

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**Efeito analgésico da morfina e xilazina associadas à  
ropivacaína pela via epidural em cadelas submetidas à  
mastectomia unilateral total**

Pesquisador: José Ricardo Herrera Becerra

Coordenador-orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

Porto Alegre

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**Efeito analgésico da morfina e xilazina associadas à ropivacaína pela via epidural em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total**

Autor: José Ricardo Herrera Becerra

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

Porto Alegre

2018

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais Gloria e Jesus  
e irmãos  
Ana Maria, Miguel,  
Alberto e Javier*

pelo seu apoio incondicional, força e amor enviados por vocês para mim,  
estando perto ou a milhares de quilômetros de distância.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro, por me aceitar como seu primeiro orientado nesta instituição universitária, por investir do seu próprio bolso na realização deste trabalho, e pela indispensável ajuda e contribuição durante todas as fases do estudo, além de todos os conhecimentos transmitidos, enorme paciência e disponibilidade que ofereceu sempre que foi necessário, e pelos conselhos durante os momentos difíceis durante estes anos.

Ao Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS e à FAVET por permitir e contribuir com a realização do estudo desde a recepção dos pacientes até a realização dos exames necessários. Especial agradecimento ao setor de diagnóstico por imagem do hospital por sempre dar um jeito de encaixar os meus pacientes na sua apertada agenda.

Aos colegas e amigos da pós-graduação que participaram ativamente deste experimento, Maria Eduarda Baier, Eduardo Ruivo, Luiz Martins, Nelson Tagliari e Simone Bianchi, que são uma equipe de trabalho magnífica e nada disso seria possível sem a sua participação.

Aos bolsistas e estudantes de graduação Bárbara Correia, João Vitor Ferronato, Jéssica da Rocha, Marcelo Marchetti, Maurício Moresco, pelo auxílio que deram durante os muitos momentos em que foi necessária sua colaboração.

Aos residentes do HCV 2015-2017 que foram sempre solícitos e ajudaram a oferecer bem-estar a todas as pacientes que fizeram parte deste projeto, especialmente ao meu colega Eder Juvenardi.

Aos funcionários do bloco de ensino, especialmente à Dra. Luciana Queiroga e a Fábio Viegas por me ajudarem em tudo o que esteve ao seu alcance durante toda a pesquisa.

Ao LACVET – UFRGS, pela realização dos exames sanguíneos das pacientes participantes do presente estudo.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e ao PPGCV pela concessão da bolsa de estudos durante o último ano do mestrado.

Aos meus amigos e colegas, especialmente a Carine, Sávio, Silvana, Gabi Sessegolo, Manuel, Veronica, Eduardo Santos, Mariana Chagas e tantos outros que me deram a força e os ânimos para persistir e propiciaram momentos que vão ficar sempre na minha memória.

Aos meus ídolos na medicina veterinária Cesar Villalta e David Alzate, por me inspirar a procurar o melhor de mim e pela amizade e ensinamentos constantes.

Ao pessoal da recepção e da secretaria do HCV, especialmente a Nara e a Lucas por me terem paciência cada vez que fui no seu encontro para tentar resolver algum dos muitos inconvenientes, eles sempre com um sorriso na cara e com a melhor disposição.

Finalmente, aos tutores e as suas cadelas Bela, Coralina, Morgana, Lulú, Yoko, Preta, Suzi, Luna, Shakira, Maloqueira, Luma, Chimia, Kikinha, Pituca, Noah, Mamis, Duka, as duas Tuca, as duas Mel e as três Laika que permitiram a sua participação no experimento, com a esperança de fornecer um avanço da medicina veterinária.

## RESUMO

Este estudo teve por objetivo investigar os efeitos analgésicos trans e pós-operatórios da administração epidural da ropivacaína associada à morfina e/ou xilazina em cadelas submetidas a mastectomia unilateral total. Poucos são os relatos na literatura sobre uso de epidural mastectomia radical. Foram utilizadas 23 cadelas, pre-medicadas com acepromazina (0,02 mg/kg IM) e morfina (0,3 mg/kg IM), e anestesiadas com propofol e posteriormente isoflurano associado à anestesia epidural com um dos três tratamentos: grupo RM (n=7), ropivacaína com morfina (0,75 e 0,1 mg/kg respectivamente); grupo RX (n=8), ropivacaína com xilazina (0,75 e 0,1 mg/kg respectivamente); e grupo RMX (n=7), ropivacaína associada à morfina e xilazina nas mesmas doses. O volume padronizado final dos tratamentos epidurais foi de 0,35 mL/kg ao serem diluídos com solução salina. Foram avaliados parâmetros cardiovasculares e respiratórios em seis momentos: Basal (durante a anestesia inalatória, antes da anestesia epidural), pós-epidural (30 minutos após tratamento epidural), T1, T2 e T3 (durante incisão da pele e divulsão do tecido dos terços caudal, médio e cranial da cadeia mamária, respectivamente) e T4 (rafia). Os escores de dor (escalas de Glasgow e EAV<sub>ID</sub>) e necessidade de resgates analgésicos no pós-operatório foram avaliados durante 24 horas. Houve menor requerimento de isoflurano nos animais dos grupos RX (1,1±0,2% em T3 e T4) e RMX (0,9 a 1,0±0,2% em T2, T3 e T4) *versus* o RM (1,3±0,2%). Nos grupos RX e RMX, houve diminuição da frequência cardíaca (RX no pós-epidural e em RMX no pós-epidural e T3) quando comparada com o basal mas não houve variações das pressões arteriais intra-grupo nem entre os grupos. O resgate pós-operatório foi necessário em 85,7%, 14,3% e 25,0% dos animais dos grupos RX, RM e RMX respectivamente. Os escores de dor foram menores nas primeiras quatro horas de pós-operatório no grupo RMX *versus* RX. Os animais do grupo RX demoraram mais para se manter em posição quadrupedal que o grupo RM (335 ± 82 *versus* 113 ± 69 minutos respectivamente) e teve maiores tempos de bloqueio motor (299 ± 90 *versus* 195 ± 37 minutos respectivamente). Quando administrados por via epidural, os três tratamentos fornecem analgesia trans-operatória aceitável para cadelas submetidas à mastectomia unilateral total, com mínimos efeitos cardiovasculares. A analgesia pós-operatória é mais prolongada nos protocolos de anestesia que têm morfina na sua composição (RM e RMX). Os protocolos com xilazina podem reduzir o requerimento de isoflurano, mas podem retardar o tempo de deambulação das cadelas.

**Palavras chave:** Anestesia locorregional, dor, cães, analgesia, oncologia, peridural, neuroeixo

## ABSTRACT

This study aimed to investigate the intra and postoperative analgesic effects of epidural administration of ropivacaine combined with morphine and/or xylazine in bitches undergoing total unilateral mastectomy. There are few reports in the literature on the use of epidural in radical mastectomy. Twenty-three bitches were pre-medicated with acepromazine (0.02 mg/kg IM) and morphine (0.3 mg/kg IM) and anesthetized with propofol and isoflurane associated with epidural anesthesia with one of three treatments: RM group (n = 7), ropivacaine with morphine (0.75 and 0.1 mg/kg respectively); RX group (n = 8), ropivacaine with xylazine (0.75 and 0.1 mg/kg respectively); and RMX group (n = 7), ropivacaine combined with morphine and xylazine at the same doses. The final standardized volume of the epidural treatments was 0.35 mL/kg when diluted with saline solution. Cardiovascular and respiratory parameters were evaluated in six moments: Basal (during inhalational anesthesia, before epidural anesthesia), post-epidural (30 minutes after epidural treatment), T1, T2 and T3 (skin incision and divulsion of the caudal, middle and cranial thirds of the mammary chain, respectively) and T4 (raffia). Pain scores (Glasgow scales and EAVIDs) and the need for postoperative analgesic rescues were evaluated for 24 hours. The intraoperative requirement for isoflurane was lower in the RX ( $1.1 \pm 0.2\%$  in T3 and T4) and RMX ( $0.9$  to  $1.0 \pm 0.2\%$  in T2, T3 and T4) groups *versus* RM group ( $1.3 \pm 0.2\%$ ). Heart rate decreased below baseline in the RX and RMX groups, (post-epidural in RX group and post-epidural and T3 in RMX group) when compared to baseline but there was no significant change in blood pressure within any group or among groups. Postoperative analgesic rescue was necessary in 85.7%, 14.3% and 25.0% of the animals of the RX, RM and RMX groups, respectively. Pain scores were significantly lower from 1 to 4 hours postoperatively in the RMX *versus* RX group. Time to standing was longer in the RX group than the RM group ( $335 \pm 82$  *versus*  $113 \pm 69$  minutes, respectively) and duration of motor block was also longer in the RX compared to the RM group ( $299 \pm 90$  *versus*  $195 \pm 37$  minutes respectively). When administered epidurally, all three treatments provide acceptable intraoperative analgesia for bitches undergoing total unilateral mastectomy with minimal cardiovascular adverse effects. Postoperative analgesia is longer in protocols containing morphine (RM and RMX groups). Protocols containing xylazine may reduce the intraoperative requirement of isoflurane, but may prolong the time until ambulation of the dogs.

**Key words:** Locoregional anesthesia, pain, dogs, analgesia, oncology, peridural, neuroaxis

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b>	Linha do tempo dos processos e momentos delineados para a avaliação transoperatória e pós-operatória de todos os animais submetidos a mastectomia unilateral total.....	30
<b>Figura 2:</b>	Representação gráfica dos valores médios das variáveis cardiovasculares (frequência cardíaca: FC, pressão arterial sistólica: PAS, pressão arterial média: PAM, pressão arterial diastólica: PAD) e temperatura esofágica.....	39
<b>Figura 3:</b>	Representação gráfica dos valores médios de concentração expirada de isofluorano ( $ET_{ISO}$ ), frequência respiratória ( $f$ ), concentração expirada de dióxido de carbono ( $ETCO_2$ ) e saturação de oxigênio na hemoglobina ( $SPO_2$ ).....	42
<b>Figura 4:</b>	Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral.....	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Dados demográficos e número de procedimentos realizados por cada cirurgia em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral.....	35
<b>Tabela 2:</b> Dose de propofol necessária para indução e tempos entre a MPA e indução, entre a indução e a realização da epidural, anestésico e cirúrgico.....	35
<b>Tabela 3:</b> Variáveis cardiovasculares (frequência cardíaca: FC, pressão arterial sistólica: PAS, pressão arterial média: PAM, pressão arterial diastólica: PAD) e temperatura esofágica.....	37
<b>Tabela 4:</b> Número de intervenções farmacológicas com atropina (Atro), dopamina (Dopa) e o momento em que foram necessárias.....	40
<b>Tabela 5:</b> Concentração expirada de isoflurano ( $ET_{ISO}$ ), frequência respiratória ( $f$ ), saturação de oxigênio na hemoglobina ( $SPO_2$ ) e concentração expirada de dióxido de carbono ( $ETCO_2$ ).....	41
<b>Tabela 6:</b> Número de resgates analgésicos trans-operatórios com fentanil e o momento em que foram necessárias.....	43
<b>Tabela 7:</b> Tempos de recuperação anestésica (tempos até a extubação, posição esternal e posição quadrupedal) e tempos até a primeira micção e de duração do bloqueio motor e sensitivo.....	44
<b>Tabela 8:</b> Número de cães que receberam resgate analgésico com morfina em cada avaliação pós-operatória em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral.....	45
<b>Tabela 9:</b> Escores da Escala de Dor de Medida Composta de Glasgow na sua forma resumida (CMPS-SF) e da escala analógica visual interativa e dinâmica (EAV <sub>ID</sub> ), das primeiras oito horas de avaliação pós-operatória.....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS

**µg/kg** = micrograma por quilograma

**µg/kg/min** = micrograma por quilograma por minuto

**ALT** = alanina amino transferase

**bpm** = batimentos por minuto

**CAM** = concentração alveolar mínima

**cm** = centímetro

**cm H<sub>2</sub>O** = centímetro de água

**CMPS-SF** = Glasgow Composite Measure Pain Scale - Short Form (*inglês*); escala de dor de medida composta de Glasgow – Forma resumida

**EAV** = escala analógica visual

**EAV<sub>ID</sub>** = escala analógica visual interativa e dinâmica

**ETCO<sub>2</sub>** = concentração expirada de dióxido de carbono

**ET<sub>ISO</sub>** = concentração expirada de isoflurano

**f** = frequência respiratória

**FC** = frequência cardíaca

**HCV** = hospital de clínicas veterinárias

**IM** = intramuscular

**IV** = intravenoso

**kg** = quilograma

**mg/kg** = miligrama por quilograma

**mg/mL** = miligrama por mililitro

**min** = minuto

**mL** = mililitro

**mL/kg/min** = mililitro por quilograma por minuto

**mm** = milímetro

**mm Hg** = milímetros de mercúrio

**MPA** = medicação pre-anestésica

**MUT** = mastectomia unilateral total

**NaCl** = cloreto de sódio (solução salina)

**OSH** = ovariosalpingohisterectomia

**PAD** = pressão arterial diastólica

**PAM** = pressão arterial média

**PAS** = pressão arterial sistólica

**RM** = ropivacaína + morfina (grupo experimental)

**RMX** = ropivacaína + morfina + xilazina (grupo experimental)

**rpm** = respirações por minuto

**RX** = ropivacaína + xilazina (grupo experimental)

**SC** = subcutânea

**SpO<sub>2</sub>** = saturação de oxigênio no sangue

**T** = temperatura

**TAP** = Plano transversal abdominal

**TPLO** = tibial plateau levelling osteotomy (*inglês*); osteotomia de nivelamento do platô tibial

**UFRGS** = Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**UI/mL** = unidades internacionais por mililitro

**Vol%** = % (porcentagem) em volume

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\mu$  = receptor opioide mu

$\delta$  = receptor opioide delta

$\kappa$  = receptor opioide kappa

$\alpha$  = alfa

% = porcentagem

$^{\circ}\text{C}$  = graus Celcius

$\pm$  = mais ou menos

$>$  = maior

$<$  = menor

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	
<b>ABSTRACT</b>	
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b>	
<b>LISTA DE TABELAS</b>	
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	
<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b>	
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
<b>Uso da ropivacaína na anestesia epidural em cães .....</b>	<b>18</b>
<b>Uso da morfina pela via epidural em cães .....</b>	<b>19</b>
<b>Uso da xilazina pela via epidural em cães .....</b>	<b>21</b>
<b>Associações de fármacos na anestesia epidural em cães .....</b>	<b>21</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>24</b>
<b>Animais .....</b>	<b>24</b>
<b>Delineamento e grupos experimentais .....</b>	<b>24</b>
<b>Procedimento pré-operatório .....</b>	<b>25</b>
<b>Procedimento anestésico e instrumentação .....</b>	<b>25</b>
<b>Anestesia epidural .....</b>	<b>27</b>
<b>Procedimento cirúrgico e registro transoperatório das variáveis.</b>	<b>28</b>
<b>Intervenções transoperatórias .....</b>	<b>29</b>
<b>Avaliação pós-operatória.....</b>	<b>30</b>
<b>Análise estatística .....</b>	<b>32</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO I .....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO II .....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO III .....</b>	<b>72</b>

## INTRODUÇÃO

A mastectomia unilateral total (MUT) é um dos procedimentos mais frequentes na rotina hospitalar veterinária devido a metade dos tumores diagnosticados em cadelas serem na cadeia mamária, os quais pelo menos 50% apresentam algum grau de malignidade (QUEIROGA; LOPES, 2002). Isto porque em países em desenvolvimento econômico e social, práticas como a ovariossalpingohisterectomia (OSH) em cadelas jovens ainda não serem massivamente aplicadas. Associado a isso, o uso indiscriminado de progestágenos injetáveis como contraceptivos são relacionados com maior ocorrência de neoplasias mamárias (DALECK et al., 2009) e eleva o número de apresentação desta condição patológica. A MUT é uma cirurgia que produz dano tissular extensivo, o que resulta em inflamação, edema e dor moderada a grave no período pós-operatório (MATHEWS, 2000; CROCIOLLI et al., 2015). A dor pós-operatória não é puramente nociceptiva e pode ser constituída por componentes inflamatórios, neurogênicos e viscerais (KLAUMANN et al. 2008). Se a dor pós-operatória for inadequadamente tratada, existe o potencial de resultar em sequelas significativas tais como redução da função dos órgãos, tempo de hospitalização prolongado e resultado cirúrgico insatisfatório (CAPDEVILA et al., 1999; BONNET; MARRET, 2005; KLAUMANN et al., 2008). Adicionalmente, a dor interfere no eixo neuroendócrino com aumento nos níveis de aldosterona, o que causa retenção de sódio e desequilíbrios eletrolíticos; a dor também aumenta os níveis de cortisol com hiperglicemia resultante, e provoca aumento na liberação de catecolaminas, o que conduz a alterações cardiovasculares, arritmias e aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio (KLAUMANN et al., 2008; CARROLL, 2018). Portanto, as técnicas de analgesia multimodal que utilizam uma série de fármacos, com ação em mecanismos analgésicos diferentes, estão se tornando cada vez mais populares (LAMONT, 2008; CROCIOLLI et al., 2015).

