grupo MOR+NEO, os escores de dor (EAV) foram menores em relação ao basal (t-pré) a partir de 1 hora após tratamento; entretanto, no grupo MOR, esta diferença foi significativa somente a partir do tempo 3 horas. Embora não tenha sido verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao número de animais que receberam o resgate analgésico no período de 24 horas, clinicamente, o grupo que recebeu a associação (MOR+NEO) apresentou um menor número de animais resgatados. A porcentagem de animais que receberam o resgate foi de 70% para grupo NEO, 40% para o grupo MOR e 20% para grupo MOR+NEO. Outra vantagem da associação foi em relação ao retorno ao apetite, onde o tempo para a primeira ingestão de alimento foi significativamente menor nos animais do grupo MOR+NEO em relação aos animais do grupo MOR.

Até bem recentemente, o tratamento da dor, em Medicina Veterinária, era baseado na administração de fármacos conhecidos como analgésicos tradicionais. Historicamente, os analgésicos tradicionais incluem três classes distintas de fármacos: os opioides, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os anestésicos locais. Esses agentes são considerados fármacos de “primeira linha”, sendo o seu uso quase que obrigatório nos procedimentos cirúrgicos e no tratamento da dor. Atualmente, devido a uma maior compreensão sobre a fisiopatologia da dor, novos fármacos e técnicas surgiram, demonstrando que existem inúmeras outras opções

terapêuticas além dos analgésicos tradicionais. Essas opções são conhecidas como “Terapias Analgésicas Adjuvantes”, as quais podem ser divididas em duas categorias: farmacológicas e não farmacológicas. Dentro da categoria farmacológica, novos fármacos como a neostigmina estão sendo estudados, demonstrando-se seus benefícios. O principal objetivo da associação dos fármacos adjuvantes aos fármacos de primeira linha é o de se obter uma melhor eficácia analgésica e diminuir os efeitos adversos quando comparado ao uso isolado dos mesmos. Os fármacos adjuvantes têm como intuito principal potencializar os analgésicos tradicionais e não substituí-los.

Os métodos de avaliação de dor em animais seguem duas linhas de pesquisas, a experimental e a clínica. A dor induzida experimentalmente pode ser mais facilmente avaliada, pois um estímulo padrão é aplicado, e as reações são objetivamente mensuráveis, porém, os animais são submetidos a condições artificiais, que não correspondem à realidade de uma cirurgia ou de um trauma. A maioria dos fármacos analgésicos, como exemplo os opioides, atuam de maneira diferente nos pacientes com ou sem dor. As vias da dor são ativadas quando um trauma é ocasionado, e após a administração do fármaco ele age bloqueando essa via. Portanto, estudos experimentais muitas vezes não retratam a verdadeira eficácia do fármaco estudado. Em pesquisas clínicas, a avaliação da dor se torna mais difícil, pela maior dificuldade de padronização e de avaliação. No presente estudo procurou-se padronizar ao máximo os animais. Dessa forma, os grupos foram homogêneos quanto aos dados demográficos, tipo de fratura, procedimento cirúrgico e duração da cirurgia, viabilizando uma melhor avaliação dos efeitos analgésicos sem interferência de fatores externos. Adicionalmente os cuidados com as avaliações clínicas e laboratoriais, incluindo somente animais clinicamente saudáveis e de comportamento dócil, facilitaram os métodos de avaliação.

O efeito analgésico da neostigmina peridural é secundário à ação direta da acetilcolinesterase expressa nas meninges espinhais, onde aproximadamente 10% da dose inicial administrada conseguem ultrapassá-las e alcançar o fluido cefalorraquidiano. Pela via intratecal seu uso clínico é limitado por promover efeitos colaterais

como náusea, vômito e diarreia. Em contraste, a administração peridural não aparenta promover esses efeitos, sendo esta a via de escolha para promover analgesia (ROELANTS, 2006). As doses da neostigmina pela via peridural e intratecal ainda não estão totalmente estabelecidas. Lauretti et al. (1999a) verificaram que 1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de neostigmina peridural associada a lidocaína produziu analgesia dose-independente em pacientes humanos submetidos a cirurgias ortopédicas. No presente estudo, utilizou-se a dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ recomendada por Omais et al. (2002). Nakayama et al. (2001) não verificaram efeitos analgésicos em mulheres submetidas a histerectomia na dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, somente com doses maiores (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Essa discrepância em relação à eficácia das diferentes doses da neostigmina pode ser esperada pelo fato de que ela é mais efetiva para dor somática do que para a dor visceral. Isso ocorre devido à localização do terminal central aferente visceral, que está situado na profundidade da arborização intra-espinhal. Como a neostigmina é um fármaco amônio quaternário, ionizado e de baixa lipossolubilidade lipídica, a mesma atravessa as membranas biológicas com limitações (CLARK et al., 1996), necessitando de altas doses para obtenção da analgesia visceral.

Em um estudo em humanos voluntários, a neostigmina pela via intratecal teve seu início da ação entre 30 a 60 min, e duração da analgesia de 4 a 6 horas (HOOD et al., 1996). Porém, em estudos clínicos, associada a levobupivacaína em crianças submetidas a cirurgia no trato gênito-urinário, teve duração em torno de 20 horas. Em um estudo de metanálise em crianças submetidas a anestesia peridural, verificou-se que a neostigmina aumenta a duração da analgesia pós-operatória dos anestésicos locais em torno de 4 para 10 horas (ENGELMAN & MARSALA, 2012). Em cadelas submetidas a OSH, a neostigmina peridural (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) foi eficaz em abolir a dor pós-operatória em 90% dos animais nas 24 horas de avaliação. Somente em um animal a duração da analgesia foi de duas horas (MARUCIO et al., 2008). Em contrapartida, no presente estudo, a neostigmina peridural na dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ não produziu analgesia satisfatória em 7 de 10 animais nas 24 horas de avaliação. A maioria desses animais resgatados (4 de 7) recebeu resgate analgésico

logo na primeira hora de avaliação, demonstrando a ineficácia analgésica da neostigmina quando administrado de forma isolada em pacientes com dores graves.

Outra característica importante da neostigmina é seu efeito antinociceptivo cinco vezes mais potente nas fêmeas do que nos machos, de acordo com pesquisas realizadas em ratos (CHIARI et al., 1999), demonstrando uma importante diferença em relação ao sexo na antinocicepção causada por esse fármaco. Componentes nicotínicos encontrados em maior quantidade nas fêmeas podem ser os responsáveis por essa diferença, e com isso, não somente os receptores muscarínicos, mas também os nicotínicos parecem estar envolvidos nas propriedades analgésicas da neostigmina. Entretanto, essa diferença antinociceptiva entre os sexos ainda não foi comprovada em estudos clínicos. No presente estudo, não foi verificada uma relação direta da duração da analgesia em relação ao sexo do animal. No grupo NEO, dos 7 animais que receberam resgate analgésico, três eram fêmeas e quatro eram machos. A duração da analgesia foi semelhante entre eles (mediana 3 horas para os machos e 3,5 horas para as fêmeas), porém o número de animais por grupo foi pequeno para conclusões contundentes.

A morfina pela via peridural possui alta eficácia analgésica e longa duração, com início de ação entre 20 a 60 minutos e uma duração de 16 a 24 horas (VALVERDE et al., 2008; HENDRIZ et al, 1996). Em cadelas submetidas a OSH, foi eficaz para o tratamento da dor pós-operatória durante as 24 horas de avaliação. Entretanto, em cães submetidos a cirurgias ortopédicas, o seu uso como agente isolado não foi eficaz em garantir a analgesia pós-operatória no período de 24 horas, tendo resultados semelhantes ao grupo controle (salina) (KONA-BOUN et al., 2006), resultado semelhante ao observado no presente estudo, onde 40% dos animais do grupo MOR receberam resgate analgésico, que ocorreu nos tempos 3, 4, 8 e 12 horas. Portanto, de acordo com o presente estudo, a duração da analgesia pós-operatória da morfina peridural em cães submetidos a cirurgia ortopédica variou entre 3 a 24 horas.

