

SANDRA MASTROCINQUE

**Avaliação do emprego do tramadol epidural ou  
sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas  
à ovariectomia**

São Paulo  
2005

SANDRA MASTROCINQUE

**Avaliação do emprego do tramadol epidural ou  
sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas  
à ovariectomia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da  
Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em  
Medicina Veterinária

Departamento:

**Cirurgia**

Área de Concentração:

**Cirurgia**

Orientadora:

**Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni**

São Paulo  
2005

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

comprido  
28/10/05  
BIBLIOTECA VIRGÍNE  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
E ZOOTECNIA DA USP

#### DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 1457 Mastrocinque, Sandra  
FMVZ Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariectomia / Sandra Mastrocinque. – São Paulo : S. Mastrocinque, 2005.  
114 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, 2005.

Programa de Pós-graduação: Cirurgia.  
Área de concentração: Cirurgia.

Orientador: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Tramadol. 2. Morfina. 3. Analgesia (epidural). 4. Cães.  
I. Título.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia


Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"  
COMISSÃO DE ÉTICA

**PARECER**

A Comissão de Ética desta Faculdade, analisou e aprovou o projeto de pesquisa intitulado "*Estudo Comparativo entre a administração profilática de tramadol epidural ou sistêmico com a administração profilática de morfina epidural em Cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia*" que será desenvolvido junto ao Serviço de Anestesia do Departamento de Cirurgia, pela pós-graduanda Sandra Mastrocinque sob orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Denise Tabacchi Fantoni.

Qualquer alteração no decurso deste projeto deverá ser comunicada a esta Comissão.

São Paulo, 07 de Maio de 2001.

  
**Profª Drª Júlia Maria Matera**  
Presidente

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

**Nome:** MASTROCINQUE, Sandra

**Título:** Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariectomia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Medicina Veterinária

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Julgamento \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais por serem a razão e o por quê  
de tudo que conquistei*

*A minha querida avó Pina pela amizade e carinho de sempre*

*A meu avô, que se foi, mas deixou lições de honestidade,  
alegria e bondade em nossos corações para sempre*

*A meu irmão Alê pelos ótimos momentos juntos*

*À Cris, por ser uma irmã carinhosa e trazer ao mundo  
esta pessoinha especial chamada Rafael*

*A meu marido, amigo e companheiro Marcos Veiga  
pela ajuda inestimável na elaboração desta tese  
e por tudo que somos juntos*

*À Profa. Denise Fantoni, pessoa na qual  
sempre buscarei me espelhar, não somente  
pela profissional brilhante que é, mas também  
pela amizade, alegria e determinação  
que transmite para todos seus “pupilos”*



## AGRADECIMENTOS

À Universidade de São Paulo, pela acolhida durante todos estes anos de estudo.

À Profa Júlia Matera, grande colaboradora e pessoa tão dedicada ao bem estar dos animais.

À Colega Angélica Tatarunas pela enorme ajuda na realização deste trabalho.

Aos funcionários Miron, Lélis, Otávio e Jesus pela boa vontade e ajuda oferecidas.

Ao secretário Ney, pela ajuda que oferece aos pós-graduandos.

Às amigas Rô, Rita, Paola e Éricka pela união e carinho de sempre, os quais nos tornam mais “irmãs” a cada dia, independente da distância e do tempo.

Aos amigos Margot e Rubens, que sempre me incentivam e me trazem carinho nos momentos bons e ruins.

Às amigas Denise Simões e Mari, por serem exemplos de carinho e dedicação aos animais.

À amiga Sandra, pela força e amizade constantes.

Às amigas Viviane (Fon) e Tatiana que contribuíram muito para a concretização deste estudo, sempre em clima de amizade e bom humor.

À Profa. Silvia, pela colaboração e incentivo.

À Dra. Célia, do INCOR pela oportunidade de realizar parte deste trabalho no laboratório desta instituição

À funcionária Marli, do Laboratório Clínico do INCOR, pela dedicação e cuidado com as dosagens de catecolaminas plasmáticas.

À Maria Helena, Regina e Maria Luíza, que muito contribuíram para a obtenção de resultados laboratoriais deste estudo.

À Profa. Berenice, do Laboratório de Hormônios do Hospital das Clínicas, pela contribuição e seriedade nas dosagens séricas de cortisol.

A todos os animais que contribuíram para realização deste trabalho e a seus proprietários que participaram, aprendendo e ensinando como reconhecer a dor de seus companheiros.

Não poderia esquecer de agradecer meus “amigos” Bianca (que esteve comigo em quase toda fase de redação da tese), Larissa, Bóris e Toby, pela fidelidade e companheirismo incondicional, que só os animais possuem.

À FAPESP pelo apoio financeiro .

## Epígrafe

*Não basta ensinar a um homem uma especialidade  
Porque ele se tornará assim uma máquina  
utilizável e não uma personalidade. É necessário  
que adquira um sentimento, um senso prático  
daquilo que vale a pena ser empreendido, daquilo  
que é belo, de que é moralmente correto*  
*Albert Einstein*

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 A dor e suas conseqüências em pequenos animais.....	19
2.2 Reconhecimento da dor em pequenos animais.....	21
2.3 Analgesia Epidural.....	26
2.3.1 <i>Fármacos</i> .....	28
2.4 Opióides por via epidural.....	30
2.4.1 <i>Latência</i> .....	31
2.4.2 <i>Duração de Ação</i> .....	32
2.5 Tramadol.....	36
2.6 Tramadol por via epidural.....	40
3 OBJETIVOS.....	45
4 MATERIAL E MÉTODO.....	46
4.1 Animais.....	46
4.2 Delineamento Experimental.....	47
4.2.1 <i>Procedimento Anestésico</i> .....	47
4.2.2 <i>Administração dos Fármacos Analgésicos</i> .....	47
4.2.3 <i>Procedimento Cirúrgico</i> .....	49
4.2.4 <i>Momentos de Avaliação</i> .....	49
4.2.5 <i>Parâmetros Analisados</i> .....	50
4.3 Análise Estatística.....	55
5 Resultados.....	56
5.1 Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória e Pressões Arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD).....	56
5.2 Saturação Periférica da Hemoglobina (SpO <sub>2</sub> ), Concentração de Dióxido de Carbono no Ar Expirado (ETCO <sub>2</sub> ), Concentração de Isoflurano no Ar Expirado (ETISO).....	58
5.3 pH, Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial (PaO <sub>2</sub> ), Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial (PaCO <sub>2</sub> ), Saturação de Oxigênio no Sangue Arterial (SatO <sub>2</sub> ) .....	60
5.4 Cortisol sérico e Catecolaminas plasmáticas.....	61
5.5 Analgesia e Sedação.....	65
6 Discussão.....	71
7 Conclusões.....	81
REFERÊNCIAS.....	82

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Efeito da concentração de isoflurano no ar expirado (%) em função dos tratamentos nos tempos M1, M2 e M3 .....	59
Figura 2 - Efeito dos diferentes tratamentos na concentração sérica de cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ) em função do tempo de avaliação . .....	62
Figura 3 - Efeito dos diferentes tratamentos na concentração de norepinefrina plasmática (pg/ml) em função do tempo de avaliação.....	63
Figura 4 - Efeito dos diferentes tratamentos na concentração de epinefrina plasmática (pg/ml) em função do tempo de avaliação .....	64
Figura 5 - Escores obtidos com emprego da escala numérica visual, nos diferentes tratamentos, durante o período de avaliação .....	68
Figura 6 - Escores obtidos com emprego da escala de Melbourn, nos diferentes tratamentos, durante o período de avaliação .....	69

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Médias e desvios-padrão de peso, tempo cirúrgico e tempo para extubação dos diferentes grupos estudados.....	56
Tabela 2 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes tratamentos .....	57
Tabela 3 - Médias e desvios-padrão da pressão arterial diastólica (mmHg), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos .....	58
Tabela 4 - Médias e desvios-padrão dos valores de concentração de isoflurano no ar expirado (%), durante período de avaliação, nos diferentes tratamentos .....	59
Tabela 5- Médias e desvios-padrão dos valores de cortisol sérico ( $\mu\text{g/dl}$ ), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes tratamentos .....	61
Tabela 6 - Médias e desvios-padrão da concentração de norepinefrina plasmática (pg/ml), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes tratamentos .....	62
Tabela 7 - Médias e desvios-padrão da concentração de epinefrina plasmática (pg/ml), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes tratamentos .....	64
Tabela 8 - Valores médios e desvios-padrão dos escores obtidos com emprego da escala numérica visual nos diferentes tratamentos durante o tempo de avaliação.....	68
Tabela 9 - Valores médios e desvios-padrão dos escores obtidos através do emprego da escala de Melbourn nos diferentes tratamentos, durante o período de avaliação.....	69

## RESUMO

MASTROCINQUE, S. **Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariectomia** [Evaluation of epidural or systemic tramadol and epidural morphine in bitches submitted to ovariectomy]. 2005 114f Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

O objetivo deste estudo foi o de comparar o emprego do tramadol, por via epidural ou sistêmica, com a morfina por via epidural, para controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariectomia, assim como determinar a ação dos agentes sobre o sistema cardiorespiratório e ocorrência de efeitos adversos. Para tanto, foram utilizadas 40 cadelas, distribuídas, aleatoriamente, em 4 grupos de 10 animais cada. O grupo 1 recebeu 2 mg/kg de tramadol por via epidural, o grupo 2 recebeu 2 mg/kg de tramadol por via intramuscular, o grupo 3 foi tratado com 0,1 mg/kg de morfina por via epidural e o grupo 4, determinado como controle, recebeu solução salina. Os fármacos foram administrados 30 minutos antes da indução anestésica, sendo o estudo caracterizado como prospectivo, clínico, tipo cego. Os animais foram pré-medicados com acepromazina, a indução anestésica realizada com propofol e o isoflurano foi empregado para manutenção da anestesia. As variáveis mensuradas foram: analgesia, sedação, frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, concentração de isoflurano e dióxido de carbono no ar expirado, saturação periférica da oxihemoglobina, pH e gases sanguíneos, cortisol sérico e catecolaminas plasmáticas. Os animais foram avaliados por período de 24 horas após administração do fármaco analgésico. Os resultados foram submetidos à análise de variância, onde valores de  $P < 0,05$  foram considerados significantes. Não houve diferença entre os tratamentos com relação aos parâmetros de oxigenação, ventilação e cardiovasculares com exceção da pressão diastólica, que no grupo tratado com morfina apresentou menor valor que os demais grupos 6 horas após

a administração dos analgésicos. Este grupo apresentou ainda menores escores de dor em vários momentos de avaliação, além de diminuir o requerimento de isoflurano em relação aos demais grupos aos 10 minutos de anestesia e aos 30 minutos, em comparação com o grupo controle, e menor valor de cortisol sérico 2 horas após a administração do fármaco analgésico em comparação ao grupo tratado com tramadol intramuscular e controle. Os grupos tratados com morfina epidural e tramadol epidural apresentaram menores valores de epinefrina que o grupo que recebeu tramadol intramuscular 2 horas após administração do agente analgésico. Os animais tratados com morfina não necessitaram medicação resgate durante o decorrer do estudo. Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que o emprego do tramadol epidural em cães é técnica segura, livre de efeitos adversos no sistema cardiorespiratório, porém o tratamento com morfina epidural foi superior a este e aos demais grupos com relação à qualidade da analgesia, sem apresentar efeitos adversos importantes.

Palavras-chave: Tramadol. Morfina. Analgesia (epidural). Cães.

## ABSTRACT

MASTROCINQUE, S. Evaluation of epidural or systemic tramadol and epidural morphine in bitches submitted to ovariohysterectomy. [Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariohisterectomia]. 2005 114f Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

The aim of this study was to compare epidural or systemic tramadol and morphine to control postoperative pain in bitches submitted to ovariohysterectomy and to determine the effects of treatments on cardio and respiratory systems as well as side effects. Forty female dogs were randomly divided into four groups. Group 1 received 2 mg/kg of epidural tramadol, group 2 received 2 mg/kg of intramuscular tramadol, group 3 received 0,1 mg/kg of epidural morphine and group 4 as the control group, received saline solution. Treatments were administered 30 minutes before the induction of anesthesia and study was a prospective blinded clinical trial. Animals were premedicated with acepromazine, and anesthesia was induced with propofol. Isoflurane was used for the maintenance of anesthesia. Variables measured were: analgesia and sedation, cardiac and respiratory rates, arterial blood pressure, end-tidal isoflurane and carbon dioxide, oxyhemoglobin saturation, plasma catecholamines, serum cortisol, pH and blood gases. Patients were monitored for 24 hours after the administration of the analgesic agents. Data were submitted to analysis of variance. Values of  $p < 0,05$  were considered significant. There were no differences between groups with regard to oxygenation, ventilation and cardiovascular variables except for diastolic blood pressure which showed lower values in the morphine-treated group compared to other groups at six hours of evaluation, as well as lower pain scores at several evaluation moments. Rescue analgesia was not needed in the morphine group and the isoflurane concentration was significantly lower in relation to the other groups at 10 minutes of anesthesia, and at 30 minutes of anesthesia in relation to the



control group. The epidural morphine group showed lower cortisol value at 2-hour evaluation as compared to intramuscular tramadol and control groups. The epidural tramadol and morphine groups had lower epinephrine value than intramuscular tramadol group. Based on the results of this study it can be concluded that epidural tramadol is a safe analgesia technique for dogs, free of undesirable effects, although epidural morphine was more effective than other groups without side effects.

Key words: Tramadol. Morphine. Analgesia (epidural.). Bitches.

## 1 INTRODUÇÃO

O emprego de técnicas de analgesia seguras e efetivas é mandatório nas áreas médicas. A dor é considerada, atualmente, como o “Quinto Sinal Vital” para alguns autores que atuam na área médica (CARROL, 1999; McCAFREY, 1997), o que denota a importância do diagnóstico e tratamento adequado dos processos dolorosos, uma vez que estes trazem consequências graves aos pacientes (McCAFREY, 1997).

Dentre as estratégias terapêuticas para controle da dor, destaca-se a analgesia epidural com opióides, sendo a morfina o agente mais amplamente empregado atualmente em cães. Este fármaco, quando administrado por via espinhal, possui alta potência e eficácia analgésica, obtidas com menores doses em comparação com a via sistêmica, longo período de ação, além da ausência de bloqueio motor, como ocorre quando se empregam os anestésicos locais (CARROL, 1999; PASCOE, 1997). Esta técnica, porém, não se encontra livre de efeitos adversos, dentre os quais: retenção urinária, prurido e depressão respiratória tardia, sendo este último o mais temido (DELILKAN; VIJAYAN, 1993; GUNDUZ et al., 2001; JAMES et al., 1996; OZCENGIZ et al., 2001; PASCOE, 1997).

O tramadol é um agente analgésico opióide empregado no homem desde a década de 70, sendo que, nos tempos atuais, tem recebido destaque dentro da anestesiologia e analgesia, uma vez que, por possuir mecanismo de ação distinto dos demais opióides, proporciona bom controle da dor com mínima depressão respiratória. Em Veterinária, sua utilização vem sendo ampliada, mas a literatura carece de dados quanto à sua aplicabilidade nas diferentes espécies animais.

Poucos estudos realizados na espécie canina compararam sua eficácia e potência quando comparado à morfina (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003) e aos antiinflamatórios

não esteroidais (YAZBEK et al., 1999). Tais estudos se baseiam no emprego do tramadol por via sistêmica, e demonstraram que este agente proporcionou analgesia satisfatória em cães, no período pós-operatório de cirurgia de moderado porte, sem efeitos adversos importantes. A utilização do tramadol por via epidural ainda não foi descrita para cães ou gatos. Esta pode ser uma nova alternativa no que tange ao controle da dor em pequenos animais, com eficácia e segurança, merecendo, portanto, ser investigada.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 A dor e suas conseqüências em pequenos animais

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, 1994; THURMON et al., 1996a).

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 conseqüências graves aos pacientes (CARROL, 1999; GAYNOR, 1998; HELLYER; GAYNOR, 1998; PASCOE, 1997). Dentre elas, destacam-se a diminuição na ingestão de alimentos, com conseqüente catabolismo protéico, alterações da função respiratória, podendo ocorrer hipóxia, hipercapnia e acidose. Pode, ainda, ocasionar automutilação, hipersensibilização central e dor crônica, além de distúrbios cardiovasculares (GWENDOLYN; CARROL, 1996; LASCELLES, 1999; MORTON; GRIFFITHIS, 1985). 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 (GAYNOR, 1999). A liberação de epinefrina e norepinefrina pode gerar, ainda, dilatação de pupilas, salivação, hiperglicemia e alterações no balanço hidroeletrólítico dos pacientes (GAYNOR, 1999; HAMILL, 1994).

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 este período (HANSEN, 1997; MATHEWS, 2000). A intervenção terapêutica nesta 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, onde o analgésico é administrado ao paciente antes que se inicie o estímulo cirúrgico, possibilitando que haja prevenção da sensibilização dos neurônios da medula espinhal, desencadeados 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 esta 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, destaca-se sobremaneira o emprego de opióides, devido a sua efetividade, potência e segurança, quando utilizados de maneira adequada (BOWDLE, 1998; GÓRNIK, 1996; HELLYER, 1997; THURMON et al., 1996a). Estes 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 opióides aos receptores sigma produz disforia, excitação e efeitos alucinógenos (GÓRNIK, 1996; THURMON et al., 1996a; PASCOE, 2000). Tais fármacos podem ser administrados sistemicamente ou aplicados diretamente aos tecidos ou ainda próximos aos receptores espinhais, através de administração epidural ou intratecal dos mesmos (PASCOE, 2000).

## 2.2 Reconhecimento da dor em pequenos animais

O passo que precede o emprego de métodos efetivos para o tratamento da dor diz respeito ao reconhecimento dos sinais de desconforto apresentados pelos pacientes (HOLTON et al., 2001). A avaliação da dor em animais se torna tarefa difícil, uma vez que não há comunicação verbal, as observações são subjetivas, há dificuldade em se diferenciar efeitos da recuperação anestésica, ansiedade e medo nestes pacientes. Além disso, o grau de socialização e domesticação dos animais possui grande influência no comportamento dos mesmos (CONZEMIUS et al., 1997; FIRTH; HALDANE, 1999; LIVINGSTON, 1994).

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

Devido à subjetividade ao se avaliar as alterações comportamentais nos animais com dor, foram criadas escalas escritas, as quais quantificam escores de dor, baseadas naquelas empregadas em Medicina, especialmente em pediatria (HANSEN, 1997). As escalas podem ser numéricas ou visuais e, dentre elas, as mais comumente empregadas são a escala analógica visual (VAS) e a escala numérica visual (NRS), uma vez que estas possuem grande especificidade e sensibilidade, além de serem reprodutíveis e viáveis em vários estudos que avaliam e quantificam dor (JENSEN et al., 1986; MATHEWS, 2000). A escala analógica visual se baseia em uma linha reta de 100mm 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 auto avaliação, como realizado em

humanos (HANSEN, 1997), também pode ser utilizada por observadores, os quais marcam, de acordo com sua avaliação, um ponto nesta reta (HOPKINS et al., 1998; LLOYD-THOMAS, 1990). O emprego desta escala já foi descrito em diversos estudos que comparam fármacos analgésicos, dentro da Medicina Veterinária (ALMEIDA, 2003; BRODBELT et al., 1997; CONZEMIUS et al., 1997; HANSEN 1997; LASCELLES et al., 1994; LASCELLES et al., 1997; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). A NRS 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 NRS, 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 (FIRTH; HALDANE, 1999; 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-operatórios podem influenciar sobremaneira estes 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.

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. Muitos estudos empregaram estes métodos auxiliares para diagnóstico da dor em animais, como aquele realizado por Fox et al. (1994). Em tal estudo, foram dosados os níveis séricos de cortisol em cadelas durante a realização de ovariectomia, constatando que o valor de cortisol se eleva em quase 100%, em comparação ao valor basal, após a incisão de pele e tração dos ovários.

Mastrocinque e Fantoni (2003) observaram, da mesma forma, que os níveis de cortisol se elevam, durante ovariectomia em cadelas, apesar do emprego de fármacos opióides, os quais foram capazes de modular a resposta neuroendócrina à dor apenas no período pós-operatório.

A concentração sérica de cortisol também foi mensurada em gatas submetidas à ovariectomia para auxiliar no diagnóstico da dor nesta espécie (SMITH et al., 1996), porém, este parâmetro nem sempre se correlaciona com outros métodos objetivos clínicos, como pressão arterial e frequência cardíaca (SMITH et al., 1999).

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.

Apesar da mensuração de cortisol sérico ser potente aliada na avaliação da dor em pequenos animais, deve-se estar ciente que, nas primeiras horas de período pós-operatório, a sedação produzida por alguns analgésicos, especialmente os opióides, pode mascarar a sintomatologia de dor (PIBAROT et al., 1997).

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).

No que tange aos níveis destas aminas plasmáticas, estudo demonstrou que há aumento nas concentrações de epinefrina (E) e norepinefrina (NE) em gatos submetidos a oniequitomia, sendo que as alterações das concentrações de NE são mais proeminentes (LIN et al., 1993). Os autores ainda descrevem que a utilização de opióides (butorfanol e oximorfona) prolongou a supressão da liberação destas aminas, em resposta ao ato cirúrgico, por 4 horas de período pós-operatório.

Tais resultados vão ao encontro do observado por Benson et al. (1991), que

avaliaram as concentrações plasmáticas de NE e E em gatos anestesiados com isoflurano para realização de oniequitomia. Os autores relataram que a anestesia isoladamente induz discreto aumento transitório nas concentrações de E, e que, após o procedimento cirúrgico, ocorrem elevações plasmáticas significativas de NE e E. Adicionalmente, os pesquisadores verificaram que, ao empregar morfina ou xilazina, houve supressão da liberação de catecolaminas no período pós-operatório.

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 E 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, poderem levar à manipulação das glândulas adrenais e estarem 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 amins são extremamente termolábeis (KRSTULOVIC, 1982; RAWLINGS et al., 1989; SOMOSON, 1984). 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)

### **2.3 Analgesia Epidural**

A analgesia epidural consiste em método no qual ocorre a administração do fármaco analgésico em proximidade ao sítio de atuação, tanto próximo aos receptores específicos na medula espinhal, quanto nos nervos que se ramificam a partir da mesma. Ao se ligarem aos receptores, produzem analgesia mais profunda e permitem que doses menores dos agentes analgésicos sejam empregadas, comparando-se com a administração sistêmica dos mesmos, o que reduz, ou até mesmo abole, os efeitos adversos ou toxicidade produzidos por alguns fármacos. Além disto, a duração de ação destes agentes se torna mais prolongada, uma vez que os mesmos são liberados lentamente para a circulação sistêmica, onde se tornam disponíveis para metabolização e excreção e, portanto, permanecem mais tempo em seu sítio de atuação (TORSKE; DYSON, 2000).

Os agentes analgésicos podem ser administrados nos espaços epidural ou subaracnóide promovendo anestesia regional ou analgesia. Planos profundos de anestesia reduzem respostas fisiológicas à dor, porém estão associados à depressão respiratória e cardiovascular intensas. Com o intuito de minimizar tais efeitos adversos, técnicas como a administração de analgésicos por via epidural, podem propiciar controle da dor satisfatório com planos anestésicos mais superficiais (PACHARINSAK et al., 2003). Segundo alguns autores, as técnicas de analgesia local, empregadas antes do início do procedimento cirúrgico, promovem

todos os benefícios da analgesia profilática, tais como: menor requerimento de analgésicos no período pós-operatório e emprego de menores doses, além de diminuição das doses dos anestésicos gerais, produzindo anestesia mais balanceada, com maior estabilidade hemodinâmica (QUANDT; RAWLINGS, 1996; TORSKE; DYSON, 2000; VALVERD et al., 1989).