Existe um número limitado de estudos publicados sobre estratégias anestésicas para proporcionar analgesia transoperatória e pós-operatória em cadelas submetidas à MUT. Entre as técnicas de anestesia relatadas estão a tumescência (ABIMUSSI et al., 2013; CREDIE et al, 2013., AGUIRRE et al., 2014), bloqueio do plano transversal abdominal (TAP) associado ao bloqueio de nervos intercostais (PORTELA et al., 2014), bloqueio TAP associado à tumescência (QUEIROS et al., 2015), bloqueio TAP junto com bloqueio do plano serrátil (TEIXEIRA et al., 2018), infusões de analgésicos de forma contínua intravenosa (IV) (STEAGALL et al., 2006; SARRAU et al., 2007. BEIER et al.,

2015), uso de adjuvantes como gabapentina (CROCIOLLI et al., 2015), eletroacupuntura (GAKIYA et al., 2011), uso de tramadol e suas combinações com meloxicam ou dipirona (TEIXEIRA et al., 2013) e uso de toxina botulínica tipo A (VILHEGAS et al., 2015), entre outras.

Na literatura consultada, são poucos os estudos sobre a utilização da via epidural para proporcionar analgesia em cadelas submetidas à MUT (PEREIRA, 2013., MÜLLER et al., 2014). Não obstante, protocolos e técnicas de anestesia epidural com diversos tipos de agentes farmacológicos, tem sido avaliadas em pacientes anestesiados sem estímulo cirúrgico (BRANSON et al., 1993; GREENE et al., 1995; KEEGAN et al., 1995; GASPARINI et al., 2007), em cirurgias como a ovariossalpingohisterectomia (OSH) (MARUCIO et al., 2008; ALBUQUERQUE et al., 2015), procedimentos ortopédicos (KONA-BOUN et al., 2006; BOSMANS et al., 2012; CAMPOY et al., 2012; MARUCIO et al., 2014; BARTEL et al., 2016), toracotomia (PASCOE; DYSON, 1993) entre outros (TRONCY et al., 2002).

A administração simultânea de mais de um fármaco permite a interação sinérgica destes agentes e geralmente melhora o nível de analgesia obtida, o que aumenta a duração da ação quando comparada à outras vias de administração, como a intramuscular (IM) e IV, e reduz a dose de cada fármaco requerida para conseguir a analgesia (WETMORE; GLOWSKI, 2000). Quando um anestésico local como a bupivacaína é associado com a morfina no protocolo de anestesia epidural, a combinação resulta em uma analgesia de maior duração e menores escores de dor quando comparado com o uso da administração da morfina com solução salina pela via epidural, em humanos (HANSON et al., 1984) e em cães (HENDRIX et al., 1996; KONA-BOUN et al., 2006). Adicionalmente, esta combinação “opioide-local” de solução anestésica pela via epidural, tem vantagens ao precisar de uma dose reduzida de cada fármaco, e, portanto, menos efeitos adversos. A combinação de anestésicos locais e agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos também pode provocar uma prolongação do bloqueio (O; SMITH, 2013) e a xilazina associada com lidocaína pode incrementar o tempo de analgesia por até quatro horas após OSH (POHL et al., 2012). O uso de  $\alpha_2$  agonistas tem sido descrito como uma alternativa ao uso de opioides na anestesia epidural, sendo suas vantagens frente aos opioides a ausência de depressão respiratória, vômito e prurido (BRONDANI et al., 2004). Porém, os efeitos analgésicos da combinação de anestésico local com  $\alpha_2$  agonista parecem ser inferiores aos obtidos com a associação de anestésico local e opioide (O; SMITH, 2013). Outra combinação

possível na anestesia epidural é a de um opioide com um agonista  $\alpha_2$  adrenérgico, como a medetomidina que demonstrou um sinergismo que produz antinocicepção quando associada a agonistas opioides em ratos (OSSIPOV et al., 1990), e pode incrementar o tempo de analgesia produzido pela morfina quando administrada junto com medetomidina (BRANSON et al., 1993; PACHARINSAK et al., 2003). A falta de relatos na literatura da associação e administração simultânea dos três tipos de fármacos (anestésico local, opioide e  $\alpha_2$  agonista) encoraja os autores à realização do presente estudo. Porém, faltam estudos avaliando o uso de anestesia epidural especificamente para o tratamento de MUT em cadelas.

O presente estudo teve como principal objetivo investigar os efeitos analgésicos trans e pós-operatórios da administração pela via epidural da ropivacaína associada com morfina, com xilazina ou com ambos os fármacos em cadelas submetidas à MUT durante anestesia inalatória com isoflurano. Adicionalmente, relatar possíveis complicações ou desvantagens associadas à utilização destes protocolos de anestesia epidural. Neste estudo, os autores testaram a hipótese de que a associação de ropivacaína com morfina e xilazina teria menor número de resgates transoperatórios com fentanil em comparação às associações de ropivacaína e morfina ou de ropivacaína e xilazina. Esta associação de ropivacaína com morfina e xilazina também teria menores escores de dor no pós-operatório e, portanto, menor possibilidade de resgates analgésicos necessários, ao ser comparada com os outros dois tratamentos.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Uso da ropivacaína na anestesia epidural em cães

A anestesia epidural é uma das técnicas com mais popularidade como ferramenta no tratamento da dor, independente da sua origem e intensidade. A administração de agentes com propriedades analgésicas pela via epidural produz anestesia e analgesia eficaz para procedimentos que envolvem pelve, membros pélvicos, cauda, períneo e abdômen. Quando os agentes farmacológicos são injetados por esta via, entram mais facilmente em contato com a medula espinhal e suas raízes nervosas, que são os locais de ação de muitos fármacos analgésicos disponíveis na rotina médica tanto no homem como em animais. Esta característica da anestesia locorregional do neuroeixo permite minimizar os potenciais efeitos deletérios de utilização de doses elevadas dos fármacos quando comparados com a administração sistêmica, obtendo um efeito localizado e eficaz. Adicionalmente, na literatura da medicina humana, tem sido reportado a possibilidade de maior risco de metástase e recorrência de tumores em relação à utilização de maior quantidade de opioides no peri-operatório (TRIPATHY et al., 2018), sendo as técnicas de anestesia locorregional estratégias válidas para amenizar este risco. O primeiro relato de uso de analgesia epidural foi realizado em cães no ano de 1885 e posteriormente foram realizados estudos sobre sua utilização e efeitos em humanos. A abordagem lombossacra é o acesso de mais fácil execução em cães e gatos para realizar anestesia epidural devido ao espaço intervertebral ser relativamente grande nessa localização (VALVERDE, 2008). Porém, a técnica não está livre do potencial de complicações que podem ir desde o fracasso da técnica até a provocação de risco de óbito dos animais. As principais complicações são a administração acidental da solução anestésica subaracnóidea (TORSKE; DYSON, 2000), injeção subdural, hematoma epidural, abscesso epidural, hipotensão e bradicardia, depressão respiratória e déficits neurológicos (KLAUMANN et al., 2013).

A ropivacaína pela via epidural tem sido extensivamente usada nos últimos anos na medicina humana (KUTHIALA; CHAUDHARY, 2011; LI et al., 2014) mas com menor frequência na medicina veterinária. A ropivacaína é o primeiro anestésico local do grupo amino-amida que é um enantiômero-S puro, com lipossolubilidade intermediária entre lidocaína e bupivacaína, ligeiramente menos potente e com menos toxicidade do que a bupivacaína e disponível em concentrações de até 1% (MCCLURE, 1996; RIOJA

GARCIA, 2015). Tem propriedades vasoconstritoras intermediárias, não necessitando da adição de adrenalina (IIDA et al., 1997; GOVEIA; MAGALHAES, 2010). A ropivacaína produz bloqueio sensorial e motor dependendo da dose, e parece causar menor bloqueio motor que a bupivacaína (DANELLI et al., 2004), o que pode ser considerada uma vantagem quando é desejada uma recuperação mais precoce da mobilidade no período pós-operatório. Este fármaco produz analgesia sensitiva bloqueando mais completamente as fibras de dor tipo C e A- $\delta$  sem bloqueio motor profundo, devido ao menor efeito nas fibras motoras A- $\beta$ , sendo uma característica dependente da dose e da concentração (BOSMANS et al., 2012; KLAUMANN et al., 2013). A ropivacaína possui menor toxicidade cardíaca e produz um bloqueio sensorial igual ou menos prolongado que a bupivacaína (MCCLURE, 1996; KUTHIALA; CHAUDHARY, 2011; LI et al., 2014).

Não existem muitos trabalhos publicados que relatem o uso isolado de ropivacaína pela via epidural em cães, e muito do conhecido dos seus efeitos deriva da medicina humana. Em um estudo realizado em cães, Feldman et al. (1996) compararam a administração epidural de bupivacaína e ropivacaína em duas concentrações (0,5 e 0,75%), resultando em tempos de bloqueio motor significativamente mais longos com a bupivacaína (81 e 198 minutos com concentrações de 0,5 e 0,75% respectivamente) quando comparada com a ropivacaína (69 e 133 minutos com concentrações de 0,5 e 0,75% respectivamente). Enquanto ao tempo de bloqueio sensorial, Feldman obteve resultados similares nas concentrações mais baixas de ambos fármacos, embora na concentração de 0,75% a bupivacaína também resultou em tempos significativamente maiores. Em contraste, um outro estudo em cães comparou a administração epidural de bupivacaína ou ropivacaína nas mesmas concentrações e resultou em tempos de latência e bloqueios similares e mínimos efeitos cardiovasculares (DUKE et al., 2000).

### **Uso da morfina pela via epidural em cães**

A morfina é o composto opioide comumente utilizado como adjuvante a um anestésico local nas técnicas de anestesia epidural (KONA-BOUN et al., 2006; OTERO, 2013), e múltiplos estudos clínicos comprovam a sua efetividade analgésica em diversos procedimentos cirúrgicos utilizando a dose de 0,1 mg/kg (PASCOE; DYSON, 1993; JONES, 2001; TRONCY et al., 2002; PACHARINSAK et al., 2003; MARUCIO et al., 2008; PEREIRA; MARQUES, 2009). A morfina é o principal derivado fenantrênico do

ópio, que age como um agonista completo em receptores  $\mu$  ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) e kappa ( $\kappa$ ) (KUKANICH; WIESE, 2015). A morfina é relativamente hidrofílica e atravessa a barreira hematoencefálica mais lentamente que outros fármacos da mesma família, retardando o pico de efeito, mesmo após administração intravenosa. Por ser pouco lipossolúvel, seu uso por via epidural oferece a vantagem de produzir analgesia prolongada (12 a 24 h) com maior biodisponibilidade espinal (próxima a receptores-alvo no corno dorsal da medula espinal) e permite um efeito mais duradouro e igualmente eficaz que doses sistêmicas de 0,3 a 1,0 mg/kg em cães, o que ao mesmo tempo, diminui a apresentação de efeitos colaterais (VALVERDE., et al 1992; PASCOE; DYSON, 1993; DAY et al., 1995; TRONCY et al., 2002; VALVERDE, 2008). O corno dorsal da medula espinal possui alta concentração para receptores opioides e a administração de morfina inibe estímulos nociceptivos nos neurônios nessa região. A morfina regula a transmissão nociceptiva por meio de duas ações inibitórias: inibição pós-sináptica, produzida parcialmente pelo aumento da condutância do potássio e inibição pré-sináptica da liberação do glutamato, substância P, e de outros neurotransmissores de seus terminais nos neurônios sensoriais (KONA-BOUN et al., 2006). Em um estudo retrospectivo em que foram coletados os dados de 265 cães e gatos submetidos a diferentes tipos de cirurgia (envolvendo a pelve, cauda, membros posteriores, membros anteriores, região perineal, abdominal, torácica ou cervical) e tratados com aplicação epidural de morfina com ou sem associação com bupivacaína, resultou em uma duração da analgesia de ao redor de 16 horas na média do tempo dos animais com morfina isolada pela via epidural (46 cães). Os autores desse estudo associam poucos efeitos adversos entre os quais foram relatados depressão respiratória moderada e depressão cardiovascular moderada em 12/46 e 2/46 cães respectivamente. Adicionalmente, reportou retenção urinária e prurido em sete e dois cães, respectivamente, do total de 242 cães que receberam morfina com ou sem a associação com anestésico local pela via epidural (TRONCY et al., 2002). Em cães, a administração epidural de 0,1 mg/kg de morfina foi capaz de reduzir 30% a concentração alveolar mínima (CAM) do halotano e conseqüentemente a depressão cardiovascular atribuída ao agente inalatório (VALVERDE et al., 1989; VALVERDE et al., 1991). A morfina na mesma dose (0,1 mg/kg) administrada pela via epidural foi parte do delineamento de um experimento em cadelas submetidas a OSH no estudo de Pereira e Marques (2009), sendo este melhor protocolo para tratamento da dor quando comparada com o placebo (solução salina), com o grupo que usou xilazina pela via epidural e também superior ao grupo que utilizou meloxicam pela via subcutânea (SC). A dose de 0,1 mg/kg

na anestesia epidural também foi utilizada em cães para realização de orquiectomia (PEREZ et al., 2013). A mesma dose de morfina é relatada como adequada para proporcionar analgesia após cirurgia torácica administrada no espaço lombossacro (PASCOE; DYSON, 1993) ou, com ajuda de um cateter epidural, a morfina foi depositada em regiões mais craniais do espaço epidural como a nível lombar ou torácica, tendo maior duração de ação analgésica nesta última região após toracotomia (CARREGARO et al., 2014).

### **Uso da xilazina pela via epidural em cães**

Os agonistas  $\alpha_2$  são potentes sedativos e analgésicos que se ligam aos receptores adrenérgicos da medula espinhal, inibindo a transmissão central dos impulsos nociceptivos aferentes, pela hiperpolarização de membrana pré e pós-sináptica e pela inibição da liberação de noradrenalina e substância P (VESAL et al., 1996; CAMPAGNOL et al., 2007; RANKIN, 2015). A xilazina foi o primeiro agonista  $\alpha_2$  adrenérgico utilizado em medicina veterinária, no início da década de 70. Apresenta menor razão de seletividade por receptores  $\alpha_2$  em relação aos receptores  $\alpha_1$  quando comparada com a clonidina, a detomidina, a medetomidina e a dexmedetomidina (RANKIN, 2015). A xilazina isolada pela via epidural não é um protocolo de uso frequente nos modelos de pesquisa nem na prática veterinária pois as suas associações têm muitas vantagens em comparação com a aplicação única de xilazina. Num estudo realizado por Greene et al. (1995) em cães sem estímulo cirúrgico, a administração de xilazina pela via epidural na dose de 0,2 mg/kg não causou diferenças significativas quando comparados com os cães que receberam placebo. Não obstante, em outro trabalho também em cães, o uso de xilazina pela via epidural nas doses de 0,1, 0,2 e 0,4 mg/kg resultou em diminuição da CAM de isoflurano em 8, 22 e 33% respectivamente, e todas as doses causaram diminuição da frequência cardíaca (FC) (SOARES et al., 2004). A xilazina (0,2 mg/kg) administrada pela via epidural foi um dos protocolos testados em cadelas submetidas a OSH no estudo anteriormente mencionado realizado por Pereira e Marques (2009), tendo este protocolo resultados melhores que o placebo, mas inferiores que com a morfina administrada pela mesma via. Também foram relatados diminuição da FC e da frequência respiratória ( $f$ ). A aplicação epidural de 0,25 mg/kg de xilazina

têm efeitos hemodinâmicos semelhantes quando comparada com a administração de medetomidina a 15 µg/kg pela mesma via (SEDIGHI, 2003).