Omais et al. (2002) verificaram as vantagens da associação de morfina e neostigmina em pacientes humanos submetidos a cirurgias ortopédicas. O grupo

que recebeu a associação recebeu o primeiro resgate analgésico em torno de 11 horas, comparado com 6 horas para o grupo que recebeu somente neostigmina, e 7 horas para o grupo que recebeu somente morfina. Em outro estudo em pacientes humanos submetidos a cirurgias torácicas, considerada uma cirurgia de alta intensidade dolorosa, o grupo que recebeu a associação morfina e neostigmina teve um menor consumo de analgésicos durante os 6 dias de avaliação pós-operatória. Em relação aos escores de dor, verificou-se as vantagens da associação a partir do terceiro dia de avaliação e seguiu com melhores resultados até o último dia, sem aumentar a incidência de efeitos adversos. Portanto, os benefícios da neostigmina associada a morfina nos escores de dor pode não ser verificada nas primeiras 24 horas de avaliação.

Em relação ao escore de sedação, observaram-se maiores escores no tempo 1 hora após tratamento em todos os grupos, certamente pelo efeito residual dos fármacos empregados na anestesia geral dos pacientes. Quatro e 6 horas após o tratamento analgésico, o grupo NEO apresentou valores mais elevados significativamente em relação ao grupo MOR+NEO, provavelmente em decorrência do maior número de animais resgatados no grupo NEO. A morfina, fármaco utilizado no resgate analgésico, causa sedação em cães, influenciando os dados obtidos. Em estudos em humanos, a neostigmina pela via peridural causou moderada sedação (VERNON et al., 2009, KAYA et al., 2004). No presente estudo, verificou-se que o grupo MOR+NEO, a partir de 2 horas, não apresentou diferença significativa em relação ao estado de sedação verificado na avaliação pré-operatória. Portanto, pode-se concluir que, a partir de 2 horas, a associação de neostigmina e morfina não causou sedação nos pacientes.

Efeitos adversos como náusea, vômito, retenção urinária e prurido têm sido relatados nos homens e nos animais após o uso de morfina peridural (JONES, 2001, TRONCY, 2002). A morfina causa náusea e vômito por estímulo da zona deflagradora dos quimiorreceptores localizados nas paredes laterais do terceiro ventrículo (área postrema) (GÓRNIAK, 1999). No presente estudo, a incidência de náusea e/ou vômito foi de 10% nos três grupos (um animal por grupo). A salivação

intensa ocorreu em dois animais do grupo MOR e em dois do grupo MOR+NEO. Entretanto, seis animais do grupo NEO apresentaram salivação intensa. Essa incidência maior pode estar relacionada ao acúmulo de ACh nos receptores colinérgicos muscarínicos ou pela presença de dor na primeira hora de avaliação, pois os valores de EAV e END foram maiores neste grupo no tempo 1 hora após tratamento. Aparentemente, doses mais elevadas de neostigmina peridural podem resultar em maior incidência de efeitos colaterais (LAW, 2001). Em estudo experimental em cães, verificou-se que a neostigmina peridural em doses altas (20 µg/kg) causou profusa sialorréia durante a anestesia (SISTO, 2010).

O tempo da primeira micção pós-operatória foi similar entre os grupos, entretanto, dois animais do grupo MOR, um animal do grupo NEO e um animal do grupo MOR+NEO não urinaram no período de 24 horas. Hood et al. (1995) observaram em humanos alguns efeitos adversos no aparelho geniturinário, incluindo retenção urinária transitória, incontinência urinária, contrações vaginais e ejaculação após doses altas de neostigmina intratecal. Em doses preconizadas, esses efeitos não foram relatados. Por outro lado, a neostigmina pela via parenteral tem sido utilizada para a reversão da retenção urinária não obstrutiva pós-operatória induzida pela morfina (TANG et al., 2000). Em um estudo em humanos submetidos a cistoscopia, não se observou retenção urinária após o uso da neostigmina pela via peridural na dose de 2 µg/kg. Em outro estudo em humanos submetidos a cirurgias ortopédicas (15 pacientes/grupo), no grupo que recebeu a associação morfina mais neostigmina, dois pacientes apresentaram retenção urinária, resultado semelhante ao verificado no presente estudo. E do grupo que recebeu somente morfina, cinco pacientes apresentaram retenção urinária. Porém, essa diferença não foi significativa estatisticamente (OMAIS et al., 2002).

Em relação à primeira defecação pós-operatória, embora não tenha havido diferença estatística significativa, cinco animais do grupo MOR e seis animais do grupo MOR+NEO não defecaram no período de 24 horas. O uso da morfina está relacionado com constipação em humanos e em felinos (SONG et al., 2011). A neostigmina peridural (2 µg/kg) não causou constipação em pacientes humanos

submetidos a citoscopia. Em nosso estudo, 4 animais do grupo NEO defecaram no tempo 1 hora, e dois animais não defecaram no período de 24 horas. Portanto, é difícil afirmar se a neostigmina estimulou ou inibiu o trânsito intestinal.

Em relação à temperatura corpórea, no tempo 0 (final da cirurgia e antes do tratamento) ocorreu um decréscimo em torno de 2°C abaixo dos limites fisiológicos da espécie em relação aos valores obtidos antes da medicação pré-anestésica, possivelmente ocasionado pela perda de calor por radiação (temperatura da sala em torno de 23°C) e pelas vias respiratórias durante o procedimento anestésico e cirúrgico. A temperatura dos animais foi mantida próxima dos valores aceitáveis através do suporte térmico fornecido pelo insuflador de ar aquecido durante todo o procedimento. Esse cuidado para manter a temperatura final próxima dos valores considerados normais para a espécie foi importante para não interferir na avaliação da dor, já que os tremores musculares causados pela hipotermia poderiam confundir o avaliador. No tempo 1 hora após o tratamento (primeiro momento de avaliação da dor), a temperatura corpórea média dos animais encontrava-se em torno dos 37°C, um pouco abaixo dos valores fisiológicos, porém não influenciando a avaliação. A partir do momento 2 horas, a temperatura se manteve dentro dos parâmetros normais para a espécie em todos os grupos.

Ao avaliar as alterações no sistema respiratório, pôde-se observar que em todos os grupos os valores de frequência respiratória se comportaram de maneira semelhante, notando-se uma diferença significativa no T-0 (final da cirurgia) em relação aos demais momentos. No T-pré (antes da pré-medicação), os valores de frequência respiratória apresentaram-se mais elevados pelo fato de os animais apresentarem escores de dor maiores em relação aos demais tempos, e, ao mesmo tempo, os animais estavam estressados e/ou agitados pelo momento de chegada ao hospital. No T-0, os animais estavam sob ventilação mecânica controlada e com frequência respiratória mandatória estipulada em torno de 10 movimentos/min. A sonda endotraqueal foi retirada 45 minutos após o tratamento. Notou-se um aumento na frequência respiratória após a extubação, voltando a parâmetros fisiológicos normais a partir de 1 hora sem diferenças entre os grupos.