As duas maiores contra-indicações para a anestesia ou analgesia epidural são coagulopatias e sepse. O espaço epidural é circundado por inúmeros vasos sanguíneos e, durante a punção, pode ocorrer laceração dos mesmos, havendo hemorragia, caso haja distúrbio de coagulação, com conseqüente elevação da pressão neste espaço e possível compressão de nervos ou até mesmo da medula espinhal (SLOVER; PHELPS, 1996; TORSKE; DYSON, 2000). A sepse ou qualquer infecção cutânea próxima ao sítio de punção contra-indicam a técnica, uma vez que há risco da agulha carrear agentes infecciosos para o espaço epidural (JONES, 2001; PASCOE, 1997; TORSKE; DYSON, 2000). Anormalidades anatômicas congênitas ou resultantes de trauma são consideradas contra-indicações relativas e devem ser avaliadas individualmente (JONES, 2001).

O local ideal para administração epidural dos agentes anestésicos e analgésicos em cães e gatos é o espaço lombo-sacro, podendo ser realizada ainda, em cães grandes, no espaço sacro-coccígeo (JONES, 2001; PASCOE, 1997; PASCOE, 1992; QUANDT; RAWLINGS, 1996; SKARDA, 1996).

Uma vez que o espaço epidural possui volume fixo, a quantidade de líquidos a ser injetada não deve ser excessiva, pois a migração cranial do agente administrado depende deste volume, que deve ser determinado individualmente. Pode-se calcular o volume a ser administrado, de maneira mais acurada, baseando-se no comprimento do paciente, entretanto, há aparente controvérsia em relação aos volumes a serem empregados. Alguns autores, por

exemplo, recomendam volume de 1ml por quilo de peso (TORSKE; DYSON, 2000). Para outros, o volume máximo a ser administrado no espaço epidural, em cães, é de 6ml, e doses menores devem ser utilizadas em cadelas prenhes (as quais possuem canal espinhal reduzido pelo ingurgitamento dos vasos), em animais idosos (uma vez que o tamanho do canal se reduz com a idade) e em animais obesos, pois o canal não aumenta com o ganho de peso (CARROL, 1999; PASCOE, 1997).

### *2.3.1 Fármacos*

Algumas propriedades caracterizam o fármaco ideal a ser administrado por via espinhal, dentre elas: efetividade, reversibilidade de ação, ausência de efeito teto, ausência de efeitos adversos, latência curta, duração de efeito satisfatório, não indução de tolerância ou de dependência, não interação com outros fármacos, baixo custo e facilidade de administração. Embora não existam agentes que preencham todas estas características, essas propriedades podem nortear a escolha do fármaco a ser utilizado (VALLE et al., 2001).

Dentre os agentes que podem ser administrados no espaço epidural, podemos citar os anestésicos locais, os opióides, os  $\alpha_2$ -agonistas e a quetamina (PASCOE, 1997).

#### *2.3.1.1 Anestésicos Locais*

Os anestésicos locais são agentes que inibem a excitação dos nervos periféricos. A estabilização das membranas previne a entrada de íons sódio e bloqueia todo fluxo iônico subsequente. A membrana celular da célula nervosa é estabilizada na fase 0 da despolarização, portanto, prevenindo a condução dos impulsos (MUIR; HUBBELL, 1989; SKARDA, 1991). A perda das sensações ocorre na seguinte ordem: dor, frio, calor, toque, pressão profunda e, a recuperação se dá na ordem inversa (SKARDA, 1991).

A toxicidade sistêmica destes agentes ocorre quando se atingem concentrações plasmáticas excessivas, afetando o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central. Quando cruzam a barreira hemato-encefálica, podem produzir convulsões seguidas de depressão central, sendo, o tratamento indicado, a oxigenioterapia e administração de benzodiazepínicos (STOELING, 1981). A principal complicação cardiovascular é a hipotensão, ocasionada pelo relaxamento da musculatura das arteríolas e depressão miocárdica, além de altas concentrações plasmáticas destes agentes ocasionarem bloqueio nos canais de íons sódio, deprimindo a condução e a automaticidade cardíacas (STOELING, 1981). Efeitos adversos raros incluem hipoventilação, associada à paralisia da musculatura respiratória (devido à dissipação dos agentes para segmentos cervicais), síndrome de Horner e hipoglicemia causados por bloqueio simpático (SKARDA, 1996). Entretanto, se a anestesia regional for realizada de maneira adequada não irá alcançar concentrações suficientes para causar estes efeitos (SKARDA, 1996).

Dentre os anestésicos locais empregados na anestesia ou analgesia epidural de cães e gatos, destacam-se a lidocaína a 2% e a bupivacaína a 0,2, 0,5 e 0,75% (SKARDA, 1996). Ainda é citada a utilização da ropivacaína a 0,25, 0,5 ou a 0,75% (FELDMAN; COVINO, 1988).

A bupivacaína é o anestésico local mais amplamente utilizado em Veterinária atualmente, pelo maior tempo de ação, o qual é de 4 a 8 horas, na dose de 1,0 a 1,5 mg/kg, na espécie canina e 0,5 a 0,75 mg/kg em felinos (CARROL, 1999).

#### 2.3.2.2 Alfa-2-agonistas e quetamina

Além dos anestésicos locais, os  $\alpha_2$ -agonistas, como a xilazina e medetomidina, podem ser empregados no espaço peridural. A absorção sistêmica destes agentes pode, entretanto,

causar sedação e depressão cardiovascular, devendo ser utilizada com cautela em pacientes idosos e cardiopatas (DUKE et al., 1994).

Quando há associação dos opióides com os  $\alpha_2$ -agonistas, pode ocorrer sinergismo, prolongando a duração da analgesia (BRANSON et al., 1993; GREENE et al., 1995; HENDRIX et al., 1996).

A quetamina promove atividade analgésica pela inibição do N-metil-D-aspartato (NMDA), uma das substâncias envolvidas no desencadeamento dos processos dolorosos. Porém, a analgesia epidural com a quetamina parece, como ocorre quando da administração sistêmica, produzir pobre analgesia visceral (LIN, 1996). VALADÃO et al. (2002) demonstraram que a quetamina é menos efetiva que a morfina, quando utilizada por via epidural, na prevenção da hiperalgesia pós-incisional, em cães.

## 2.4 Opióides por via epidural

A presença de grande número de receptores para opióides na substância gelatinosa (lâminas II e III) da medula espinhal sugere que a administração de pequenas doses destes agentes, no espaço epidural, pode oferecer analgesia bastante efetiva (SLOVER; PHELPS, 1996; YAKSH; RUDY, 1976).

Em 1979, ocorreram os primeiros relatos do emprego de opióides por via espinhal, em humanos. A efetividade destes fármacos, por via epidural, para controle da dor, foi descrita em vários ensaios clínicos, incluindo dor pós-operatória, em pacientes com câncer, na dor crônica e em obstetrícia (BEHAR<sup>1</sup> et al. 1979 apud TORSKE; DYSON, 2000).

---

<sup>1</sup> BEHAR, M.; MAGORA, F.; OLSHWANG, D.; DAVIDSON, J. T. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet*, v. 1, n.8115, p. 527-529, 1979.

Para que ocorra o efeito desejado destes agentes, eles necessitam se difundir através da *dura mater* e alcançar o corno dorsal medular, onde os receptores para opióides estão localizados (JONES, 2001). Os fármacos opiáceos podem se ligar à gordura e tecidos peridurais, alcançar vasos sanguíneos e circulação sistêmica, criando concentrações plasmáticas mensuráveis (PASERO, 2003; SLOVER; PHELPS, 1996).

O mecanismo de ação destes fármacos, por esta via, se baseia na inibição pré e pós sináptica da transmissão aferente, além de se ligarem aos receptores pré-sinápticos nos terminais espinhais dos neurônios aferentes, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios como glutamato e substância P. Adicionalmente, antagonizam os efeitos destes 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 opióides são proteínas complexas localizadas dentro da camada lipídica, na parede da membrana celular, e se encontram eletricamente carregados. Os opióides são aminas básicas, e sua forma ionizada favorece ligação mais forte com o receptor (SLOVER; PHELPS, 1996). A densidade dos receptores opióides é maior nos sítios pré-sinápticos e, eletrofisiologicamente, os efeitos 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 opióides inibem a adenilato-ciclase, mediante ação no receptor mu, e reduzem o AMPc-neuronal, induzindo à diminuição na síntese de prostaglandinas (VALLE et al., 2001).

#### 2.4.1 Latência

A solubilidade é um dos fatores mais importantes que influenciam a absorção epidural e disponibilidade dos agentes empregados no espaço epidural. Após a injeção epidural,



opióides lipossolúveis, como o fentanil, por exemplo, rapidamente se dissolvem na gordura epidural e se movem através das membranas até o líquido cefalorraquidiano (LCR), penetrando o tecido medular espinhal, resultando em absorção sistêmica. A latência do fentanil epidural é, portanto, muito curta, aproximadamente 5 minutos. Em contrapartida, opióides hidrofílicos, como a morfina, rapidamente se dissolvem em solução aquosa, mas não atravessam a gordura da *dura mater* com facilidade para alcançar o fluido cérebro espinhal (BOWDLE, 1998). Uma vez neste local, agentes hidrofílicos tendem a permanecer aí, apesar de atingirem concentrações elevadas, o que permite o fluxo para o tecido espinhal e receptores opióides. Este fenômeno pode elucidar o fato da morfina apresentar latência prolongada (20 a 60 minutos) (PASCOE, 1997; PASERO, 2003; SLOVER; PHELPS, 1996; TORSKE; DYSON, 2000; VALLE et al., 2001;).

#### 2.4.2 Duração de Ação

A duração de ação de um agente opióide, quando da sua administração por via epidural, é determinada pela quantidade deste que se mantém no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tecido espinhal. Uma única injeção “em bolus” de morfina pode apresentar duração de ação de até 24 horas, porque, como anteriormente descrito, é um agente hidrofílico e tende a permanecer no LCR (PASCOE, 1997; PASERO, 2003; SLOVER; PHELPS, 1996; POPILSKIS et al., 1993; TORSKE; DYSON, 2000; VALLE et al., 2001).

Dentre as vantagens oferecidas pela utilização dos opióides por via epidural destacam-se a analgesia mais prolongada do que quando da utilização de anestésicos locais, ou mesmo em comparação com a administração de opióides sistêmicos, além de bloquear os impulsos nociceptivos de forma seletiva sem interferir com funções motoras ou sensoriais, evitando ainda a depressão do sistema nervoso simpático (YEAGER et al., 1987). Recente meta-análise

(BLOCK et al., 2003) buscou avaliar a real superioridade da administração epidural, em detrimento ao emprego sistêmico dos opióides, no homem. Foram avaliados 100 estudos, em relação aos escores de dor e efeitos adversos, e concluiu-se que, independentemente do tipo de procedimento cirúrgico e opióide utilizado, a administração epidural foi superior no que diz respeito ao controle da dor, em comparação com o emprego dos mesmos por via parenteral. Ainda, segundo a análise multicêntrica realizada por Moiniche et al. (2002), a administração de opióides por via epidural parece ser o método mais efetivo de analgesia profilática.

Os opióides devem ser diluídos em solução salina estéril, e se utiliza a mesma técnica descrita para os anestésicos locais para sua administração no espaço epidural (TORSKE; DYSON, 2000).

A morfina é o opióide mais amplamente utilizado para analgesia epidural até a presente data, na Medicina e Veterinária, devido à sua potência elevada e duração de ação prolongada (PASCOE, 1997). Em cães, por via epidural, na dose de 0,1 mg/kg possui latência de 20 a 60 minutos e duração de ação de 16 a 24 horas (BONATH; SALEH, 1985), sendo esta dose apenas 20 a 40% da dose sistêmica usualmente empregada nesta espécie, para produzir analgesia semelhante e menos duradoura (PACHARINSAK et al., 2003).

O mecanismo de transporte para o LCR se dá, provavelmente, por difusão passiva. As concentrações plasmáticas, após administração epidural deste fármaco, são semelhantes às aquelas observadas após administração intravenosa ou intramuscular, o que demonstra a ocorrência de rápida absorção sistêmica deste agente (NORDBERG et al., 1984)

A injeção lombo-sacra deste agente é recomendada para intervenções na região caudal do corpo, entretanto, existem evidências de que a analgesia possa se estender rostralmente em direção ao tórax e membros anteriores (PASCOE; DYSON, 1993; VALVERD et al., 1989).

Idealmente, a morfina, quando empregada por via epidural, deve ser livre de preservativos, para prevenir complicações relacionadas à neurotoxicidade, contudo, em humanos, a utilização crônica de morfina, contendo metilparabeno ou metabissulfito de sódio, tem sido realizada sem implicações clínicas relevantes (SJURBERG et al., 1992).

O principal efeito adverso da morfina epidural é a depressão respiratória que, provavelmente, está relacionada à absorção deste agente por vasos do espaço peridural, acarretando efeitos sistêmicos, após distribuição até o sistema nervoso central (depressão respiratória precoce), além da migração rostral do agente contido no líquido cefalorraquidiano, levando à depressão respiratória mais tardia, a qual pode ser agravada mediante utilização concomitante de opióides sistêmicos (KAFFER, et al., 1983; SLOVER; PHELPS, 1996). Atua, ainda, em zonas quimiorreceptoras do cérebro, podendo desencadear náuseas e vômito (SLOVER; PHELPS, 1996). O prurido é um efeito adverso comum no homem, mas na espécie canina este não ocorre com frequência. A cateterização uretral é aconselhável, quando da utilização deste agente, pois, assim como no homem, a incidência de retenção urinária, a qual gera desconforto aos pacientes, ocorre com relativa frequência em cães (TORSKE; DYSON, 2000). Acredita-se que o mecanismo, pelo qual a retenção urinária ocorra, se baseia na ligação da morfina com receptores no corno dorsal da medula, interrompendo o fluxo parassimpático e resultando em relaxamento do músculo detrusor da vesícula urinária, seguido de retenção (HERPEGER, 1998).

Day et al. (1995) compararam a eficácia da morfina, quando administrada por via epidural ou intrarticular em cães que passaram por intervenções cirúrgicas na articulação fêmoro-tíbio-patelar, constatando que ambas as vias proporcionaram boa analgesia pós-operatória durante seis horas, uma vez que o índice de medicação resgate, para analgesia, foi baixo em ambos os grupos, assim como os escores de dor e valores séricos de cortisol.

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

A utilização da morfina associada a anestésicos locais é técnica que desperta grande interesse, uma vez que ocorre sinergismo entre estes fármacos, elevando a potência e duração de ação analgésica, com menores doses de cada agente, reduzindo, portanto, o risco de bloqueio motor que pode ocasionar conseqüentes hipotensão, paralisia e hipotermia, após altas dose de anestésicos locais (PASCOE, 1992; PASCOE, 1997; TORSKE; DYSON, 2000). Tal afirmativa pôde ser comprovada por Hendrix et al. (1996) que, ao compararem a administração epidural de morfina isolada ou em combinação com bupivacaína em cães, puderam concluir que a associação dos agentes estudados ou a bupivacaína isolada produziram analgesia mais duradoura, após cirurgias ortopédicas, em comparação com o emprego da morfina epidural isolada.

Recente estudo retrospectivo (TRONCY et al., 2002) avaliou o efeito da administração profilática da morfina epidural (combinada ou não com a bupivacaína) em cães e gatos para tratamento da dor, após diferentes procedimentos cirúrgicos. Os autores obtiveram resultados que sugerem que esta técnica analgésica é segura, efetiva e superior aos métodos de administração de opióides e antiinflamatórios não esteroidais por via sistêmica.

Além da associação com agentes analgésicos locais, a morfina pode ser combinada com  $\alpha_2$ -agonistas para analgesia epidural, conforme estudo realizado por Keegan et al.

(1995), os quais realizaram associação deste opióide com xilazina, em 6 cães saudáveis, durante anestesia com isoflurano, e observaram que esta é segura para o sistema cardiovascular. Pacharinsak et al. (2003), entretanto, não observaram benefícios reais, no que diz respeito ao controle da dor, ao estudarem a associação de morfina à medetomidina (outro agente  $\alpha_2$ -agonista) para instituição de analgesia em cães submetidos à cirurgia para reconstrução de ligamento cruzado.

A utilização de novos agentes opióides por via epidural, como o sufentanil e fentanil, os quais possuem afinidade pelo receptor mu muito superior à morfina, vem sendo estudada e, apesar de sua alta potência, deve ser levado em consideração que possuem lipossolubilidade muito elevada, o que permite rápida absorção sistêmica, com curta duração de ação, quando comparada com aquela obtida com o emprego da morfina (ALMEIDA, 2003; TORSKE; DYSON, 2000).

## **2.5 Tramadol**

O tramadol [(+) cis 2-[(dimetilamino) metil] – 1(3-metoxifenil) –ciclohexanol hidrocloreto] é um análogo sintético da codeína e se apresenta como mistura racêmica de dois enantiômeros, (+)-tramadol e (-)-tramadol (PROSSER et al., 1997). Pode ser encontrado na forma de cápsulas de 50 mg ou em solução para injeção, contendo 50 mg/ml (DUTHIE, 1998). O mecanismo de ação analgésica deste fármaco ainda não se encontra totalmente elucidado. Seus efeitos se distinguem dos demais agentes opióides agonistas do receptor mu, pois sua afinidade por este receptor é baixa, mediante ação do enantiômero (+). Seu metabólito, o O-desmetiltramadol, tem afinidade muito mais pronunciada por este receptor (DUTHIE, 1998). Sabendo-se que, para a desmetilação do tramadol em O-desmetiltramadol, há necessidade da

enzima espartaína oxigenase, Poulsen et al. (1996) avaliaram a qualidade da analgesia com tramadol em pessoas que possuíam deficiência desta enzima. Evidenciou-se, então, que, neste grupo de indivíduos, o efeito analgésico deste fármaco é menos pronunciado, confirmando a importância da ação deste metabólito.

Os mecanismos que contribuem para a ação do tramadol incluem inibição da recaptação de norepinefrina e serotonina, propiciando analgesia via bloqueio de impulsos na medula espinhal (BUDD; LANGFORD, 1999; DAYER et al., 1997; DRIESSEN; FRANCESCHINI et al., 1999; REIMANN, 1992; HALFPENNY et al., 1999; LEE et al., 1993). A contribuição desta maior atividade monoaminérgica à capacidade analgésica do tramadol foi baseada no fato de seus efeitos antinociceptivos serem bloqueados na via intratecal pela ioimbina (antagonista de agentes  $\alpha_2$ -agonistas), no homem (DESMEULES et al., 1996).

Apesar do tramadol inibir a recaptação de norepinefrina e, portanto, elevar seus níveis sanguíneos, estudo experimental demonstrou que, ao administrar doses de até 30 mg/kg deste agente em ratos, houve elevação das concentrações plasmáticas de norepinefrina, porém, sem alterações do fluxo sanguíneo renal nos ratos saudáveis ou mesmo naqueles com nefrite induzida (NAGAOKA et al., 2002). Os autores ressaltam a importância dos resultados obtidos, com relação à possibilidade do emprego deste fármaco em pacientes com insuficiência renal.

Acredita-se, ainda, que este agente possua ação antiinflamatória, teoria baseada no estudo desenvolvido por Bianchi et al. (1999), os quais observaram que a administração do tramadol em ratos reduziu o edema e a hiperalgesia induzidos experimentalmente nesta espécie.

Outro ensaio experimental, em ratos, objetivou comparar a morfina e tramadol

em relação ao uso crônico e aparecimento de dependência física (MIRANDA; PINARDI, 1998). Nos ratos pré-tratados cronicamente com morfina pôde-se observar que, após a administração do opióide antagonista, a naloxona, estes apresentaram vários sintomas de dependência física, tais como: piloereção, convulsões, taquipnéia e diarreia. Notou-se ainda, que, para obtenção da atividade antinociceptiva da morfina, doses maiores deste agente eram necessárias, caracterizando, segundo os autores, tolerância ao fármaco. Estes efeitos não foram observados no grupo que recebeu tramadol por longos períodos.

Além das características do tramadol anteriormente discutidas, foi descrita capacidade deste agente em suprimir tremores em mulheres, após anestesia regional, para realização de cesarianas. O mecanismo pelo qual tal efeito ocorre ainda não está esclarecido, uma vez que, com relação à meperidina, a inibição dos tremores ocorre por ação em receptores Kappa, e o tramadol, por sua vez, possui afinidade muito baixa por tais receptores (CHAN et al., 1999).

A eficácia do tramadol por via sistêmica, em humanos, tem sido investigada por muitos autores (BUDD; LANGFORD, 1999; HOUMES et al., 1992; VICKERS et al., 1992) os quais ressaltam sua segurança em relação ao sistema respiratório. A dose recomendada do tramadol, no homem, está em torno de 50 a 100 mg a cada 6 horas, com dose máxima de 400 mg por dia, sendo, os principais efeitos adversos deste fármaco, náusea e vômito (DAYER et al., 1997).

Ao comparar a utilização do tramadol por via sistêmica (através do método de analgesia controlada pelo paciente), com o emprego de fentanil e ropivacaína epidural, para analgesia em mulheres durante o parto, observou-se que o tramadol não acarretou efeitos adversos relevantes na mãe e no feto, porém a técnica de anestesia espinhal combinada foi mais eficiente (LONG; YUE, 2003).

Estes resultados vêm corroborar com dados obtidos por Jaina et al. (2003), os quais verificaram melhor analgesia quando da utilização de morfina epidural em relação ao emprego de meperidina ou tramadol administrados por via intramuscular, sendo, a eficácia analgésica dos últimos fármacos citados, semelhante entre si.

Contrariamente, Bloch et al. (2002) observaram que o tramadol empregado em infusão contínua demonstrou eficácia semelhante à morfina epidural, para tratamento da dor após toracotomia no homem. Adicionalmente, os autores observaram que os níveis de oxigenação arterial foram significativamente maiores no grupo tratado com tramadol no que naquele que recebeu morfina pó via epidural, não havendo, entretanto, episódios de hipóxia, uma vez que os pacientes receberam oxigenação suplementar. Este estudo corrobora com resultados anteriores, obtidos por Bosenberg e Ratcliffe (1998), os quais verificaram que o tramadol se mostrou mais seguro que a meperidina, no que diz respeito aos parâmetros respiratórios, em pacientes pediátricos anestesiados com halotano. A segurança deste agente para o sistema respiratório também foi observada por Vickers et al. (1992), ao empregarem tramadol em adultos anestesiados com halotano.

No que tange ao emprego do tramadol em cães e gatos, ainda há escassez de estudos que comprovem sua eficácia nestas espécies. Yazbek et al. (1999), em estudo que comparou a analgesia profilática deste agente com aquela produzida pelo antiinflamatório não esteroideal flunixin-meglumine, em cães que sofreram intervenções ortopédicas, verificaram resultado bastante satisfatório em relação ao controle da dor no grupo tratado com o tramadol, o qual apresentou menores escores de dor, avaliada pela escala de analogia visual. O grupo tratado com tramadol apresentou, entretanto, maiores escores de sedação.

Ao comparar a utilização profilática do tramadol com morfina, em cadelas, para controle da dor após ovariectomia, Mastrocinque e Fantoni (2003) puderam observar



que ambos os agentes produziram analgesia satisfatória, redução dos requerimentos de isoflurano no período trans-operatório e baixos escores de sedação ou outros efeitos adversos nos períodos trans e pós-operatório.