### **Associações de fármacos na anestesia epidural em cães**

Um estudo de compatibilidade química utilizando combinações de várias classes de fármacos incluindo anestésicos locais, opioides e agonistas  $\alpha_2$  adrenoreceptores no espaço epidural, demonstrou que há compatibilidade entre estes fármacos e as associações parecem ser seguras para seu uso conjunto na anestesia (CHRISTIE et al., 1992). A associação mais amplamente utilizada nos protocolos de anestesia epidural na medicina veterinária possivelmente seja combinação de morfina e bupivacaína, pois demonstra uma diminuição nos escores de dor e um aumento da duração dos efeitos analgésicos comparando com a utilização de cada um dos fármacos isoladamente (TRONCY et al., 2002; KONA-BOUN et al., 2006). Em cães submetidos a cirurgia ortopédica de membro posterior, foram comparadas a combinação de bupivacaína e morfina, de bupivacaína e dexmedetomidina e o uso isolado de bupivacaína. Todos os protocolos foram adequados para o tipo de cirurgia, mas obteve-se menores escores de dor pós-operatória na associação de anestésico local e  $\alpha_2$  agonista quando comparado com a bupivacaína isolada na primeira avaliação pós-operatória, e resultados semelhantes aos obtidos com a associação de anestésico local e opioide (O; SMITH, 2013). No trabalho de Adami et al. (2012), cães submetidos a osteotomia de nivelamento do platô tibial (TPLO), receberam a ropivacaína em concentrações de 0,5 e 1%, existindo também outros grupos com associação da ropivacaína com sulfentanil e epinefrina. O resultado demonstrou que a ropivacaína isolada, mesmo em concentração relativamente alta, não foi suficiente para oferecer uma analgesia adequada peri-operatória e teve resultados mais satisfatórios com as associações. Em outro estudo, a combinação de xilazina (0,25 mg/kg) e lidocaína 2% (4,75 mg/kg) produziu um tempo de anestesia de 240 minutos, o dobro dos 120 minutos obtidos com lidocaína 2% isolada (5 mg/kg), e comparável com os 250 minutos resultantes do uso de ropivacaína 1% (2,5 mg/kg) pela via epidural (GASPARINI et al., 2007). Pohl et al. (2012) tiveram um resultado de tempo de analgesia pós-operatória similar (quatro horas) ao utilizar a associação de xilazina na mesma dose (0,25 mg/kg) com lidocaína 1% mais epinefrina (1:200.000) numa dose de 2,5 mg/kg. Por outro lado, a associação de agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos e opioides foi estudada por Pacharinsak et al.

(2003) em cães submetidos a correção cirúrgica da ruptura de ligamento cruzado cranial, quando comparou os efeitos analgésicos da administração de morfina isolada (0,1 mg/kg) ou associada à medetomidona (0,005mg/kg). A associação resultou em pequenos benefícios, mas significativos, baseados nos escores de dor quando comparados com a administração isolada de morfina. Até a data, não há estudos publicados comparando a associação conjunta de um anestésico local, um opioide e um agonista  $\alpha_2$  adrenérgico no mesmo protocolo de anestesia epidural.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Animais**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRGS (Protocolo 32545). Todos os tutores foram esclarecidos quanto ao delineamento experimental e autorizaram, mediante assinatura do termo de consentimento, a inclusão de seus animais neste estudo (Anexo I).

Foram utilizadas 23 cadelas adultas, com peso entre 6,0 e 29,5 kg, procedentes da rotina do Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) da UFRGS. Estas pacientes foram selecionadas após um exame físico no qual era confirmada a presença de tumor mamário com indicação cirúrgica para a realização de MUT. Somente foram incluídas cadelas classificadas como risco anestésico-cirúrgico ASA I ou II (American Society of Anesthesiologists). Essa classificação foi baseada no exame físico, exames de patologia clínica (hemograma completo, creatinina, alanina amino transferase [ALT] e albumina), ecografia abdominal e radiografia torácica. Animais com resultados de exames de patologia clínica fora dos limites de referência para cães, assim como aqueles com evidência de macrometástase abdominal ou torácica foram excluídos do estudo. Outros critérios de exclusão foram: animais obesos ou com deformidades da coluna vertebral que impossibilitasse a realização de anestesia epidural lombossacra; temperamento agressivo; evidência de desconforto ou reações aversivas à palpação das mamas; uso de medicação analgésica ou outras medicações de uso contínuo; animais com contraindicação para a realização da anestesia epidural lombossacra (distúrbios de coagulação, afecções de pele na área da punção lombossacra); existência de tumores mamários ulcerados ou com diâmetro maior de 10 cm; cadelas com distúrbios visuais ou auditivos suspeitos ou comprovados.

### **Delineamento e grupos experimentais**

Este estudo foi delineado como um estudo clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em um dos três grupos experimentais de acordo com o tratamento epidural que receberam. A distribuição aleatória entre os grupos foi realizada com uso de um software de computador (<http://www.randomization.com>).

Os tratamentos consistiram da administração de ropivacaína (Ropi 0,75%; Cristália) associada a 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; Dimorf 1%; Cristália), ropivacaína associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; Xilazin 2%; Syntec) ou ropivacaína 0,75% associada às mesmas doses de morfina e xilazina (grupo RMX). Em todos os grupos, a dose de ropivacaína administrada foi 0,75 mg/kg e o volume final do tratamento epidural foi de 0,35 mL/kg, sendo obtido pela adição de NaCl 0,9% conforme necessário. Ao final da preparação da solução, todos os tratamentos resultaram em uma concentração de ropivacaína de 0,214%. Em todas as ocasiões, as soluções foram preparadas pela mesma pessoa, a qual não teve participação na condução da anestesia e na avaliação da dor pós-operatória.

### **Procedimento pré-operatório**

As cadelas foram submetidas a jejum alimentar de 12 horas sem restrição hídrica. Foram recebidas no Hospital de Clínicas Veterinárias (HCV) na tarde anterior ao dia da cirurgia para aclimação ao ambiente hospitalar (período no mínimo de 12 horas). Durante esse período, permaneceram em um canil, sem a presença de outros animais, onde estiveram sob vigilância remota com uma câmera de 720 linhas de resolução de tela horizontal, com capacidade de captação de som, imagens diurnas e noturnas (luminosidade infravermelha) e acesso remoto em tempo real (Wifi IP Câmera Modelo RG-IP03 - China). Esta sala de observação era climatizada e tinha iluminação externa, obedecendo ao ciclo de fotoperíodo da época. Durante a noite, as luzes eram desligadas para facilitar o descanso dos animais.

### **Procedimento anestésico e instrumentação**

A medicação pré-anestésica (MPA) foi a mesma em todos os animais do estudo, que consistiu em acepromazina (Acepran 0,2%; Vetnil) na dose 0,02 mg/kg associado à morfina (Dimorf 1%; Cristália) na dose de 0,3 mg/kg, ambos os fármacos na mesma seringa, por via intramuscular. Após 15 minutos, era realizada a tricotomia da área cirúrgica, e dos locais onde posteriormente seriam realizados os acessos vasculares. Um cateter foi introduzido em uma veia cefálica para administração de fármacos e fluidos. Todos os animais receberam infusão de solução de Ringer com lactato numa taxa de 10

mL/kg/h usando uma bomba de infusão peristáltica (HK-100Vet; China) durante todo o procedimento cirúrgico. Os animais foram pré-oxigenados com uma máscara facial durante um minuto e a seguir, a indução anestésica era realizada pela administração intravenosa de propofol (Provive 1%; Meizler) na dose necessária para permitir a intubação endotraqueal (ao ter sinais físicos de profundidade anestésica como perda de resposta de movimento reflexo à nocicepção interdigital, perda do tônus do músculo mandibular e perda do reflexo palpebral). Em seguida, as pacientes eram conectadas ao sistema circular valvular com reinalação parcial de gases e foi oferecido isoflurano em oxigênio 100% (50 mL/kg/min). Todos os animais foram posicionados para a cirurgia sobre uma calha cirúrgica e posicionado em decúbito dorsal para a instrumentação. O vaporizador calibrado de isoflurano era ajustado para manter o globo ocular rotacionado para ventromedial, ausência de reflexo palpebral, pouco ou nenhum tônus do músculo mandibular, imobilidade e ausência de resposta fisiológica à nocicepção. Foi utilizada ventilação mecânica (Modelo Conquest HB Hospitalar Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil) com pressão de pico inspiratório de aproximadamente 10 cm H<sub>2</sub>O e a frequência respiratória (*f*) foi ajustada de forma a manter a concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO<sub>2</sub>) entre 35 e 40 mm Hg. Todas as cadelas receberam cefalotina por via intravenosa (Cefalotina sódica 20%; Biochimico, Brasil), na dose de 25 mg/kg, previamente ao início da cirurgia e a cada 90 minutos até o final do procedimento.

Foi utilizado um monitor multiparamétrico (LifeWindow LW9xVet; Digicare, Florida, USA) para avaliar os parâmetros fisiológicos transoperatórios em todos os procedimentos anestésicos realizados no estudo. A temperatura corporal foi avaliada através do sensor de temperatura introduzido no esôfago torácico. Foi utilizado colchão térmico elétrico, cuja temperatura foi ajustada objetivando manter a temperatura entre 36,5°C a 37,5°C. A frequência respiratória (*f* – em mpm) foi mensurada pelo capnógrafo e confirmada pela configuração do ventilador mecânico. Um analisador de gases infravermelho (ILCA Sensor Module; Dräger, Alemanha) recolhia continuamente amostras de gás do terço médio da sonda endotraqueal para mensuração da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO<sub>2</sub> – em mm Hg) e a concentração expirada de isoflurano (ET<sub>ISO</sub> - %). O anestesista encarregado do controle da profundidade anestésica era cego ao valor de ET<sub>ISO</sub> e isto era conseguido ao colocar uma fita adesiva na tela do monitor impossibilitando a sua observação. O sensor de um

oxímetro de pulso foi posicionado sobre a língua do animal para mensuração da saturação periférica de oxigênio na hemoglobina ( $SpO_2$  - %) e a frequência de pulso. A frequência cardíaca (FC) e o seu ritmo foram avaliados pelo emprego do eletrocardiograma do monitor na derivação II e confirmados por meio da frequência de pulso fornecida pelo oxímetro de pulso. A pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) foram obtidas pelo método invasivo, por meio da implantação percutânea de um cateter na artéria metatarsiana dorsal. Este acesso vascular foi conectado por meio de um sistema tubular rígido e transdutor de pressão (LifeWindow LW9xVet; Digicare, Florida, USA), preenchido com solução de NaCl 0,9% acrescida de heparina (5 UI/mL) e pressurizado a 300 mm Hg. O transdutor foi fixado numa altura no nível do coração do paciente e a linha arterial foi zerada previamente nas configurações do monitor multiparamétrico.

### **Anestesia epidural**

O responsável pela realização da técnica epidural foi o mesmo em todas as ocasiões e desconhecia o grupo experimental ao qual cada animal foi alocado. Após a instrumentação, que teve duração de aproximadamente 40 minutos, os animais foram posicionados em decúbito esternal com os membros pélvicos tracionados cranialmente (posição de esfinge) e o espaço epidural lombossacro foi identificado por meio da palpação de referências anatômicas. O correto posicionamento da agulha no espaço epidural foi identificado pela técnica de aspiração da gota pendente e pela ausência de resistência à injeção. De forma asséptica, uma agulha de Tuohy (Uniever; Unisis corp, Japão) foi introduzida no espaço lombossacro, perpendicularmente à pele. No momento em que a ponta da agulha estava no tecido muscular do animal, o mandril da agulha era removido, e uma gota da solução anestésica era depositada no interior do canhão da agulha. Então, o executor continuava aprofundando a agulha até que identificasse a sensação de perfuração do ligamento amarelo, momento que geralmente coincidia com a aspiração da gota pendente. A seguir, a seringa contendo a solução anestésica era acoplada à agulha e, então, a solução anestésica era injetada ao longo de 1 minuto, sem evidência de resistência. Para determinar a resistência à injeção, uma bolha de ar foi deixada no interior da seringa contendo a solução anestésica, adjacente ao êmbolo. A resistência à injeção era identificada ao se observar compressão da bolha de ar durante a injeção. Em caso positivo, a agulha era removida e a técnica reiniciada. Todas as injeções

eram realizadas após aspiração negativa de sangue ou líquido. Em todas as ocasiões, era registrado a aspiração positiva ou negativa da gota pendente. Imediatamente após a conclusão da anestesia epidural, os animais eram posicionados em decúbito dorsal. Após 15 minutos, uma pinça hemostática tipo Kelly foi utilizada para se efetuar o pinçamento (até a primeira cremalheira) da prega interdigital dos membros pélvicos e mantida por 10 segundos. A evidência de elevação de qualquer variável cardiorrespiratória (FC, PAS, PAM, PAD e *f*), em resposta ao pinçamento de um ou dos dois membros pélvicos, era considerada falha na técnica epidural e o animal era excluído do estudo.

### **Procedimento cirúrgico e registro transoperatório das variáveis**

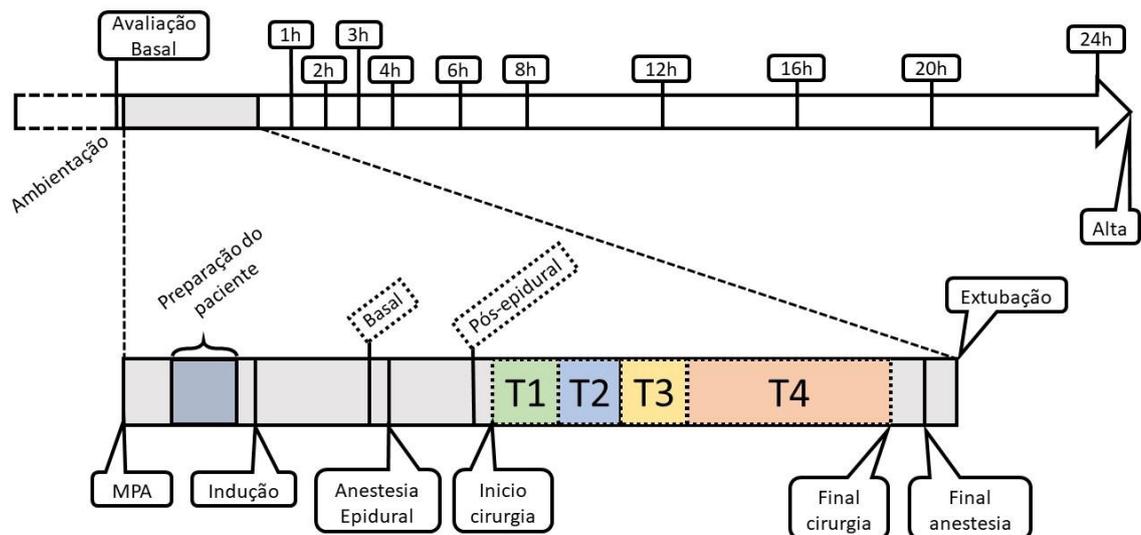
O período de espera transcorrido entre a injeção epidural e o início do procedimento cirúrgico foi de aproximadamente 30 minutos. Durante esse período, uma sonda uretral era introduzida até a bexiga e esta era esvaziada. A sonda uretral foi mantida no local até o fim da cirurgia.

A MUT foi realizada por um dos dois cirurgiões selecionados para o estudo, sempre utilizando a mesma técnica cirúrgica padrão, iniciando pela glândula mamária inguinal, prosseguindo cranialmente até a remoção de toda a cadeia mamária. Após realizava-se redução do espaço morto com sutura em duas camadas sendo a primeira de pontos isolados simples e a segunda com sutura contínua. Em seguida pontos simples isolados eram realizados para dermorrafia.

Durante toda a duração da anestesia, todos os parâmetros avaliados foram registrados na memória do monitor multiparamétrico, em intervalos de 1 minuto. O momento "basal" foi registrado após o fim do período de instrumentação e imediatamente antes da anestesia epidural. O momento "pós-epidural" foi registrado 30 minutos após realização da anestesia epidural, imediatamente antes do início da cirurgia. Durante a cirurgia, os registros gravados em intervalos de 1 minuto pelo monitor multiparamétrico foram divididos em quatro etapas: durante a incisão da pele e divulsão do tecido subcutâneo e mamário do terço caudal (T1), do terço médio (T2) e do terço cranial (T3) da cadeia mamária, e durante a sutura de aproximação, do tecido subcutâneo e da pele (momento T4). Para cada momento de T1 a T4, os valores relatados correspondem à

média aritmética dos registros gravados pelo monitor em intervalos de 1 minuto durante a respectiva etapa cirúrgica (Figura 1).