Os valores de FC mantiveram-se estáveis em todos os grupos, não havendo diferenças entre eles. Houve diferença significativa entre os tempos no grupo MOR+NEO (tempos 1 a 6 horas), onde os valores foram menores em relação a T-0. Porém, esses valores sempre se mantiveram dentro da normalidade para a espécie. O mesmo ocorreu em relação à pressão arterial (PAS, PAM e PAD), onde houve diferença significativa nos tempos de avaliação em relação a T-0, porém, em todos os momentos, a pressão arterial sempre se manteve dentro de valores considerados normais para a espécie. No tempo T-pré (chegada do animal antes da pré-medicação), os animais apresentavam os valores mais elevados de FC, PAS, PAM e PAD em relação a T-0 por estarem estressados e com dor. No tempo T-0, os animais estavam sob o efeito dos anestésicos gerais. Portanto, não se pode concluir que esses decréscimos tenham sido prejudiciais ao paciente ou simplesmente os valores voltaram aos parâmetros fisiológicos normais. Em um estudo experimental em cães, bradicardia moderada foi observada no segundo e terceiro dia após a administração crônica de neostigmina intratecal em doses altas. Porém, em outro estudo clínico em cadelas submetidas a OSH, utilizando doses convencionais de neostigmina peridural (10 µg/kg), não se observaram alterações hemodinâmicas significativas (MARUCIO et al., 2008). Lauretti et al. (1999) verificaram que neostigmina intratecal (3 µg/kg) causou bradicardia em dois pacientes humanos durante 4 a 5 horas. Uma das hipóteses seria a ativação colinérgica central causada pela dispersão cefálica da neostigmina. Outra hipótese seria a reabsorção da neostigmina do plexo venoso peridural para o fluxo sanguíneo sistêmico, levando à diminuição da FC através do seu efeito sistêmico.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- **Número de animais por grupo:** Atualmente estudos clínicos com um número mais expressivo de animais por grupo obtêm resultados mais contundentes sobre a eficácia analgésica dos fármacos. Infelizmente, a dificuldade em incluir animais com características semelhantes em um período de 3 anos foi fator determinante para que o número de animais ficasse em 10 animais por grupo.
- **Diferenças de raças:** Embora no presente estudo a porcentagem de animais sem raça definida tenha prevalecido nos diferentes grupos, foi necessário incluir animais de outras raças para finalizar o número de animais proposto inicialmente (10 animais/grupo). Embora não haja estudos clínicos em cães que comprovem a diferença na resposta ao estímulo doloroso nas diferentes raças, estudos clínicos utilizando somente um tipo de raça poderiam obter resultados mais contundentes.
- **Sexo:** Estudos recentes demonstram diferenças entre os sexos na resposta e no tratamento da dor. No presente estudo, devido à dificuldade em incluir animais com características semelhantes, o sexo não foi critério de exclusão.
- **Genética:** Estudos experimentais demonstraram que fatores genéticos podem estar envolvidos na duração e na eficácia analgésica dos fármacos entre os pacientes de uma mesma espécie. Infelizmente, na Medicina Veterinária, ainda não há estudos com o mapeamento genético dos cães que possam auxiliar no tratamento da dor nas diferentes raças caninas.

8 CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos na avaliação da dor pós-operatória em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos, tratados com diferentes protocolos analgésicos pela via peridural, permitiu relacionar as seguintes conclusões:

- A associação de morfina e neostigmina pela via peridural apresentou uma melhor eficácia analgésica no pós-operatório de cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos, sem aumentar a incidência dos efeitos adversos ,quando comparado ao uso isolado da morfina pela mesma via.
- A administração de morfina pela via peridural como agente isolado não apresentou uma analgesia pós-operatória satisfatória em 40% dos cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos durante as 24 horas de avaliação.
- A administração de neostigmina pela via peridural como agente isolado não foi eficaz para o tratamento da dor pós-operatória em cães submetidos a cirurgia ortopédica nos membros pélvicos e causou salivação intensa na maioria dos pacientes.
- Os protocolos analgésicos não apresentaram alterações cardiovasculares e respiratórias importantes que contraindiquem seu uso em pacientes hemodinamicamente estáveis.

REFERÊNCIAS

ABELSON, A. L.; ARMITAGE-CHAN, E.; LINDSEY, J. C.; WETMORE, L. A. A comparison of epidural morphine with low dose bupivacaine versus epidural morphine alone on motor and respiratory function in dogs following splenectomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 38, n. 3, p. 213-223, maio 2011.

AGARWAL, M.; SINGH, S. Effect of lumbar epidural administration of neostigmine on lower urinary tract function. **Neurology Urology**, v. 448, p. 443-448, 2010.

ALAGOL, A.; CALPUR, O. U.; USAR, P. S.; TURAN, N.; PAMUKCU, Z. Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*. **Official Journal of the ESSKA**, v. 13, n. 8, p. 658-663, nov. 2005.

AXELSSON, K.; GUPTA, A. Local anaesthetic adjuvants: neuraxial versus peripheral nerve block. **Current opinion in Anaesthesiology**, v. 22, n. 5, p. 649-654, out. 2009.

BONATH, K. H.; SALEH, A. S. Long term pain treatment in the dog by peridural morphines. **Proceedings of the 2nd international Congress of Veterinary anaesthesia**, p. 7-10, out. 1985.

BONATH, K. H.; SCHALLER, G.; WORM, F. New methods of peridural anesthesia in the dog. **Proceedings of the 2nd international Congress of Veterinary anaesthesia**, p. 153-154, out. 1985.

BOUAZIZ, H.; HEWITT, C. Spinal neostigmine potentiation of alfa 2-adrenergic agonist analgesia: dexmedetomidine versus clonidine. **Regional Anesthesia**, v. 20, n. 2, p.121-127, 1995.

BOUAZIZ, H., TONG, C.; EISENACH, J. C. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. **Anesthesia and Analgesia**, v. 80, p. 1140-1144, 1995.

BOZKURT, P., KAYA, G., YEKER, Y. Single-injection lumbar epidural morphine for postoperative analgesia in children: a report of 175 cases. **Regional Anesthesia**, v. 22, p. 212-217, 1997.

BREAZILE, J. E. Physiologic basis and consequences of distress in animals. **Journal of American Medical Association**, v. 191, n. 10, p. 1213-1215, 1987.

BRODBELT, D. C., TAYLOR, P. M.; STANWAY, G. W. A Comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 20, n. 4, p. 284-289, 1997.

BROMAGE, P. R.; CAMPORESI, E. M.; DURANT, P. A.; NIELSEN, C. H. Nonrespiratory side effects of epidural morphine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 61, n. 6, p. 490-495, jun. 1982.

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

CAMPOY, L., MARTIN-FLORES, M., LUDDERS, J. W., ERB, H. N., GLEED, R. D. Comparison of bupivacaine femoral and sciatic nerve block versus bupivacaine and morphine epidural for stifle surgery in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 1, p. 91-98, jan. 2012.

CARROL, G. L. Analgesics and pain. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 701-717, 1999.

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

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

CHIA, Y. Y., CHANG, T. H., LIU, K., CHANG, H. C., KO, N. H., WANG, Y. M. The efficacy of thoracic epidural neostigmine infusion after thoracotomy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 102, n. 1, p. 201-208, jan. 2006.

CHIANG C. Y., ZHUO, M. Evidence for the involvement of a descending cholinergic pathway in systemic morphine analgesia. **Brain Research**, v. 478, n. 2, p. 293-300, jan. 1989.

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

CHURCH, D. B.; NICHOLSON, A. I.; ILKIW, J. E., EMSLIE, D. R. Effect of non-adrenal illness, anaesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 56, n. 1, p. 129-131, 1994.

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

DEROSSI, R.; MACIEL, F. B.; MÓDOLO, T. J. ; PAGLIOSA, R. C. Efficacy of concurrent epidural administration of neostigmine and lidocaine for perineal analgesia in geldings. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 73, n. 9, 2012. p.1356-1362.

DUBNER, R. Research on pain mechanisms in animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 10, p. 1273-1276, 1987.

EISENACH, J. C. Epidural neostigmine: will it replace lipid soluble opioids for postoperative and labor analgesia? **Anesthesia and analgesia**, v. 109, n. 2, p. 293-295, ago. 2009.

ENGELMAN, E.; MARSALA, C. Bayesian enhanced meta-analysis of post-operative analgesic efficacy of additives for caudal analgesia in children. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 56, n. 7, p. 817-832, ago. 2012.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p. 151.

FANTONI, D. T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. São Paulo: Elsevier, 2011. p. 3.

FREIRE, C. D., TORRES, M. L., FANTONI, D. T., CAVALCANTI, R. L., NOEL-MORGAN, J. Bupivacaine 0.25 % and methylene blue spread with epidural anesthesia in dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 1, p. 63-69, jan. 2010.

GAYNOR, J. S. Acupuncture for management of pain. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 30, p. 875-885, 2000.

GÓRNIAK, S. L. Hipnoanalgésicos e neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 141-146.

_____. Transmissão neuromuscular e relaxantes musculares de ação periférica. In: SPINOSA, H. S.; GORNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 75-81.