## **2.6 Tramadol por via epidural**

Em vista da segurança do tramadol, quando empregado por via sistêmica, somado ao interesse em se empregar opióides por via epidural, técnica que proporciona analgesia excelente e duradoura, com menores efeitos adversos, estudos investigando o emprego deste fármaco vêm sendo realizados no intuito de se obter mais uma alternativa terapêutica para o tratamento da dor, através da analgesia epidural, uma vez que a morfina, agente mais amplamente empregado, pode ocasionar depressão respiratória tardia, retenção urinária, além da presença de preservativos na maior parte de suas formulações (DELILKAN; VIJAYAN, 1993; GRACE; FEE, 1995).

O tramadol possui lipossolubilidade comparável com a da morfina, o que contribui para a latência prolongada deste agente (PROSSER et al., 1997). Estudos em roedores demonstraram que este fármaco possui ação epidural seletiva similar a de outros opióides (BERNATZKY; JURNA, 1986; MATTIAS et al., 1991). Para alguns autores, contudo, o efeito analgésico do tramadol, quando administrado por via epidural, é resultado de sua absorção sistêmica apenas, e que o período de ação prolongado deste agente, por esta via, se dá devido à sua lenta liberação da gordura epidural e outros tecidos relativamente pouco perfundidos (MURTHY et al., 2000). Para melhor compreensão da farmacocinética deste agente, quando empregado por via espinhal, estes pesquisadores estudaram o comportamento do tramadol após sua administração na dose de 2 mg/kg em crianças, anestesiadas para realização de cirurgias ortopédicas, torácicas ou urogenitais. Os autores descreveram que o

tempo de eliminação do agente da circulação foi de 3,7 horas e o *clearance* foi estimado em 6,1 ml/kg/min e estes calcularam, ainda, o quociente tramadol epidural/ tramadol intravenoso, o qual revelou que há absorção sistêmica deste opióide após administração epidural. Adicionalmente, observaram que o pico de concentração plasmática do agente foi de aproximadamente 30 minutos, enquanto que, após a administração através da via intramuscular, o pico de concentração no plasma se dá em 45 minutos, o que caracteriza transferência deste agente, para circulação, mais rápida quando administrado por via epidural que intramuscular.

Não existem publicações a respeito do uso do tramadol epidural em cães ou gatos, porém, a utilização do tramadol por esta via, no homem, vem sendo investigada através de estudos clínicos. Baraka et al. (1993) estudaram a atuação deste agente por via epidural em relação à morfina, observando que o tramadol (na dose de 100 mg) produziu analgesia semelhante à morfina (4 mg), e que esta última provocou redução nos valores de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial dos pacientes avaliados, fato não observado no grupo tratado com tramadol. Grace e Fee (1995), entretanto, compararam a utilização de 50 ou 100 mg de tramadol epidural com o emprego de 2 mg de morfina epidural para controle da dor, após cirurgias na articulação fêmoro-tíbio-patelar no homem, observando que a morfina proporcionou analgesia mais adequada que o tramadol nestes pacientes. O estudo realizado por Wilder-Smith et al. (1998) vem corroborar com estes resultados prévios. Os autores avaliaram os efeitos de diferentes doses de tramadol epidural, para controle da dor, após cirurgias ortopédicas no homem, observando que não houve melhora da qualidade pós-operatória ao se adicionar este agente após anestesia local com lidocaína. Vercauteren et al. (1999), da mesma forma, não observaram qualidade de analgesia satisfatória ao empregar o tramadol epidural em mulheres submetidas à cesariana e, segundo estes autores, devido à

baixa eficácia e presença de episódios de vômito e náusea nas pacientes avaliadas, este agente não seria recomendado para tal procedimento.

Ozcengiz et al. (2001) compararam o emprego de morfina (0,03 mg/kg) pré ou pós-operatória, com tramadol (2 mg/kg), ambos por via epidural, para tratamento da dor em crianças submetidas à herniorrafia e constataram que o tramadol proporcionou analgesia similar à morfina em qualidade e duração, a qual se estendeu por 24 horas após a intervenção cirúrgica. Vale ressaltar, ainda, que os autores não observaram diferença entre os escores de analgesia dos grupos tratados com morfina profilática, porém, o grupo que recebeu morfina após a incisão cutânea necessitou de maiores concentrações do anestésico inalatório, no período trans-operatório, que os grupos tratados com tramadol e morfina pré-incisional.

Siddik-Sayyid et al. (1999) avaliaram o grau de analgesia e efeitos adversos após a administração de 100 mg ou 200 mg de tramadol, por via epidural durante a sutura de pele, em mulheres submetidas à cirurgia cesariana. Ambas as doses produziram adequada analgesia, com baixo consumo de medicação analgésica resgate durante as 24 horas de observação, sem diferenças significativas entre as doses utilizadas no estudo. Observaram, ainda, que não houve depressão respiratória em nenhum dos grupos avaliados.

A dose de 50 mg de tramadol epidural, contudo, não parece ser efetiva no homem, como demonstram Delilkan e Vijayan (1993), em estudo realizado em 60 pacientes submetidos a cirurgias abdominais, os quais recebiam esta dose de tramadol epidural ou 100 mg deste agente por mesma via, ou ainda 10 ml de bupivacaína também por via epidural. O grupo que recebeu a maior dose de tramadol apresentou menores escores de dor do que o grupo tratado com 50 mg ou aquele tratado com bupivacaína, porém neste último registrou-se menor incidência de vômitos. Apesar deste efeito indesejado, que poderia ser evitado com o emprego de anti-eméticos, os autores julgam que a utilização do tramadol epidural é segura e

efetiva , possuindo a vantagem de não ser um fármaco de venda controlada e estar disponível em apresentações livres de preservativos.

Batra et al. (1999) compararam a analgesia produzida por 1 mg/kg de tramadol epidural em relação a 0,5 mg/kg de bupivacaína a 0,25%, por mesma via, em crianças submetidas a cirurgias de hipospádia. O resultado obtido neste estudo denunciou que a bupivacaína produz analgesia mais precoce. O tramadol, entretanto, proporcionou analgesia mais duradoura, com menor necessidade de analgesia resgate. A saturação periférica da hemoglobina não sofreu alteração significativa em nenhum dos grupos e o tramadol ocasionou mais episódios de vômito que a bupivacaína.

Estudo comparativo entre tramadol, bupivacaína e a combinação de ambos os agentes por via epidural foi realizado em crianças à semelhança do estudo anteriormente citado (GUNDUZ et al., 2001) e os autores obtiveram como resultados: similar analgesia nos três grupos durante 24 horas de avaliação, não havendo necessidade de medicação resgate em nenhum deles. Entretanto, a adição do tramadol à bupivacaína não elevou o período de analgesia da bupivacaína isolada. Em contrapartida, Senel et al. (2001) observaram analgesia superior, além de duração mais prolongada, através da associação do tramadol com bupivacaína por via epidural, em comparação com tramadol ou bupivacaína isolados por esta via, em crianças submetidas a herniorrafia.

PAN et al. (1997) avaliaram o papel do tramadol epidural no alívio da dor após cesarianas em mulheres. O estudo foi realizado com dois grupos, os quais receberam lidocaína isolada por via epidural ou lidocaína associada ao tramadol pela mesma via. Ambas as técnicas proporcionaram boa analgesia trans-operatória, sem alterações cardiorespiratórias. O grupo no qual o tramadol estava associado, entretanto, demonstrou analgesia mais prolongada.

Em vista das vantagens da analgesia epidural, associadas ao fato do tramadol produzir baixo índice de efeitos adversos no homem, e da necessidade de estudos que investiguem a segurança e eficácia analgésica deste agente por via espinhal no cão, o estudo em tela foi desenvolvido.

### 3 OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo se fundamentou na comparação da eficácia analgésica do tramadol, quando administrado por via epidural ou intramuscular, e com aquela produzida pela morfina empregada por via epidural em cadelas submetidas à ovariectomia. Avaliou-se ainda:

- a) os efeitos do tramadol por via epidural ou sistêmica e da morfina epidural, sobre os sistemas cardiovascular e respiratório;
- b) a influência dos diferentes tratamentos sobre o requerimento do anestésico halogenado, durante o período trans-operatório;
- c) a ocorrência de possíveis efeitos adversos desencadeados pelo emprego dos diferentes tratamentos.

## 4 MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 Animais

Foram avaliadas 40 fêmeas da espécie canina, de diferentes raças, encaminhadas para o Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade de São Paulo, para realização de ovariectomia eletiva.

Foram realizados anamnese e exame físico com intuito de avaliar se os animais encontravam-se em concordância com os critérios de inclusão estabelecidos para o presente estudo, os quais estão enumerados abaixo:

- a) peso mínimo de 10 kg;
- b) pressão arterial sistólica acima de 120 mmHg;
- c) ausência de indícios de doença sistêmica;
- d) ausência de espondilose ou outra alteração grave em coluna vertebral;
- e) ausência de dermatose ou hematoma no local da punção para administração dos fármacos no espaço epidural;
- f) idade superior a 10 meses ou inferior a 10 anos.

Cabe ressaltar que todos os proprietários encontravam-se cientes e concordaram com a realização do protocolo experimental, autorizando, por escrito sua realização. O estudo foi aprovado pela comissão de ética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

## 4.2 Delineamento Experimental

### 4.2.1 Procedimento Anestésico

O procedimento anestésico, realizado em todos os animais deste estudo, constou inicialmente de medicação pré-anestésica (MPA) composta de acepromazina<sup>2</sup> na dose de 0,1 mg/kg, por via intramuscular. Decorridos 15 minutos da MPA, estabeleceu-se o acesso venoso, através de cateter de diâmetro adequado para o tamanho do animal, posicionado na veia cefálica, e iniciou-se a infusão de Ringer com lactato, na taxa de 10 ml/kg/hora, por esta via até o final do procedimento.

A indução da anestesia foi realizada através da administração de propofol<sup>3</sup> na dose de 4 mg/kg por via intravenosa, seguida de intubação orotraqueal com sonda de calibre adequado, conectando o animal ao aparelho de anestesia<sup>4</sup>. A manutenção anestésica foi realizada através da administração de isoflurano<sup>5</sup> em oxigênio a 100%, em circuito de anestesia circular semi-fechado. A concentração de isoflurano foi ajustada, baseando-se nas alterações de pressão arterial e frequência cardíaca, assim como avaliando os sinais convencionais de anestesia.

### 4.2.2 Administração dos Fármacos Analgésicos

Os animais foram distribuídos, aleatoriamente, em 4 grupos de 10 cães em cada um destes (Grupo I, Grupo II, Grupo III e Grupo IV) onde:

Grupo I: recebeu 2 mg/kg de tramadol<sup>6</sup> associado a lidocaína a 2%<sup>7</sup>, na dose de 1,25 mg/kg, ambos diluídos em volume equivalente a 0,26 ml/kg, por via epidural, no espaço

---

<sup>2</sup> Acepran – Univet, São Paulo, Brasil

<sup>3</sup> Diprivan – AstraZeneca, Macclesfield, Reino Unido

<sup>4</sup> Modelo Shogun- Takaoka, São Paulo, Brasil

<sup>5</sup> Forane – Cristália, São Paulo, Brasil

<sup>6</sup> Tramal – Searle, Nova Iorque, Estados Unidos



lombo-sacro e 3 ml de solução salina por via intramuscular, 10 minutos após a administração do agente pré-anestésico;

Grupo II: recebeu 2 mg/kg de tramadol, diluído até 3ml de solução salina, por via intramuscular e 1,25 ml/kg de lidocaína a 2%, diluída em quantidade equivalente a 0,26 ml/kg, por via epidural lombo-sacra, 10 minutos após a administração do agente pré-anestésico;

Grupo III: recebeu 0,1 mg/kg de morfina<sup>8</sup> associada a 1,25 mg/kg de lidocaína a 2% ambos diluídos em volume equivalente a 0,26 ml/kg, por via epidural e 3 ml de solução salina por via intramuscular.

Grupo IV: grupo controle recebeu volume equivalente a 0,26 ml/kg de solução salina no espaço epidural e 3 ml da mesma por via intramuscular.

A utilização da lidocaína em associação aos opióides a serem testados, visou a avaliação da perda dos reflexos motores (relaxamento de cauda e esfíncter anal) o que certificava a correta administração dos fármacos no espaço epidural.

Realizou-se tricotomia da região lombar, adequada assepsia do local, em todos os animais, previamente à administração do agente por via epidural, a qual foi realizada no espaço lombo-sacro, com o animal em decúbito ventral, segundo metodologia descrita em literatura (JONES, 2001; PASCOE, 1992; TORSKE; DYSON, 2000; SKARDA, 1996).

---

<sup>7</sup> Xylocaína 2% - AstraZeneca, Macclesfield, Reino Unido

<sup>8</sup> Dimorf – Cristália, São Paulo, Brasil

A administração do agente a ser testado foi feita mediante inserção de cateter epidural<sup>9</sup>, através de agulha apropriada para este fim e para o porte do animal. Após a inserção do cateter, este avançou 4 cm rostralmente pelo espaço epidural.

É importante ressaltar que o estudo foi realizado em duplo-cego e, portanto, todos os animais receberam injeção epidural e intramuscular, com volumes iguais, sendo que o indivíduo que avaliou o comportamento dos pacientes e demais parâmetros não foi aquele que preparou os fármacos a serem administrados.

#### *4.2.3 Procedimento Cirúrgico*

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

#### *4.2.4 Momentos de Avaliação*

Os animais foram avaliados nos seguintes momentos:

M0: antes da medicação pré-anestésica (valor basal)

M1: imediatamente após a estabilização da anestesia

M2: 30 minutos após a administração do agente analgésico

M3: 60 minutos após a administração do agente analgésico

M4: 2 horas após a administração do agente analgésico

M5: 3 horas após a administração do agente analgésico

M6: 4 horas após a administração do agente analgésico

M7: 5 horas após a administração do agente analgésico

---

<sup>9</sup> Cateter epidural poliamida 20G x 36 –BD, São Paulo, Brasil

M8: 6 horas após a administração do agente analgésico

M9: 12 horas após a administração agente do analgésico

M10: 24 horas após a administração do agente analgésico

#### *4.2.5 Parâmetros Analisados*

##### 4.2.5.1 Freqüências Cardíaca (FC), Respiratória (FR) e Pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD)

Tais variáveis foram avaliadas em todos os momentos do estudo. A FC foi mensurada nos períodos pré e pós-operatório, através da auscultação com estetoscópio e durante o período trans-operatório com auxílio de monitor cardíaco<sup>10</sup>, o que também permitiu a avaliação do ritmo cardíaco na derivação DII. As pressões arteriais sistólica, média e diastólica foram avaliadas de maneira não invasiva nos período pré e pós-operatório, através de aparelho de pressão não invasiva<sup>11</sup>, cujo manguito, de tamanho adequado para o porte do animal, foi posicionado acima da articulação úmero-rádio-ulnar do mesmo. No período trans-operatório, as pressões foram avaliadas de forma não invasiva, conforme descrição anterior e de forma invasiva, através de punção e fixação de cateter na artéria femoral dos animais, acoplado ao transdutor do aparelho de pressão invasiva<sup>11</sup>.

##### 4.2.5.2 Saturação Periférica da Hemoglobina (SpO<sub>2</sub>), Concentração de Dióxido de Carbono no Ar Expirado (ETCO<sub>2</sub>), Concentração de Isoflurano no Ar Expirado (ETISO)

Estes dados foram avaliados no período trans-operatório de forma contínua e, para fins de análise estatística foram registrados os valores obtidos em M1, M2 e M3.

---

<sup>10</sup> DX2010 –Dixtal, São Paulo, Brasil

<sup>11</sup> DX2010 –Dixtal, São Paulo, Brasil

A ETISO e o ETCO<sub>2</sub> foram mensurados empregando-se capnógrafo e analisador de gases<sup>12</sup>. A SpO<sub>2</sub> foi obtida com auxílio de oxímetro de pulso,<sup>13</sup> cujo transdutor permaneceu acoplado à língua do animal.

#### 4.2.5.3 pH, Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial (PaO<sub>2</sub>), Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial (PaCO<sub>2</sub>), Saturação de Oxigênio no Sangue Arterial (SatO<sub>2</sub>)

Estas variáveis foram avaliadas nos momentos M0, M2, M4, M6 e M10. Amostras de sangue foram colhidas em seringas de plástico com capacidade para 3 ml, heparinizadas, vedadas e imediatamente processadas no analisador de gases sanguíneos<sup>14</sup>. As amostras colhidas nos períodos pré e pós-operatório foram provenientes de punção da artéria femoral e daquelas colhidas no trans-operatório obtidas através do cateter previamente fixado na artéria femoral.

#### 4.2.5.4 Cortisol Sérico, Epinefrina e Norepinefrina Plasmáticas

Foram colhidas amostras para determinação destes parâmetros nos momentos M0, M2, M4, M6 e M10. Para determinação das catecolaminas, as amostras foram obtidas através de punção da veia jugular em seringa de plástico com capacidade para 5 ml e transferidas para tubo de vidro contendo 100 µl de anticoagulante específico para determinação destas (EGTA + glutatona), sendo imediatamente centrifugadas em centrífuga refrigerada<sup>15</sup> a 3000 rpm, a 4°C, durante 10 minutos, e o plasma obtido congelado a -80°C para posterior

---

<sup>12</sup>Multinex – Datascope, Nova Jérsei, Estados Unidos

<sup>13</sup>DX2010 –Dixtal, São Paulo, Brasil

<sup>14</sup> Gasômetro ABL 330 – Radiometer, Copenhagen, Dinamarca

<sup>15</sup> Modelo RT7 – Sorvall, Califórnia, Estados Unidos

processamento, o qual se deu através da cromatografia líquida de alta pressão com detector eletroquímico<sup>16</sup>. Tais dosagens foram realizadas no Laboratório Clínico do Instituto do Coração, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para determinação do cortisol sérico, as amostras foram colhidas após punção da veia jugular, em seringas plásticas com capacidade para 5 ml e então transferidas para tubos de vidro, sem adição de anticoagulante, sendo a seguir centrifugadas a 1500 G, durante 10 minutos, para obtenção do soro, o qual foi congelado a -20°C, até a data do processamento, o qual foi realizado em duplicata através de *kits* específicos<sup>17</sup> para o método de radioimunoensaio nas dependências do Laboratório de Hormônios do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

---

<sup>16</sup> Modelo 460 – Waters, São Paulo, Brasil

<sup>17</sup> kits Autodélfia, Perkin Elmer, São Paulo, Brasil

#### 4.2.5.5 Avaliação da Analgesia e Sedação

Os graus de analgesia e sedação foram avaliados nos momentos M4, M5, M6, M7 e M8. Foram empregadas as escalas NRS (*numeric rating scale*), descrita por Hansen (1997), Hopkins et al. (1998); Lascelles et al. (1994) e Lloyd-Thomas (1990), e a escala descritiva proposta por pesquisadores da Universidade de Melbourn (FIRTH; HALDANE, 1999), para avaliação da analgesia (Quadro 1).

A escala VAS foi empregada na avaliação da sedação dos pacientes, conforme citação de Brodbelt et al. (1997).

Adicionalmente, foi entregue questionário baseado na escala de Melbourn ao proprietário do animal, a fim de avaliar a analgesia 12 horas após a administração do agente analgésico (M9). Tal avaliação foi realizada com auxílio dos pesquisadores, através de contato telefônico. Após 24 horas (M10), os proprietários retornaram com o animal para reavaliação e obtenção destes escores.

Nos pacientes em que os escores de dor denunciaram necessidade de medicação resgate (NRS maior ou igual a 4 pontos, e/ou escala Melbourn maior ou igual a 12 pontos), esta foi realizada com a administração do mesmo agente empregado inicialmente, na dose de 2 mg/kg, no caso tramadol, ou 0,2 mg/Kg, no caso de morfina, ambos pela via intramuscular. No grupo controle a medicação resgate empregada foi a morfina, na dose de 2 mg/kg, por via intramuscular.

<b>CATEGORIA</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>ESCORE</b>
<b>Dados fisiológicos</b>		
a)	Dados fisiológicos dentro dos valores de referência	0
b)	Pupilas dilatadas	2
c) <i>Escolher apenas um</i>	% de elevação da FC em relação ao valor pré-operatório	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d) <i>Escolher apenas um</i>	% de elevação da FR em relação ao valor pré-operatório	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e)	Temperatura retal excede valor pré-operatório	1
f)	Salivação	2
<b>Resposta à palpação</b>		
<i>Escolher apenas um</i>	Sem alteração do comportamento	0
	Reage ao ser tocado*	2
	Reage antes de ser tocado*	
<b>Atividade</b>		
<i>Escolher apenas uma</i>	Dormindo	0
	Semiconscente	0
	Acordado	0
	Comendo	0
	Irrequieto	2
	Rolando	3
<b>Estado mental</b>		
<i>Escolher apenas uma</i>	Submisso	0
	Andando continuamente	1
	Cauteloso	2
	Agressivo	3
<b>Postura</b>		
a)	Protegendo a área afetada	2
b) <i>Escolher apenas uma</i>	Decúbito lateral	0
	Decúbito esternal	1
	Sentado, cabeça em pé	1
	Em estação, cabeça baixa	2
	Se movendo	1
	Postura anormal (prece, por exemplo.)	2
<b>Vocalização</b>		
<i>Escolher apenas uma</i>	Não vocaliza	0
	Vocaliza quando tocado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização contínua	3

\*inclui virar a cabeça em direção da área afetada, chorar, tentar morder, ou adotar postura protetora

Quadro 1- Escala de Melbourn (FIRTH; HALDANE, 1999)

### 4.3 Análise Estatística

Os resultados foram analisados através do programa computacional Statistical Analysis System V8 (SAS Institute Inc., 2001), verificando-se anteriormente a normalidade dos resíduos pelo Teste de SHAPIRO-WILK (PROC UNIVARIATE) e as variâncias comparadas pelo Teste F. Os dados que não atenderam a estas premissas foram submetidos à transformação logarítmica [ $\text{Log}(X+1)$ ]. Os dados foram então submetidos à análise de variância (ANOVA) pelo procedimento GLM (PROC GLM). Para todas as variáveis estudadas durante o período de avaliação, foram testados os efeitos do tratamento, do tempo e da interação tempo\*tratamento, utilizando-se o procedimento de medidas repetidas no tempo. Foi utilizado o teste de Duncan para a comparação das médias entre os tratamentos e dentro do mesmo tratamento ao longo do tempo de avaliação. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes realizados.



## 5 RESULTADOS

Não houve diferença entre os diferentes tratamentos no tocante ao peso, tempo cirúrgico e tempo para extubação após o término no procedimento anestésico (Tabela 1).

Tabela 1 - Médias e desvios-padrão de peso, tempo cirúrgico e tempo para extubação dos diferentes grupos estudados

Variável	Tratamento			
	Controle	Morfina epidural	Tramadol epidural	Tramadol intramuscular
Peso (kg)	13,9 ± 4,6	18,22 ± 6,08	15,27 ± 6,36	16,52 ± 4,7
Tempo cirúrgico (minutos)	36,9 ± 14,6	38,9 ± 12,1	45,5 ± 13,5	49,7 ± 9,09
Tempo para extubação (minutos)	4,6 ± 1,41	6 ± 2,78	5,8 ± 1,3	4,6 ± 1,35

### 5.1 Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória e Pressões Arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD)

Com relação à frequência cardíaca, não foi observada diferença entre os grupos estudados, ou seja, não houve efeito do tratamento quanto a este parâmetro ( $P=0,89$ ). Observou-se, entretanto, efeito de tempo ( $P=0,0001$ ), sem interação entre os efeitos de tempo e tratamento. Ao analisar o comportamento da FC ao longo do tempo, em cada grupo, foi identificada diminuição significativa desta do momento M0 (basal) em relação ao momento M2, correspondente ao período trans-operatório, nos grupos tratados com morfina, tramadol epidural ou tramadol intramuscular. Tal efeito não foi observado no grupo controle.