**Figura 1:** Linha do tempo dos processos e momentos delineados para a avaliação transoperatória e pós-operatória de todos os animais submetidos a mastectomia unilateral total. Os momentos de avaliação trans-operatória foram o momento basal (antes da anestesia epidural), momento pos-epidural (30 min após o tratamento via epidural), T1, T2 e T3 (durante incisão e divulsão tecidual do terço caudal, médio e cranial da cadeia mamária, respectivamente) e T4 (durante sutura de aproximação, do tecido subcutâneo e pele).



### Intervenções transoperatórias

Em caso de hipotensão ( $PAM < 60$  mm Hg) por período superior a 10 minutos, era reduzida a concentração vaporizada do isoflurano em 0,25%, se o plano anestésico o permitisse. Caso contrário, se procedia a infusão contínua de dopamina numa dose inicial de  $7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Caso a FC dos pacientes apresentasse valores abaixo de 60 bpm e fosse associada à hipotensão, era administrada atropina (Hydropin; Hypofarma) pela via IV na dose de  $0,02 \text{ mg}/\text{kg}$ .

Em caso de  $PAM > 90$  mm Hg e  $PAS > 130$  mm Hg era aumentada em 0,25% a vaporização do isoflurano, mas se ainda assim as pressões se mantinham altas durante um intervalo acima de 10 minutos, ou no caso em que o paciente apresentasse movimentos respiratórios contra o ventilador mecânico, era administrado fentanil (Fentanest; Cristália) na dose de  $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$  pela via IV e aumentada a vaporização do

isofluorano em 0,25%. O número de vezes e os momentos em que a atropina, fentanil e/ou dopamina foram utilizadas no período transoperatório foram registrados.

No momento em que era iniciada a sutura da pele, era administrado meloxicam (Maxicam 0,2%; Ourofino, Brasil) na dose de 0,1 mg/kg pela via IV e amoxicilina (Agemoxi 1,5%, Agener União, Brasil) na dose de 25 mg/kg pela via SC. Ao final da cirurgia, a bexiga urinária era novamente esvaziada. Após realização de curativo da ferida cirúrgica e colocação de bandagem compressiva, o fornecimento de isofluorano era interrompido para permitir a recuperação da anestesia.

### **Avaliação pós-operatória**

Todas as avaliações no período pós-operatório foram realizadas por um médico veterinário com experiência na área de anestesiologia. Esse avaliador desconhecia o tratamento administrado e não participou do período trans-operatório. A extubação era realizada quando os pacientes apresentavam tosse e/ou engasgo. Foi padronizado que, nos casos em que algum paciente apresentasse vocalização imediatamente após a extubação com uma duração maior a 10 minutos, seria instaurada a aplicação de resgate analgésico. A partir de três horas após a extubação até a alta do paciente, o avaliador oferecia ração úmida ao animal e registrava em caso de aceite. Também foi oferecida água junto com a alimentação, e era disponibilizada *ad-libitum* após os pacientes serem capazes de se manter em posição quadrupedal.

A dor pós-operatória foi avaliada utilizando a escala analógica visual interativa e dinâmica (EAV<sub>ID</sub>) (Anexo II) e a escala de dor de medida composta de Glasgow na sua forma resumida (CMPS-SF) (REID et al., 2007) (Anexo III). Para as avaliações empregando a EAV<sub>ID</sub>, foi utilizada uma linha reta horizontal de 100 mm na qual o extremo esquerdo da linha representava nenhuma dor (0) e o extremo direito da linha seria a representação da pior dor possível (100). O avaliador deveria marcar sobre a linha um ponto que representasse a dor experimentada pelo animal no momento correspondente. A distância do extremo esquerdo até a marca correspondia ao escore de dor pela EAV<sub>ID</sub> em milímetros. Os escores de dor pela CMPS-SF apresentavam pontuação máxima de 24 pontos caso o animal fosse capaz de deambular. Do contrário, um dos quesitos da escala não era avaliado e a pontuação máxima era de 20 pontos.

Para a aplicação das escalas foi realizada uma sequência em cada momento de avaliação, seguindo orientações fornecidas para o emprego da escala CMPS-SF. Primeiro, o animal era observado por aproximadamente por dois minutos, sem interação com o avaliador, através das imagens enviadas pela câmera. Depois, o avaliador adentrava o canil, observava a cadela acomodada no alojamento por cerca de um minuto e, a seguir, a chamava pelo nome a estimulando-a a se levantar e ir até ele. Utilizando uma guia, a paciente era encorajada a caminhar. Finalmente, o avaliador aplicava uma pressão suave, sempre da mesma intensidade, aproximadamente 5 cm de cada lado da ferida, ao longo de toda cadeia mamária, e observava a reação da cadela. O avaliador então assinalava o escore de dor pela CMPS-SF e a seguir o escore de dor pela EAV<sub>ID</sub>. Além de uma avaliação basal antes da MPA, dez momentos de avaliação foram padronizados: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20 e 24 horas após a extubação. Em qualquer momento em que o escore de dor pela CMPS-SF apresentasse valor  $\geq 6/24$  ou  $\geq 5/20$ , era administrado resgate analgésico com morfina por via IM na dose de 0,5 mg/kg. Em caso de resgate analgésico, era realizada uma nova avaliação 30 minutos depois. Caso nesta nova avaliação o escore de dor ainda superasse o ponto de corte, era repetido o resgate analgésico até um máximo de 1 mg/kg de morfina em um intervalo de uma hora. As cadelas que receberam resgate analgésico continuavam a ser avaliadas até o momento 24 horas. Porém, os escores de dor obtidos após o resgate analgésico foram excluídos da análise estatística.

No período trans-operatório foram registrados, em minutos, os tempos decorridos da MPA até a indução da anestesia; da indução até a conclusão da anestesia epidural; duração total da anestesia com isoflurano; e duração total da cirurgia. Durante o período pós-operatório, foram registrados (em minutos) os tempos decorridos da interrupção do fornecimento de isoflurano até os seguintes eventos: extubação, decúbito esternal, posição quadrupedal e primeira micção. Também foi registrado se os animais ingeriram alimento durante as primeiras 24 horas.

Foram calculadas a duração de bloqueio sensitivo e de bloqueio motor, em minutos. A duração do bloqueio sensitivo foi considerada o tempo decorrido da anestesia epidural até a observação de reflexo interdigital ou resposta ao pinçamento da prega interdigital dos membros pélvicos. Uma pinça hemostática tipo Kelly foi utilizada para essa avaliação, sendo fechada até a primeira cremalheira e mantida por 10 segundos, ou até a observação de reflexo interdigital ou resposta consciente do animal (chorar, olhar para o local, tentar morder). Este teste de pinçamento era realizado imediatamente após

as avaliações das escalas de avaliação de dor nos momentos descritos anteriormente. A duração do bloqueio motor foi considerada o tempo decorrido da anestesia epidural até a observação de movimentação espontânea dos membros pélvicos (observada pela câmera de vigilância) ou em resposta ao pinçamento da prega interdigital (quando tinha-se a interação com o animal no momento das avaliações de dor). Os dados relatados de bloqueio sensitivo e motor correspondem à média aritmética dos valores observados em ambos os membros pélvicos.

Após 24 horas de período pós-cirúrgico, foi realizada a alta do paciente juntamente com orientações aos tutores de manejo doméstico. No momento da alta, foi aplicada mais uma dose de 0,1 mg/kg de meloxicam, amoxicilina e uma dose de 4 mg/kg de tramadol (Cloridrato de Tramadol, Teuto; Brasil), sendo a via de administração SC para todas estas medicações.

### **Análise estatística**

A análise estatística foi realizada empregando o software Graphpad Prism versão 6.05 para Windows (GraphPad Software. Inc.; San Diego, CA, USA). O teste de Kolmogorov–Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição normal dos dados de cada variável. Os dados demográficos, dose de propofol, tempos intra-operatórios e pós-operatórios foram comparados entre os grupos pela análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Tukey para comparações múltiplas. As variáveis cardiorrespiratórias registradas no período trans-operatório foram comparadas entre os grupos por meio da ANOVA a dois critérios de classificação (tempo e grupo). Quando evidenciada diferença significativa, o teste de Tukey para comparações múltiplas foi usado para identificar em quais momentos os grupos diferiram entre si. Comparações intra-grupo em relação ao momento Basal foram realizadas pela ANOVA para amostras repetidas e teste de Dunnett. Os escores de dor pós-operatória obtidos pela CMPS-SF e EAV<sub>ID</sub> foram comparados entre grupos e ao longo do tempo (*versus* escore Basal) pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn para comparações múltiplas. O número de animais que recebeu resgate analgésico em 24 horas foi comparado entre os grupos pelo teste exato de Fisher. A análise de sobrevivência foi usada para comparar o tempo até o primeiro resgate analgésico em cada grupo. Para todas as análises, as diferenças foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Um total de 23 animais realizaram MUT neste experimento, mas só 21 deles concluíram todas as etapas do mesmo. Os dados de um animal do grupo RX foram excluídos na sua totalidade pelo insucesso na técnica epidural (aumentou pressões arteriais, FC e realizou movimentos respiratórios contra o ventilador mecânico no momento de pinçamento dos membros posteriores após a anestesia epidural) e outra cadela, também do grupo RX, teve os dados mantidos unicamente até a avaliação das 12 horas de pós-operatório (exclusão parcial dos dados). Após a avaliação das 12 horas a cadela apresentou sangramento difuso na extensão da ferida cirúrgica, o que requereu um manejo especial. Para controlar a situação, tentou-se controle clínico do sangramento difuso com bandagens compressivas e compressas geladas nas regiões afetadas, sem conseguir uma diminuição efetiva do sangramento. Foi necessário manter a internação no HCV durante três dias, nos quais foi necessário realizar transfusões com plasma fresco e concentrado de hemácias devido à perda de líquido sanguinolento e a evidência de anemia e prolongamento dos tempos de coagulação após novos resultados dos exames de laboratório coletados após a complicação. Adicionalmente, foi administrado ácido tranexâmico. No último dia de internação, foi realizada uma nova intervenção cirúrgica para exploração da ferida e redução do espaço morto criado pelos coágulos em grande quantidade depositados no subcutâneo da região da incisão cirúrgica. Foi dada alta da paciente no terceiro dia de internação e os resultados dos exames de sangue foram satisfatórios uma semana após a alta.

Não houve diferença significativa entre os grupos para as variáveis dos dados demográficos (Tabela 1). A distribuição de procedimentos cirúrgicos realizados por cada cirurgião foi homogênea entre os três grupos, embora o cirurgião “A” tenha realizado maior número de procedimentos que o cirurgião “B” (5 *versus* 17 procedimentos). A duração das cirurgias realizadas pelos cirurgiões A e B foram  $73,4 \pm 11,1$  minutos e  $66,7 \pm 14,1$  minutos respectivamente. Não houve diferença significativa nos tempos cirúrgicos entre os cirurgiões ( $P = 0,34$ ).

**Tabela 1:** Dados demográficos e número de procedimentos realizados por cada cirurgião em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7). Os dados referentes a peso e idade são apresentados como valores médios  $\pm$  DP (mínimo-máximo).

	<b>RX</b>	<b>RM</b>	<b>RMX</b>
Raça			
Sem Raça Definida	5	5	5
Cocker Spaniel	0	0	2
Lhasa Apso	1	0	0
Pastor Alemão	1	0	0
Labrador	1	0	0
Pit Bull	0	1	0
Poodle	0	1	0
Peso (kg)	17,3 $\pm$ 7,5 (11,0-29,5)	13,2 $\pm$ 7,1 (6,0-27,1)	16,5 $\pm$ 5,2 (11,6-24,8)
Idade (meses)	114 $\pm$ 11 (96-132)	103 $\pm$ 25 (72-132)	101 $\pm$ 23 (71-132)
Cirurgião			
A	6	6	5
B	2	1	2

Não houve diferença significativa entre os grupos na dose de propofol necessária para a indução da anestesia. Adicionalmente, não houve diferença significativa nos tempos entre a MPA e a indução, entre a indução e a anestesia epidural, ou dos tempos anestésico e cirúrgico quando comparados todos os grupos (Tabela 2).

**Tabela 2:** Dose de propofol necessária para indução e tempos entre a MPA e indução, entre a indução e a realização da epidural, anestésico e cirúrgico em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7). Todos os dados são apresentados como valores médios  $\pm$  DP.

<b>Variável</b>	<b>RX</b>	<b>RM</b>	<b>RMX</b>
Dose de Propofol (mg/kg)	3,6 $\pm$ 1,4	4,2 $\pm$ 1,1	3,4 $\pm$ 1,2
Tempo entre MPA e Indução (min)	45 $\pm$ 7	37 $\pm$ 4	39 $\pm$ 7
Tempo entre Indução e Epidural (min)	44 $\pm$ 7	41 $\pm$ 7	41 $\pm$ 5
Tempo de Anestesia (min)	160 $\pm$ 15	163 $\pm$ 15	166 $\pm$ 11
Tempo de Cirurgia (min)	63 $\pm$ 13	68 $\pm$ 15	74 $\pm$ 13

A anestesia epidural foi realizada com sucesso em 22 das 23 cadelas baseado na ausência de resposta cardiorrespiratória ao pinçamento da prega interdigital dos membros pélvicos. Em 17 animais, foi observada aspiração da gota pendente no canhão da agulha após a sensação de atravessar o ligamento amarelo. Nos outros seis animais não foi observada aspiração da gota pendente, sendo o posicionamento da agulha identificado pela técnica de perda de resistência. Entre estes seis animais está inclusa a cadela que foi excluída por falha na anestesia epidural (8 kg de peso). A média do peso dos 17 animais com aspiração positiva foi de 16,7 kg, e dos seis animais nos quais não houve aspiração da gota, a média de peso foi de 11,8 kg.

Houve diminuição significativa da FC nos grupos RX e RMX no momento pós-epidural ( $P = 0,004$  e  $0,006$  respectivamente) e no momento T3 somente em RMX ( $P = 0,045$ ), quando comparado com os valores no momento basal. Não houve diferença significativa nas pressões arteriais (PAS, PAM e PAD) para comparações intra-grupo e entre os grupos. A temperatura esofágica teve diminuição em relação ao basal em todos os grupos. Porém, os valores médios permaneceram entre  $36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  e  $37,6\text{ }^{\circ}\text{C}$  em todos os grupos (Tabela 3, Figura 2).

Durante o período trans-operatório, houve necessidade de aplicação de atropina em cinco animais no total, sendo um no grupo RX, dois do grupo RM e dois do grupo RMX. A administração da dopamina foi necessária em três animais do grupo RMX e um animal do grupo RM. A dose máxima necessária utilizada nos animais que receberam dopamina foi de  $10\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ . Os momentos de administração desses fármacos encontram-se descritos na tabela 4.

Não houve diferença significativa entre os grupos na  $\text{ET}_{\text{ISO}}$  basal, que variou de 0,9 a 1,0%. Houve elevação significativa da  $\text{ET}_{\text{ISO}}$  nos momentos T3 ( $P = 0,011$ ) e T4 ( $P = 0,006$ ) do grupo RM, mas não nos demais grupos. Os requerimentos de isoflurano ( $\text{ET}_{\text{ISO}}$ ) foram significativamente maiores no grupo RM *versus* RMX no T2 ( $P = 0,030$ ), T3 ( $P = 0,011$ ) e T4 ( $P = 0,001$ ), como também maiores no RM do que no RX em T3 ( $P = 0,047$ ) e T4 ( $P = 0,015$ ) (Tabela 5).

**Tabela 3:** Variáveis cardiovasculares (frequência cardíaca: FC, pressão arterial sistólica: PAS, pressão arterial média: PAM, pressão arterial diastólica: PAD) e temperatura esofágica em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral a qual foi dividida em seis momentos (basal: antes da anestesia epidural; pós-epidural: 30 min após o tratamento via epidural; T1, T2 e T3: durante incisão e divulsão tecidual do terço caudal, médio e cranial da cadeia mamária, respectivamente; T4: durante sutura de aproximação, do tecido subcutâneo e pele). Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7). Todos os dados são apresentados como valores médios  $\pm$  DP.