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

HAMILL, R. J. The physiologic and metabolic response to pain and stress. In: HAMILL, R. J.; ROWLINGSON, J. C. **Handbook of critical care pain management**. Nova York: Mc Graw-Hill, 1994. p. 39-53.

HANSEN, B. Assessment of pain in dogs: Veterinary clinical studies. **Institute for Laboratory Animal Research/ILAR Journal**, v. 44, n. 3, p. 197-205, jan. 2003.

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

HASKINS, S. C. Use of analgesics postoperatively and in a small intensive care setting. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 10, p. 1266-1268, 1987.

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

HELLYER, P. W.; GAYNOR, J. S. Acute postsurgical pain in dogs and cats. **Compendium on continuing education for the practicing veterinarian - Small animals**, v. 20, p. 140-153, 1998.

HENDRIX, P. K.; RAFFE, M. R.; ROBINSON, E. P.; LAWRENCE, J. F.; RANDALL, D. A. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 209, n. 3, p. 598-608, 1996.

HERPERGER, L. J. Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. **The Canadian Veterinary Journal. La revue vétérinaire canadienne**, v. 39, n. 10, p. 650-652, out. 1998.

HOLTON, L. L.; SCOTT, E.,M.; NOLAN A.,M.; REID, J.; WELSH, E.; FLAHERTY, D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 212, n. 1, p. 61-66, 1998.

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

HOOD, D. D.; MALLAK, K. A.; JAMES, R. L.; TUTTLE, R.; EISENACH, J. C. Enhancement of analgesia from systemic opioid in humans by spinal cholinesterase inhibition. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 282, n. 1, p. 86-92, jul. 1997.

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

HOPKINS, D.; SHIPTON, E. A.; PORTGIETER, D.; VAN DER MERWE, C. A.; BOON, J.; WET, C.; MURPHY, J. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopedic surgery. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 45, n. 5, p. 435-442, 1998.

JONES, R. S. Epidural analgesia in the dog and cat. **Veterinary journal** (London, England: 1997), v. 161, n. 2, p. 123-31, mar. 2001.

KARAASLAN, K., GULCU, N., OZTURK, H., SARP KAYA, A., COLAK, C., KOCOGLU, H.. Two different doses of caudal neostigmine co-administered with levobupivacaine produces analgesia in children. **Pediatric Anesthesia**, v. 19, n. 5, p. 487-493, 17 maio. 2009.

KAYA, F. N.; SAHIN, S.; OWEN, M. D.; EISENACH, J. C. Epidural neostigmine produces analgesia but also sedation in women after cesarean delivery. **Anesthesiology**, v. 100, n. 2, p. 381-385, 2004.

KEHLET, H. Surgical stress: The role of pain and analgesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 63, p. 189-195, 1989.

KITCHELL, R. L. Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 10, p. 1195-1199, 1987.

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

KONA-BOUN, J.-J.; CUVELLIEZ, S.; TRONCY, E. Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 7, p. 1103-12, 1 out. 2006.

- KRSTULOVIC, A. M. Investigation of catecholamine metabolism using high-performance liquid chromatography: analytical methodology and clinical applications. **Journal of Chromatography**, v. 229, p. 1-34, 1982.
- KRUKOWSKI, J. A.; HOOD, D. D.; EISENACH, J. C., MALLAK, K. A., PARKER, R. L. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. **Anesthesia and Analgesia**, v. 84, n. 6, p.1269-1375, 1997.
- KUHAR, M. J., UNNERSTALL, J. R. Mapping receptors for alpha 2-agonists in the central nervous system. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 6, n. 3, p. 536-542, 1984.
- LAMONT, L. A. Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1187-203, nov. 2008.
- LASCELLES, B. D.; BUTTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. Post-operative analgesia and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. **Veterinary Record**, v. 134, n. 8, p. 187-191, 1994.
- LASCELLES, B. D.; CRIPPS, P. J.; JONES, A.; WATERMAN, A. E. Post-operative central hypersensitivity and pain: The pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. **Pain**, v. 73, n. 3, p. 461-471, 1997.
- LAURETTI, G. R.; REIS, M. P.; PRADO, W. A.; KLAMT, J. G. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for post-operative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. **Anesthesia and Analgesia**, v. 82, n. 6, p. 1182-1187, jun. 1996.
- LAURETTI, G. R.; de OLIVEIRA, R.; REIS, M. P.; JULIÃO, M.; PEREIRA, N. Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. **Anesthesiology**, v. 90, p.1534-1538, 1999a.
- LAURETTI, G. R.; GOMES, J. M. A.; REIS, M. P.; PEREIRA, N. L. Low doses of epidural ketamine or neostigmine, but not midazolam, improve morphine analgesia in epidural terminal cancer pain therapy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 11, p. 663-668, 1999b.
- LAW, N. M.; BHARUCHA, A. E.; UNDALE, A. S.; ZINSMEISTER, A. R. Cholinergic stimulation enhances colonic motor activity, transit, and sensation in humans. **American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 281, n. 5, p. 1228-1237, 2001.

LAWRENCE, D.; LIVINGSTON, A. The effect of physostigmine and neostigmine on ketamine anaesthesia and analgesia [proceedings]. **British Journal of Pharmacology**, v. 67, n. 3, p. 426, nov. 1979.

LIN, H. C.; BENSON, G. J.; THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; OLSON, W. A.; BEVILL, R. F. Influence of anesthetic regimens on the perioperative catecholamine response associated with onychectomy in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 10, p. 1721-1724, 1993.

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

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

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

MASTROCINQUE, S.; ALMEIDA, T. F.; TATARUNAS, A. C.; IMAGAWA, V. H.; OTSUKI, D. A.; MATERA, J. M.; FANTONI, D. T. Comparison of epidural and systemic tramadol for analgesia following ovariohysterectomy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 5, p. 310-319, set. 2012.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in bitches submitted to ovariohysterectomy. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 4, p. 220-228, 2003.

MATHEWS, K. Nonsteroidal antiinflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. **Compendium on continuing education for the practicing veterinarian – Small animals**, n. 10, p. 1117-1123, 1996.

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

McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K. W. **Small animal anesthesia - Canine and feline practice**. Missouri: Mosby, 1994, 8p.

MCNICOL, E.; HOROWICZ-MEHLER, N.; FISK, R. A.; BENNETT, K.; GIALELI-GOUDAS, M.; CHEW, P. W.; LAU, J.; CARR, D.; AMERICAN PAIN SOCIETY. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. **The Journal of Pain**, v. 4, n. 5, p. 231-256, jun. 2003.

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

MONTEIRO, E. R.; JUNIOR, A. R.; ASSIS, H. M.; 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, n. 1, p. 25-33, jan. 2009.

MORBERG, G. P. Problems in defining stress and distress in animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 10, p. 1207-1211, 1987.

MORTON, D. B. Epilogue: Summarization of colloquium highlights from an international perspective. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 10, p. 1292-1296, 1987.

MORTON, D. B.; GRIFFITHS, P. H. M. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. **The Veterinary Record**, v. 116, n. 16, p. 431-436, 1985.

MURRELL, J. C.; PSATHA, E. P.; SCOTT, E. M.; REID, J., HELLEBREKERS, L. J. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. **Veterinary Record**, v. 162, n.13, p. 403-408, 2008.

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

OMAS, M.; LAURETTI, G.; PACCOLA, C. Epidural morphine and neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 95, n. 6, p. 1698-1701, 2002.

PASCOE, P. J. Opioids analgesics. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, 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, p. 141-147, 1993.

PASERO, C. Epidural analgesia for postoperative pain: excellent analgesia and improved patient outcome after major surgery. **American Journal of Nursing**, v. 103, n.10, p. 62-64, 2003.

PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; GRISNEAUX, E.; CUVELLIEZS, S.; PLANTÉ, J.; BEAUREGARD, G.; BONNEAU, N. H.; BOUFFARD, J.; BLAIS, D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in treatment of postoperative pain in dog. **Journal of American Medical Association**, v. 211, n. 4, p. 438-444, 1997.

POPILSKIS, S.; KOHN D. F.; LAURENT, L. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 20, p. 21-25, 1993.