No que diz respeito aos valores de frequência respiratória, não houve diferença significativa entre os tratamentos empregados ( $P=0,19$ ). Houve, contudo, efeito de tempo ( $P=0,0001$ ) nos grupos avaliados, observando-se redução significativa deste parâmetro nos momentos M1, M2 e M3 em comparação ao momento M0 em todos os grupos estudados. Não se identificou interação entre os efeitos de tempo e tratamento ( $P=0,35$ ). (Tabela 2)

Tabela 2 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes tratamentos

Momento	Tratamento			
	Controle	Morfina epidural	Tramadol epidural	Tramadol intramuscular
M0	46,4 ± 20	36,8 ± 13,2	37,7 ± 17,1	30,4 ± 7,3
M1	16,7 ± 7,8*	17,7 ± 11,2*	15,3 ± 7,4*	13,1 ± 8,7*
M2	19,4 ± 8,4*	17,0 ± 15,3*	15,2 ± 10,1*	13,3 ± 6,3*
M3	17,0 ± 5,5*	15,4 ± 8,9*	10,9 ± 4,2*	14,0 ± 5,4*
M4	25,6 ± 9,69	20,8 ± 3,6	22,0 ± 4,7	28,0 ± 9,2
M5	26,4 ± 6,5	29,2 ± 15,8	22,8 ± 5,7	24,4 ± 6,4
M6	23,6 ± 5,4	28,0 ± 14,4	21,2 ± 3,8	21,8 ± 5,9
M7	26,4 ± 6,1	24,0 ± 8,2	22,8 ± 3,8	21,2 ± 5,0
M8	27,2 ± 7,5	24,0 ± 8,0	23,2 ± 3,1	22,4 ± 9,6
M10	34,8 ± 5,9	31,6 ± 11,5	30,0 ± 8,7	27,2 ± 7,7

\*os valores diferem significativamente dos obtidos no momento M0 ( $P < 0,05$ )

Ao se analisar os valores de pressões arteriais, não foi registrada diferença entre os valores de pressões arteriais sistólica e média entre os diferentes grupos estudados, não havendo, portanto, efeito de tratamento. Com relação à pressão arterial diastólica, observou-se diferença significativa deste parâmetro no grupo tratado com morfina ( $71,1 \pm 22,0$  mmHg), no momento M8, em comparação com os valores obtidos nos grupos tratados com tramadol epidural ( $97,3 \pm 15,7$  mmHg) ou controle ( $94,4 \pm 24,7$  mmHg) neste momento (Tabela 3). Observou-se efeito de tempo com relação aos valores de pressões arteriais sistólica, média e diastólica ( $P=0,0001$ ). De fato, pôde-se observar redução significativa dos valores de PAS, PAM e PAD em todos os grupos estudados no momento M1 em comparação ao momento M0. Não foi identificada interação entre os efeitos de tempo e tratamento, durante a avaliação destes parâmetros.

Tabela 3 - Médias e desvios-padrão da pressão arterial diastólica (mmHg), obtidos durante o período de avaliação, nos diferentes tratamentos

Momento	Tratamento			
	Controle	Morfina epidural	Tramadol epidural	Tramadol intramuscular
M0	102,2 ± 14,6	90,4 ± 19,5	75,9 ± 8,2	85,5 ± 22,3
M1	52,0 ± 11,6*	48,7 ± 14,6*	42,6 ± 11,4*	43,2 ± 19,0*
M2	86,2 ± 24,9	75,7 ± 21,2	78,0 ± 22,3	77,2 ± 18,3
M3	66,4 ± 19,0	70,0 ± 24,8	68,9 ± 18,3	71,6 ± 19,6
M4	94,5 ± 25,7	81,3 ± 26,0	89,1 ± 16,4	74,3 ± 25,1
M5	89,2 ± 21,9	88,7 ± 29,6	84,0 ± 30,2	82,4 ± 25,2
M6	93,6 ± 21,1	71,2 ± 14,9	85,4 ± 15,5	84,1 ± 28,1
M7	86,2 ± 21,9	67,7 ± 22,6	82,7 ± 19,4	85,5 ± 19,9
M8	94,4 ± 24,7 <sup>A</sup>	71,1 ± 22,0 <sup>B</sup>	97,3 ± 15,7 <sup>A</sup>	79,5 ± 23,7 <sup>AB</sup>
M10	87,8 ± 11,6	78,1 ± 16,4	78,8 ± 17,4	81,7 ± 21,8

Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha correspondem à diferença significativa entre os valores, pelo teste de Duncan ( $P < 0,05$ ).

\*os valores diferem significativamente dos obtidos no momento M0 ( $P < 0,05$ )

## 5.2 Saturação Periférica da Hemoglobina (SpO<sub>2</sub>), Concentração de Dióxido de Carbono no Ar Expirado (ETCO<sub>2</sub>), Concentração de Isoflurano no Ar Expirado (ETISO)

Ao avaliar-se os dados de saturação periférica da hemoglobina, não se observou efeito de tratamento ( $P=0,47$ ), nem tampouco efeito de tempo ( $P=0,65$ ) ou interação entre tempo e tratamento ( $P=0,26$ ), nos diferentes grupos e momentos avaliados.

Resultados similares foram obtidos com relação à concentração de dióxido de carbono no ar expirado, quais sejam: não houve efeito do tratamento ( $P=0,18$ ), tempo ( $P=0,32$ ) e interação entre eles ( $P=0,70$ ).

No que diz respeito aos valores de concentração de isoflurano no ar expirado, pôde-se identificar efeito de tratamento ( $P=0,038$ ) aos 10 minutos do início da anestesia (momento M1), onde o grupo tratado com morfina apresentou valor significativamente menor que os demais tratamentos. Também no momento M3 (aos 30 minutos do início da anestesia), em que este mesmo grupo apresentou valores significativamente inferiores àqueles obtidos no

grupo controle. Não foi constatada interação entre tempo e tratamento ( $P=0,7$ ). (Tabela 4 e Figura 1).

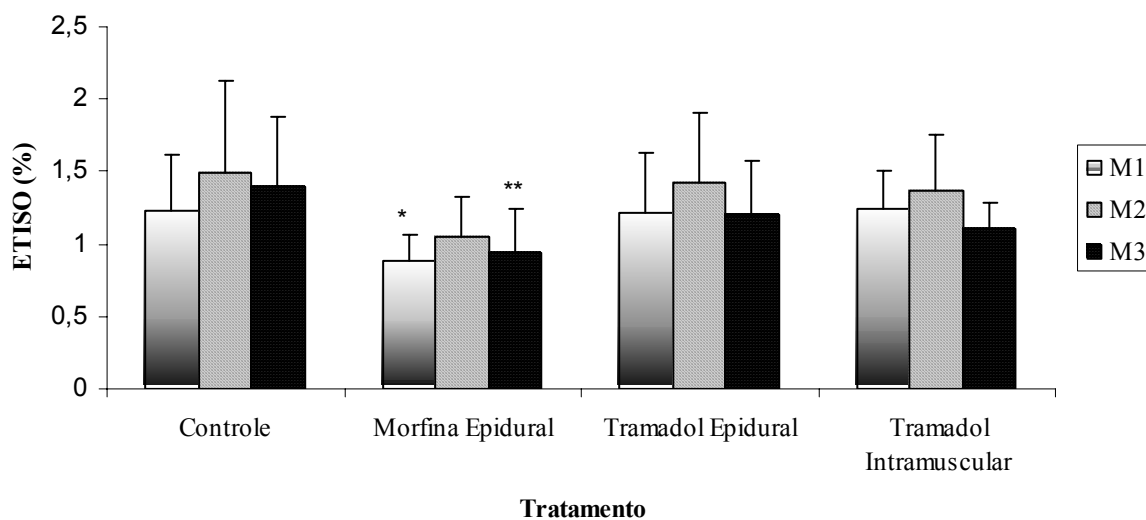


Figura 1 - Efeito da concentração de isoflurano no ar expirado (%) em função dos tratamentos nos tempos M1, M2 e M3

\* os valores diferem significativamente dos obtidos nos demais tratamentos ( $P<0,05$ )

\*\* os valores diferem significativamente dos obtidos no grupo controle ( $P<0,05$ )

Tabela 4 - Médias e desvios-padrão dos valores de concentração de isoflurano no ar expirado (%), durante período de avaliação, nos diferentes tratamentos

Momento	Tratamento			
	Controle	Morfina epidural	Tramadol epidural	Tramadol intramuscular
M1	1,23 ± 0,38 <sup>A</sup>	0,88 ± 0,19 <sup>B</sup>	1,21 ± 0,42 <sup>A</sup>	1,25 ± 0,26 <sup>A</sup>
M2	1,49 ± 0,64	1,05 ± 0,28	1,42 ± 0,48	1,37 ± 0,38
M3	1,4 ± 0,48 <sup>A</sup>	0,94 ± 0,3 <sup>A B</sup>	1,20 ± 0,38 <sup>A B</sup>	1,1 ± 0,19 <sup>B</sup>

Letras diferentes na mesma linha correspondem à diferença significativa entre os valores, pelo teste de Duncan ( $P<0,05$ ).

### **5.3 pH, Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial (PaO<sub>2</sub>), Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial (PaCO<sub>2</sub>), Saturação de Oxigênio no Sangue Arterial (SatO<sub>2</sub>)**

No que diz respeito aos valores de pH, obtidos durante o estudo, não se observou efeito de tratamento ( $P=0,61$ ). Entretanto, ocorreu efeito de tempo ( $P=0,001$ ), e não houve interação entre tempo e tratamento ( $P=0,7$ ). Através da análise ao longo do período de avaliação de cada grupo, constatou-se diminuição significativa do pH do momento M0 para o momento M2, nos grupos tratados com tramadol intramuscular e no grupo controle. Houve ainda elevação significativa deste parâmetro do momento M2 para o M4 em todos os grupos avaliados.

Ao analisar os dados referentes às pressões parciais de oxigênio no sangue arterial, não se identificou efeito dos tratamentos instituídos ( $P=0,52$ ). Observou-se, entretanto, efeito de tempo ( $P=0,001$ ) sem interação tempo e tratamento ( $P=0,68$ ). A análise entre os momentos de um mesmo grupo permitiu identificar elevação significativa dos níveis de PaO<sub>2</sub> no momento M1 em comparação aos momentos M0, M2, M4, M6 e M10, em todos os grupos estudados.

Com base nos valores de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial, obtidos nos diferentes tratamentos, pôde-se constatar que não houve efeito do tratamento entre os diferentes grupos ( $P=0,2$ ), ocorreu efeito de tempo ( $P=0,0001$ ), sem interação entre tempo e tratamento ( $P=0,55$ ). Observou-se elevação significativa dos valores de PaCO<sub>2</sub> no momento M1, com relação ao valor basal (M0) em todos os grupos estudados.

Analisando-se os dados de saturação de oxigênio no sangue arterial, entre os grupos, observou-se que não ocorreu efeito do tratamento ( $P=0,23$ ), porém efeito de tempo foi identificado ( $P=0,001$ ), sem interação entre os efeitos de tempo e tratamento ( $P=0,13$ ). A

avaliação ao longo do tempo de estudo, dentro de cada tratamento, permitiu constatar elevação significativa dos índices de SatO<sub>2</sub> no momento M2 em relação aos momentos M0, M4, M6 e M10, em todos os grupos.

#### 5.4 Cortisol sérico e Catecolaminas plasmáticas

No que diz respeito à mensuração de cortisol sérico, pôde-se evidenciar efeito de tratamento ( $P < 0,05$ ) em relação a este parâmetro. Tal efeito ocorreu às duas horas de avaliação (M4), onde o grupo tratado com morfina apresentou menor valor desta variável em comparação ao grupo controle e àquele tratado com tramadol intramuscular, e o grupo tratado com tramadol epidural também apresentou valores significativamente inferiores de cortisol sérico que o grupo controle, neste momento de avaliação. Houve ainda efeito de tempo ( $P < 0,01$ ) ao se observar o comportamento deste parâmetro nos diversos grupos, sendo que em todos os tratamentos foi observada elevação significativa dos níveis de cortisol do momento M2 para o momento M4 (Tabela 5 e Figura 2). Houve ainda interação entre os efeitos de tempo e tratamento.

Tabela 5- Médias e desvios-padrão dos valores de cortisol sérico ( $\mu\text{g/dl}$ ), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes tratamentos

Momento	Tratamento			
	Controle	Morfina epidural	Tramadol epidural	Tramadol intramuscular
M0	2,37 $\pm$ 1,46	2,27 $\pm$ 1,71	1,52 $\pm$ 1,04	1,13 $\pm$ 0,87
M2	2,88 $\pm$ 1,35*	1,93 $\pm$ 1,18*	1,93 $\pm$ 1,5*	1,96 $\pm$ 0,95*
M4	4,32 $\pm$ 0,57 <sup>A</sup>	2,64 $\pm$ 1,27 <sup>C</sup>	3,53 $\pm$ 1,04 <sup>B</sup>	3,59 $\pm$ 1,51 <sup>AB</sup>
M6	2,62 $\pm$ 1,45	1,84 $\pm$ 1,41	2,75 $\pm$ 1,72	2,45 $\pm$ 1,52
M10	1,73 $\pm$ 1,25	2,09 $\pm$ 0,71	1,76 $\pm$ 1,45	1,56 $\pm$ 0,82

Letras diferentes na mesma linha correspondem à diferença significativa entre os valores, pelo teste de Duncan ( $P < 0,05$ ), \*os valores diferem significativamente dos obtidos no momento M4 ( $P < 0,05$ ).

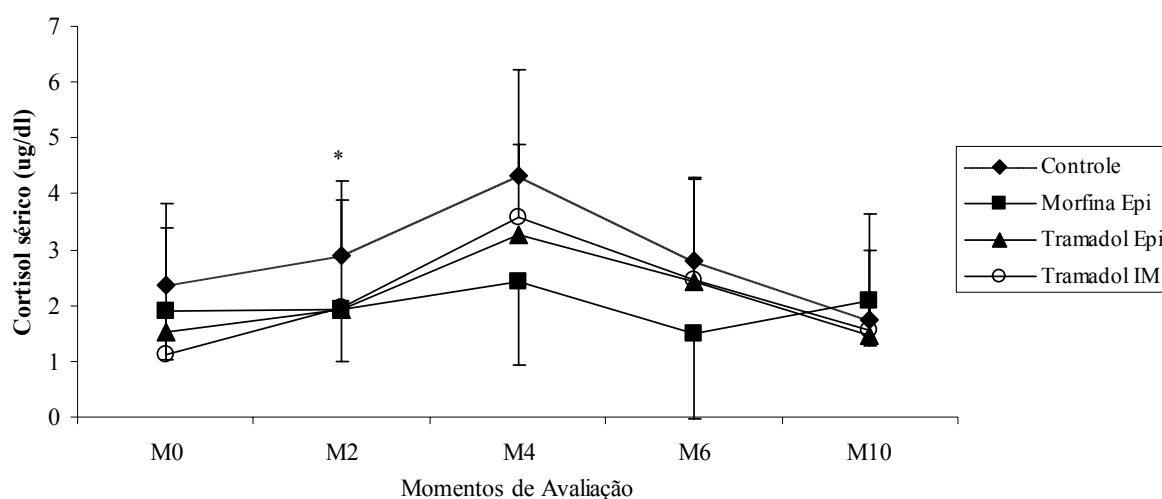


Figura 2 - Efeito dos diferentes tratamentos na concentração sérica de cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ ) em função do tempo de avaliação \* diferença significativa entre os grupos, pelo teste de Duncan ( $P < 0,05$ ).

Após transformação logarítmica, os resultados referentes às catecolaminas plasmáticas puderam ser analisados. Em relação à avaliação dos níveis plasmáticos de norepinefrina nos diferentes grupos e momentos estudados, não se observou efeito de tratamento ( $P=0,5$ ), quanto a esta amina. Houve, entretanto, efeito de tempo ( $P < 0,001$ ), onde o grupo tratado com morfina apresentou redução de norepinefrina plasmática do momento M0 para o M2. Não ocorreu interação entre efeitos de tempo e tratamento ( $P= 0,29$ ), ao se analisar este parâmetro (Tabela 6 e Figura 3).

Tabela 6 - Médias e desvios-padrão da concentração de norepinefrina plasmática (pg/ml), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes tratamentos

Momento	Tratamento			
	Controle	Morfina epidural	Tramadol epidural	Tramadol intramuscular
M0	301,7 $\pm$ 192,8	407,7 $\pm$ 225,3	257,6 $\pm$ 158,3	347,7 $\pm$ 260,4
M2	153,6 $\pm$ 102,3	105,6 $\pm$ 124,4*	123,6 $\pm$ 49,0	209,7 $\pm$ 123,4
M4	217,3 $\pm$ 100,6	316,8 $\pm$ 142,4	249,6 $\pm$ 276,8	411,2 $\pm$ 245,2
M6	297,6 $\pm$ 168,3	323,7 $\pm$ 174,6	221,4 $\pm$ 118,2	276,4 $\pm$ 147,5
M10	269,5 $\pm$ 131,4	294,8 $\pm$ 185,9	210,0 $\pm$ 104,7	396,8 $\pm$ 375,0

\*o valor difere significativamente do obtido no momento M0 ( $P < 0,05$ ).

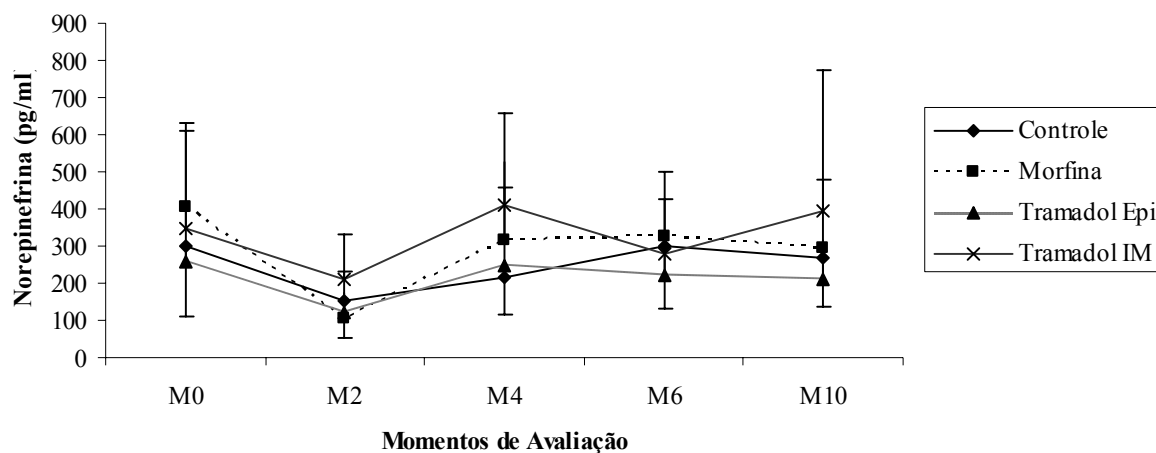


Figura 3 - Efeito dos diferentes tratamentos na concentração de norepinefrina plasmática (pg/ml) em função do tempo de avaliação

No que tange à mensuração de epinefrina plasmática, observou-se efeito de tratamento ( $P=0,029$ ), com relação a este parâmetro. No momento M0, antes da administração dos fármacos a serem testados, o grupo que seria tratado com tramadol epidural apresentava valores inferiores de epinefrina plasmática do que o grupo que receberia morfina epidural. No momento M2, o grupo tratado com tramadol intramuscular apresentou valores desta amina superiores aos grupos tratados com tramadol epidural ou morfina epidural. Adicionalmente, o grupo tratado com tramadol intramuscular apresentou valores superiores de epinefrina que o grupo tratado com tramadol epidural no momento M4. No momento M10, o grupo que recebeu tramadol epidural apresentou valores inferiores deste parâmetro em comparação com o grupo controle e com o grupo tratado com tramadol intramuscular (Tabela 7 e Figura 4).



Tabela 7 - Médias e desvios-padrão da concentração de epinefrina plasmática (pg/ml), obtidos durante o período de avaliação nos diferentes tratamentos

Momento	Tratamento			
	Controle	Morfina epidural	Tramadol epidural	Tramadol intramuscular
M0	312,2 ± 161,7 <sup>AB</sup>	385,4 ± 249,3 <sup>A</sup>	177 ± 139,3 <sup>B</sup>	257,6 ± 194,1 <sup>AB</sup>
M2	562,3 ± 336,4 <sup>AB</sup>	210,5 ± 123,4 <sup>B</sup>	419,0 ± 518,4 <sup>B</sup>	798,5 ± 625,3 <sup>A</sup>
M4	308,1 ± 205,7 <sup>B</sup>	397,0 ± 268,9 <sup>AB</sup>	323,0 ± 329,4 <sup>B</sup>	615,0 ± 374,2 <sup>A</sup>
M6	419,4 ± 333,5	267,7 ± 199,5	234,5 ± 219,5	191,5 ± 204,4
M10	287,7 ± 182,3 <sup>A</sup>	218,3 ± 121,9 <sup>AB</sup>	170,0 ± 224,4 <sup>B</sup>	206,7 ± 160,4 <sup>A</sup>

Letras diferentes na mesma linha correspondem à diferença significativa entre os valores, pelo teste de Duncan ( $P < 0,05$ ).

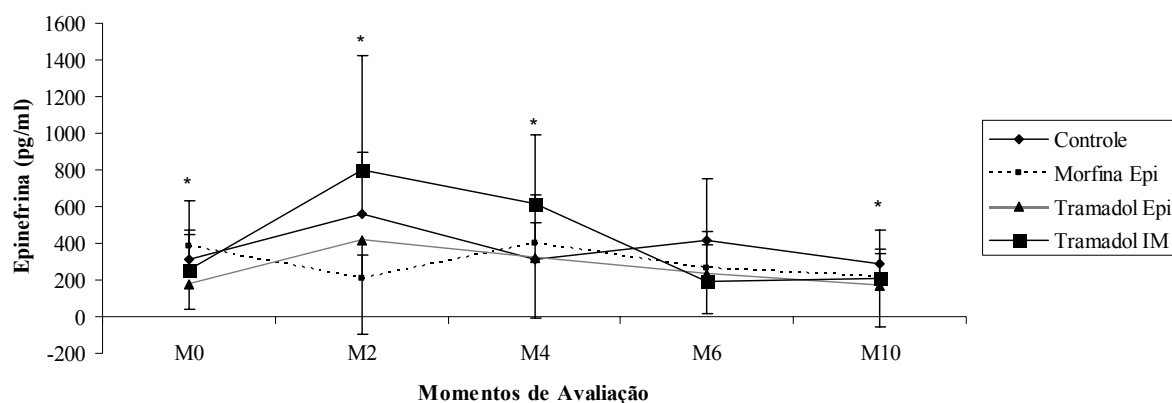


Figura 4 - Efeito dos diferentes tratamentos na concentração de epinefrina plasmática (pg/ml) em função do tempo de avaliação \* diferença significativa entre os grupos, pelo teste de Duncan ( $P < 0,05$ )

## 5.5 Analgesia e Sedação

Com relação aos escores de dor obtidos com o emprego da escala numérica visual e de Melbourn, pôde-se constatar efeito de tratamento ( $P<0,05$ ), e os resultados serão descritos abaixo, individualizados por momentos e representados nas tabelas 8 e 9 e figuras 5 e 6.