(continua)

Variável		RX	RM	RMX
FC (bpm)	Basal	109 $\pm$ 33	74 $\pm$ 15	97 $\pm$ 24
	Pós-epidural	82 $\pm$ 22*	75 $\pm$ 11	68 $\pm$ 13*
	T1	90 $\pm$ 21	76 $\pm$ 9	69 $\pm$ 12
	T2	90 $\pm$ 22	77 $\pm$ 13	78 $\pm$ 20
	T3	92 $\pm$ 18	89 $\pm$ 23	75 $\pm$ 21*
	T4	93 $\pm$ 23	94 $\pm$ 25	77 $\pm$ 15
PAS (mm Hg)	Basal	103 $\pm$ 15	98 $\pm$ 14	94 $\pm$ 8
	Pós-epidural	100 $\pm$ 13	100 $\pm$ 16	99 $\pm$ 10
	T1	107 $\pm$ 11	107 $\pm$ 13	99 $\pm$ 7
	T2	104 $\pm$ 19	103 $\pm$ 15	104 $\pm$ 13
	T3	106 $\pm$ 12	109 $\pm$ 15	100 $\pm$ 9
	T4	105 $\pm$ 12	103 $\pm$ 11	105 $\pm$ 8
PAM (mm Hg)	Basal	64 $\pm$ 7	66 $\pm$ 15	59 $\pm$ 7
	Pós-epidural	64 $\pm$ 9	61 $\pm$ 3	62 $\pm$ 7
	T1	70 $\pm$ 8	68 $\pm$ 8	62 $\pm$ 10
	T2	65 $\pm$ 8	70 $\pm$ 10	68 $\pm$ 7
	T3	74 $\pm$ 7	76 $\pm$ 9	68 $\pm$ 9
	T4	70 $\pm$ 8	71 $\pm$ 5	72 $\pm$ 9
PAD (mm Hg)	Basal	52 $\pm$ 8	52 $\pm$ 12	48 $\pm$ 7
	Pós-epidural	51 $\pm$ 7	48 $\pm$ 6	48 $\pm$ 4
	T1	57 $\pm$ 8	53 $\pm$ 7	49 $\pm$ 8
	T2	54 $\pm$ 7	55 $\pm$ 10	55 $\pm$ 6
	T3	61 $\pm$ 7	61 $\pm$ 10	55 $\pm$ 7
	T4	57 $\pm$ 8	56 $\pm$ 7	58 $\pm$ 8

**Tabela 3:** Variáveis cardiovasculares (frequência cardíaca: FC, pressão arterial sistólica: PAS, pressão arterial média: PAM, pressão arterial diastólica: PAD) e temperatura esofágica em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral a qual foi dividida em seis momentos (basal: antes da anestesia epidural; pós-epidural: 30 min após o tratamento via epidural; T1, T2 e T3: durante incisão e divulsão tecidual do terço caudal, médio e cranial da cadeia mamária, respectivamente; T4: durante sutura de aproximação, do tecido subcutâneo e pele). Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada a 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada a morfina e xilazina (grupo RMX; n=7). Todos os dados são apresentados como valores médios  $\pm$  DP.

(conclusão)

Variável		RX	RM	RMX
Temperatura esofágica (°C)	Basal	37,6 $\pm$ 0,6	37,5 $\pm$ 0,6	37,6 $\pm$ 0,8
	Pós-epidural	37,6 $\pm$ 0,5	37,1 $\pm$ 0,4	36,9 $\pm$ 0,8*
	T1	37,2 $\pm$ 0,4	36,8 $\pm$ 0,4*	36,6 $\pm$ 0,8*
	T2	37,2 $\pm$ 0,4*	36,8 $\pm$ 0,5*	36,6 $\pm$ 0,7*
	T3	37,1 $\pm$ 0,5	36,9 $\pm$ 0,3*	36,5 $\pm$ 0,7*
	T4	37,2 $\pm$ 0,4	37,0 $\pm$ 0,3	36,6 $\pm$ 0,7*

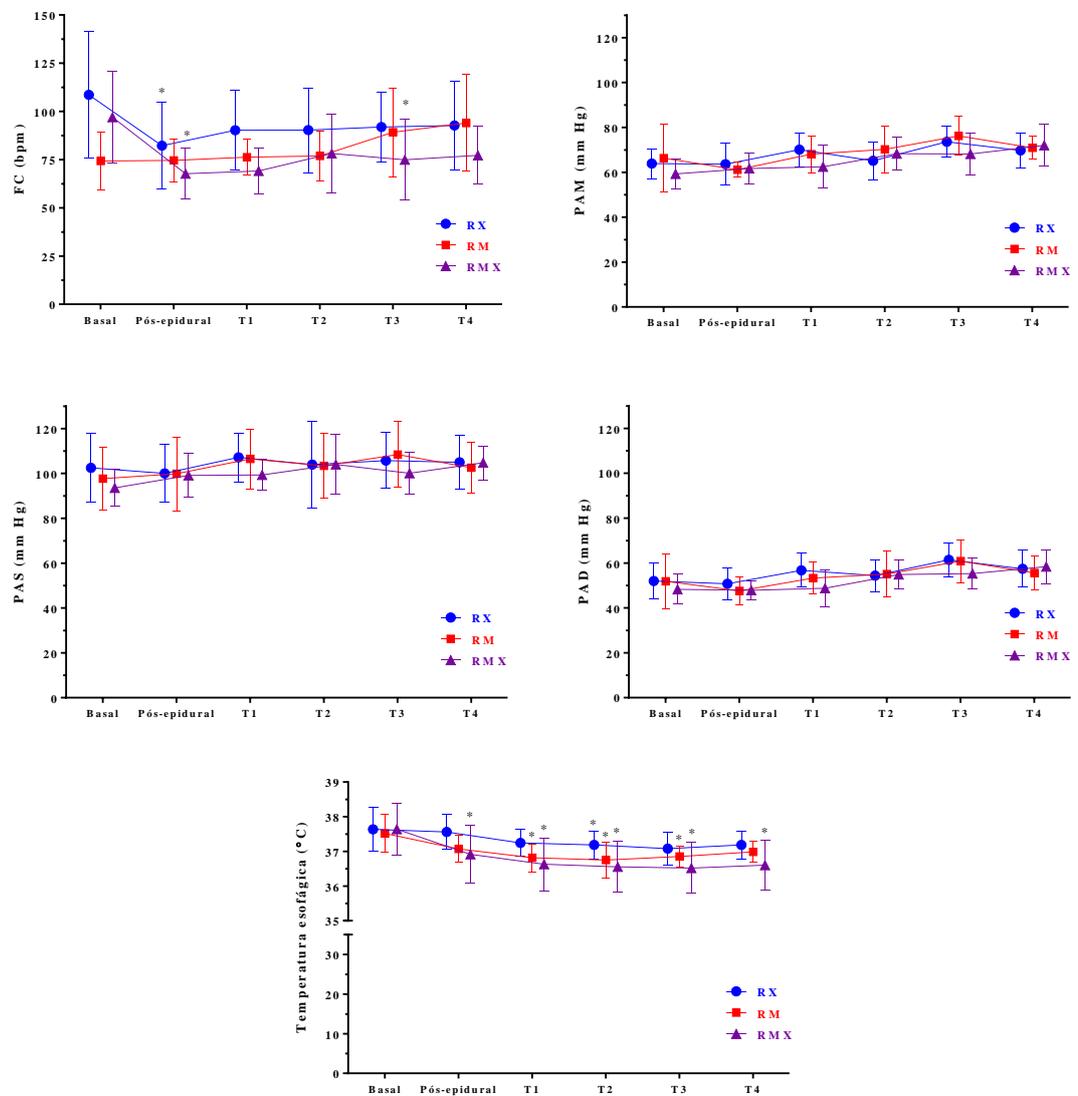
\*: diferença em relação ao basal (dentro do mesmo grupo).

Os valores de *f* permaneceram entre 9 e 13 mpm, sem diferença significativa entre grupos. Essa variável aumentou significativamente quando comparada com a basal no grupo RX, no pós-epidural ( $P = 0,034$ ), em T2 ( $P = 0,009$ ), T3 ( $P = 0,026$ ) e T4 ( $P = 0,046$ ). Não houve diferenças significativas entre grupos nos valores de SPO<sub>2</sub> e ETCO<sub>2</sub>. Os valores destas variáveis permaneceram entre 96 e 99% e 34 e 39 mm Hg, respectivamente (Tabela 5, Figura 3). O grupo RMX apresentou média significativamente maior de SPO<sub>2</sub> que o grupo RM unicamente no T1 ( $P = 0,021$ ), enquanto que os valores de ETCO<sub>2</sub> não apresentaram diferença significativa em relação ao basal em nenhum dos grupos.

Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao número de resgates analgésicos transoperatórios, sendo necessários em três animais do grupo RX (37,5%), em quatro animais do grupo RM (57,1%) e em cinco animais do grupo RMX (71,4%). Destes 12 animais que necessitaram bolus de fentanil (2,5  $\mu$ g/kg IV) como resgate analgésico transoperatório, 10 aplicações (76,9%) foram devido a movimentos

respiratórios dos pacientes contra o ventilador mecânico, uma administração de fentanil (7,7%) foi por aumento das pressões arteriais acima dos limites estabelecidos para o estudo (PAM > 90 mm Hg e PAS > 130 mm Hg) e duas administrações (15,4%) por ambas as causas anteriormente descritas. Somente um dos 12 animais que precisaram de resgate analgésico necessitou em mais de um momento da cirurgia (Tabela 6).

**Figura 2:** Representação gráfica dos valores médios das variáveis cardiovasculares (frequência cardíaca: FC, pressão arterial sistólica: PAS, pressão arterial média: PAM, pressão arterial diastólica: PAD) e temperatura esofágica em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7).



\*: diferença em relação ao basal (dentro do mesmo grupo)

**Tabela 4:** Número de intervenções farmacológicas com atropina (Atro), dopamina (Dopa) e o momento em que foram necessárias (basal: antes da anestesia epidural; pós-epidural: 30 min após o tratamento via epidural; T1, T2 e T3: durante incisão e divulsão tecidual do terço caudal, médio e cranial da cadeia mamária, respectivamente; T4: durante sutura de aproximação, do tecido subcutâneo e pele) em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7).

<b>Grupo</b>	<b>RX</b>	<b>RM</b>	<b>RMX</b>
Basal	-	1 Atro; 1 Atro e Dopa	-
Pós-epidural	1 Atro	-	1 Atro <sup>a</sup> ; 1 Atro e Dopa
T1	-	-	1 Dopa
T2	-	-	-
T3	-	-	-
T4	-	-	1 Dopa <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: O mesmo animal recebeu atropina e dopamina em fases diferentes da cirurgia.

Não houve diferença significativa entre grupos nos tempos até extubação e decúbito esternal. O tempo até a posição quadrupedal foi de aproximadamente 1,9 horas no grupo RM, 3,7 horas no grupo RMX e 5,6 horas no grupo RX. Os pacientes recuperaram a capacidade de ficar em posição quadrupedal em tempo significativamente menor no grupo RM quando comparado com o grupo RX ( $P = 0,022$ ). Não houve diferença significativa entre grupos na duração do bloqueio sensitivo, mas o bloqueio motor foi significativamente mais longo no grupo RX em comparação ao RM ( $P = 0,042$ ) (Tabela 7).

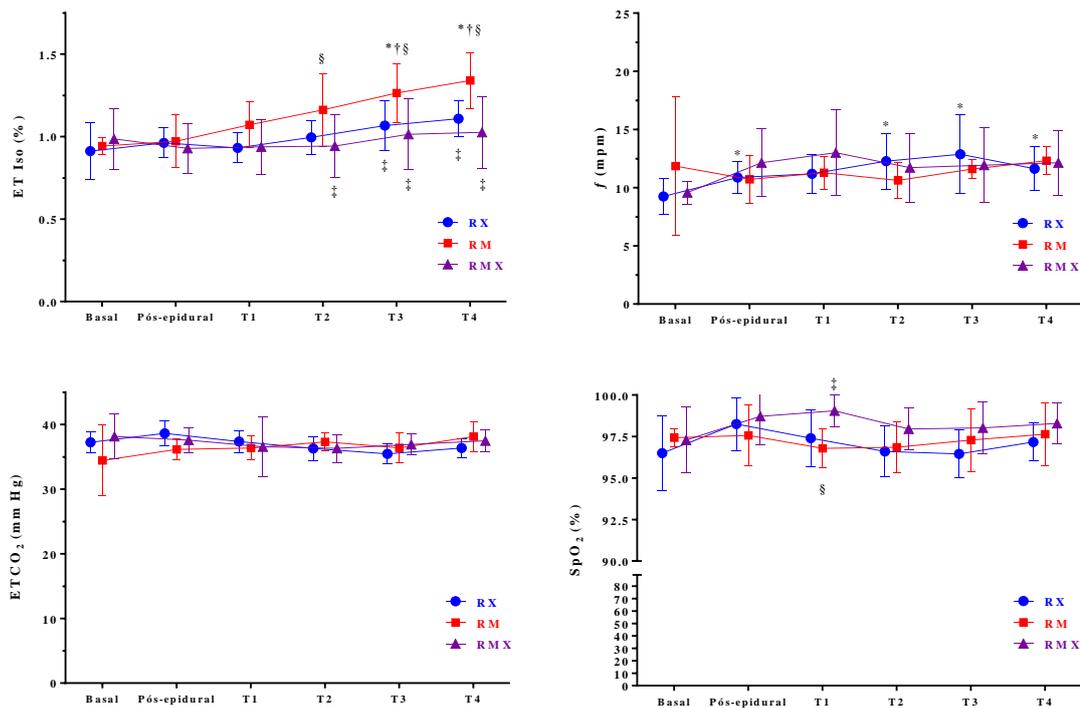
A recuperação imediata após extubação foi considerada pelos anestesiologistas como adequada em 17 animais. Porém, dois animais do grupo RX apresentaram movimentos de pedalagem e vocalização, dois animais do grupo RM acordaram chorando e latindo e um animal do grupo RMX apresentou excitação, vocalização e agitação. Estes efeitos adversos na recuperação não foram prolongados (menos de cinco minutos), foram auto limitantes e não precisaram de resgate analgésico segundo o julgamento do mesmo avaliador que fez o seguimento dos animais no período pós-operatório.

**Tabela 5:** Concentração expirada de isofluorano (ET<sub>ISO</sub>), frequência respiratória (*f*), saturação de oxigênio na hemoglobina (SPO<sub>2</sub>) e concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO<sub>2</sub>) em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral a qual foi dividida em seis momentos (basal: antes da anestesia epidural; pós-epidural: 30 min após o tratamento via epidural; T1, T2 e T3: durante incisão e divulsão tecidual do terço caudal, médio e cranial da cadeia mamária, respectivamente; T4: durante sutura de aproximação, do tecido subcutâneo e pele). Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7). Todos os dados são apresentados como valores médios ± DP.

		<b>RX</b>	<b>RM</b>	<b>RMX</b>
ET <sub>ISO</sub> (%)	Basal	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,2
	Pós-epidural	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,1
	T1	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,2
	T2	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,2 <sup>§</sup>	0,9 ± 0,2 <sup>‡</sup>
	T3	1,1 ± 0,2 <sup>‡</sup>	1,3 ± 0,2 <sup>*†§</sup>	1,0 ± 0,2 <sup>‡</sup>
	T4	1,1 ± 0,1 <sup>‡</sup>	1,3 ± 0,2 <sup>*†§</sup>	1,0 ± 0,2 <sup>‡</sup>
<i>f</i> (mpm)	Basal	9 ± 2	12 ± 6	10 ± 1
	Pós-epidural	11 ± 1 <sup>*</sup>	11 ± 2	12 ± 3
	T1	11 ± 2	11 ± 1	13 ± 4
	T2	12 ± 2 <sup>*</sup>	11 ± 2	12 ± 3
	T3	13 ± 3 <sup>*</sup>	12 ± 1	12 ± 3
	T4	12 ± 2 <sup>*</sup>	12 ± 1	12 ± 3
SPO <sub>2</sub> (%)	Basal	97 ± 2	97 ± 1	97 ± 2
	Pós-epidural	98 ± 2	98 ± 2	99 ± 2
	T1	97 ± 2	97 ± 1 <sup>§</sup>	99 ± 1 <sup>‡</sup>
	T2	97 ± 2	97 ± 2	98 ± 1
	T3	96 ± 1	97 ± 2	98 ± 2
	T4	97 ± 1	98 ± 2	98 ± 1
ETCO <sub>2</sub> (mm Hg)	Basal	37 ± 2	34 ± 6	38 ± 3
	Pós-epidural	39 ± 2	36 ± 2	38 ± 2
	T1	37 ± 2	36 ± 2	37 ± 5
	T2	36 ± 2	37 ± 1	36 ± 2
	T3	35 ± 2	36 ± 2	37 ± 2
	T4	36 ± 1	38 ± 2	37 ± 2

\*: diferença em relação ao basal (dentro do mesmo grupo); †: diferença significativa em relação a RX; ‡: diferença em relação a RM; §: diferença em relação a RMX.