RAWLINGS, C. A.; TACKETT, R. L.; BJORLING, D. E.; ARNOLD, T. H. Cardiovascular function and serum catecholamine concentrations after anesthesia and surgery in the dog. **Veterinary Surgery**, v. 18, n. 4, p. 255-260, 1989.

RESINE, T.; PASTERNAK, G. Opioid analgesics and antagonists. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.; HARDMAN, J. G.; GILMAN, A. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. Nova York: McGraw-Hill, 9. ed., 1996. p. 521-555.

ROELANTS, F. The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 19, n. 3, p. 233-237, jun. 2006.

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

ROELANTS, F.; LAVAND'HOMME, P. M. Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor. **Anesthesiology**, v. 101, n. 2, p. 439-344, ago. 2004.

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

ROSS, V. H.; PAN, P. H.; OWEN, M. D.; SEID, M. H.; HARRIS, L.; CLYNE, B. Neostigmine decreases bupivacaine use by patient-controlled epidural analgesia during labor : A randomized controlled study. **Anestesia and Analgesia**, v. 109, n. 2, 2009.

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

SACKMAN, J. E. Pain: Its perception and alleviation in dogs and cats. Part I. The physiology of pain. **Compendium on continuing education for the practicing veterinarian**, v. 13, n. 1, p. 71-75, 1991.

SIBANDA, S.; HUGHES, J. M.; PAWSON, P. E.; KELLY, G.; BELLENGER, C. R. The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs undergoing femoro-tibial joint surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 4, p. 246-257, jul. 2006.

SISTO, R. K. A. **Efeitos da administração peridural de neostigmina associada ou não à clonidina sobre a concentração alveolar mínima do isofluorano em cães**. 2010. 115f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia Experimental) - Curso de Pós-graduação em Anestesiologia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP.

SLOVER, R. B.; PHELPS, M. D. Opioid and nonopioid analgesics. In: BROWN, D. L. **Regional anesthesia and analgesia**. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p. 143-156.

TAHERI, R.; SHAYEGHI, S.; RAZAVI, S. S.; SADEGHI, A.; GHABILI, K.; GHOJAZADEH, M.; ROUZROKH, M. Efficacy of bupivacaine-neostigmine and bupivacaine-tramadol in caudal block in pediatric inguinal herniorrhaphy. **Paediatric anaesthesia**, v. 20, n. 9, p. 866-872, set. 2010.

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

TAYLOR, P. M.; HOULTON, J. E. F. Post-operative analgesia in the dog: A comparison of morphine, buprenorfine and pentazocine. **Journal Small Animal Practics**, v. 25, p. 437-451, 1984.

TEIXEIRA, M. J. Fisiologia da dor. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 74, n. 2, p. 55-64, ago./set., 1995.

_____; PIMENTA, C. A. M. A evolução do conhecimento In: TEIXEIRA, M. J. **Dor: conceitos gerais**. São Paulo: Limay, 1994, p. 3-5.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb and Jones's veterinary anasthesia**. Baltimore: William and Wilkins, 3.ed., 1996, p. 40-62.

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

TRONCY, E.; JUNOT, S.; KEROACK, S.; SAMMUT, V.; PIBAROT P.; GENEVOIS, J.; CUVELLIEZ, S. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 (1997-1999). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 5, p. 666-672, 2002.

UMMENHOFER, W. C.; BROWN, S. M.; BERNARDS, C. M. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase are expressed in the spinal meninges of monkeys and pigs. **Anesthesiology**, v. 88, n. 5, p.1259-1265, 1998.

UNNERSTALL, J.R.; KOPAJTIC, T. A.; KUHAR, M. J. Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. **Brain Research**, v. 319, n. 1, p. 69-101, 1984.

VALLE, L. B. S.; TEIXEIRA, M. J.; CAVALCANTE, V. O. Drogas de ação analgésica por via espinhal: aspectos farmacológicos. **Revista da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor**, v. 3, n. 3, p. 83-88, 2001.

VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 38, n. 6, p. 1205-1230, nov. 2008.

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

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

VAN DE VELDE, M.; BERENDS, N.; KUMAR, A.; DEVROE, S.; DEVLIEGER, R.; VANDERMEERSCH, E.; DE BUCK, F. Effects of epidural clonidine and neostigmine following intrathecal labour analgesia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v. 18, n. 3, p. 207-214, jul. 2009.

VERCAUTEREN, M. P.; MERTENS, E.; SCHOLS, G.; MOL, I. V.; ADIAESEN, H. A. Patient-controlled extradural analgesia after caesarean section: a comparison between tramadol, sufentanil and a mixture of both. **European Journal of Pain**, v. 3, n. 3, p. 205-221, 1999.

WALKER, S. M.; GOUDAS, L. C.; COUSINS, M. J., CARR, D. B. Combination spinal analgesic chemotherapy: A systematic review. **Anesthesia and Analgesia**, v. 95, p.1698-1701, 2002.

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

WATSON, P. J. K.; MOORE, R. A.; McQUAY, H. J. Plasma morphine concentration and analgesic effects of lumbar extradural morphine and heroin. **Anesthesia and Analgesia**, v. 63, p. 529-534, 1984.

WEHREBERG, A.; FREEMAN, L.; KO, J.; PAYTON, M.; SPIVACK, R. Evaluation of topical epidural morphine for postoperative analgesia following hemilaminectomy in dogs. **Veterinary therapeutics : Research in applied veterinary medicine**, v. 10, n. 4, p. E1-E12, jan. 2009.

YAKSH, T. L.; DIRKSEN, R.; HARTY, G. F. Antinociceptive effects of intrathecally injected cholinomimetic drugs in the rat and cat. **European Journal of Pharmacology**, v. 117, n. 1, p. 81-88, 1985.

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

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

YUEN, E. C.; LAYZER, R. B.; WEITZ, S. R.; OLNEY, R. K. Neurologic complications of lumbar epidural anesthesia and analgesia. **Neurology**, v. 45, p. 1795-1801, 1995.

9. APÊNDICE

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

Animais	grupo	Peso	Idade	Raça	comportamento	Duração da analgesia
1	MOR	5,7	3	SRD	calmo	12
2	MOR	8,5	36	Poodle	medroso	24
3	MOR	3,5	8	Pincher	medroso	24
4	MOR	20	7	SRD	calmo	24
5	MOR	13,5	12	SRD	calmo	3
6	MOR	7,5	72	SRD	Agitado	24
7	MOR	12,5	12	SRD	calmo	4
8	MOR	10	80	SRD	normal	24
9	MOR	25	60	SRD	normal	24
10	MOR	15	12	SRD	calmo	8
11	NEO	7,9	16	SRD	Calmo	6
12	NEO	23	48	SRD	Calmo	1
13	NEO	7	3	Pastor	normal	24
14	NEO	7,3	72	Dashhound	normal	24
15	NEO	7	12	Poodle	agitado	24
16	NEO	6,6	24	SRD	Calmo	3
17	NEO	8	12	SRD	Calmo	3
18	NEO	25	13	SRD	calmo	1
19	NEO	4	4	SRD	Medroso	1
20	NEO	20	36	SRD	Calmo	1
21	MOR+NEO	3	6	SRD	calmo	24
22	MOR+NEO	10	7	SRD	calmo	24
23	MOR+NEO	14	12	SRD	calmo	24
24	MOR+NEO	5,5	10	Poodle	agitado	24
25	MOR+NEO	25	100	Dalmata	calmo	24
26	MOR+NEO	20	12	Labrador	normal	24
27	MOR+NEO	4,5	70	Pincher	calmo	24
28	MOR+NEO	10	36	SRD	normal	3
29	MOR+NEO	25	100	SRD	calmo	24
30	MOR+NEO	18	60	SRD	normal	8

Tabela 26. Variação dos valores individuais de Local da fratura, procedimento cirúrgico realizado e duração da cirurgia (minutos):