No período pós-operatório imediato (M4), não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos, porém, o grupo que recebeu morfina epidural apresentou escores de dor, através da NRS e Melbourn menor do que todos os outros grupos.

Decorridas 3 horas de observação (M5), houve diferença significativa ( $P<0,05$ ) entre o escore obtido pela escala numérica entre o grupo tratado com morfina (NRS=1,2) e o grupo tratado com tramadol por via intramuscular (NRS=2,7). Apesar dos animais que receberam morfina apresentarem média de escore menor que o grupo controle (NRS = 2,1) e o grupo tratado com tramadol epidural (NRS=2,4), estas diferenças não foram significativas. Ao empregar a escala de Melbourn, observou-se que a morfina foi o grupo com menores escores (escore médio=2,4), e que os grupos tratados com tramadol epidural (escore médio=3,8) e controle (escore médio=4,2) apresentaram os maiores escores, não sendo estas diferenças, entretanto, significativas.

Após 4 horas de avaliação, o grupo tratado com morfina apresentou novamente menores escores de dor, havendo diferença significativa ( $P<0,05$ ) deste grupo (NRS=1) com relação ao grupo controle (NRS=2,7). Os grupos tratados com tramadol intramuscular (NRS=2,3) ou tramadol epidural (NRS=2,0) não demonstraram diferenças entre si, ou quando comparados com os outros tratamentos. No que diz respeito à escala de Melbourn, neste momento, o grupo tratado com morfina apresentou escores significativamente menores (escore médio=1,8) que os demais grupos: controle (escore=4,1), tramadol intramuscular

(escore=3,7) e tramadol epidural (escore=2,9). Apesar do grupo que recebeu tramadol epidural apresentar menores escores que o controle e o tratado com tramadol intramuscular, estas não foram estatisticamente significantes.

No momento M7, correspondente às 5 horas após administração dos fármacos analgésicos, observou-se diferença significativa, em relação aos escores de escala numérica, entre o grupo tratado com morfina (NRS=1,2) com relação aos grupos controle (NRS=3,1) e tramadol intramuscular (NRS=2,7). O grupo tratado com tramadol epidural (NRS=2,2) não diferiu dos demais grupos neste momento. Em relação aos escores obtidos, ao se empregar a escala de Melbourn, o grupo tratado com morfina apresentou média de escore (escore=1,8) significativamente inferior ao grupo tratado com tramadol intramuscular (escore=4), não havendo diferença entre os grupos controle (escore=3,6) ou aquele tratado com tramadol intramuscular (escore=3,4).

Seis horas após administração dos agentes estudados, puderam-se observar escores significativamente menores, ao empregar a escala numérica, no grupo tratado com morfina (NRS=0,9), em comparação com os grupos controle (NRS=2,7) e tramadol intramuscular (NRS=2,6), não havendo diferença entre o grupo tratado com tramadol epidural (NRS=2,1) em relação aos demais tratamentos.

Com relação à avaliação dos animais, neste momento, pela escala de Melbourn, não houve diferença significativa entre os escores dos diferentes grupos. O grupo tratado com morfina apresentou, entretanto, menor escore (escore=1,5) que as médias obtidas nos tratamentos com tramadol epidural (escore=4), tramadol intramuscular (escore=4,2) ou grupo controle (escore=6).

Às 12 horas de avaliação, momento no qual os proprietários avaliaram seus animais através da escala de Melbourn, os resultados obtidos foram diferença significativa apenas em

relação ao grupo controle (escore médio= 6) em comparação com o grupo tratado com morfina (escore=2,6). Os valores obtidos nos grupos tramadol intramuscular (escore=4,2) e tramadol epidural (escore=4) não diferiram entre si, nem entre os demais grupos, apesar de possuírem escores menores que o grupo controle.

No momento M10, correspondente a 24 horas após administração dos agentes analgésicos, pôde-se constatar menores escores, através da escala numérica, no grupo que recebeu morfina epidural (NRS=1,1), em comparação aos grupos tratados com tramadol intramuscular (NRS=2,4) ou controle (NRS=2,4). O grupo tratado com tramadol epidural apresentou escores menores que estes dois últimos (NRS =2,0), porém esta diferença não foi significativa.

Ao analisar os grupos, neste momento, através da escala de Melbourn, observou-se resultados bastante similares aos obtidos com NRS: menores escores no grupo tratado com morfina (escore=1), em comparação com aqueles do grupo controle (escore=3,8), ou medicados com tramadol intramuscular (escore=3,3). O escore médio de dor do grupo que recebeu tramadol epidural (escore=1,9) não diferiu significativamente dos demais tratamentos.

Tabela 8 - Valores médios e desvios-padrão dos escores obtidos com emprego da escala numérica visual nos diferentes tratamentos durante o tempo de avaliação

Momento	Tratamento			
	Controle	Morfina epidural	Tramadol epidural	Tramadol intramuscular
M4	2,4 ± 1,2	2,0 ± 1,2	2,7 ± 1,1	2,6 ± 0,84
M5	2,1 ± 1,8 <sup>AB</sup>	1,2 ± 0,8 <sup>B</sup>	2,4 ± 1,5 <sup>AB</sup>	2,7 ± 1,5 <sup>A</sup>
M6	2,7 ± 2,0 <sup>A</sup>	1,0 ± 1,05 <sup>B</sup>	2,0 ± 1,05 <sup>AB</sup>	2,3 ± 1,5 <sup>AB</sup>
M7	3,1 ± 1,7 <sup>A</sup>	1,2 ± 1,2 <sup>B</sup>	2,2 ± 1,4 <sup>AB</sup>	2,7 ± 1,3 <sup>A</sup>
M8	2,7 ± 2,3 <sup>A</sup>	0,9 ± 0,8 <sup>B</sup>	2,2 ± 1,6 <sup>AB</sup>	2,6 ± 0,96 <sup>A</sup>
M10	1,7 ± 1,5 <sup>A</sup>	0,3 ± 0,6 <sup>B</sup>	0,9 ± 0,99 <sup>AB</sup>	1,6 ± 1,4 <sup>A</sup>

Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha correspondem a diferença significativa entre os valores, pelo teste de Duncan ( $P < 0,05$ ).

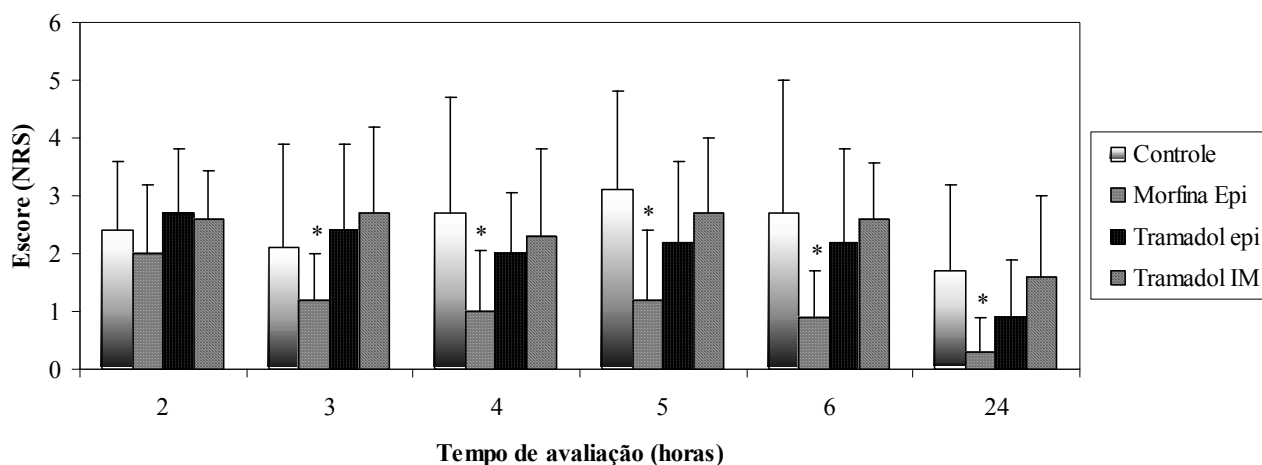


Figura 5 - Escores obtidos com emprego da escala numérica visual, nos diferentes tratamentos, durante o período de avaliação

\* diferença significativa entre os grupos, pelo teste de Duncan ( $P < 0,05$ ).

Tabela 9 - Valores médios e desvios-padrão dos escores obtidos através do emprego da escala de Melbourn nos diferentes tratamentos, durante o período de avaliação

Momento	Tratamento			
	Controle	Morfina epidural	Tramadol epidural	Tramadol intramuscular
M4	4,0 ± 3,1	2,7 ± 1,8	4,3 ± 2,5	4,5 ± 2,3
M5	4,2 ± 2,9	2,4 ± 2,1	3,8 ± 2,9	4,8 ± 2,6
M6	4,1 ± 2,4 <sup>A</sup>	1,8 ± 1,7 <sup>B</sup>	2,9 ± 1,9 <sup>AB</sup>	3,7 ± 1,4 <sup>A</sup>
M7	3,6 ± 2,6 <sup>AB</sup>	1,7 ± 1,5 <sup>B</sup>	3,4 ± 2,3 <sup>AB</sup>	4,0 ± 1,8 <sup>A</sup>
M8	4,0 ± 3,5	1,5 ± 1,6	3,4 ± 3,1	3,5 ± 1,4
M9	6,0 ± 2,3 <sup>A</sup>	2,6 ± 2,0 <sup>B</sup>	4,0 ± 2,4 <sup>AB</sup>	4,2 ± 2,2 <sup>AB</sup>
M10	3,8 ± 2,6	1,0 ± 1,9	1,9 ± 1,7	3,3 ± 2,1

Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha correspondem à diferença significativa entre os valores, pelo teste de Duncan ( $P < 0,05$ ).

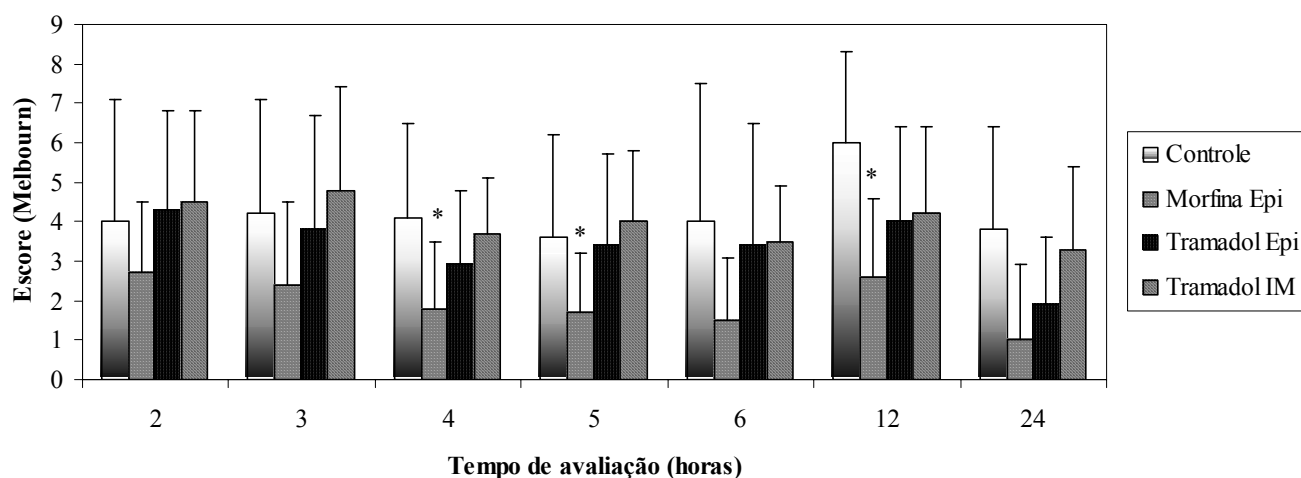


Figura 6 - Escores obtidos com emprego da escala de Melbourn, nos diferentes tratamentos, durante o período de avaliação

\* diferença significativa entre os grupos, pelo teste de Duncan ( $P < 0,05$ ).

Com relação à medicação resgate, os resultados obtidos foram: índice de 50% no grupo controle, 20% no grupo tratado com tramadol intramuscular e 10% no grupo que recebeu tramadol epidural. Nenhum dos animais que receberam morfina epidural necessitou de medicação suplementar para alívio da dor.

No que diz respeito aos escores de sedação, mensurados através da escala de analogia visual, houve efeito do tratamento apenas no momento M4, correspondente a 2 horas após a administração dos analgésicos, onde o grupo que recebeu morfina apresentou escore significativamente maior (VAS=3,9) que o grupo que recebeu tramadol epidural (VAS=2,6). Porém, em todos os grupos observou-se efeito de tempo, havendo diferença significativa entre os escores nos momentos M4 (escores de sedação mais altos) comparado a todos os outros momentos, e ao momento M5, quando comparado aos momentos M10 (escores mais baixos em todos os grupos). No momento M10, equivalente a 24 horas após a administração dos agentes estudados, pôde-se constatar escores de sedação significativamente menores que os outros momentos, em todos os grupos.

## 6 DISCUSSÃO

A analgesia epidural com opióides foi tema desta pesquisa, uma vez que constitui técnica extremamente vantajosa em relação ao uso destes agentes pela via sistêmica, incluindo duração de ação prolongada, analgesia superior e menor risco de efeitos sistêmicos indesejados (PASCOE, 1997; SLOVER; PHELPS, 1996; TORSKE; DYSON, 2000), sendo que estas propriedades puderam ser observadas neste estudo, onde os pacientes apresentaram analgesia duradoura, com mínimos efeitos adversos, ao se utilizar os opióides por esta via.

A adoção do tramadol, como fármaco a ser estudado, se deu em vista dos bons resultados obtidos com o emprego deste agente por via sistêmica na espécie canina (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; YASBEK et al., 1999), e por vias sistêmica e epidural no homem (BUDD; LANGFORD, 1999; HOUMES et al., 1992; OZCENGIZ et al., 2001; SIDDIK-SAYYID et al., 1999; VICKERS et al., 1992;). Somado a este fato, não há relatos na literatura da utilização do tramadol por via epidural em cães, o que confere ineditismo ao estudo.

Para avaliar a ação analgésica do tramadol por via epidural, optou-se pela comparação com a morfina, uma vez que as farmacocinética e farmacodinâmica deste agente na espécie canina, já foram elucidadas e descritas por muitos autores em estudos prévios (BONATH; SALEH, 1985; GÓRNIK, 1996; PACHARINSAK et al., 2003; VALVERD, 1991).

O tempo de avaliação dos pacientes, no presente ensaio, foi de 24 horas após a administração do agente analgésico. Optou-se por tal período de observação, uma vez que a dor pós-operatória aguda é mais intensa durante seis a vinte e quatro horas após o procedimento cirúrgico, sendo os sintomas de desconforto mais aparentes e a intervenção terapêutica analgésica mandatória neste período (HANSEN, 1997; MATHEWS, 2000).



A metodologia de avaliação de dor através da escala numérica visual e sedação através da escala de analogia visual foi embasada em estudos prévios na Medicina (HOPKINS et al., 1998; LLOYD-THOMAS, 1990) e na Veterinária (ALMEIDA, 2003; BRODBELT et al., 1997; CONZEMIUS et al., 1997; LASCELLES et al., 1994; LASCELLES et al., 1997; HANSEN 1997; MASTROCINQUE e FANTONI, 2003). Muitos pesquisadores optam pelo emprego desta escala devido sua especificidade, sensibilidade e facilidade de utilização (JENSEN, 1986). A ausência de comunicação verbal, e influência de diversos fatores como raça, idade e temperamento do animal dificultam o reconhecimento de dor nos mesmos (CONZEMIUS et al., 1997; FIRTH; HALDANE, 1999; LIVINGSTON, 1994) e, portanto, empregou-se, além da escala numérica, a escala de Melbourn, desenvolvida por Firth e Haldane (1999), a qual é composta por avaliação comportamental associada a parâmetros fisiológicos. Além da combinação de duas escalas diferentes, sempre empregadas pelo mesmo observador, foram mensuradas as concentrações de cortisol e catecolaminas sanguíneas, os quais demonstram ser bons parâmetros para diagnóstico de dor e estresse em animais e no homem (BENSON et al., 1991; BUBACK et al., 1996; CHURCH et al., 1994; FOX et al., 1994; LIN et al., 1993; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; PIBAROT et al., 1997; SMITH et al., 1996).

As alterações nos parâmetros respiratórios e cardiovasculares, quando avaliadas isoladamente, nem sempre são bons indicadores de resposta à dor, pois estas podem ocorrer em situações de estresse, ansiedade ou por ação de outros fármacos anestésicos (MATHEWS, 2000). Todavia, a avaliação dos mesmos foi incluída no delineamento experimental deste ensaio, com intuito de observar os efeitos dos agentes estudados nos sistemas cardiovascular e respiratório, além de que, ao serem avaliados conjuntamente aos parâmetros

comportamentais, se tornarem mais precisos para o diagnóstico de dor (FIRTH; HALDANE, 1999).

Ao avaliar as alterações no sistema respiratório pôde-se observar que todos os grupos se comportaram de maneira semelhante com relação aos valores de frequência respiratória, notando-se redução significativa desta no período trans-operatório, em comparação com os outros momentos avaliados. Este resultado não denota ação dos agentes analgésicos utilizados, uma vez que tal efeito foi observado, da mesma forma, no grupo controle, mas sim da ação dos agentes anestésicos empregados no período trans-operatório, quais sejam o propofol e o isoflurano, fármacos que sabidamente causam depressão no sistema respiratório (STEFFEY, 1996; THURMON et al., 1996b). Pode-se explicar, da mesma forma, a elevação significativa dos níveis de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial, após a indução anestésica, em comparação com o momento M0, em todos os grupos estudados, assim como a redução do pH, observada em todos os grupos no momento M1, em comparação ao valor basal (M0).

Em nenhum dos grupos avaliados foi observada diminuição importante da saturação da oxihemoglobina nos períodos trans e pós-operatório, apesar da morfina ser considerada potencial depressor do sistema respiratório no homem (BLOCH, et al., 2002; JAMES et al., 1996) e em cães e gatos, nestes últimos, porém, com menor frequência (TORSKE; DYSON, 2000). É importante ressaltar, entretanto, que todos os animais receberam oxigênio a 100%, através de intubação orotraqueal, durante o período intra-operatório, fato que, certamente, contribuiu para minimizar eventuais diferenças entre os grupos estudados, no que diz respeito aos parâmetros respiratórios avaliados. Estes resultados se diferenciam daqueles obtidos por Bloch et al. (2002), que compararam a utilização de tramadol sistêmico com morfina epidural, para tratamento da dor após toracotomias, e verificaram que os pacientes que receberam

tramadol sistêmico apresentaram melhor oxigenação arterial que o grupo tratado com morfina epidural, a despeito da suplementação com oxigênio, recebida nos pacientes de ambos os grupos.

A manutenção de oxigênio a 100% para os animais, no período trans-operatório, também pode elucidar o fato de haver elevação significativa da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, em todos os grupos, durante a anestesia, em comparação ao período pós-operatório, no qual os pacientes estavam respirando ar ambiente.

O grupo que recebeu morfina epidural foi singular, no que diz respeito à redução das concentrações de isoflurano intraoperatórias, contrariando o observado por Ozcengiz et al. (2001), os quais constataram redução das concentrações do anestésico halogenado ao empregar tramadol ou morfina epidural em crianças. O fato do emprego de morfina epidural reduzir o requerimento de anestésicos halogenados também foi descrito por Valverd et al. (1991) em cães e por Golder et al. (1998) em felinos. Apesar de não existirem diferenças significativas entre os grupos controle e aqueles tratados com tramadol epidural e tramadol sistêmico, no que tange às concentrações de isoflurano expirado, observou-se valores menores nestes dois últimos em relação ao grupo controle, em quase todos os momentos avaliados. A redução no requerimento de anestésico inalatório trans-operatório constitui em maior estabilidade cardiocirculatória, uma vez que altas concentrações dos mesmos culminam em efeitos adversos neste sistema, traduzidos principalmente por hipotensão (PACHARINSAK et al., 2003; STEFFEY, 1996; VALVERD et al., 1991). A diminuição significativa da pressão arterial, em todos os grupos, durante o período de anestesia pode ser elucidado pela ação do isoflurano no sistema circulatório, o qual promove hipotensão, principalmente pela diminuição da resistência vascular sistêmica decorrida da ação deste fármaco (MORGAN; MIKHAIL, 1996; STEFFEY, 1996). Os efeitos dos fármacos

empregados para tranquilização dos animais, explicam ainda a redução dos valores de frequência cardíaca observada no momento M1, em comparação com valor basal (M0), em todos os grupos.

Ao comparar o emprego de tramadol e morfina por via epidural, no homem, Ozcengiz et al. (2001) observaram que tanto o tramadol como a morfina foram superiores ao grupo controle e produziram analgesia e necessidade de medicação resgate semelhantes entre si. No presente estudo, o emprego de medicação resgate foi superior no grupo controle, onde 5 dos 10 animais necessitaram de analgesia pós-operatória. Nos grupos tratados com tramadol epidural ou intramuscular, houve necessidade de resgate em apenas 1 e 2 animais respectivamente, enquanto que no grupo tratado com morfina epidural não houve necessidade de analgesia suplementar em nenhum dos animais. O fato de não haver diferença entre os grupos tratados com tramadol ou morfina epidural, no estudo de Ozcengiz et al. (2001) pode ser atribuído à diferença entre as doses de morfina empregadas neste ensaio (0,03 mg/kg) com aquela empregada no estudo em discussão (0,1 mg/kg).

Quanto à qualidade da analgesia obtida com os diferentes tratamentos, observou-se que o grupo que recebeu morfina epidural apresentou menores escores de dor através das escalas numérica e Melbourn, em vários momentos, em comparação aos demais grupos, sendo estes valores significativamente menores que no grupo controle e naquele que recebeu tramadol intramuscular, nos momentos M7 e M8. Tais resultados se assemelham aos obtidos por Grace e Fee (1995), os quais obtiveram analgesia superior com morfina epidural, que aquela produzida pelo tramadol nos pacientes estudados. Porém, é importante destacar que o procedimento cirúrgico realizado no estudo destes autores era ortopédico, diferindo do estudo aqui discutido. Bloch et al. (2002) apresentaram resultados que diferem daqueles obtidos neste estudo, uma vez que obtiveram analgesia semelhante entre a administração do tramadol

sistêmico e morfina epidural, para tratamento da dor após toracotomias. É importante ressaltar que estas diferenças talvez sejam atribuídas ao fato do estudo realizado por tais autores empregar a infusão contínua de tramadol, enquanto que o estudo em tela empregou o tramadol em dose única, por via intramuscular.

À semelhança do estudo em discussão, Siddik-Sayyid et al. (1999) avaliaram a analgesia do tramadol epidural para tratamento da dor após cirurgias obstétricas, obtendo, contudo, analgesia similar entre o emprego deste fármaco com aquela produzida pela morfina epidural, e índice de medicação resgate similar entre os dois tratamentos.

Não obstante, Vercauteren et al. (1999) não observaram boa analgesia epidural mediante o emprego de tramadol em mulheres submetidas à cesariana e, segundo os autores, talvez esta estratégia terapêutica não seja adequada, devido à alta incidência de episódios de vômito nos pacientes. Tal efeito adverso não foi observado em nenhum paciente no ensaio aqui discutido, não sendo contra-indicação para o emprego do tramadol no cão. Nos estudos prévios que utilizaram tramadol sistêmico na espécie canina (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; YAZBEK, et al., 1999) também não houve incidência deste efeito adverso.