**Figura 3:** Representação gráfica dos valores médios de concentração expirada de isoflurano ( $ET_{ISO}$ ), frequência respiratória ( $f$ ), concentração expirada de dióxido de carbono ( $ETCO_2$ ) e saturação de oxigênio na hemoglobina ( $SPO_2$ ) em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada a 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7).



\*: diferença em relação ao basal (dentro do mesmo grupo); †: diferença significativa em relação a RX; ‡: diferença em relação a RM; §: diferença em relação a RMX.

Todos os animais urinaram no período de 24 horas de avaliação pós-cirúrgica, porém, oito animais não urinaram durante os múltiplos passeios com o avaliador, mas sim no último passeio, junto com o respectivo tutor no momento da alta (após 24 horas de extubação). Estes foram um, três e quatro animais dos grupos RX, RM e RMX respectivamente. Na análise de variância para comparação entre grupos nos tempos até a primeira micção, foi detectada uma diferença global entre grupos ( $P = 0,045$ ), com os tempos nos grupos que receberam morfina (RM e RMX) mais longos que o grupo RX. Porém, na análise post hoc (teste de Tukey), nenhuma diferença entre grupos foi identificada (RX versus RM,  $P = 0,132$ ; RX versus RMX,  $P = 0,051$ ). Um animal do grupo RMX e três do RM apresentaram eventuais comportamentos de lambe a região

perianal, e parte dos membros posteriores e morder a cauda em até 12 horas do pós-operatório. Estes comportamentos foram autolimitantes.

**Tabela 6:** Número de resgates analgésicos trans-operatórios com fentanil e o momento em que foram necessárias (Basal: antes da anestesia epidural; Epidural: 30 min após o tratamento via epidural; T1, T2 e T3: durante incisão e divulsão tecidual do terço caudal, médio e cranial da cadeia mamária, respectivamente; T4: durante sutura de aproximação, do tecido subcutâneo e pele) em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7).

Resgates analgésicos nos grupos				
Fases transcirúrgicas	RX	RM	RMX	Total
Basal	0	0	0	0
Epidural	0	0	0	0
T1	0	2	1	3
T2	0	0	2 <sup>a</sup>	2
T3	2	1	1	4
T4	1	1	2 <sup>a</sup>	4
Animais que receberam resgate	3	4	5	12
Total de resgates	3	4	6	13

<sup>a</sup>: Fases onde um mesmo animal do RMX precisou de dois resgates durante a cirurgia.

Todos os animais do experimento se alimentaram no período de avaliação pós-operatória. Ao oferecer comida pastosa pela primeira vez após a cirurgia (três horas após extubação), 17 animais se alimentaram imediatamente. No grupo RX, um animal se alimentou as seis horas após extubação e dois animais no intervalo entre as avaliações de 8 a 12 horas. Outros dois animais comeram pela primeira vez após a cirurgia no intervalo entre as quatro a seis horas, sendo um do grupo RM e o outro do RMX. Não houve diferenças significativas entre os grupos nos tempos de alimentação.

**Tabela 7:** Tempos de recuperação anestésica (tempos até a extubação, posição esternal e posição quadrupedal) e tempos até a primeira micção e de duração do bloqueio motor e sensitivo em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7). Todos os dados são apresentados como valores médios  $\pm$  DP.

<b>Duração (min)</b>	<b>RX</b>	<b>RM</b>	<b>RMX</b>
Extubação <sup>a</sup>	6 $\pm$ 3	4 $\pm$ 4	5 $\pm$ 4
Esternal <sup>a</sup>	19 $\pm$ 9	15 $\pm$ 6	17 $\pm$ 12
Posição quadrupedal <sup>a</sup>	335 $\pm$ 82 <sup>‡</sup>	113 $\pm$ 69 <sup>†</sup>	224 $\pm$ 155
Primeira micção <sup>a</sup>	706 $\pm$ 355	1128 $\pm$ 451	1232 $\pm$ 401
Bloqueio motor <sup>b</sup>	299 $\pm$ 90 <sup>‡</sup>	195 $\pm$ 37 <sup>†</sup>	218 $\pm$ 89
Bloqueio sensitivo <sup>b</sup>	388 $\pm$ 88	299 $\pm$ 159	439 $\pm$ 175

†: diferença significativa em relação a RX; ‡: diferença em relação a RM; <sup>a</sup>: tempo a partir do final da anestesia; <sup>b</sup>: tempo a partir da aplicação da anestesia epidural.

Nenhum animal precisou de mais de uma dose de morfina como resgate analgésico durante o período pós-operatório. O resgate analgésico foi necessário em 6/7 animais do grupo RX, em 2/8 animais do RMX e em 1/7 animal do grupo RM. Um número significativamente maior de animais do grupo RX precisou de resgate analgésico pós-operatório quando comparado com os grupos RM e RMX ( $P = 0,010$  e  $0,040$  respectivamente) (Tabela 8). Baseado na análise de sobrevivência, a curva dos grupos RM e RMX foram significativamente diferentes do grupo RX, indicando que o tempo até o primeiro resgate foi significativamente menor no grupo RX (Figura 4).

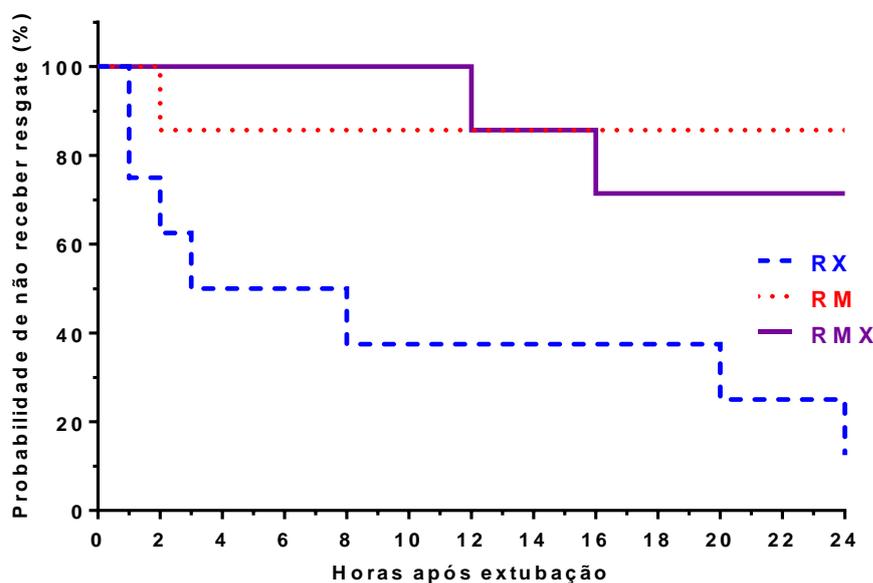
Devido ao número elevado de animais que receberam resgate analgésico no grupo RX durante as primeiras 8 horas de pós-operatório (5/8 animais), e a exclusão dos escores de dor de cada animal após a administração do resgate, os escores de dor pelas escalas CMPS-SF e EAV<sub>ID</sub> são apresentados apenas durante as primeiras oito horas de avaliação. Em todos os grupos houve aumento significativo dos escores de dor obtidos na avaliação com ambas as escalas em diversos momentos quando comparados com a avaliação basal. Os pacientes do grupo RX tiveram escores de dor significativamente mais altos quando comparados com o grupo RMX, nas avaliações dos momentos 1 hora ( $P = 0,030$ ), 3 horas ( $P = 0,025$ ) e 4 horas ( $P = 0,013$ ) para a escala CMPS-SF e nos momentos 1, 2, 3 e 4 horas para a escala EAV<sub>ID</sub> (valores de  $P$ : 0,004; 0,004; 0,014; e 0,044, respectivamente) (Tabela 9).

**Tabela 8:** Número de cães que receberam resgate analgésico com morfina em cada avaliação pós-operatória em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7). Os números entre parênteses representam o número total de cães que receberam analgesia de resgate até esse determinado momento de avaliação.

Tempo após a extubação (h)	RX	RM	RMX
1	2 (2)	0 (0)	0 (0)
2	1 (3)	1 (1)	0 (0)
3	1 (4)	0 (1)	0 (0)
4	0 (4)	0 (1)	0 (0)
6	0 (4)	0 (1)	0 (0)
8	1 (5)	0 (1)	0 (0)
12	0 (5)	0 (1)	1 (1)
16	0 (5)	0 (1)	1 (2)
20	1 (6)	0 (1)	0 (2)
24	1 (7) <sup>‡§</sup>	0 (1) <sup>†</sup>	0 (2) <sup>†</sup>

†: diferença significativa em relação a RX; ‡: diferença em relação a RM; §: diferença em relação a RMX.

**Figura 4:** Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX; n=8; linha tracejada), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM; n=7; linha pontilhada) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX; n=7; linha contínua). As curvas dos grupos RM e RMX foram significativamente diferentes da curva do grupo RX.



**Tabela 9:** Escores da Escala de Dor de Medida Composta de Glasgow na sua forma resumida (CMPS-SF) e da escala analógica visual interativa e dinâmica (EAV<sub>ID</sub>), das primeiras oito horas de avaliação pós-operatória em 22 cadelas submetidas à mastectomia unilateral. Os animais receberam anestesia epidural lombossacra com ropivacaína (0,75 mg/kg) associada a 0,1 mg/kg de xilazina (grupo RX), ropivacaína associada à 0,1 mg/kg de morfina (grupo RM) ou ropivacaína associada à morfina e xilazina (grupo RMX). Valores apresentados como medianas (interquartis).

Tempo de avaliação após extubação (h)								
Escala	Grupo	Basal	1	2	3	4	6	8
CMPS-SF Glasgow (escore)	RX	0,0	4,0*§	3,0*	3,0*§	3,0*§	3,0	3,5*
		(0,0-0,0) n=8	(3,0- 6,3) n=8	(2,8-4,0) n=6	(3,0-5,5) n=5	(3,0-3,8) n=4	(2,3-4,5) n=4	(2,3-6,3) n=4
	RM	0,0	3,0*	2,0*	2,5*	2,0*	2,5*	2,0*
		(0,0-0,0) n=7	(2,0-4,0) n=7	(2,0-4,0) n=7	(2,0-3,0) n=6	(1,8-2,3) n=6	(1,8-3,0) n=6	(2,0-3,0) n=6
	RMX	0,0	2,0*†	1,0*	1,0*†	1,0*†	1,0*	2,0*
		(0,0-0,0) n=7	(1,0-3,0) n=7	(1,0-3,0) n=7	(1,0-3,0) n=7	(1,0-2,0) n=7	(1,0-4,0) n=7	(2,0-3,0) n=7
EAV <sub>ID</sub> (mm)	RX	0,0	17,0*§	15,0*§	15,0*§	15,0§	13,5	13,0
		(0,0-0,0) n=8	(12,5-28,0) n=8	(13,5-23,5) n=6	(13,5-22,5) n=5	(11,3-21,8) n=4	(10,3-23,5) n=4	(8,5-25,0) n=4
	RM	0,0	11,0*	10,0*	10,0*	9,0*	9,5*	8,5
		(0,0-0,0) n=7	(9,0-17,0) n=7	(9,0-19,0) n=7	(7,5-12,8) n=6	(5,8-9,8) n=6	(5,0-11,5) n=6	(4,8-10,3) n=6
	RMX	0,0	9,0*†	7,0*†	6,0*†	7,0*†	7,0*	11,0*
		(0,0-0,0) n=7	(7,0-12,0) n=7	(6,0-11,0) n=7	(5,0-10,0) n=7	(5,0-11,0) n=7	(5,0-14,0) n=7	(6,0-15,0) n=7

\*: diferença em relação ao basal (dentro do mesmo grupo); †: diferença significativa em relação a RX; §: diferença em relação a RMX; n: número de animais de cada grupo considerados para análise por não ter recebido resgate analgésico no momento da avaliação.

## DISCUSSÃO

A anestesia epidural utilizando ropivacaína associada à morfina, xilazina ou a soma dos três agentes farmacológicos foi aceitável para a realização de MUT em cadelas, com baixo requerimento de resgates analgésicos com fentanil no período trans-operatório e mantendo parâmetros fisiológicos relativamente estáveis e dentro dos limites considerados admissíveis. No período pós-operatório, o grupo RX resultou em elevado número de animais resgatados, fato que não ocorreu nos grupos RM e RMX, sugerindo maior analgesia residual nos grupos que receberam morfina.

Por tratar-se de um estudo prospectivo clínico, tentou-se a padronização dos animais considerando também as múltiplas variáveis que existem no atendimento e tratamento das neoplasias mamárias. Os grupos foram homogêneos quanto às raças, sendo os cães SRD os mais frequentes nos atendimentos do hospital veterinário da instituição. A idade das cadelas incluídas no estudo estão dentro da faixa etária de maior apresentação de tumores mamários (QUEIROGA; LOPES, 2002), não tendo nenhuma paciente com menos de seis anos de idade. Todas as pacientes foram consideradas ASA I ou II pelo exame clínico e pelos resultados dos exames pré-cirúrgicos. Neste estudo não foram aceitos animais com evidência de dor prévia ou que apresentaram dor durante a palpção das mamas acometidas pelo tumor, porque a sensibilização constante das vias da dor pode ter induzido algum grau de neuroplasticidade, o que pode aumentar a magnitude da percepção de dor e contribuir com o desenvolvimento de dor crônica, e portanto, afetar os resultados das avaliações das escalas de dor aguda pós-operatória (KLAUMANN et al., 2008; MCKUNE et al., 2015). Tumores ulcerados e de grande tamanho proporcional à massa corporal da paciente, ou maiores de 10 cm de diâmetro, não foram aceitos para o estudo pela mesma razão exposta anteriormente e porque o estímulo nociceptivo cirúrgico para a retirada de um tumor de maior diâmetro poderia ser mais agressivo do que a mastectomia para o tratamento de uma neoplasia na sua fase inicial. Foram incluídas no nosso estudo somente cadelas de comportamento dócil e com ausência de condições que pudessem impedir a normal interação com o entorno e com o avaliador, como por exemplo disfunção visual e auditiva (suspeita ou comprovada), porque os métodos de avaliação utilizados dependem de variáveis comportamentais para serem confiáveis. Devido à natureza subjetiva de algumas variáveis alvo deste estudo, os mesmos médicos veterinários foram responsáveis, em todas as ocasiões, pelos ajustes na

concentração de isoflurano, pela execução da anestesia epidural e pela avaliação da dor pós-operatória. Adicionalmente, todas essas pessoas desconheciam o tratamento administrado em cada animal.

Os valores médios de  $ET_{ISO}$  necessários para manutenção do plano anestésico-cirúrgico foram semelhantes em todos os grupos até o momento T1. Isto pode ser atribuído ao efeito da ropivacaína que poderia estar bloqueando as raízes nervosas dos ramos responsáveis pela inervação do abdome com maior eficiência do que os ramos mais craniais (HERMANSON, 2013). A partir do momento T2, com a manipulação dos dois terços mais craniais da cadeia mamária, os valores de  $ET_{ISO}$  foram maiores no grupo RM em comparação aos grupos que receberam xilazina como parte da solução epidural (RX e RMX). No estudo de Gasparini et al. (2007), cães que foram submetidos a castração (machos e fêmeas) receberam a associação de xilazina na dose de 0,25 mg/kg e lidocaína 2% sem vasoconstritor, na dose de 4,75 mg/kg, numa diluição que resultava num volume de 0,25 ml/kg. Os autores relataram que foi produzido um bloqueio anestésico atingindo cranialmente até T11-L1, produzindo anestesia retroumbilical e sugerindo a possibilidade de viabilizar a realização de procedimentos abdominais craniais como a OSH. Outros dois protocolos de anestésicos locais pela via epidural que Gasparini et al. compararam no mesmo estudo (ropivacaína 1% na dose de 2,5 mg/kg ou lidocaína 2% sem vasoconstritor na dose de 5 mg/kg, ambos administrados num volume de 0,25 mL/kg) tiveram uma altura máxima do bloqueio até L4, o que atribui uma vantagem à associação com xilazina, e que pode explicar nos menores valores de nos grupos RX e RMX quando houve a manipulação das regiões craniais da cirurgia. Em outro estudo em que também foi avaliada a  $ET_{ISO}$ , cães submetidos a cirurgia ortopédica de membro posterior, após MPA com acepromazina 0,05 mg/kg e hidromorfona 0,2 mg/kg, foram submetidos a uma das técnicas de anestesia epidural seguindo um dos seguintes três protocolos: combinação de bupivacaína e morfina 0,1 mg/kg, combinação de bupivacaína 0,5% a 1mg/kg e dexmedetomidina 0,05% a 4 µg/kg ou uso isolado de bupivacaína 0,5% a 1mg/kg. Nesse estudo, nenhuma diferença significativa foi encontrada no valor de  $ET_{ISO}$  entre os grupos (O; SMITH, 2013). Por tanto, no presente estudo, ainda existindo uma diferença significativa entre os grupos, esta não apresenta relevância clínica, tendo em vista sua pequena magnitude (0,2 a 0,3 vol% de isoflurano). Adicionalmente, o uso de menor  $ET_{ISO}$  não resultou em diferenças significativas entre os grupos nas variáveis fisiológicas ou no requerimento de resgates analgésicos transoperatórios com fentanil.