Animais	grupo	Local da fratura e procedimento	Duração cirurgia
1	MOR	MPE Fratura Completa de Fêmur medial - Pino	142
2	MOR	MPD Fratura Completa Fêmur Medial - Pino	145
3	MOR	MPE Fratura Completa de Fêmur Medial - Pino	121
4	MOR	MPD Luxação coxofemoral- Colocefalectomia	120
5	MOR	MPE Fratura Completa de Fêmur - Interlocking	140
6	MOR	MPD Fratura de Tíbia - Fixador Externo + enxerto	165
7	MOR	MPD Luxação coxofemoral- Colocefalectomia	130
8	MOR	MPD Fratura Completa Medial Tíbia - Elizarov	170
9	MOR	MPE Fratura Completa de Fêmur 1/3 distal- Placa	165
10	MOR	MPE Fratura Completa de Fêmur - Placa	140
11	NEO	MPE Fêmur Fratura completa - Pino	132
12	NEO	MPD Fratura Tíbia Completa Medial - Placa	152
13	NEO	MPD Fratura tíbia medial completa - Placa	164
14	NEO	MPE Fêmur Fratura completa - Pino	120
15	NEO	MPD Fratura tíbia espiral - elizarof	120
16	NEO	MPE Fratura Fêmur 1/3 médio - Placa	155
17	NEO	MPD Fêmur Fratura completa - Pino	120
18	NEO	MPD Fêmur Fratura completa - Pino	123
19	NEO	MPD Fêmur Fratura completa - Pino	134
20	NEO	MPE Luxação coxofemoral - Colocefalectomia	125
21	MOR+NEO	MPD Fratura Tíbia Completa Medial - Placa	130
22	MOR+NEO	Luxação coxofemoral direito - Colocefalectomia	125
23	MOR+NEO	Luxação coxofemoral esquerdo - Colocefalectomia	125
24	MOR+NEO	MPD Fratura Completa Medial Fêmur - Pino	150
25	MOR+NEO	MPD Fratura Tíbia Distal - Placa	120
26	MOR+NEO	MPD Fratura Completa Medial Femur - Pino	175
27	MOR+NEO	MPD Fratura Completa Medial Femur - Placa e Pino	120
28	MOR+NEO	MPD Fratura Tibia Completa Medial - Placa	130
29	MOR+NEO	MPD Fratura Completa Medial Femur - Placa e Pino	140
30	MOR+NEO	MPD Luxação coxo-femural- Colocefalectomia	120

Tabela 27. Variação dos valores individuais de Temperatura Corporal - °C.

Animais	grupo	T-pré	T-0	1 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h
1	MOR	38,3	36	37,4	38,7	38,7	38,7	39	39	39
2	MOR	38,6	36	36,5	38,2	38,2	38,2	38,5	38,5	38,5
3	MOR	39,2	36,7	38,6	38,7	38,7	38,9	38,9	39	39
4	MOR	38,8	37,1	37,5	38	37,8	37,8	38	38,3	38,4
5	MOR	38,2	36,2	37	38	38	38	38	38	38
6	MOR	39	36	38	38,5	38,5	38,5	38,5	38,5	38,8
7	MOR	38,8	36,7	37	38	38	38	38	38,5	38,5
8	MOR	38,3	36,7	36	38	38	38	38	38	38
9	MOR	39,5	36	37	38	38	38,5	38,5	38,5	38,5
10	MOR	39,2	36	36,5	38	38,5	38,5	38,5	39	39
11	NEO	37,3	36,4	37,7	38,4	37,9	38	37,6	37,3	38,5
12	NEO	38,1	37	38,2	38,2	38,2	38,2	38,3	38,3	38,3
13	NEO	38,5	36	38,5	38,7	38,7	38,7	38,9	38,9	38,9
14	NEO	38,6	36,4	36,7	38,4	38,3	38,2	38,2	38,2	38,2
15	NEO	37,8	35	37,5	38,2	38,2	38,2	38,2	38,2	38,2
16	NEO	38,4	35,5	36,5	38,2	38	38,2	38,2	38,5	38,5
17	NEO	38,9	37,5	38,5	38,5	38,5	38,5	38,5	38,5	38,5
18	NEO	38,3	37,1	38	38,2	38,2	38,2	38,2	38,2	38,2
19	NEO	38,9	37	38,5	38,5	38,5	38,7	38,9	38,9	38,9
20	NEO	38,8	36	36	38,2	38,2	38,2	38,4	38,7	38,7
21	MOR+NEO	38,6	37	37	38	38	38	38	39	39
22	MOR+NEO	38,2	37	37,6	38	38,1	38,2	38,2	38,6	38,6
23	MOR+NEO	39	37	37,5	38,7	38,7	38,7	38,8	38,8	38,8
24	MOR+NEO	39	36	38	39	39	39	39	39	39
25	MOR+NEO	38,1	34,2	37,1	38,2	38,2	38,3	38,3	38,3	38,3
26	MOR+NEO	38,1	36	37	38	38,5	38,5	38,8	38,5	38,5
27	MOR+NEO	38,5	36	37,5	38	38	38	38,2	38,3	38,5
28	MOR+NEO	38,2	37,7	38	38	38	38	38	38	38
29	MOR+NEO	38,3	36	36	38	38	38,3	38,3	38,5	38,5
30	MOR+NEO	38,6	36,5	37	38,4	38,5	38,5	38,5	38,5	38,5

Tabela 28. Variação dos valores individuais da Frequência Cardíaca (FC)-bat/min.

Animais	grupo	T-pré	T-0	1 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h
1	MOR	135	135	120	140	140	150	160	120	110
2	MOR	140	140	135	135	135	120	135	120	120
3	MOR	160	160	90	100	100	110	100	120	120
4	MOR	155	155	100	80	80	80	80	90	85
5	MOR	94	94	80	80	90	84	80	80	80
6	MOR	120	110	70	90	90	90	90	90	90
7	MOR	160	100	70	100	100	100	120	120	120
8	MOR	140	80	66	100	100	100	120	120	120
9	MOR	144	122	110	110	110	110	120	120	120
10	MOR	150	131	135	140	135	135	100	100	100
11	NEO	210	120	105	145	150	110	140	140	120
12	NEO	130	130	160	115	120	120	120	120	120
13	NEO	160	160	150	150	135	150	150	160	160
14	NEO	180	140	140	120	100	100	120	120	120
15	NEO	150	120	120	120	120	130	120	120	120
16	NEO	100	100	80	80	80	80	85	80	80
17	NEO	120	120	125	120	120	125	120	125	120
18	NEO	120	120	120	120	120	120	120	120	120
19	NEO	180	160	160	160	160	160	180	160	160
20	NEO	140	86	120	70	75	75	75	80	80
21	MOR+NEO	150	140	135	120	140	150	150	160	150
22	MOR+NEO	148	140	135	135	135	120	108	110	100
23	MOR+NEO	140	135	110	100	100	110	120	110	110
24	MOR+NEO	140	140	120	120	120	120	120	120	120
25	MOR+NEO	205	145	60	70	80	80	88	90	90
26	MOR+NEO	100	100	70	70	70	70	90	90	90
27	MOR+NEO	90	90	80	85	85	92	90	95	95
28	MOR+NEO	120	110	80	80	85	90	90	70	70
29	MOR+NEO	132	130	125	130	120	120	120	130	130
30	MOR+NEO	100	120	120	115	120	120	120	120	120

Tabela 29. Variação dos valores individuais da Pressão Arterial Sistólica (PAS) - mmHg.