Cabe ressaltar ainda, que, apesar dos escores de dor obtidos com as escalas numérica e de Melbourn, obtidas nos pacientes tratados com tramadol epidural, não diferirem significativamente do grupo controle, fato que ocorreu em vários momentos no grupo tratado com morfina, os valores de escores nestes grupos foram, em muitos momentos, inferiores aos observados no grupo controle e naquele que recebeu tramadol intramuscular.

A duração de ação dos fármacos em estudo, por via epidural, parece ter sido similar, o que se supõe através dos baixos escores de dor obtidos em ambos os grupos até as 12 horas de avaliação. Delilkan e Vijayan (1993) puderam observar, da mesma forma, prolongado período de ação do tramadol por via epidural, em pacientes submetidos a cirurgias abdominais.

Além das escalas para avaliação de analgesia, chamadas de variáveis subjetivas, foram utilizados parâmetros objetivos para comparar a potência analgésica dos fármacos estudados, os quais se referem à mensuração do cortisol sérico e das catecolaminas plasmáticas. Coenzemius et al. (1997) observaram que, em cirurgias ortopédicas, os parâmetros objetivos e subjetivos para avaliação de dor pós-operatória não se correlacionaram, fato que difere do estudo aqui discutido, uma vez que se pôde observar certa concordância entre os escores de dor e avaliação das aminas e cortisol sangüíneos, onde, em todos os grupos, houve efeito de tempo em relação a estes parâmetros os quais se elevaram até o período pós-operatório imediato, seguido de decréscimo dos mesmos. Além disto, o grupo tratado com morfina epidural, apresentou, além de menores valores de escores de dor e medicação resgate, menor incremento nos níveis séricos de cortisol que os demais grupos avaliados.

O cortisol sérico é reconhecido por alguns autores como um dos métodos mais precisos de avaliação de dor e estresse em pequenos animais (DAY et al., 1995; POPISLSKIS et al, 1993; SMITH et al., 1996), tendo, portanto, grande relevância em estudos que comparam a analgesia produzida por diferentes fármacos, como proposto no estudo em tela. Church et al. (1994), estudaram o comportamento do cortisol diante de doença sistêmica, anestesia e cirurgias em cães. Os autores constataram que o cortisol se eleva significativamente após anestesia com tiopental e halotano. Nossos resultados mostram que a anestesia elevou os níveis de cortisol, em todos os grupos avaliados, porém não de maneira significativa. O protocolo anestésico utilizado em nosso estudo difere, entretanto, daquele utilizado por Church et al. (1994). Fox et al. (1994) também observaram aumento nos níveis sangüíneos de cortisol em cadelas após anestesia, sugerindo que estes incrementos se correlacionam com a excitação inerente ao segundo estágio da anestesia. Estes mesmos autores encontraram incrementos mais significativos do cortisol, durante a ovariohisterectomia, principalmente no

grupo que não recebia analgésicos, aliados ao protocolo anestésico. De acordo com os resultados do presente estudo, a utilização dos analgésicos por via epidural, foi capaz de modular as elevações de cortisol nos períodos trans e pós-operatórios de maneira mais eficaz que o emprego do tramadol por via intramuscular e que no grupo controle. Estes resultados vêm corroborar com os estudos realizados por Block et al. (2003) e Moiniche et al. (2002), os quais ressaltam a superioridade dos opióides por via epidural em detrimento da via sistêmica. Estes resultados diferem, entretanto, dos obtidos por Buback et al. (1996) e por Mastrocinque e Fantoni (2003), os quais não encontraram elevações de cortisol no período pós-operatório ao empregar opióides sistêmicos em cães.

Com relação à mensuração dos níveis plasmáticos de catecolaminas, apesar dos cuidados para conservação e colheita das amostras, realizados de acordo com a recomendação obtida em literatura (KRSTULOVIC, 1982; SOMOSON, 1984), foram observadas grandes variações destas aminas dentro de cada grupo avaliado, o que pode ser notado através dos altos valores de desvio padrão nos mesmos. Tal fato implicou na necessidade da análise destes dados após a transformação logarítmica dos mesmos.

O temperamento do animal e a resposta do mesmo ao ambiente podem influenciar sobremaneira nas concentrações de epinefrina e norepinefrina sangüneas (LIN et al., 1993), o que pode, certamente, elucidar a diferença significativa da concentração de epinefrina observada no tempo M0 entre o grupo que receberia tramadol epidural e aquele a ser tratado com morfina epidural. Apesar deste último apresentar maiores valores de epinefrina pré-operatória, nota-se que foi o único grupo a demonstrar diminuição dos níveis desta amina no período intra-operatório. De fato, os demais tratamentos apresentaram elevações bruscas de epinefrina neste tempo, sendo que no grupo tratado com tramadol intramuscular esta elevação foi significativa.

Benson et al. (1991) demonstraram que a manutenção anestésica com isoflurano em felinos não afetou a concentração de norepinefrina plasmática e ocasionou discreta elevação de epinefrina, fato observado neste estudo, uma vez que em todos os grupos, com exceção daquele tratado com morfina epidural, foi evidenciada elevação dos níveis de epinefrina no período intra-operatório em comparação com o tempo M0 (antes da pré-medicação). Tal fato, porém, não foi constatado em relação à norepinefrina. Em estudo prévio (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003), este incremento não foi observado ao se empregar opióides sistêmicos em cães.

O tipo de procedimento cirúrgico pode ser importante na resposta à liberação de epinefrina, uma vez que cirurgias abdominais ocasionam manipulação das glândulas adrenais e acarretam elevações mais importantes desta que de norepinefrina (RAWLINGS et al., 1989), fato este que pôde ser evidenciado nos animais avaliados em todos os grupos deste estudo, os quais apresentaram maiores elevações de epinefrina do que norepinefrina durante o procedimento cirúrgico. Lin et al. (1993), relatam que opióides sistêmicos modulam a liberação de catecolaminas por até quatro horas de período pós-operatório, em felinos, relato que difere do estudo aqui em tese, onde a modulação pós-operatória de epinefrina e norepinefrina foi mais evidente nos grupos tratados com opióides por via epidural que sistêmica. O estudo de Mastrocinque e Fantoni (2003) também se diferencia deste, pois os opióides sistêmicos empregados por tais autores modularam a resposta neuroendócrina dos animais durante seis horas de período pós-operatório.

Quanto às diferenças entre os escores de sedação obtidas nos diferentes momentos de avaliação, observaram-se maiores escores no período pós-operatório imediato, em todos os grupos estudados, certamente pelo efeito residual dos fármacos empregados na anestesia dos pacientes. Após 24 horas de avaliação, os escores de sedação foram significativamente



menores que nos demais momentos, em todos os tratamentos, pois os pacientes se encontravam completamente recuperados do procedimento anestésico. O fato do grupo tratado com morfina apresentar maior escore de sedação do que os demais grupos no pós-operatório imediato, pode talvez ser explicado pelos menores escores de dor também apresentados por este grupo, o que poderia conferir menor estresse a estes pacientes durante a recuperação anestésica.

Os resultados podem contribuir sobremaneira para estudos posteriores a cerca do emprego do tramadol por via epidural em cães, onde talvez a avaliação de diferentes doses ou diluições possa melhorar a qualidade da analgesia produzida por este fármaco.

## 7 CONCLUSÕES

Diante da avaliação dos resultados obtidos no estudo em tela, pôde-se concluir que:

O emprego da morfina e do tramadol, tanto por via epidural quanto pela via sistêmica em cães, foi seguro e livre de efeitos adversos nos sistemas cardiovascular e respiratório.

Não foram observados demais efeitos adversos, com a utilização dos diferentes tratamentos.

A administração da morfina por via epidural foi capaz de reduzir os requerimentos do anestésico halogenado no período trans-operatório, dos cães deste estudo.

A analgesia obtida com o emprego do tramadol por via epidural ou sistêmica foi satisfatória, porém inferior àquela obtida com a utilização da morfina pela mesma via.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, T. F. **Uso da bupivacaína isolada ou associada ao fentanil e sufentanil em anestesia epidural em cadelas.** 2003. 139 f. Tese (Mestrado em Cirurgia) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- BARAKA, A.; JABOUR, S.; GHABASH, M.; NADER A.; KHOURY. G.; SIBAI, A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 40, n. 4, p. 308-313, 1993.
- BATRA, Y. K.; PRASAD, M. K.; ARYA, V. K.; CHARI, P. YADDANAPUDI, L. N. Comparison of caudal tramadol vs. bupivacaine for post-operative analgesia in children undergoing hypospadias surgery. **Internal Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, n. 5, p. 238-242, 1999.
- BENSON, G. J.; WHEATON, L. G.; THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. S.; OLSON, W. A. Postoperative catecholamines response to onychectomy in isoflurane anesthetized cats - Effect of analgesics. **Veterinary Surgery**, v. 20, n. 3, p. 222-225, 1991.
- BERNATZKY, G.; JURNA, I. Intrathecal injection of codeine, buprenorphine, tilidine, tramadol and nefopam depresses the tail-flick response in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 120, p.75-80, 1986.
- BIANCHI, M.; ROSSONI, G.; SACERDOTE, P.; PANERAI, A. E. Effects of tramadol on experimental inflammation. **Fundamental in Clinical Pharmacology**, v. 13, n. 2, p. 220-225, 1999.
- BLOCH, M. B.; DYER, R. A.; HEIJKE, S. A.; JAMES, M. F. Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled comparison with epidural morphine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 94, n. 3, p. 523-528, 2002.
- BLOCK, M. B.; LIU S. S.; ROWLINGSON, A. J.; COWAN, J. A.; WU, C. L. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. **Journal of American Medical Association**, v. 290, n. 18, p. 2455-2463, 2003.
- BONATH, K; SALEH, A. S. Long-term pain treatment in the dog by peridural morphine. In: **International Congress of Veterinary Anesthesia**, 2, 1985, Sacramento, California, p. 7-10.
- BOSENBERG, A. T.; RATCLIFFE, S. The respiratory effects of tramadol in children under halothane anesthesia. **Anaesthesia**, v. 53, n. 10, p. 960-964, 1998.
- BOWDLE, T.A. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. **Drugs Safety**, v.19, n.3, p. 173-189, 1998.
- BRANSON, K. R.; KO, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, J.; THURMON, J. C. Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 16, n. 3, p. 369-372, 1993.
- 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.
- BUBACK, J. L.; BOOTHE, H. W.; CARROL G. L.; GREEN, R.W. Comparison of three methods for relief of pain after ear canal ablation in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 25, n. 5, p. 380-385, 1996.

BUDD, K.; LANGFORD, R. Tramadol revisited. *British Journal of Anaesthesia*, v. 82, n. 4, p. 493-495, 1999.

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

CHAN, A. M.; NG, K. F.; TONG, E. W.; JAN, G. S. Control of shivering under regional anesthesia in obstetric patients with tramadol. ***Canadian Journal of Anaesthesia***, v. 46, n. 3, p. 253-258, 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 American Veterinary Medical Association***, v. 210, n. 11, p. 1619-1622, 1997.

DAY, T. K.; PEPPER, W. T.; TOBIAS, T. A.; FLYNN, M. F.; CLARKE, K. M. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. ***Veterinary Surgery***, v. 24, n. 6, p. 522-530, 1995.

DAYER, P.; DESMEULES, J.; COLLART, L. Pharmacology of tramadol. ***Drugs***, v. 53, n. 2, p. 18-24, 1997. Supplementum. 2.

DELILKAN, A. E.; VIJAYAN, R. Epidural tramadol for postoperative pain relief. ***Anaesthesia***, v. 48, n. 4, p. 328-331, 1993.

DESMEULES, J. A.; PIGUET V.; COLLART L.; DAYER, P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. ***British Journal of Clinical Pharmacology***, v. 41, n. 1, p. 7-12, 1996.

DRIESSEN, B.; REIMANN, W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. ***British Journal of Pharmacology***, v. 105, n. 1, p. 147-151, 1992.

DUKE, T.; COX, A. M.; REMEDIOS, A. M.; CRIBB, P. H. The cardiopulmonary effects of placing fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of isoflurane-anesthetized cats. ***Veterinary Surgery***, v. 23, n. 2, p. 149-155, 1994.

DUTHIE, D. J. Remifentanyl and tramadol. ***British Journal of Anaesthesia***, v. 81, n.1, p. 51-57, 1998

FELDMAN, H. S.; COVINO, B. G. Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino-amide local anesthetic, in the rat and dog. ***Anesthesia and Analgesia***, v. 67, n. 11, p. 1047-1052, 1988.

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

FOX, S. M.; MELLOR, D. J.; HODGE, H.; FIRTH, E. C.; LAWOKO, C. R. O. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. ***Research in Veterinary Science***, v. 57, n. 1, p. 110-118, 1994.

FRANCESCHINI, D.; LIPARTITI, M.; GIUSTI, P. Effects of acute and chronic tramadol on [3H]-norepinephrine uptake in rat cortical synaptosomes. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 23, n. 3, p. 485-496, 1999.

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

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

GÓRNIAK, S.L. Hipnoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p. 141-146.

GRACE, D.; FEE, J. P. Ineffective analgesia after extradural tramadol hydrochloride in patients undergoing total knee replacement. *Anaesthesia*, v. 50, n. 6, p. 555-558, 1995.

GREENE, S. A.; KEEGAN, R. D.; WEIL, A. B. Cardiovascular effects after of epidural injection of xylazine in isoflurane-anesthetized dogs. *Veterinary Surgery*, v. 24, n. 3, p. 283-289, 1995.

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

GWENDOLYN, L.C.; CARROL, M.S. How to manage perioperative pain. *Veterinary Medicine*, v. 51, n. 4, p. 353-357, 1996.

HALFPENNY, D. M.; CALLADO, L. F.; HOPWOOD, S. E.; BAMIGBADE, T. A.; LANGFORD, R. M.; STAMFORD, J. A. Effects of tramadol stereoisomers on norepinephrine efflux and uptake in the rat locus coeruleus measured by real time voltammetry. *British Journal of Anaesthesia*, v. 83, n. 6, p.909-915, 1999.

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**, New York: Mc Graw-Hill, 1.ed. 1994, p. 39-53.

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.

HELLYER, P. W. Management of acute and surgical pain. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery - Small Animals*, v. 12, n.2, p. 106-114, 1997.

HELLYER, P. W.; GAYNOR J. S. Acute post-surgical pain in dogs and cats. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian - Small Animals*, v. 20, p. 140-153, 1998.

HENDRIX, P. K.; RAFFE, M. R.; ROBINSON, E. P. 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. **Canadian Veterinary Journal**, v. 39, n.10, p. 650-652, 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.
- 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.
- HOUDES, R. J.; VOETS, M. A.; VERKAAIK, A.; ERDMANN, W.; LACHMANN, B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. **Anesthesia and Analgesia**, v. 74, n.4, p. 510-514, 1992.
- JAINA, S.; ARYAB, V. K.; GOAPALANA, S.; JAIN, V. Analgesic efficacy of intramuscular opioids versus epidural analgesia in labour. **Internal Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 83, n. 1, p. 19-27, 2003
- JAMES, M. F., HEIJKE, A. S., GORDON, P. C. Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief a placebo – controlled double – blind trial. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, n. 1, p. 87-91, 1996.
- JENSEN M. P., KAROLY, P.; BRAVER, S. Measurement of clinical pain intensity. A comparison of six methods. **Pain**, v. 27, n. 1, p. 117-126, 1986.
- JONES, R. S. Epidural Analgesia in the Dog and Cat. **Veterinary Journal**, v. 161, n. 2, p. 123-131, 2001.
- KAFER, E. R.; BROWN, J. T.; SCOTT, D.; FINDLAY, J. W.; BUTZ, R. F.; TEEPLE, E.; GHIA, J.N. Biphasic depression of ventilatory responses to CO<sub>2</sub> following epidural morphine. **Anesthesiology**, v. 58, n. 5, p. 418-427, 1983.
- KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A.; WEIL, A. B. Cardiovascular effects of epidurally administered morphine and a xylazine-morphine combination in isoflurane-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n. 4, p. 496-500, 1995.
- 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.
- LASCELLES, B. D. Analgesia preoperatoria – opiaceos y AINES. **Waltham Focus**, v. 9, n. 4, p. 2-9, 1999.
- 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.

- LASCELLES, S. J.; BUTTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and phetidine in dogs. **Veterinary Record**, v. 134, n. 8, p. 187-190, 1994.
- LEE, C. R.; TAVISH, D.; SORKIN, E. M. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and its pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. **Drugs**, v. 46, n. 2, p. 313-340, 1993.
- LIN, H. C. Dissociative Anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, J. G. **Lumb & Jones veterinary anesthesia**, Baltimore: Williams & Wilkins, 3.ed., 1996, p. 241-296.
- 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.
- LLOYD-THOMAS, A. R. Pain management in pediatric patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 64, n. 1, p. 85-104, 1990.
- LONG, J.; YUE, Y. Patient controlled intravenous analgesia with tramadol for labour pain relief. **Chinese Medical Journal**, v. 116, n. 111, p. 1752-1755, 2003.
- 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. Pain Assessment and general approach to management. **The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 729-755, 2000.
- MATTIAS, A.; VANDERAH, T.; RAFFA, R. B.; VAUGHN, J. L.; PORRECA, P. Tramadol produces antinociception through spinal sites, with minimal tolerance, in mice. **FASEB Journal**, v. 5, p.A 473, 1991.
- McCAFREY, M. Pain ratings: the fifth vital sign. **American Journal of Nursing**, v. 97, n. 2, p.15-16, 1997.
- MIRANDA, H. F.; PINARDI, G. Antinociception, tolerance, and physical dependence comparison between morphine and tramadol. **Pharmacology, Biochemistry and Behaviour**, v. 61, n. 4, p. 357-360, 1998.
- MOINICHE, S.; KEHLET, H.; DAHL, J. B. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. **Anesthesiology**, v. 96, n. 3, p. 725-41, 2002.
- MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S. Inhalational anesthesia. In: **Clinical Anesthesiology**, 2.ed., Stamford: Appleton & Lange, 1996, p. 109-127.
- MORTON, D. B.; GRIFFITHS, P. H. M. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. **Veterinary Record**, v. 116, n. 16, p. 431-436, 1985.

- MUIR, W. W.; HUBBELL, J. E. E. Local anesthesia drugs and techniques In: **Handbook of Veterinary Anesthesia**, St Louis: CV Mosby, 1989, p. 29-35.
- MURTHY, B. V.; PANDYA, K. S.; BOOKER, P. D.; MURRAY, A.; LINTZ, W.; TERLINDEN, R. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. **British Journal of Anesthesia**, v. 84, n. 3, p. 346-349, 2000.
- NAGAOKA, E.; MINAMI, K.; YOSHUKI, S.; UEZONO, Y.; SHIRAISHI, M.; AOYAMA, K.; SHIGEMATSU, A. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow - despite increased serum catecholamine levels- in anesthetised rats: implications for analgesia in renal insufficiency. **Anesthesia and Analgesia**, v. 94, n. 3, p. 619-625, 2002.
- NORDBERG, G.; HEDNER, T.; MELLSTRAND, T., DAHLSTROM, B. Pharmacokinetic aspects of epidural morphine analgesia. **Anesthesiology**, v. 60, n. 5, p. 448-454, 1984.
- OZCENGIZ, D.; GUNDUZ, M.; OZBEK, H.; ISIK, G. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing herniorrhaphy. **Paediatric Anaesthesia**, v. 11, n. 4, p. 459-4465, 2001
- PACHARINSAK, C.; GREENE S. A.; KEEGAN, R. D.; KALIVAS, P. W. Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. **Journal Veterinary Pharmacological and Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 71-77, 2003.
- PAN, A. K.; MUKHERJEE, P.; RUDRA, A. Role of epidural tramadol hydrochloride on postoperative pain relief in caesarean section delivery. **Journal of Indian Medical Association**, v. 95, n. 4, p. 105-106, 1997.
- PASCOE, P. J. Advantages and guidelines for using epidural drugs for analgesia. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 22, n. 2, p. 421-423, 1992.
- PASCOE, P. J. Local and regional anesthesia and analgesia. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery - Small Animal**, v. 12, n. 2, p. 94-105, 1997.
- 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.
- POULSEN, L.; ARENDET-NIELSEN, L.; BROSEN, K.; SINDRUP, S. H. The hypoanalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. **Clinical Pharmacology Therapy**, v. 60, n. 6, p. 636-644, 1996.



- PROSSER, D. P.; DAVIS, A.; BOOKER, P. D.; MURRAY, A. Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 79, n. 3, p. 293-296, 1997.
- QUANDT, J. E.; RAWLINGS, C. R. Reducing postoperative pain for dogs: local anesthetic and analgesic techniques. **Compendium on Continuing Education**, v. 18, n. 2, p. 101-111, 1996.
- 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.
- SIDDIK-SAYYID, S.; AOUAD-MAROUN, M.; SLEIMAN, D.; SFEIR, M.; BARAKA, A. Epidural tramadol for postoperative pain after caesarean section. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 46, n. 8, p. 731-735, 1999.
- SENEL, A. C.; AKYOL A.; DOHMAN, D.; SOLAK, M. Caudal bupivacaine-tramadol combination for postoperative analgesia in pediatric herniorrhaphy. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 45, n. 6, p. 786-789, 2001.
- SJURBERG, M.; KARLSSON, P. A.; NORDBORG, C.; WALLGREN, A.; NITESCU, P.; APPELGREN, L.; LINDER, L. E.; CURELARU, I. Neuropathologic findings after long-term intrathecal infusion of morphine and bupivacaine for pain treatment in cancer patients. **Anesthesiology**, v. 76, p. 173-186, 1992.
- SKARDA, R. T. Local and regional analgesia. In: SHORT, C. E. **Principles and practice of veterinary anesthesia**, Philadelphia: JB Lippincott, 1991, p. 148-171.
- SKARDA, R. T. Local and Regional Anesthesia and Analgesic Techniques: Dogs. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, J. G. **Lumb & Jones veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 3.ed., 1996, p. 426-447.
- SLOVER, R. B.; PHELPS, M. D. Opioid and Nonopioid Analgesics. In: BROWN, D. L. **Regional anesthesia and analgesia**. 1.ed., Philadelphia: WB Saunders, 1996, p. 143-156.
- SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. **American Journal of Veterinary Research**, v. 60, n. 4, p. 432-436, 1999.
- SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E.; TACKETT, R. L. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, n. 11, p. 1674-1678, 1996.
- SOMOSON R. Plasma catecholamines by high performance liquid chromatography with amperometric detection. 1984. **Thesis** (Degree of Master of Science) - University of Minnesota.
- STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM **SAS user's guide: statistics**. Ver. 8 ed. Cary: SAS Institute. 2001.
- STEFFEY, E. P. Inhalation Anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb and Jones's veterinary anaesthesia**. Baltimore: William and Wilkins, 3.ed., 1996, p.297-3329.
- STOELTING, R. K. Local anesthetics. In: **Pharmacology and physiology in anesthetic practice**. Philadelphia: JB Lippincott, 1981. p.148-171.