O efeito cronotrópico negativo produzido pela administração epidural de xilazina foi registrado nos dois grupos que a receberam na sua composição de protocolo anestésico. No momento epidural, houve redução significativa da FC nos grupos RX e RMX, em relação aos valores basais. Adicionalmente, no grupo RMX, valor da FC foi significativamente menor em T3 do que no basal. A redução da FC é o resultado da absorção da xilazina pela circulação sistêmica, produzindo efeitos mais atenuados quando comparados aos produzidos pela sua administração por outra via diferente da epidural (GREENE et al., 1995; KEEGAN et al., 1995; VALVERDE, 2008). Este efeito sobre a FC é semelhante ao encontrado em um estudo utilizando uma dose de xilazina (0,25 mg/kg) sem associação a outros fármacos (SEDIGHI, 2003). Diferente do estudo de Sedighi, a diminuição da FC no presente estudo não foi acompanhada de redução da pressão arterial. As observações dos parâmetros cardiovasculares corroboram os resultados do estudo de Soares et al. (2004), no qual foram reportados poucos efeitos cardiopulmonares após administração pela via epidural de diferentes doses de xilazina (0,1; 0,2; e 0,4 mg/kg). No trabalho de Gasparini et al. (2007), a associação de xilazina na dose de 0.25 mg/kg e lidocaína 2% sem vasoconstritor, na dose de 4.75 mg/kg, provocaram bradicardia moderada sem presença de bloqueios atrioventriculares, razão pela qual os autores do mesmo estudo recomendaram reservar o uso desse protocolo anestésico epidural para animais hígidos. Não obstante, apesar de reduzir em relação ao basal, os valores médios de FC não diferiram entre os grupos em nenhum momento, assim como a necessidade de suporte cardiovascular (atropina ou dopamina). Por tanto, todos os protocolos (independente da presença de xilazina) resultaram em estabilidade cardiovascular na maior parte dos animais, mas é recomendada a monitoração contínua porque alguns animais precisaram do suporte cardiovascular.

O manejo perioperatório da temperatura foi considerado adequado e os valores médios desta variável permaneceram muito próximos da meta proposta (entre 36,5°C e 37,5°C). Apesar de significativa em todos os grupos, a diminuição máxima na temperatura em relação ao basal foi de 0,5°C, 0,7°C e 1,1°C nos grupos RX, RM e RMX, respectivamente. Esses valores se encontram acima daqueles considerados como de risco para a ocorrência de complicações como recuperação prolongada da anestesia, infecção da ferida pós-operatória, comprometimento da coagulação, aumento de tremores e desconforto na recuperação, aumento de viscosidade sanguínea e arritmias cardíacas entre outros (POTTIE et al., 2007).

Os resultados do presente estudo demonstraram que os protocolos nos quais a morfina foi administrada por via epidural (grupos RM e RMX) resultaram em analgesia pós-operatória mais efetiva e prolongada que a proporcionada pela ropivacaína com xilazina (RX) em cadelas submetidas a MUT, baseado no número maior de animais que receberam resgate pós-operatório e no resultado da análise de sobrevivência. De acordo com esta última análise, na maioria dos animais dos grupos RM e RMX (85,7% e 71,4% respectivamente), a anestesia epidural aboliu a necessidade de resgate analgésico durante as 24 horas subsequentes em cadelas que receberam 0,1 mg/kg de meloxicam como único analgésico pós-operatório após a mastectomia. Em contraste, um único animal do grupo RX (12,5%) não precisou de resgate analgésico nas 24 horas do pós-operatório. Cabe ressaltar que neste mesmo grupo, 50% dos animais nas três primeiras horas de avaliação pós-operatória precisaram de resgate analgésico com opioide. Esses achados sugerem que, tanto a anestesia epidural com RX, como a administração de meloxicam, são ineficazes para controle da dor pós-operatória em cadelas após a mastectomia. Os resultados do presente estudo vão ao encontro com os resultados do estudo de Pereira e Marques (2009), no qual cadelas submetidas à OSH foram distribuídas em quatro tratamentos: morfina (0,1 mg/kg), xilazina (0,2 mg/kg) e NaCl 0,9% pela via epidural associado a meloxicam pela via SC (0,2 mg/kg) ou sem o anti-inflamatório (grupo controle). Todos os animais receberam o volume total pela via epidural de 0,3 mL/kg ajudando-se da diluição com NaCl 0,9%. Nele, os autores atribuíram um efeito analgésico predominante ao opioide administrado pela via epidural e o grau de analgesia foi considerado insuficiente no grupo do meloxicam SC sem a presença da morfina epidural.

A analgesia prolongada fornecida pela associação de agentes farmacológicos na anestesia epidural e a ausência de efeitos deletérios de importância clínica fazem dos protocolos com morfina na composição, alternativas vantajosas para realização da MUT quando comparados à associação da ropivacaína e xilazina isoladamente. Mesmo não tendo diferença significativa entre o grupo RM e o RMX, o acréscimo de xilazina no protocolo de anestesia epidural resultou em menores medianas dos escores de ambas escalas de dor quando comparadas ao grupo RM nas primeiras 4 horas do período pós-operatório. Estes resultados sugerem um benefício da associação dos fármacos quanto ao bem-estar das pacientes após a mastectomia nessas primeiras horas. Em alguns estudos realizados em cães também foram observadas interações antinociceptivas sinérgicas entre os agonistas  $\alpha_2$  adrenérgico e os opioides (BRANSON et al., 1993; PACHARINSAK et

al., 2003). Cães que receberam medetomidina epidural numa dose baixa de 5 µg/kg não demonstraram analgesia em resposta ao pinçamento da cauda. Porém, quando se associou medetomidina à morfina, foi produzido um efeito analgésico de maior duração do que obtido com morfina isolada ( $13,1 \pm 3,1$  h *versus*  $6,3 \pm 1,2$  h), o que sugeriu um efeito supra-aditivo na associação dos fármacos (BRANSON et al., 1993).

Na maioria dos animais do presente estudo (77,3%) houve recuperação tranquila independente do grupo experimental a que foram submetidos. Houve cinco animais (22,7%, sendo dois animais do RM, dois do RX e um do RMX) que apresentaram comportamentos de vocalização, agitação e movimentos de pedalagem, imediatamente após a extubação, sinais que presumivelmente são compatíveis com disforia ou delírio. Estes comportamentos indesejáveis podem acontecer com anestésicos que são rapidamente eliminados como o isoflurano (TRANQUILLI; GRIMM, 2015). Cabe ressaltar que, diferenciar disforia de dor pode ser bastante difícil em animais, e é por isso mesmo que no presente estudo foi estipulado um tempo de até 10 minutos de observação para a eventual atenuação ou desaparecimento dos sinais associados à disforia e à dor. Como em nenhum animal estas reações comportamentais foram contínuas, não foi necessário o uso do resgate analgésico com morfina nesses primeiros minutos após a extubação. A recuperação anestésica foi considerada rápida em todos os grupos, sem ter diferenças significativas entre eles nos tempos de extubação e de posicionamento esternal.

A inclusão de xilazina nos protocolos resultou em maiores tempos de recuperação da posição quadrupedal ( $5,6 \pm 1,4$  h no RX *versus*  $3,4 \pm 2,6$  h no RMX) e de bloqueio motor ( $5,0 \pm 1,5$  h no RX *versus*  $3,6 \pm 1,5$  h no RMX) sendo significativa a diferença entre os grupos RX e RM ( $1,9 \pm 1,2$  h de tempo até quadrupedal e  $3,3 \pm 0,6$  h de bloqueio motor no RM). No estudo de Adami et al. (2012) foi utilizada ropivacaína pela via epidural em cães submetidos a TPLO, usando as doses de 0,5 e 1 mg/kg com as concentrações de 0,5 e 0,75% diluídas até ficarem num volume de 0,2 mL/kg (resultando em concentrações de 0,25 e 0,5% respectivamente), e o bloqueio motor foi avaliado de acordo com uma escala baseada na habilidade do animal de suportar o seu próprio peso corporal em posição quadrupedal. O resultado desse estudo demonstrou que o valor médio dos tempos de posição quadrupedal dos animais nas doses de ropivacaína de 0,5 e 1 mg/kg foi ao redor de 60 e 90 min respectivamente. Em outro estudo em cães, o bloqueio motor foi avaliado também na capacidade do animal em manter seu peso em posição quadrupedal. Os cães receberam administração de 3 mL de bupivacaína ou ropivacaína

em concentrações de 0,5 e 0,75% pela via epidural, resultando em bloqueio motor dose-dependente em ambos fármacos, tendo um bloqueio motor mais longo com a bupivacaína ( $81 \pm 42$  min e  $198 \pm 44$  min respectivamente) quando comparado com as mesmas concentrações de ropivacaína ( $69 \pm 35$  min e  $133 \pm 32$  min respectivamente) (FELDMAN et al., 1996). Também é relatada (como opinião do autor Steagall) a duração de bloqueio motor de 90 a 150 min usando uma dose de 1,65 mg/kg de ropivacaína 0,75% num volume final de 0,22 mg/kg (STEAGALL et al., 2017). Todos estes tempos de bloqueio motor são inferiores aos obtidos em todos os tratamentos do presente estudo, pelo qual pode-se atribuir esta extensão do tempo da ação do anestésico local à uma potencialização obtida pelas associações farmacológicas. No estudo de O e Smith (2013), cães submetidos a cirurgia ortopédica do membro pélvico foram divididos em tratamentos de anestesia epidural com bupivacaína 0,5% (1 mg/kg) isolada, bupivacaína (1 mg/kg) combinada com morfina 1% (0,1 mg/kg) ou com dexmedetomidina 0,05% (4 µg/kg), sendo o volume total nos três grupos de 0,22 mL/kg. A função motora dos membros pélvicos após oito horas de pós-operatório tinha retornado em ao redor de 80 e 65% nos animais com a bupivacaína isolada e bupivacaína com morfina, respectivamente, *versus* ao redor de 30% dos animais que receberam o tratamento de bupivacaína e dexmedetomidina. Tanto no estudo do O e Smith como no nosso estudo, a presença de morfina na epidural não aparentou ter uma interferência significativa nos tempos de recuperação da função motora. Embora as comparações entre bupivacaína *versus* ropivacaína e entre dexmedetomidina *versus* xilazina não sejam justas por se tratarem de fármacos diferentes, existe a tendência de um prolongamento do tempo de bloqueio e função motora ao associar um anestésico local e um  $\alpha_2$  agonista. No presente estudo, praticamente todos os animais do grupo RM já estavam em posição quadrupedal quatro horas após a extubação, e presumivelmente, a diferença dos nossos resultados com os do O e Smith devam-se às diferenças entre os fármacos, a menor dose e menor concentração do anestésico local na diluição final.

O grupo RMX teve os maiores tempos de bloqueio sensorial ( $7,3 \pm 2,9$  h), mas isso não se viu representado em menores escores de dor ou na necessidade de menos resgates analgésicos pós-operatórios com respeito ao grupo RM que teve os menores tempos de bloqueio sensorial ( $5,0 \pm 2,7$  h). O grupo RX que foi o de resultados analgésicos pós-operatórios menos satisfatórios, teve tempos de bloqueio sensorial intermédios ( $6,5 \pm 1,5$  h) quando comparados com os outros grupos. O momento em que

os pacientes recuperam a capacidade sensorial dos membros posteriores não esteve relacionada com maiores escores de dor em nenhum dos grupos. O mecanismo exato em que os agonistas  $\alpha_2$  prolongam o bloqueio motor e sensorial dos anestésicos locais não é ainda conhecido. O incremento do tempo do efeito bloqueador do anestésico local na combinação com xilazina pode se dever a soma das propriedades de vasoconstrição atribuídas à ropivacaína junto com o efeito de vasoconstrição local produzida pelo  $\alpha_2$  agonista, o que favoreceria a permanência da ropivacaína no espaço epidural por um período de tempo mais longo (IIDA et al., 1997; GOVEIA; MAGALHAES, 2010; O; SMITH, 2013). Presumivelmente, a associação dos três tipos de fármacos pode estender os tempos de bloqueio sensorial sem o atraso do retorno da função motora, o que é uma qualidade para ser investigada em futuros estudos.

Ao fazer uma comparação dos tempos até a primeira micção entre os grupos que receberam morfina pela via epidural ( $18,8 \pm 7,5$  h no RM e  $20,5 \pm 6,7$  h no RMX) versus o grupo sem ela, evidenciou-se tempos menos prolongados até a primeira micção no grupo RX ( $11,8 \pm 5,9$  h) o que sugere uma possível tendência à retenção urinária descrita em protocolos com morfina na sua composição (JONES, 2001; TRONCY et al., 2002). Porém, não houve uma diferença significativa entre os grupos na análise post hoc, mas possivelmente a inclusão de mais animais no estudo poderia resultar em diferenças significativas entre os grupos nos tempos de micção. Os resultados são semelhantes com os do estudo no qual foram comparados tratamentos pela via epidural de bupivacaína isolada, bupivacaína com morfina e bupivacaína com dexmedetomidina, sendo que neste último grupo, ao redor de 80% dos animais tiveram micção espontânea passadas quatro horas de pós-operatório (O; SMITH, 2013). Para oferecer uma padronização dos tempos de micção, no presente estudo, todos os animais saíram da cirurgia com a bexiga vazia pois foi realizado esvaziamento da mesma com ajuda de uma sonda uretral. Nenhum dos animais demonstrou sinais de desconforto abdominal pela repleção da bexiga nas 24 horas do pós-operatório, e não foi preciso usar uma sonda urinária novamente em nenhuma das cadelas. A sondagem urinária não é uma prática obrigatória nas situações onde a anestesia epidural com morfina é usada, mas os resultados do presente estudo sugerem a recomendação de observar os animais no período pós-operatório que sejam submetidos à anestesia epidural com morfina isolada ou associada, pois a probabilidade de ter desconforto por causa de repleção vesical é aumentada, especialmente se a bexiga já tiver uma quantidade considerável de urina no momento da anestesia epidural. A retenção urinária associada à administração de morfina pela via epidural tem sido atribuída à perda

do tônus no músculo detrusor, causado pela ligação da morfina nos receptores  $\mu$  e  $\delta$  na medula espinhal, o que produz um bloqueio parassimpático que resulta em hipotonicidade da bexiga e distensão vesical (HERPERGER, 1998). Um estudo em ratos demonstrou que fármacos agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos administrados por via intratecal podem modular a micção e aumentar a frequência da mesma (ISHIZUKA et al., 1996). No presente estudo, esta ação de facilitar a micção não é evidente nos animais do grupo RMX, ao ter valores de tempo semelhantes ao grupo RM. Adicionalmente, o fato dos cães ficarem em uma situação de estresse com a mudança de rotina e ambiente poderia ter influenciado na demora para a micção em vários cães, pois na situação pós-cirúrgica muito possivelmente os cães tiveram um aumento das catecolaminas endógenas pelo estresse associado à separação dos tutores e pela cirurgia, o que tem como consequência a diminuição do débito urinário (BEERDA et al., 1997; HAUPTMAN et al., 2000).