Animais	grupo	T-pré	T-0	1 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h
1	MOR	150	150	120	120	120	140	115	120	110
2	MOR	180	145	170	160	150	150	160	160	160
3	MOR	190	160	150	150	150	140	140	160	160
4	MOR	140	140	107	120	114	114	120	150	150
5	MOR	161	161	150	140	144	144	144	138	140
6	MOR	124	110	90	140	140	120	140	120	120
7	MOR	180	170	140	140	150	150	150	130	150
8	MOR	140	101	95	155	135	135	130	130	130
9	MOR	160	100	140	150	150	150	160	160	160
10	MOR	180	147	125	160	160	160	150	150	150
11	NEO	220	140	100	130	200	140	166	170	145
12	NEO	180	150	150	140	140	140	140	130	130
13	NEO	140	120	125	140	120	140	140	135	135
14	NEO	180	160	160	150	150	150	170	160	170
15	NEO	170	140	130	132	120	120	115	120	120
16	NEO	170	140	170	140	140	140	145	145	146
17	NEO	150	150	120	120	120	120	120	120	120
18	NEO	165	165	170	120	140	150	150	170	120
19	NEO	190	190	170	150	150	150	160	140	140
20	NEO	155	115	150	140	140	140	140	150	150
21	MOR+NEO	170	160	118	110	135	120	120	130	140
22	MOR+NEO	138	130	100	103	109	96	109	110	100
23	MOR+NEO	140	140	120	110	110	110	120	120	120
24	MOR+NEO	160	160	135	135	135	135	135	135	135
25	MOR+NEO	200	200	107	142	140	142	145	132	146
26	MOR+NEO	160	160	120	120	120	120	165	120	120
27	MOR+NEO	150	150	150	152	155	155	145	140	140
28	MOR+NEO	170	170	160	150	160	140	160	170	160
29	MOR+NEO	130	120	110	120	130	120	120	120	120
30	MOR+NEO	180	120	130	140	150	160	150	150	150

Tabela 30. Variação dos valores individuais da Pressão Arterial Média (PAM) - mmHg.

Animais	grupo	T-pré	T-0	1 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h
1	MOR	120	100	80	90	90	105	85	75	70
2	MOR	120	100	105	100	110	110	100	100	100
3	MOR	160	100	100	90	85	70	70	100	100
4	MOR	105	105	95	70	72	72	70	90	90
5	MOR	111	110	109	100	96	96	96	87	90
6	MOR	101	101	70	100	100	85	90	80	80
7	MOR	100	100	80	105	110	110	120	90	105
8	MOR	90	74	78	100	100	100	80	80	80
9	MOR	90	75	80	90	90	90	99	90	90
10	MOR	150	147	125	140	140	140	90	90	90
11	NEO	140	80	70	90	110	90	100	100	110
12	NEO	125	80	110	95	90	90	95	90	90
13	NEO	90	90	90	100	85	100	100	95	95
14	NEO	130	100	100	100	100	100	130	100	110
15	NEO	120	120	80	110	80	80	75	80	80
16	NEO	120	100	120	105	100	100	100	100	105
17	NEO	110	110	70	70	70	70	70	70	70
18	NEO	112	112	120	70	80	90	90	120	100
19	NEO	110	110	100	90	90	90	120	100	100
20	NEO	110	80	110	100	100	100	100	110	110
21	MOR+NEO	120	110	85	80	110	90	85	90	95
22	MOR+NEO	100	90	68	65	70	76	70	77	81
23	MOR+NEO	90	90	80	75	80	90	90	80	80
24	MOR+NEO	120	120	90	90	90	90	90	90	90
25	MOR+NEO	114	114	71	104	100	104	107	96	99
26	MOR+NEO	90	90	80	70	70	70	80	70	70
27	MOR+NEO	90	80	90	90	95	90	80	70	70
28	MOR+NEO	130	125	90	100	120	120	100	100	110
29	MOR+NEO	110	100	90	80	80	85	80	80	80
30	MOR+NEO	120	100	90	85	80	90	80	85	80

Tabela 31. Variação dos valores individuais da Pressão Arterial Diastólica (PAD) - mmHg.

Animais	grupo	T-pré	T-0	1 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h
1	MOR	105	70	60	70	70	90	70	60	60
2	MOR	100	80	70	90	80	80	75	80	80
3	MOR	140	70	70	60	60	50	50	70	70
4	MOR	90	90	82	45	51	51	45	60	60
5	MOR	87	87	89	70	72	72	72	62	65
6	MOR	81	80	53	80	80	60	65	65	65
7	MOR	100	60	50	70	70	90	90	70	80
8	MOR	70	51	62	80	80	80	60	60	60
9	MOR	70	50	65	70	70	75	70	70	70
10	MOR	120	70	70	110	110	110	70	70	70
11	NEO	110	60	50	65	60	70	70	80	90
12	NEO	95	55	85	75	70	70	75	70	70
13	NEO	70	70	70	70	65	80	80	75	75
14	NEO	100	60	60	70	70	70	100	70	80
15	NEO	95	95	60	99	60	60	65	60	60
16	NEO	100	60	100	80	80	80	85	85	85
17	NEO	90	90	50	50	50	50	50	50	50
18	NEO	86	86	90	50	60	70	70	80	70
19	NEO	75	75	65	70	70	70	90	80	80
20	NEO	85	60	90	70	70	70	70	80	80
21	MOR+NEO	90	85	70	65	100	90	85	75	80
22	MOR+NEO	78	70	52	46	51	67	51	60	72
23	MOR+NEO	65	60	65	50	60	70	70	65	65
24	MOR+NEO	85	85	70	70	70	70	70	70	70
25	MOR+NEO	70	70	53	85	80	88	88	77	75
26	MOR+NEO	70	70	50	50	50	50	50	50	50
27	MOR+NEO	70	70	70	72	75	70	65	60	60
28	MOR+NEO	100	90	65	80	75	80	70	70	60
29	MOR+NEO	95	90	70	65	65	70	65	65	65
30	MOR+NEO	90	80	70	70	75	70	60	60	60

Tabela 32. Variação dos valores individuais da Frequência Respiratória (FR) - mpm.

Animais	grupo	T-pré	T-0	1 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	24 h
1	MOR	36	15	26	30	26	30	30	24	24
2	MOR	25	15	20	20	20	20	20	20	20
3	MOR	60	10	20	15	15	15	15	20	15
4	MOR	80	10	70	15	15	15	15	18	18
5	MOR	14	10	10	10	10	10	10	10	10
6	MOR	32	10	25	25	25	22	25	25	25
7	MOR	40	10	20	25	25	25	25	25	25
8	MOR	25	10	10	20	20	20	20	25	20
9	MOR	52	10	15	20	25	25	20	20	20
10	MOR	30	10	20	20	25	25	20	20	20
11	NEO	28	10	18	26	26	16	18	18	18
12	NEO	40	10	25	15	15	15	15	15	15
13	NEO	20	12	25	20	20	20	20	30	30
14	NEO	20	10	20	20	20	20	22	20	25
15	NEO	80	11	20	30	30	20	20	20	20
16	NEO	36	10	20	15	15	15	15	15	15
17	NEO	20	10	20	20	20	20	20	20	20
18	NEO	20	12	25	20	20	20	20	20	20
19	NEO	30	10	25	25	25	20	20	25	25
20	NEO	20	10	25	20	20	20	20	20	20
21	MOR+NEO	30	12	30	25	25	25	35	30	30
22	MOR+NEO	40	11	24	28	28	28	28	28	28
23	MOR+NEO	24	10	20	20	24	26	30	24	24
24	MOR+NEO	25	10	20	20	20	20	20	20	20
25	MOR+NEO	40	12	10	10	10	10	10	10	10
26	MOR+NEO	25	10	15	10	20	20	20	20	20
27	MOR+NEO	20	11	18	18	18	18	20	20	18
28	MOR+NEO	50	11	20	24	20	20	20	20	20
29	MOR+NEO	50	10	15	20	20	20	20	20	20
30	MOR+NEO	50	10	15	20	20	20	18	20	20

Tabela 33. Variação dos valores individuais da Escala Analógica Visual (EAV).