- TEIXEIRA, M. J.; PIMENTA, C. A. M. A evolução do conhecimento In: TEIXEIRA, M.J. **Dor: conceitos gerais**. São Paulo: Limay, 1ed., 1994, p. 3-5.
- THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Perioperative pain and distress In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb and Jones's veterinary anaesthesia**. Baltimore: William and Wilkins, 3.ed., 1996a, p. 40-62.
- THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Injectable anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb and Jones's veterinary anaesthesia**. Baltimore: William and Wilkins, 3.ed., 1996b, p. 210-240.
- 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.
- VALADÃO, C. A. ;MAZZEI, S.; OLESKOVICZ N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n. 4, 2002.
- VALLE L. B. S.; TEIXEIRA, M. J.; CAVALCANTE, V. O. Drogas de ação analgésica por via espinal: aspectos farmacológicos. **Revista da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor**, v. 3, n. 3, p. 83-88, 2001.
- VALVERD, A., 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.
- VALVERD, A.; DYSON, D. H.; MCDONELL, W. N. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 36, p. 629-632, 1989.
- 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.
- VICKERS, M. D.; O'FLAHERTY, D; SZEKELY, S. M.; READ, M.; YOSHIZUMI, J. Tramadol pain relief by an opioid without depression of respiration. **Anaesthesia**, v. 47, p. 291-296, 1992.
- WILDER-SMITH C. H.; WILDER-SMITH, O. H; FARSCHTSCHIAN, M.; NAJI, P. Preoperative adjuvant epidural tramadol: the effect of different doses on postoperative analgesia and pain processing. **Acta Anesthesiologica Scandinavia**, v. 42, n. 3, p. 229-305, 1998.
- YASBEK, K. V.; FANTONI, D. T.; MACHADO, A.; MATSUDA, E. I.; ALMEIDA, T. I. Estudo comparativo entre o tramadol e flunixin meglumine no controle da dor pós-operatória em cães. **CONGRESSO BRASILEIRO DA ASSOCIAÇÃO DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS**, 20, 1999, Lindóia, Anais.

YAKSH, T. L.; RUDY, T. A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. **Science**, v. 192, p. 1357-1358, 1976.

YEAGER, M. P.; GLASS, D. D.; NEFF, R. K.; BRINCK-JOHNSEN, T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. **Anesthesiology**, v. 66, n. 6, p. 729- 736, 1987.

**APÊNDICES**

APÊNDICE 1 – Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	160	110	99	91	150	150	140	140	108	141
2	127	105	60	81	132	72	68	70	100	
3	120	138	165	117	112	132	112	84	100	80
4	120	87	114	114	160	160	148	140	160	124
5	104	101	80	95	128	132	120	128	120	100
6	120	107	92	112	100	140	124	128	124	132
7	140	127	155	130	160	172	124	180	160	132
8	160	138	90	112	160	140	160	128	100	140
9	140	121	119	113	112	124	120	140	140	120
10	104	113	132	111	92	80	88	88	100	108
Média	129	114,7	110,6	107	130,6	130,2	120,4	122,6	121,2	119,6
Desvio padrão	20,1	16,3	33,1	14,3	26	31,9	27	32,9	24,2	20,2

APÊNDICE 2 - Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	160	103	91	152	160	140	120	128	128	128
2	138	125	110	117	200	140	122	120	122	166
3	120	92	69	84	102	84	88	120	140	106
4	120	146	150	94	140	200	140	144	140	160
5	120	92	120	92	132	132	132	132	92	108
6	152	129	94	111	160	144	120	124	120	138
7	124	125	103	88	140	140	120	140	120	136
8	80	86	89	93	104	104	104	96	96	92
9	140	74	79	75	144	120	112	128	112	124
10	120	96	97	110	140	112	176	140	136	140
Média	127,4	106,8	100,2	101,6	142,2	131,6	123,4	127,2	120,6	129,8
Desvio padrão	22,5	23,0	22,7	22,0	28,2	30,8	23,3	13,8	16,8	23,4

APÊNDICE 3 - Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	164	104	137	147	116	128	128	128	128	128
2	112	96	100	91	140	180	140	144	140	112
3	160	106	105	106	160	140	152	136	140	140
4	108	95	120	107	140	160	120	144	136	122
5	128	131	109	138	160	120	100	100	100	120
6	120	83	89	93	128	124	100	132	112	120
7	100	78	84	83	100	108	92	88	88	100
8	128	128	73	92	88	88	92	96	100	140
9	128	113	99	103	120	116	128	128	108	140
10	136	133	103	90	140	116	136	152	144	160
Média	128,4	106,7	101,9	105,0	129,2	128,0	118,8	124,8	119,6	128,2
Desvio padrão	20,7	19,4	18,1	21,2	23,7	26,3	21,5	22,2	20,3	17,1

APÊNDICE 4 - Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	140	143	62	76	140	120	140	140	124	128
2	168	95	89	74	168	104	104	120	92	100
3	120	82	108	109	160	148	140	120	118	112
4	112	120	93	114	128	120	112	120	100	120
5	140	115	105	93	136	160	108	88	108	120
6	96	119	110	92	156	132	128	126	112	76
7	120	129	120	117	180	164	132	148	124	101
8	128	131	74	97	180	180	160	140	168	160
9	120	88	109	107	140	120	108	140	120	104
10	116	123	82	74	128	132	128	104	128	140
Média	126,0	114,5	95,2	95,3	151,6	138,0	126,0	124,6	119,0	116,1
Desvio padrão	19,6	19,8	18,4	16,4	19,9	24,0	18,0	18,5	20,5	20,4

APÊNDICE 5 - Valores individuais de frequência respiratória (movimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	32	17	29	22	24	24	20	20	20	28
2	40	9	17	11	28	24	16	20	20	36
3	80	24	16	13	32	28	32	36	40	40
4	60	28	17	28	24	32	24	28	32	44
5	28	17	18	20	24	24	20	20	20	28
6	28	6	10	17	16	20	20	32	24	28
7	44	9	38	11	32	44	32	32	32	40
8	80	11	11	12	28	28	28	28	28	40
9	40	27	20	20	24	24	24	28	36	32
10	32	19	23	16	24	16	20	20	20	32
Média	46,4	16,78	19,4	17,0	25,6	26,4	23,6	26,4	27,2	34,8
Desvio padrão	20	7,8	8,4	5,5	9,69	6,5	5,4	6,1	7,5	5,9

APÊNDICE 6 - Valores individuais de frequência respiratória (movimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	40	8	13	13	24	36	36	40	40	40
2	20	18	14	17	20	16	20	20	20	24
3	16	7	7	7	20	16	24	20	20	20
4	40	22	60	26	24	64	60	28	32	52
5	60	6	13	9	24	40	40	32	24	40
6	48	42	9	36	16	40	28	24	32	36
7	28	28	16	13	16	24	16	20	20	24
8	44	21	14	12	16	16	16	12	16	24
9	32	14	13	12	24	16	12	28	16	16
10	40	11	11	9	24	24	28	16	20	40
Média	36,8	17,7	17,0	15,4	20,8	29,2	28,0	24,0	24,0	31,6
Desvio padrão	13,2	11,2	15,3	8,9	3,6	15,8	14,4	8,2	8,0	11,5

APÊNDICE 7 - Valores individuais de frequência respiratória (movimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	32	18	14	8	32	28	28	28	24	24
2	40	23	40	14	24	24	20	20	20	20
3	21	8	5	5	18	20	16	20	24	28
4	16	17	17	12	24	24	20	20	24	24
5	80	11	12	10	16	20	20	20	24	44
6	36	23	20	15	24	20	28	28	20	28
7	32	12	9	9	20	20	20	20	20	32
8	40	7	4	5	20	16	20	20	20	40
9	40	27	15	17	20	36	20	24	28	40
10	40	40	7	16	14	.	20	20	28	28
Média	37,7	15,3	15,2	10,9	22,0	22,8	21,2	22,8	23,2	30,0
Desvio padrão	17,1	7,4	10,1	4,2	4,7	5,7	3,8	3,8	3,1	8,7

APÊNDICE 8 - Valores individuais de frequência respiratória (movimentos por minuto), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	32	9	4	16	24	20	12	20	20	32
2	40	5	13	7	20	28	20	20	20	28
3	32	7	6	8	24	24	24	24	16	28
4	36	13	10	11	16	24	24	20	20	36
5	24	36	20	26	40	24	24	24	28	24
6	28	13	18	13	20	20	24	20	44	28
7	32	11	20	16	32	40	30	32	16	24
8	40	17	18	12	40	24	28	20	32	40
9	20	12	18	17	40	24	20	20	16	16
10	20	8	6	14	24	16	12	12	12	16
Média	30,4	13,1	13,3	14,0	28,0	24,4	21,8	21,2	22,4	27,2
Desvio padrão	7,3	8,7	6,3	5,4	9,2	6,4	5,9	5,0	9,6	7,7

APÊNDICE 9 - Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	178	98	150	138	135	165	98	158	164	141
2	123	104	120	112	137	163	118	124	159	.
3	179	120	181	134	136	148	148	147	188	146
4	131	104	125	135	135	138	133	148	163	145
5	149	96	116	128	114	133	135	105	132	158
6	148	145	172	150	151	163	137	147	146	171
7	160	105	108	127	163	161	149	164	131	132
8	98	121	130	112	144	97	150	143	163	.
9	149	113	153	147	168	131	136	145	134	147
10	147	105	147	.	130	122	118	147	160	147
Média	146,2	111,1	140,2	131,4	141,3	142,1	132,2	142,8	154,0	148,3
Desvio padrão	24,4	14,5	24,4	13,4	15,9	22,2	16,5	16,8	18,1	11,6

APÊNDICE 10 - Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo tratado com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	140	92	141	132	165	138	146	101	120	115
2	164	80	108	139	140	111	138	164	125	147
3	130	90	151	123	149	164	161	161	160	161
4	178	134	151	96	133	179	132	143	140	102
5	161	106	131	168	160	162	131	166	145	142
6	108	121	135	126	173	162	144	130	153	158
7	132	113	132	107	95	143	118	128	117	127
8	163	83	126	96	144	147	149	150	139	117
9	139	98	102	101	100	119	125	135	150	80
10	149	102	120	125	138	144	118	108	118	164
Média	146,4	101,9	129,7	121,3	139,7	146,9	136,2	138,6	136,7	131,3
Desvio padrão	20,6	17,1	16,4	22,5	25,5	20,1	14,0	22,6	15,7	27,9

APÊNDICE 11 - Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo tratado com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	162	98	98	94	108	135	145	144	147	148
2	146	84	109	136	166	169	143	141	189	199
3	107	90	100	98	125	130	133	138	134	133
4	103	111	123	118	179	114	147	126	139	131
5	145	78	111	120	147	142	156	132	153	150
6	107	108	139	136	143	148	138	145	144	143
7	126	123	146	153	112	178	122	170	110	126
8	158	84	135	125	137	126	147	158	130	122
9	134	107	163	137	136	168	120	162	178	149
10	102	123	140	.	103	106	116	100	149	135
Média	129,0	100,6	126,4	124,1	135,6	141,6	136,7	141,6	147,3	143,6
Desvio padrão	23,3	16,3	21,6	19,1	24,7	24,2	13,5	19,9	22,7	21,8

APÊNDICE 12 - Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo tratado com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	179	137	163	145	135	170	178	94	90	182
2	178	96	110	135	122	47	133	145	162	145
3	161	107	100	132	170	145	136	148	132	152
4	123	104	103	121	113	147	105	155	154	123
5	129	85	130	132	120	114	131	115	138	131
6	160	115	162	135	135	108	151	131	144	136
7	149	117	111	153	164	136	103	149	145	113
8	136	84	121	84	112	112	134	133	143	147
9	144	92	118	104	93	161	166	178	.	145
10	121	84	133	107	123	114	162	136	101	143
Média	148,0	102,1	125,1	124,8	128,7	125,4	139,9	138,4	134,3	141,7
Desvio padrão	21,2	17,4	22,4	20,9	23,5	35,1	24,7	22,8	23,8	18,5

APÊNDICE 13 - Valores individuais de pressão arterial média (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	146	62	125	93	120	138	68	104	132	96
2	107	74	85	67	112	136	88	106	137	.
3	146	61	139	86	116	122	116	124	157	102
4	109	62	95	65	65	89	116	94	122	133
5	121	54	88	82	77	102	108	67	90	111
6	121	78	120	128	127	140	115	112	123	130
7	126	67	72	89	115	116	124	136	118	87
8	83	79	99	82	130	76	122	122	126	.
9	127	65	131	109	145	106	119	92	98	120
10	124	76	121	128	110	100	85	124	116	126
Média	121,0	67,8	107,5	92,9	111,7	112,5	106,1	108,1	121,9	113,1
Desvio padrão	18,5	8,5	22,5	22,3	23,9	21,7	18,9	20,2	18,9	16,8

APÊNDICE 14 - Valores individuais de pressão arterial média (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo tratado com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	90	68	107	101	138	95	121	77	77	88
2	113	58	75	113	94	80	79	109	92	112
3	90	50	131	86	108	142	107	110	128	130
4	146	86	126	66	106	145	65	99	104	70
5	138	71	90	138	112	117	114	79	98	120
6	76	86	96	71	143	123	110	110	119	115
7	113	55	102	73	59	113	86	117	89	103
8	133	53	95	63	116	122	99	98	68	84
9	100	66	75	70	67	89	98	87	116	65
10	114	71	82	97	79	106	84	65	84	133
Média	111,3	66,4	97,9	87,8	102,2	113,2	96,3	95,1	97,5	102,0
Desvio padrão	22,8	12,7	19,3	24,3	2,8	21,3	17,5	17,3	19,3	24,1

APÊNDICE 15 - Valores individuais de pressão arterial média (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo tratado com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	112	75	75	71	91	114	112	122	125	113
2	115	59	93	82	123	130	108	106	155	140
3	80	54	62	63	101	75	111	110	113	84
4	77	71	87	78	138	79	115	87	109	91
5	105	62	86	81	94	102	121	103	122	113
6	76	55	95	101	120	98	112	110	104	102
7	89	88	120	110	82	150	110	127	82	89
8	107	61	115	100	121	107	119	123	100	97
9	102	74	110	110	110	131	84	127	144	118
10	73	77	114	115	76	76	88	68	126	98
Média	93,6	67,6	95,7	91,1	105,6	106,2	108,0	108,3	118,0	104,5
Desvio padrão	16,3	11,3	18,9	18,3	20,0	25,5	12,3	18,9	21,3	16,7



APÊNDICE 16 - Valores individuais de pressão arterial média (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo tratado com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	146	109	131	110	95	126	155	67	65	137
2	148	63	79	102	78	125	106	98	131	108
3	120	52	77	83	141	124	97	117	106	125
4	89	78	82	93	81	114	75	103	111	89
5	97	47	85	98	87	84	101	89	104	86
6	92	62	114	103	95	80	127	112	123	106
7	110	69	87	133	123	115	50	109	113	103
8	113	58	97	67	96	69	102	103	111	119
9	69	62	62	60	61	121	100	141	.	81
10	97	50	105	76	99	75	142	106	66	118
Média	108,1	65,0	91,9	92,5	95,6	103,3	105,5	104,5	103,3	107,2
Desvio padrão	24,9	17,9	20,2	21,7	22,6	23,3	30,5	19,0	23,0	18,1

APÊNDICE 17 - Valores individuais de pressão arterial diastólica (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	120	47	107	74	111	131	45	76	106	77
2	98	62	66	47	87	109	81	93	124	.
3	121	43	112	58	108	98	108	96	130	64
4	94	48	71	42	42	64	101	52	81	123
5	101	34	46	51	64	76	91	58	55	78
6	96	68	101	104	98	109	95	74	102	93
7	98	55	55	60	101	76	116	115	105	54
8	72	62	86	70	124	54	103	103	102	.
9	109	38	109	71	123	84	115	80	67	93
10	115	63	109	87	87	91	81	115	72	121
Média	102,2	52,0	86,2	66,4	94,5	89,2	93,6	86,2	94,4	87,8
Desvio padrão	14,6	11,6	24,9	19,0	25,7	21,9	21,1	21,9	18,1	11,6

APÊNDICE 18 - Valores individuais de pressão arterial diastólica (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo tratado com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	82	52	89	92	106	57	90	71	52	71
2	86	44	55	90	74	53	74	87	80	90
3	77	33	108	65	72	132	59	68	100	100
4	124	74	107	42	89	132	44	32	86	66
5	115	39	61	122	75	74	91	54	53	93
6	61	55	67	59	126	93	80	93	103	70
7	91	72	89	55	45	105	67	102	49	84
8	100	33	71	46	107	108	65	52	44	53
9	70	45	56	55	47	64	82	67	84	59
10	98	40	54	74	72	69	60	41	60	95
Média	90,4	98,7	75,7	70,0	81,3	88,7	71,2	67,7	71,1	78,1
Desvio padrão	19,5	14,6	21,2	24,8	26,0	29,6	14,9	22,6	22,0	16,4

APÊNDICE 19 - Valores individuais de pressão arterial diastólica (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo tratado com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	74	57	52	49	86	91	84	106	104	98
2	83	43	76	60	90	102	70	85	125	97
3	76	30	37	43	100	38	100	105	97	56
4	64	31	93	59	99	59	89	63	102	58
5	81	49	70	51	78	88	84	74	99	88
6	68	36	83	82	100	54	96	72	81	74
7	79	65	96	82	59	145	104	86	79	79
8	92	40	105	88	115	90	101	106	73	80
9	73	42	66	82	94	101	64	82	111	101
10	69	33	102	93	70	72	62	48	102	57
Média	75,9	42,6	78,0	68,9	89,1	84,0	85,4	82,7	97,3	78,8
Desvio padrão	8,2	11,4	22,3	18,3	16,4	30,2	15,5	19,4	15,7	17,4

APÊNDICE 20 - Valores individuais de pressão arterial diastólica (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo tratado com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	111	90	110	80	80	97	125	48	63	99
2	126	40	58	72	74	104	89	63	98	81
3	92	30	67	62	115	115	67	93	82	106
4	72	53	71	78	60	68	49	90	89	72
5	65	23	66	61	54	57	75	66	68	65
6	70	30	80	101	60	73	119	104	116	77
7	95	52	80	104	117	106	45	84	75	51
8	91	43	87	57	72	62	84	99	92	99
9	51	36	52	42	38	101	73	104	.	54
10	82	35	101	59	73	41	115	104	33	113
Média	85,5	43,2	77,2	71,6	74,3	82,4	84,1	85,5	79,5	81,7
Desvio padrão	22,3	19,0	18,3	19,6	25,1	25,2	28,1	19,9	23,7	21,8

APÊNDICE 21 - Valores individuais da concentração de isoflurano no ar expirado (%), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	1,6	0,8	1,2
2	0,5	0,2	0,9
3	2	3	2,5
4	0,6	1,1	1,4
5	1	1,3	1,4
6	1	1	0,7
7	1,4	1,8	1,3
8	0,9	1,1	1
9	1	1,5	1,4
10	0,7	2	1,8
Média	1,23	1,49	1,4
Desvio padrão	0,38	0,64	0,48

APÊNDICE 22 - Valores individuais da concentração de isoflurano no ar expirado (%), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	1,8	1,5	1,3
2	1,2	1,2	0,8
3	0,6	0,5	0,5
4	0,8	0,7	0,4
5	0,8	1	1,1
6	1	1,1	1,2
7	1,7	1,3	1,3
8	0,7	1	1
9	0,7	1,1	0,9
10	1,1	1,1	0,9
Média	0,88	1,05	0,94
Desvio padrão	0,19	0,28	0,3

APÊNDICE 23 - Valores individuais da concentração de isoflurano no ar expirado (%), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	1,3	2,1	1,4
2	1,4	2,1	1,4
3	1,5	1,9	1,9
4	0,9	0,8	1,3
5	0,7	1,1	0,7
6	0,8	1,2	1,4
7	0,7	1,1	0,8
8	1,3	0,9	0,7
9	2	1,5	1,3
10	1,5	1,5	1,1
Média	1,21	1,42	1,20
Desvio padrão	0,42	0,48	0,38

APÊNDICE 24 - Valores individuais da concentração de isoflurano no ar expirado (%), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	1,8	1,5	1,3
2	1,2	1,4	1,1
3	1,1	1,1	1,1
4	1,3	0,9	0,7
5	1,5	1,3	1,1
6	1,3	1,8	1,3
7	0,9	2,2	1,2
8	1,3	1,3	1,3
9	1	1	1
10	1,1	1,2	0,9
Média	1,25	1,37	1,1
Desvio padrão	0,26	0,38	0,19

APÊNDICE 25 - Valores individuais da concentração de dióxido de carbono no ar expirado (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	33	32	36
2	37	31	37
3	30	29	28
4	33	31	31
5	41	34	42
6	33	35	31
7	40	25	38
8	39	42	37
9	38	38	39
10	39	37	40
Média	36,3	33,4	35,9
Desvio padrão	3,7	4,8	4,4

APÊNDICE 26 - Valores individuais da concentração de dióxido de carbono no ar expirado (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	43	32	40
2	46	46	39
3	41	35	39
4	33	31	31
5	43	40	36
6	28	40	34
7	35	40	45
8	45	42	43
9	42	40	37
10	37	35	39
Média	38,8	37,9	38,1
Desvio padrão	6,5	5,0	4,5

APÊNDICE 27 - Valores individuais da concentração de dióxido de carbono no ar expirado (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	32	41	38
2	39	39	41
3	48	49	48
4	42	40	46
5	34	29	32
6	41	42	32
7	40	45	40
8	39	40	40
9	31	38	34
10	39	21	41
Média	38,5	38,4	39,2
Desvio padrão	5,0	7,9	5,4

APÊNDICE 28 - Valores individuais da concentração de dióxido de carbono no ar expirado (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	32	34	36
2	45	43	47
3	43	37	44
4	33	33	32
5	34	36	35
6	46	42	43
7	37	39	36
8	27	40	43
9	43	44	47
10	41	41	43
Média	38,1	38,9	40,6
Desvio padrão	6,4	3,7	5,3

APÊNDICE 29 - Valores individuais da saturação periférica da oxihemoglobina (%), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	95	97	97
2	97	95	95
3	96	97	98
4	98	99	97
5	96	97	96
6	96	97	94
7	97	99	98
8	96	100	99
9	97	96	96
10	96	96	97
Média	96,4	97,3	96,7
Desvio padrão	0,84	1,56	1,49

APÊNDICE 30 - Valores individuais da saturação periférica da oxihemoglobina (%), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	97	98	97
2	96	96	98
3	98	98	96
4	99	99	98
5	99	99	98
6	98	95	97
7	97	97	97
8	100	93	98
9	98	98	98
10	97	98	99
Média	97,9	97	97,6
Desvio padrão	1,19	1,8	0,84

APÊNDICE 31 - Valores individuais da saturação periférica da oxihemoglobina (%), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	99	100	100
2	94	97	99
3	97	97	97
4	97	95	97
5	97	97	98
6	96	96	96
7	98	98	98
8	98	97	97
9	97	98	98
10	97	96	99
Média	97	97	97,9
Desvio padrão	1,3	1,3	1,19

APÊNDICE 32 - Valores individuais da saturação periférica da oxihemoglobina (%), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular durante o tempo de anestesia

ANIMAL	M1	M2	M3
1	98	96	96
2	97	99	99
3	95	93	93
4	97	97	97
5	97	94	96
6	97	99	99
7	98	98	98
8	97	98	98
9	94	98	98
10	100	98	95
Média	97	97	97
Desvio padrão	1,6	2,05	1,88