Animais	grupo	T-pré	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	16 h	24 h
1	MOR	6,4	3,2	1,4	2,1	2,2	2,1	3,1	3,1	5,1	2,2	2
2	MOR	6,5	4,9	3,9	2,9	2,1	3,2	3,2	3,3	3	3,2	3
3	MOR	6	4,1	4	4	3,2	2,9	3	3	3,1	4	4,2
4	MOR	5	3,1	3,1	2,2	2	2,2	2,1	2	2	2,2	2
5	MOR	6	1,9	3,2	5,2	2,2	2	2	2	2,2	2,1	2,2
6	MOR	5	2	1,2	1,1	1	1	1	1	1	1	1
7	MOR	5	3	3	3,2	3,1	2,1	2	3,1	4	2,2	2,1
8	MOR	5	2	2	2	3	3	3	2	2	2	2
9	MOR	4,2	3	3,1	2,9	2,9	2,8	2,9	3	3	3,1	3
10	MOR	4,8	3,8	3,5	3,3	3,6	3,5	4,5	2,6	2,5	2,5	2,4
11	NEO	7	4	3	1,1	3	5,1	2	3	3,2	3	3
12	NEO	5	5	2	2,1	2,2	2	2	2,1	2,2	2	2
13	NEO	7	3	2,1	3,1	2	2	2,1	2,2	2	3,1	3
14	NEO	5	4	3	2,2	2	2	2,1	2	2,1	2,2	3
15	NEO	5,1	2,2	2	2,2	2,1	2	2	2	2,1	2,3	2
16	NEO	8	4	5	2	2	2	2	2	2	2	2
17	NEO	6	3	3	5	2	2	2	2	2	2	2
18	NEO	6,5	6,8	3,1	2	2	2	2,1	2,2	2,9	4,1	2,1
19	NEO	5	6,1	2,1	3	3	3,2	3	3	2,2	1,1	1
20	NEO	4	7	3,1	3	3	3,1	3	3,1	3	3,2	3,5
21	MOR+NEO	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	MOR+NEO	7	2,1	2	3	2,9	3	3,1	3	3	3,1	2,9
23	MOR+NEO	6	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2
24	MOR+NEO	5	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
25	MOR+NEO	7	2,1	2	1,9	2	1,9	2	1,9	2	1,8	2,1
26	MOR+NEO	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	MOR+NEO	4,5	3,1	2,8	2,7	2,6	2,5	2,5	2,5	2,8	2,5	2,5
28	MOR+NEO	6	2	3,5	4,2	2	3,5	2,8	2,8	2,5	1,6	1,6
29	MOR+NEO	4,2	3,1	2,1	2,2	0,9	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	1,1
30	MOR+NEO	4,3	3	1,8	1,9	1,7	3	4,2	2,8	1,9	1,8	0,9

Tabela 34. Variação dos valores individuais da Escala Numérica Descritiva (END).

Animais	grupo	T-pré	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	16 h	24 h
1	MOR	8,29	1,56	2,43	2,43	3,24	3,24	3,24	7	2,47	1,64	8,29
2	MOR	5,06	2,47	3,93	3,93	3,93	3,93	3,93	3,93	3,93	3,93	5,06
3	MOR	5,88	3,76	2,59	1,54	2,59	2,59	2,33	1,54	3,4	3,4	5,88
4	MOR	8,19	2,33	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	8,19
5	MOR	7,79	3,81	7,1	2,43	2,43	2,43	2,43	2,43	2,43	2,43	7,79
6	MOR	4,83	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	4,83
7	MOR	6,25	3,71	3,71	4,5	2,43	2,43	2,43	4,97	1,64	1,64	6,25
8	MOR	4,83	2,33	2,33	3,53	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	1,54	4,83
9	MOR	5,9	2,69	2,69	3,89	3,89	3,89	3,89	3,89	3,89	3,89	5,9
10	MOR	2,92	3,16	3,16	3,16	3,26	4,43	3,26	1,84	1,84	1,84	2,92
11	NEO	6,48	2,85	2,85	2,85	6,42	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85	6,48
12	NEO	462	3,3	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	462
13	NEO	7,3	3,8	3,8	3,01	3,01	3,01	3,01	3,01	3,9	3,9	7,3
14	NEO	6,48	2,69	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	6,48
15	NEO	5,88	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	5,88
16	NEO	6,18	7,62	2,46	2,46	2,46	2,46	2,46	2,46	2,46	2,46	6,18
17	NEO	6,04	3,41	5,27	1,17	1,17	1,46	1,46	1,46	1,46	1,46	6,04
18	NEO	9,12	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	1,54	4,07	1,54	9,12
19	NEO	6,44	4,13	3,01	3,01	3,01	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	6,44
20	NEO	4,96	3,53	3,53	3,53	3,53	3,53	3,53	3,53	3,53	3,53	4,96
21	MOR+NEO	6,17	2,43	1,64	2,43	1,64	1,64	2,43	0,95	0,95	0	6,17
22	MOR+NEO	6,86	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	6,86
23	MOR+NEO	6,43	2,43	1,64	1,64	3,01	3,01	3,8	3,01	3,01	3,01	6,43
24	MOR+NEO	4,63	0,08	0,08	1,95	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	4,63
25	MOR+NEO	7,44	2,43	2,43	2,43	2,43	2,43	2,43	2,43	2,43	2,43	7,44
26	MOR+NEO	7,37	1,74	1,74	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95	7,37
27	MOR+NEO	4,44	3,24	3,24	3,24	3,24	3,24	3,24	3,24	3,24	3,24	4,44
28	MOR+NEO	6,08	3,13	6,86	3,7	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	6,08
29	MOR+NEO	4,34	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	2,33	4,34
30	MOR+NEO	3,96	3,71	3,71	3,71	3,45	4,62	2,58	2,58	2,58	2,58	3,96

Tabela 35. Variação dos valores individuais da Escala de Sedação.

Animais	grupo	T-pré	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	16 h	24 h
1	MOR	0,1	3	2,4	2	0,3	1,2	0,2	2	0,2	2	0,2
2	MOR	0,4	4	0,3	0,2	0,3	0,3	1	0,2	0,2	0,3	0,3
3	MOR	0,5	5	1,5	1	0,3	0,8	1	1,2	1,2	1,2	1,2
4	MOR	0,1	5	5	4,2	3,7	3	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
5	MOR	0,3	4	3	2	3,5	2,9	3	2,3	2,4	2,2	2,1
6	MOR	0,5	3,5	0,3	0,5	0,5	0,8	0,8	2	2,1	0,8	0,8
7	MOR	0,9	6,5	6,4	5,9	5,9	4,3	1,8	1,5	1,4	1,3	1,2
8	MOR	0,3	4,4	3	1,3	1,3	1,1	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
9	MOR	0,5	3	3,1	2,9	2,9	2,9	0,5	0,6	0,5	0,8	0,9
10	MOR	0,4	3,1	1,4	1,4	1,4	1,4	3,1	3,1	2,3	0,5	0,5
11	NEO	0	4,2	4	3,2	3	2	2	2	2	4	2
12	NEO	0,4	6	1,5	1,2	1,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
13	NEO	0,2	5	4	3	3,5	3,5	1,5	1,5	1,4	1,2	1,5
14	NEO	0,1	4	3	2,2	2	2	3	3,5	3	0,4	0,3
15	NEO	0,7	4	3,9	2,9	2,4	2,4	2	2	1,6	1,6	1,1
16	NEO	0,2	5,4	5,4	5,3	5,1	3,1	2,3	1,3	1,5	1,5	1,5
17	NEO	0,2	3	2,1	2	2	2,1	1,9	1,8	1,8	1,8	1,4
18	NEO	2,1	7	6,5	5,5	5,3	5	3	2,1	1,8	1,8	1,8
19	NEO	0,4	4,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0,5	0,5	0,5	0,4
20	NEO	0,3	3,5	2,5	3	4	4	4,1	0,4	0,4	0,4	0,4
21	MOR+NEO	0,4	4	2,3	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
22	MOR+NEO	0,3	3	3	0,4	1,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
23	MOR+NEO	1,2	3	2	2	1,1	0,4	0,2	0,3	0,4	0,4	0,4
24	MOR+NEO	0,2	5	0,7	0,3	1,2	0,5	1	0,6	1	1,4	0,5
25	MOR+NEO	0,5	5	0,2	0,3	0,8	0,5	1	0,8	0,9	0,8	0,8
26	MOR+NEO	0,3	5,5	5,5	5	3	2,1	3	1,5	1,5	1,5	1
27	MOR+NEO	1,7	5,5	5	4,3	3	3	1,5	1,2	1,2	1,2	1,2
28	MOR+NEO	0,2	5,1	0,3	0,6	1,2	0,9	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
29	MOR+NEO	1,2	4,5	4,2	1,2	1,1	1,1	1,2	1,2	1,1	1,1	1
30	MOR+NEO	1,1	6	1,5	1,5	1,5	1,7	1,7	1,5	1,2	1,2	1