APÊNDICE 33 - Valores individuais do pH, médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	7.3	7.29	7.32	7.30	7.35
2	7.36	7.33	7.37	7.41	7.38
3	7.41	7.29	7.39	7.37	7.39
4	7.38	7.34	7.30	7.36	7.40
5	7.39	7.29	7.34	7.4	7.44
6	7.39	7.4	7.42	7.38	7.41
7	7.33	7.23	7.29	7.37	7.41
8	7.38	7.27	7.36	7.38	7.38
9	7.35	7.33	7.35	7.4	7.39
10	7.361	7.298	7.345	7.351	7.36
Média	7,36	7,3	7,34	7,37	7,30
Desvio padrão	0,01	0,01	0,01	0,009	0,008

APÊNDICE 34 - Valores individuais do pH, médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	7.39	7.28	7.29	7.33	.
2	7.32	7.21	7.22	7.35	7.37
3	7.32	7.29	7.31	7.35	7.36
4	7.35	.	7.32	7.43	7.37
5	7.35	7.35	7.35	7.36	7.38
6	7.36	7.27	7.36	7.34	7.49
7	7.36	7.28	7.33	7.38	7.4
8	7.25	7.27	7.36	7.39	7.42
9	7.36	7.24	7.32	7.64	7.37
10	7.40	7.32	7.77	7.35	7.41
Média	7,34	7,28	7,36	7,39	7,39
Desvio padrão	0,01	0,01	0,05	0,03	0,01

APÊNDICE 35 - Valores individuais do pH, médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	7.41	7.24	7.33	7.38	7.42
2	7.32	7.35	7.36	7.39	7.41
3	7.35	7.23	7.34	7.38	7.41
4	7.3	7.25	7.34	7.39	.
5	.	7.3	7.37	7.39	7.37
6	7.37	7.32	7.35	7.39	7.3
7	7.41	7.32	7.39	7.42	7.35
8	7.37	7.26	7.35	7.38	7.39
9	7.38	7.24	7.35	7.41	7.45
10	7.42	7.21	7.29	7.31	7.43
Média	7,37	7,27	7,34	7,38	7,39
Desvio padrão	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

APÊNDICE 36 - Valores individuais do pH, médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	7.39	7.34	7.38	7.39	7.4
2	7.37	7.3	7.33	7.39	7.38
3	7.33	7.25	7.33	7.38	7.33
4	7.41	7.38	7.39	7.41	.
5	7.30	7.25	7.39	7.36	7.37
6	7.41	7.23	7.31	7.36	7.34
7	7.35	7.27	7.34	7.41	7.42
8	7.4	7.27	7.26	7.35	7.41
9	7.34	7.29	7.34	7.39	7.4
10	7.32	7.26	7.26	7.33	7.38
Média	7,36	7,28	7,33	7,37	7,38
Desvio padrão	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

APÊNDICE 37 - Valores individuais da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	44.5	32.2	32.4	29.1	36.5
2	37	41	35	33	33
3	27.3	34	27.9	30.2	29.1
4	35.4	35.8	45.5	31	35.1
5	26	40	32	30	21
6	28	33	30	29	27.3
7	31	44	33	29	28
8	26	42	31	30	28
9	34	38	37	35	29
10	31.6	43.7	26.9	35.3	30.6
Média	32,08	38,37	33,07	31,16	29,76
Desvio padrão	5,84	4,41	5,31	2,41	4,41

APÊNDICE 38 - Valores individuais da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	31	35	42	40	.
2	34.9	39.7	47.5	34.7	39.5
3	35.3	40.2	37.1	34.1	33.6
4	35.1	19.9	.	28.1	24.5
5	31	28.5	33.4	32.8	33.6
6	31	39	36	37	20
7	38	47	42	38	35
8	43	43	38	33	32
9	31	46	34	35	33
10	25.4	34.3	31	31.9	28.3
Média	32,05	39,18	36,91	34,1	31,99
Desvio padrão	6,41	5,9	5,76	4,2	5,36

APÊNDICE 39 - Valores individuais da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	26	44	28	24	21
2	40.9	40.8	38.4	36.1	31
3	31	45	31	34	28
4	38.4	39.9	32.1	32	.
5	.	35	29	28	28.7
6	33	42	40	31	41
7	36	49	38	33	28
8	30	36	31	28	28
9	27	45	37	28	24
10	21.5	38.5	32.7	31.6	30.1
Média	31,53	41,52	33,72	30,57	28,86
Desvio padrão	6,23	4,36	4,26	3,56	5,49



APÊNDICE 40 - Valores individuais da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	28.4	32.7	33.4	33.9	27.3
2	35.8	42.7	37.6	37.3	34
3	38	41	30	29	33.4
4	34	24	32	30	.
5	33.5	40.6	41	30.2	35.4
6	33	45.3	32	31	32.4
7	33	43	35	32	30
8	27	39	35	31	29
9	39	45	39	37	30
10	43	48	49	33	31
Média	34,47	40,13	36,4	32,44	31,38
Desvio padrão	4,78	7,03	5,58	2,86	2,6

APÊNDICE 41 - Valores individuais da saturação arterial da oxihemoglobina (%), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	.	99.7	98.1	96.5	95
2	95	100	96	96	96
3	97.3	99.9	98.1	97.1	96.8
4	96.1	99.7	84.9	97	95.1
5	97	100	98	97	95
6	99	100	98	98	97
7	97	100	97	97	97
8	96	100	96	96	93
9	98	100	97	96	97
10	95.7	99.9	96.4	95.2	94.5
Média	96,78	99,9	95,9	96,58	95,64
Desvio padrão	1,23	0,12	3,97	0,79	1,35

APÊNDICE 42 - Valores individuais da saturação arterial da oxihemoglobina (%), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	97	100	98	97	.
2	94	99.8	99	96.1	94.6
3	95.7	99.8	96.1	96.2	95.6
4	94.5	.	94.9	96.3	96
5	93.7	99.8	96.5	96.7	95.2
6	95	100	97	97	98
7	97	100	97	96	94
8	92	100	98	97	97
9	96	100	98	96	97
10	96.1	99.9	96.5	95.6	95.2
Média	95,1	99,92	97,1	96,39	95,84
Desvio padrão	1,58	0,01	1,18	0,5	1,28

APÊNDICE 43 - Valores individuais da saturação arterial da oxihemoglobina (%), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	97	100	98	98	96
2	96.2	99.9	97.9	97.4	96
3	98	100	99	97	97
4	97.2	99.8	98.2	96	.
5	.	100	98	96	97.5
6	97	100	98	97	98
7	96	100	97	97	96
8	97	100	97	97	95
9	98	100	96	96	96
10	99.6	99.8	98.2	96.9	95.2
Média	97,33	99,95	97,73	96,83	96,3
Desvio padrão	1,58	0,1	0,84	0,65	1,0

APÊNDICE 44 - Valores individuais da saturação arterial da oxihemoglobina (%), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	97.3	99.8	97.1	96.2	97.3
2	96.6	99.8	98.2	96.3	97
3	93	100	90	97	94.1
4	97	100	96	96	.
5	94.4	99.7	94.3	95.7	99
6	98	99.9	97.2	95.8	96.2
7	96	100	98	97	97
8	97	100	98	96	98
9	97	100	98	96	95
10	91	100	98	98	95
Média	95,73	99,92	96,48	96,4	96,51
Desvio padrão	2,23	0,11	2,58	0,71	1,58

APÊNDICE 45 - Valores individuais de pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	.	262	120.7	87.9	85.8
2	86	239	89	81	86
3	102.6	415.1	115	101.1	97.5
4	92.4	266.1	57	98	83.7
5	90	392	120	94	73
6	172	418	100	108	91.1
7	105	334	106	91	94
8	91	368	89	85	67
9	116	326	95	80	104
10	85.1	399.1	93	82.3	77.9
Média	104,45	341,93	98,47	90,83	86
Desvio padrão	27,27	67,2	18,94	9,37	11,29

APÊNDICE 46 - Valores individuais de pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	98	376	113	99	.
2	85	358	259.7	85	83.6
3	94.3	379.2	87.2	88.8	83.6
4	83.8	.	80.4	83	95
5	79.8	351.2	98.6	99.7	84.9
6	87	468	92	97	110
7	106	446	104	89	69
8	75	324	105	99	92
9	88	338	120	85	106
10	84	337.5	90.4	85	76.9
Média	88,09	375,32	115,03	91,05	89
Desvio padrão	9,08	49,92	52,24	6,83	13,21

APÊNDICE 47 - Valores individuais de pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	97	413	122	110	81
2	98.9	389.2	110.5	97.4	89
3	116	345	170	94	94
4	110.7	318.7	119.5	87	.
5	.	303	117	88	108.9
6	99	454	113	97	108
7	85	367	86	88	84
8	100	344	97	89	78
9	99	365	90	85	91
10	88	315.4	125.2	102.4	80.1
Média	99,28	361,43	115,02	93,78	90,49
Desvio padrão	9,66	47,11	52,24	6,83	13,21

APÊNDICE 48 - Valores individuais de pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação.

ANIMAL	M 0	M 2	M 4	M 6	M10
1	101.4	343	91.8	90.1	98.2
2	95.3	384.2	122	88.2	95
3	76	219	81	92	85.5
4	95	385	85	88	.
5	81.3	295.6	83	90.8	87.9
6	100	433.8	104.3	85.4	93.9
7	88	325	108	92	96
8	88	307	87	82	98
9	108	406	110	86	83
10	70	375	134	125	78
Média	90,3	347,36	100,61	91,95	90,61
Desvio padrão	11,95	63,02	18,04	12,03	7,26

APÊNDICE 49 - Valores individuais de cortisol sérico ( $\mu\text{g/dl}$ ), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	2,5	3,1	4,6	2	1,8
2	.	2,2	3,5	1,3	1,73
3	3,3	0,8	4,3	2,8	1,72
4	2,5	5,8	4,3	4,5	2,8
5	.	2,4	5,3	4,1	4,1
6	0,9	1,4	3,4	1,8	1,4
7	1	2,3	4,4	0,7	0,5
8	0,5	2,3	4,1	4,9	1,5
9	4,5	3,3	4,9	1,4	0,7
10	3,8	3,3	4,4	2,7	3,2
Média	2,37	2,69	4,32	2,62	1,73
Desvio padrão	1,46	1,35	0,57	1,45	1,24

APÊNDICE 50 - Valores individuais de cortisol sérico ( $\mu\text{g/dl}$ ), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	2,9	2,6	0,6	1,8	2,6
2	2,7	2,8	0,5	1,8	2
3	0,7	0,5	3,9	0,7	2,2
4	0,8	0,3	3,5	0,9	0,9
5	2,2	1,9	2,8	1,6	1,9
6	3,7	2,9	2,1	2,8	2,8
7	0,5	0,2	2,2	0,2	0,9
8	2,4	3,2	4,1	5,3	2,3
9	0,8	3	3,5	2	2,3
10	6	1,9	3,1	1,3	3,0
Média	2,27	1,93	2,63	1,84	2,09
Desvio padrão	1,71	1,18	1,27	1,41	0,71

APÊNDICE 51 - Valores individuais de cortisol sérico ( $\mu\text{g/dl}$ ), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	1,8	3,2	3,9	1,8	3,1
2	0,5	0,7	2,8	0,9	0,5
3	1,3	2,4	.	1,4	0,5
4	0,5	4,2	3,3	1	2,3
5	1,7	0,5	3,7	4,8	0,9
6	.	0,5	2,5	2,9	0,5
7	0,5	1,6	2	.	0,5
8	3,3	1,2	4,3	4,3	2,5
9	.	4,3	3,8	2,2	2
10	2,6	0,7	5,5	5,5	4,8
Média	1,52	1,93	3,53	2,75	1,76
Desvio padrão	1,04	1,50	1,04	1,72	1,45

APÊNDICE 52 - Valores individuais de cortisol sérico ( $\mu\text{g/dl}$ ), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	0,5	0,5	2,1	2,4	1,3
2	1,4	3	3,3	3,9	3,1
3	0,5	2,3	3,7	2,8	0,9
4	0,7	1,2	2,1	0,7	1,5
5	0,8	1,9	3,9	.	0,7
6	0,5	1,1	1,4	0,5	0,5
7	1	1	3,2	0,7	1,8
8	3,4	3,2	5	4,7	2,1
9	1,5	2,7	4,9	2,8	1,2
10	1	2,7	6,3	2,4	2,5
Média	1,13	1,96	3,59	2,45	1,56
Desvio padrão	0,87	0,95	1,51	1,52	0,82

APÊNDICE 53 - Valores individuais de epinefrina plasmática (pg/ml), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	539	116	241	1116	159
2	158	230	227	130	250
3	296	404	630	422	129
4	.	970	618	178	770
5	408	1001	480	94	233
6	114	970	112	369	207
7	478	740	139	810	205
8	189	261	385	231	359
9	460	561	113	225	250
10	168	370	136	619	315
Média	312,2	562,3	308,1	419,4	287,7
Desvio padrão	161,7	336,4	205,7	333,5	182,3

APÊNDICE 54 - Valores individuais de epinefrina plasmática (pg/ml), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	301	271	282	98	116
2	345	214	251	260	260
3	374	210,5	230	118	409
4	238	.	.	301	209
5	353	210	929	290	87
6	.	200	205	524	201
7	61	32	78	43	102
8	741	253	681	334	427
9	217	360	402	63	251
10	839	144	515	646	121
Média	385,4	210,5	397	267,7	218,3
Desvio padrão	249,3	123,4	268,9	199,5	121,9

APÊNDICE - 55 Valores individuais de epinefrina plasmática (pg/ml), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	274	1391	70	96	96
2	105	626	280	99	47
3	116	134	362	.	.
4	.	419	.	145	.
5	138	196	211	90	82
6	74	.	79	470	69
7	231	81	227	116	179
8	68	.	323	.	57
9	497	.	.	626	114
10	90	86	1032	.	716
Média	177	419	323	234,5	170
Desvio padrão	139,2	518,4	329,4	219,5	224,4

APÊNDICE - 56 Valores individuais de epinefrina plasmática (pg/ml), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	143	550	1040	213	214
2	485	626	280	99	47
3	62	435	650	63	294
4	477	2420	810	142	285
5	152	803	503	195	484
6	64	393	323	59	100
7	123	1242	460	119	75
8	266	502	320	139	92
9	213	353	345	130	100
10	591	661	1419	756	376
Média	257,6	798,5	615	191,5	206,7
Desvio padrão	194,1	625,3	374,2	204,3	160,3

APÊNDICE 57 - Valores individuais de norepinefrina plasmática (pg/ml), médias e desvios-padrão dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	320	21	366	274	174
2	511	69	170	341	309
3	172	114	117	181	173
4	160	210	228	298	199
5	158	224	257	159	206
6	152	141	155	226	221
7	650	241	285	222	243
8	279	356	372	710	547
9	518	88	120	144	458
10	97	72	103	421	165
Média	301,7	153,6	217,3	297,6	269,5
Desvio padrão	192,8	102,2	100,5	168,3	131,4

APÊNDICE 58 - Valores individuais de norepinefrina plasmática (pg/ml), médias e desvios-padrão dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	461	74	313	219	223
2	585	25	297	526	.
3	276	447	465	297	296
4	298	74	288	587	394
5	193	79	123	74	63
6	322	100	431	329	223
7	380	113	416	318	648
8	917	85	417	405	471
9	238	29	390	428	254
10	.	35	28	54	82
Média	407,7	105,6	316,8	323,7	294,8
Desvio padrão	225,2	124,4	142,3	174,6	185,9

APÊNDICE 59 - Valores individuais de norepinefrina plasmática (pg/ml), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação.

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	310	155	90	149	226
2	404	166	317	175	308
3	505	54	182	221,4	158
4	281	157	76	253	159
5	48	69	277	246	148
6	123	.	95	223	147
7	367	141	893	443	319
8	59	123,6	.	.	75
9	222	.	.	61	146
10	.	.	67	.	414
Média	257,6	123,6	249,6	221,4	210
Desvio padrão	158,3	49,04	276,8	118,2	104,7

APÊNDICE 60 - Valores individuais de norepinefrina plasmática (pg/ml), médias e desvios-padrão dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação.

ANIMAL	M0	M2	M4	M6	M10
1	151	98	232	262	184
2	206	166	317	175	308
3	813	457	685	375	1144
4	555	324	330	151	251
5	273	175	455	299	1044
6	255	159	321	231	178
7	165	348	280	354	225
8	130	116	283	114	105
9	173	166	217	185	167
10	756	88	992	618	362
Média	347,7	209,7	411,2	276,4	396,8
Desvio padrão	260,4	123,3	245,2	147,5	375,3

APÊNDICE 61 - Valores individuais do escore de analgesia obtido através da escala numérica visual dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	6	4	4	5	3	4
2	1	3	3	2	3	3
3	3	2	3	2	2	2
4	1	1	2	3	1	0
5	2	1	1	3	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	1	1	2	2	1	1
8	2	2	4	4	6	1
9	2	1	1	4	5	3
10	6	6	7	6	6	3
Média	2,4	2,1	2,7	3,1	2,7	1,7
Desvio padrão	1,2	1,8	2,0	1,7	2,3	1,5

APÊNDICE 62 - Valores individuais do escore de analgesia obtido através da escala numérica visual nos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	3	2	0	0	0	0
2	4	1	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	3	2	3	3	2	0
5	2	0	1	1	1	0
6	1	1	0	0	0	0
7	1	1	2	2	1	1
8	3	2	2	3	2	2
9	1	1	1	2	2	0
10	2	2	1	1	1	0
Média	2,0	1,2	1,0	1,2	0,9	0,3
Desvio padrão	1,2	0,8	1,0	1,2	0,8	0,6

APÊNDICE 63 - Valores individuais do escore de analgesia obtido através da escala numérica visual dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	3	3	2	2	4	2
2	3	5	3	4	4	2
3	3	2	2	2	2	0
4	3	3	2	2	2	0
5	2	2	2	2	2	1
6	0	0	2	2	0	2
7	4	2	1	1	1	0
8	3	3	2	2	2	0
9	2	0	0	0	0	0
10	4	4	4	5	5	2
Média	2,7	2,4	2,0	2,2	2,2	0,9
Desvio padrão	1,1	1,5	1,0	1,4	1,6	0,9



APÊNDICE 64 - Valores individuais do escore de analgesia obtido através da escala numérica visual dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	2	1	1	3	1	4
2	4	3	3	3	2	0
3	2	2	0	0	2	0
4	3	3	4	4	4	3
5	2	2	1	2	3	0
6	2	4	3	2	2	1
7	2	2	2	2	2	1
8	4	6	4	3	3	2
9	3	3	4	5	4	3
10	2	1	1	3	3	2
Média	2,6	2,7	2,3	2,7	2,6	1,6
Desvio Padrão	0,8	1,5	1,5	1,3	0,9	1,4

APÊNDICE 65- Valores individuais do escore de analgesia obtido através da escala de Melbourn dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
1	10	10	8	8	8	8	6
2	4	6	6	4	3	9	6
3	6	5	3	3	2	3	5
4	0	3	2	4	4	8	0
5	4	2	2	0	0	5	0
6	0	0	0	0	0	2	2
7	2	2	4	2	2	8	6
8	2	2	4	4	5	5	2
9	7	7	7	7	11	5	7
10	13	16	16	12	12	16	9
Média	4,0	4,2	4,1	3,6	4,0	6,0	3,8
Desvio padrão	3,1	2,9	2,4	2,6	3,5	2,3	2,6

APÊNDICE 66 - Valores individuais do escore de analgesia obtido através da escala de Melbourn dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
1	4	2	0	0	0	0	0
2	6	5	1	1	0	3	0
3	2	0	0	0	0	2	0
4	4	6	5	5	5	3	0
5	4	1	2	2	2	4	0
6	0	0	0	0	0	5	2
7	2	2	4	2	2	6	6
8	3	3	3	3	2	2	2
9	1	1	1	2	2	1	0
10	1	4	2	2	2	0	0
Média	2,7	2,4	1,8	1,7	1,5	2,6	1,0
Desvio padrão	1,8	2,1	1,7	1,5	1,6	2,0	1,9

APÊNDICE 67 - Valores individuais do escore de analgesia obtido através da escala de Melbourn dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
1	4	2	3	3	5	3	1
2	8	8	4	7	7	3	4
3	2	2	2	2	3	3	4
4	4	6	2	4	2	5	0
5	5	4	5	5	4	7	2
6	0	0	2	2	0	2	4
7	6	4	2	2	2	6	0
8	4	4	2	2	2	0	1
9	2	0	0	0	0	3	0
10	8	8	7	7	10	8	2
Média	4,3	3,8	2,9	3,4	3,4	4,0	1,9
Desvio padrão	2,5	2,9	1,9	2,3	3,1	2,4	1,7

APÊNDICE 68 - Valores individuais do escore de analgesia obtido através da escala de Melbourn dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
1	4	7	2	4	2	7	4
2	6	4	4	3	2	6	4
3	5	4	2	0	2	4	0
4	2	2	4	4	4	4	5
5	6	5	4	4	6	2	0
6	7	7	5	5	4	2	2
7	2	2	3	3	2	0	2
8	8	10	6	6	4	6	6
9	4	5	5	7	5	6	5
10	1	2	2	4	4	5	5
Média	4,5	4,8	3,7	4,0	3,5	4,2	3,3
Desvio padrão	2,3	2,6	1,4	1,8	1,4	2,2	2,1

APÊNDICE 69 - Valores individuais do escore de sedação obtido através da escala analógica visual dos animais do grupo controle nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	2	2	1	2	1	0
2	4	0	3	4	1	0
3	3	2	2	1	2	0
4	6	3	2	2	1	0
5	2	1	1	0	0	0
6	2	1	1	0	0	0
7	1	0	0	0	0	0
8	2	2	1	2	2	0
9	4	2	1	1	1	0
10	1	1	1	0	1	0
Média	2,7	1,4	1,3	1,2	0,9	0
Desvio padrão	1,5	0,9	0,8	1,3	0,7	0

APÊNDICE 70 - Valores individuais do escore de sedação obtido através da escala analógica visual dos animais tratados com morfina epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	2	1	0	0	0	0
2	4	0	0	0	0	0
3	6	4	3	3	2	0
4	6	2	1	1	1	0
5	4	3	2	3	3	0
6	5	3	1	2	1	0
7	4	4	3	3	2	0
8	3	2	1	1	1	0
9	3	1	1	1	1	0
10	2	2	1	0	0	0
Média	3,9	2,2	1,3	1,4	1,1	0
Desvio padrão	1,4	1,3	1,0	1,2	0,9	0

APÊNDICE 71 - Valores individuais do escore de sedação obtido através da escala analógica visual dos animais tratados com tramadol epidural nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	3	3	2	2	2	0
2	2	2	1	1	1	0
3	4	1	0	0	0	0
4	4	2	2	2	2	0
5	3	3	1	1	1	0
6	2	2	2	2	1	0
7	4	4	3	5	4	0
8	0	0	2	2	1	0
9	2	1	2	0	0	0
10	2	2	2	1	1	0
Média	2,6	2,0	1,7	1,6	1,3	0
Desvio padrão	1,2	1,1	0,8	1,4	1,1	0

APÊNDICE 72 - Valores individuais do escore de sedação obtido através da escala analógica visual dos animais tratados com tramadol intramuscular nos diferentes momentos de avaliação

ANIMAL	M4	M5	M6	M7	M8	M10
1	4	3	3	2	1	0
2	4	2	3	3	2	0
3	3	0	0	2	2	0
4	4	4	4	3	3	0
5	4	3	3	3	2	0
6	2	0	1	2	2	0
7	4	3	3	2	2	0
8	2	2	0	0	0	0
9	4	3	2	2	2	0
10	4	2	0	0	0	0
Média	3,5	2,2	1,9	1,9	1,6	0
Desvio padrão	0,8	1,3	1,5	1,5	0,9	0