Os quatro animais que aparentaram ter sinais de prurido foram tratados com morfina no protocolo de anestesia epidural, sendo 1 cadela do grupo RMX e 3 cadelas do grupo RM. A expressão de prurido pós-operatório foi observado em 0,8% dos cães que receberam morfina pela via epidural (TRONCY et al., 2002), e ainda não é claro o mecanismo pelo qual a morfina pode causar este efeito adverso (KUMAR; SINGH, 2013). Alguns autores atribuem a aparição de prurido secundário a liberação de histamina pela morfina ou os conservantes presentes na substância injetada, mas tratamentos com anti-histamínicos foram ineficientes quando comparados ao tratamento do prurido induzido pelos opioides com seus antagonistas como a naloxona, ou com antagonistas do receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina subtipo 3 (receptores 5-HT<sub>3</sub>) como a ondansetrona (BORGEAT; STIRNEMANN, 1999). Os resultados desse estudo sugerem que a alta concentração de receptores  $\mu$  e receptores 5-HT<sub>3</sub> nos ramos dorsais da medula espinhal tenham uma participação na causa do prurido (BORGEAT; STIRNEMAN, 1999). No presente estudo não foi considerado que a apresentação destes eventuais comportamentos relacionados com prurido interferiu na qualidade de vida nem causou um desconforto insuportável, e portanto, não foi realizado nenhum tratamento com relação ao prurido. No momento da alta, nenhum dos pacientes demonstrava algum sinal associado a possível prurido.

Algumas doses de ropivacaína pela via epidural foram testadas no estudo de Duke et al. (2000), sendo a menor dose de 0,7 mg/kg (0,14 ml/kg de solução ao 0,5%) e a maior de 1,64 mg/kg (0,22 ml/kg de ropivacaína 0,75%), e foi demonstrado que há alterações

cardiopulmonares mínimas em cães saudáveis e conscientes com essas doses e que o sucesso do bloqueio e sua extensão é diretamente proporcional as maiores doses e concentrações. No presente estudo, foi utilizada uma dose considerada baixa (0,75 mg/kg) em uma concentração final baixa (0,21%), mas em um volume maior do que utilizado convencionalmente, em associação com fármacos que produzem sedação e analgesia.

O volume da solução administrada pela via epidural de 0,35 mL/kg foi considerado adequado para o controle da nocicepção causada pela MUT, sem ter evidência de efeitos adversos atribuíveis a um excesso de volume. Como o volume é um fator preponderante para o sucesso da técnica epidural como tratamento da dor causada por uma cirurgia de grande extensão, o objetivo é tentar garantir a maior dispersão dos agentes farmacológicos até as raízes nervosas dos segmentos vertebrais responsáveis pela inervação do tórax e abdome (dermatômos de T2 até L3) com a menor apresentação de efeitos indesejáveis como o bloqueio simpático (CAMPOY et al. 2015). É lógico pensar que o uso de volumes altos é justificado pois a migração cranial da solução administrada na anestesia epidural lombossacra está diretamente relacionada com o volume do anestésico local injetado (GORGI et al., 2006; FREIRE et al., 2010). Na literatura mais antiga, tinha sido recomendado respeitar um volume máximo a ser administrado pela via epidural de 6 mL, independente do peso do animal (TORSKE; DYSON, 2000). Com o volume utilizado no presente estudo, cinco animais (acima de 17,1 kg de peso) ultrapassaram o volume máximo recomendado por Torske et al. (2000). Não obstante, para medicamentos que não causem um bloqueio simpático ou motor como opioides, agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos e anestésicos locais em baixas concentrações depositados no espaço epidural, talvez não seja necessário respeitar essa recomendação de volume limite (OTERO, 2013). Almeida et al. (2007) utilizaram num grupo bupivacaína na dose de 0,36 mL/kg, diluída em NaCl 0,9% o que resultou em concentração de 0,28%, e foi administrada pela via epidural em cadelas posteriormente submetidas a OSH, o que derivou bloqueio que se estendeu até vértebras torácicas e forneceu analgesia adequada para a realização de OSH sem ter efeitos adversos relacionados ao volume. Os resultados do estudo de Almeida et al. apoiam a premissa de que os anestésicos locais podem aportar analgesia sem comprometer a função motora dos músculos respiratórios ou produzir bloqueio simpático, especialmente quando são utilizados em baixas concentrações, como por exemplo, ropivacaína ou bupivacaína em concentrações de 0,1 a 0,2% (OTERO, 2013) semelhante à concentração utilizada no nosso estudo (0,21%). Freire et al. (2010)

testaram volumes no espaço epidural de 0,2, 0,4, 0,6 e 0,8 mL/kg de uma solução preparada com volumes iguais de bupivacaina 0,5% e de azul de metileno 1% (resultando em bupivacaina 0,25%), e observaram que as duas doses mais altas estiveram associadas a bloqueio de praticamente todos os segmentos vertebrais torácicos e lombares, e dispersão do corante até segmentos cervicais, e estas doses estiveram relacionadas com maior risco de apresentação de prostração e depressão respiratória. De acordo com os resultados do Freire et al., o volume de 0,35 mL/kg utilizado no nosso estudo está dentro do intervalo de segurança das doses testadas, mas mais estudos clínicos devem ser realizados no futuro com doses maiores do que a usada no presente trabalho, com o objetivo de determinar o intervalo de doses com as quais os benefícios sejam máximos sem apresentar ainda efeitos adversos de importância clínica em cirurgias de extensão semelhante à MUT.

A incidência de complicações clinicamente importantes durante a realização da técnica epidural foi mínima, e apenas numa cadela foi considerada “falha da técnica” (razão pela qual foi excluída). A experiência do anestesista que realizou todas as injeções pela via epidural, o uso de equipamentos adequados para o acesso epidural como a agulha de Tuohy e a correta identificação do espaço epidural são os responsáveis pelo sucesso da anestesia locorregional no estudo. O método da gota pendente no canhão da agulha foi suficiente para a confirmação do correto posicionamento em 73,9% dos animais, resultado semelhante ao obtido em um estudo no qual, utilizando o decúbito esternal, obteve-se aspiração da gota e posterior evidência de sucesso da injeção epidural em sete de oito cães (88%) (NAGANOBU; HAGIO, 2007). No nosso estudo, os seis cães onde não houve aspiração positiva, a anestesia epidural foi realizada baseado na ausência de resistência à injeção com uso de uma bolha de ar junto à solução anestésica no interior da seringa. Foi considerado sucesso na técnica em cinco desses seis animais, sendo um animal excluído por ser considerada falha da técnica. A gama de pressões dentro do espaço epidural varia entre -6 a +15 mm Hg, na espécie canina (IFF et al., 2007), e é presumivelmente esta a razão pela qual o teste da gota pendente obteve falsos negativos dependendo das características individuais de cada animal.

O uso de cateter epidural auxilia na confirmação e deposição correta das soluções anestésicas no espaço epidural e diminui a taxa de falhas na técnica (TRONCY et al., 2002). Porém, a colocação de cateter epidural não é de uso rotineiro na prática veterinária para controle da dor em cirurgias como a mastectomia. O incremento do custo pelo

equipamento especializado, o aumento de riscos de complicações como mal posicionamento do cateter, contaminação do mesmo e maior complexidade da implantação quando comparado com uma injeção epidural simples no espaço lombossacro são algumas das razões pelo qual não foi considerado o uso deste cateter no presente trabalho (REMEDIOS et al., 1996). Adicionalmente, o estudo foi projetado tentando simular as condições mais comuns de uso da anestesia locorregional e um dos seus objetivos é difundir e encorajar os anestesiologistas a realização desse tipo de técnica na rotina anestésica.

Uma limitação do estudo é a ausência de um grupo exclusivamente com ropivacaína administrada pela via epidural, o qual forneceria informações adicionais sobre a contribuição da morfina e xilazina nas associações. Este grupo não foi incluso porque o uso de anestesia locorregional com anestésico local isolado não é de rotina na prática veterinária no caso de tratamento de dor decorrente de MUT, a qual é uma cirurgia de grande extensão que envolve a inervação tanto abdominal como torácica. Considerando que a duração do efeito do bloqueio sensorial da ropivacaína quando usada isoladamente é entre duas (DUKE et al., 2000) a quatro horas (VALVERDE, 2008), com a limitação de que os anestésicos locais precisam estar a uma certa concentração no local anatômico de ação, não haveria justificativa clínica de não se associar outro agente farmacológico que hipoteticamente resultasse em prolongamento de ação dos efeitos analgésicos do anestésico local. Adicionalmente, um grupo exclusivamente com ropivacaína provavelmente resultaria em elevado número de resgates pós-operatórios e sofrimento desnecessário das cadelas. O fato do grupo RX ter resultado em resgate analgésico em 50% das cadelas nas primeiras três horas do período pós-operatório reforça essa afirmação, uma vez que é improvável que a ropivacaína isoladamente apresente maior analgesia residual do que o grupo RX.

A inclusão de dois cirurgiões pode ser considerada uma variável de confusão neste estudo uma vez que o estímulo nociceptivo oriundo da mastectomia pode não ser o mesmo caso o procedimento cirúrgico seja realizado com técnicas cirúrgicas, intensidade de manipulação tecidual e/ou durações diferentes. Numa tentativa de reduzir a influência deste fator de confusão nos resultados do estudo, foram incluídos profissionais com nível de experiência semelhante e realizando a mastectomia com técnica padronizada. Pelo fato dos tempos cirúrgicos de ambos os cirurgiões terem sido similares e a distribuição dos pacientes de cada grupo, para cada cirurgião, serem homogêneos, os autores consideram

improvável que a utilização de dois cirurgiões tenha influenciado os resultados do presente estudo.

Outra possível limitação do estudo foi o fato da ausência da avaliação de sedação no período pós-operatório, pois o efeito sinérgico na sedação poderia mascarar os escores de dor no grupo RMX, resultando em valores mais baixos. No entanto, a primeira avaliação pós-operatória aconteceu aproximadamente três horas após do tratamento epidural, pelo qual é improvável que houvesse efeito residual sedativo maior no grupo RMX quando comparado com os outros grupos.

## CONCLUSÕES

À análise dos resultados obtidos em cadelas submetidas à MUT, tratadas com diferentes protocolos analgésicos pela via epidural, permitiu relacionar as seguintes conclusões:

- Em pacientes com morfina e acepromazina na MPA, a administração no espaço epidural de ropivacaína associada a xilazina, ropivacaína associada a morfina ou ropivacaína associada a ambos agentes, fornece analgesia aceitável no período trans-operatório em cadelas submetidas a MUT.
- A associação de ropivacaína e xilazina não tem a eficácia analgésica para manter os escores de dor pós-operatórios baixos e prescindir do resgate analgésico quando comparado com os tratamentos com morfina na sua composição. O efeito analgésico da morfina é predominante, resultando em analgesia pós-operatória mais eficiente, fornecendo tempos mais prolongados até a necessidade do primeiro resgate e com menor número de animais que precisaram do mesmo em 24 horas de pós-operatório.
- A associação de ropivacaína, xilazina e morfina pode resultar em benefícios como redução no requerimento de isoflurano trans-operatório e menores escores de dor (melhor bem-estar do animal) durante as primeiras quatro horas de pós-operatório, quando comparado ao uso do anestésico local associado unicamente à morfina ou à xilazina. Entre tanto, pode prolongar o bloqueio motor e o tempo até as cadelas assumirem a posição quadrupedal, quando comparado com o tratamento de ropivacaína e morfina.
- Não são frequentes alterações cardiovasculares clinicamente relevantes utilizando os tratamentos pela via epidural nas condições deste estudo, embora exista a diminuição da FC após a administração dos protocolos com xilazina na sua composição.

## REFERÊNCIAS

- ABIMUSSI, C. J. X. et al. Anestesia local por tumescência com lidocaína em cadelas submetidas a mastectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, p. 1297–1305, 2013.
- ADAMI, C.; VERES-NYÉKI, K.; SPADAVECCHIA, C.; RYTZ, U; BERGADANO, A. Evaluation of peri-operative epidural analgesia with ropivacaine, ropivacaine and sufentanil, and ropivacaine, sufentanil and epinephrine in isoflurane anesthetized dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomy. **The Veterinary Journal**, v. 194, n. 2, p. 229–234, nov. 2012.
- AGUIRRE, C.S.; MINTO, B.W.; FARIA, E.G. Anestesia convencional e técnica de tumescência em cadelas submetidas à mastectomia. Avaliação da dor pós-operatória. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, p. 1073–1079, 2014.
- ALBUQUERQUE, V.B.; ARAÚJO M.; FERREIRA, G.; FONSECA M.; ABIMUSSI, C.; FERREIRA, J.; OLIVA, V. Epidural levobupivacaine alone or combined with different morphine doses in bitches under continuous propofol infusion. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, p. 951–960, 2015.
- ALMEIDA, T.F.; FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S.; TATARUNAS, A.C.; IMAGAWA, V.H. Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 1, p. 45–51, jan. 2007.
- BEIER, S. L. ROSA, A.C.; MATTOSO, C.R.S.; MORAES, A.N.; OLESKOVICZ, N.; KLEIN, A.V.; DALLABRIDA, A. L. Avaliação da concentração expirada de isoflurano em infusão contínua de remifentanil em cadelas submetidas a mastectomia. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 5, p. 3139–3148, 2015.
- BARTEL, A.K.; CAMPOY, L.; MARTIN-FLORES, M.; GLEED, R.D.; WALKER, K.J.; SCANAPICO, C.E.; REICHARD, A.B. Comparison of bupivacaine and dexmedetomidine femoral and sciatic nerve blocks with bupivacaine and buprenorphine epidural injection for stifle arthroplasty in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 43, n. 4, p. 435–443, jul. 2016.
- BEERDA, B. ; SCHILDER, M.B.H., VANHOOFF, J.A.R.A.M., DEVRIES, H.W. Manifestations of chronic and acute stress in dogs. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 52, n. 3, p. 307–319, 1997.
- BONNET, F.; MARRET, E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 95, n. 1, p. 52–58, 1 jul. 2005.
- BORGEAT, A.; STIRNEMANN, H. R. Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. **Anesthesiology**, v. 90, n. 2, p. 432–436, fev. 1999.
- BOSMANS, T. ; PIRON, K.; OOSTERLINCK, M.; GASTHUYTS, F.; DUCHATEAU, L.; WAELBERS, T.; SAMOY, Y.; VAN VYNCKT, D.; POLIS, I. Comparison of

analgesic efficacy of epidural methadone or ropivacaine/methadone with or without pre-operative oral tepoxalin in dogs undergoing tuberositas tibiae advancement surgery. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 39, n. 6, p. 618–627, nov. 2012.

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. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 16, n. 3, p. 369–372, 1 set. 1993.

BRONDANI, J.T.; NATALINI, C.C.; RAISER, A.G.; MAZZANTI, A.; PRATI, L. Analgesia epidural com clonidina ou romifidina em cães submetidos à cirurgia coxofemoral. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v. 56, n. 2, p. 175-182, Apr. 2004.

CAMPAGNOL, D.; TEIXEIRA NETO, F.J.; GIORDANO, T.; FERREIRA, T.H. MONTEIRO, E.R. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 12, p. 1308–1318, 1 dez. 2007.

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

CAMPOY, L.; READ, M.; PERALTA, S. Canine and Feline Local Anesthetic and Analgesic Techniques. In: GRIMM, K. A. et al. (Eds.). **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5. ed. [s.l.] Wiley, 2015. p. 827–856.

CAPDEVILA, X.; BARTHELET, Y.; BIBOULET, P.; RYCKWAERT, Y.; RUBENOVITCH, J.; D'ATHIS, F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. **Anesthesiology**, v. 91, n. 1, p. 8–15, 1999.

CARREGARO, A.B.; FREITAS, G.C.; LOPES, C.; LUKARSEWSKI, R.; TAMIOZZO, F.S.; SANTOS, R.R. Evaluation of analgesic and physiologic effects of epidural morphine administered at a thoracic or lumbar level in dogs undergoing thoracotomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 41, n. 2, p. 205–211, mar. 2014.

CARROLL, G. L. Analgesics and Pain. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 701–717, 13 mar. 2018.

CHRISTIE, J. M.; JONES, C. W.; MARKOWSKY, S. J. Chemical compatibility of regional anesthetic drug combinations. **The Annals of pharmacotherapy**, v. 26, n. 9, p. 1078–1080, set. 1992.

CREDIE, L.F.G., LUNA, S.P., FUTEMA, F., SILVA, L.C., GOMES, G.B., GARCIA, J.N.; CARVALHO, L.R. Perioperative evaluation of tumescent anaesthesia technique in bitches submitted to unilateral mastectomy. **BMC Veterinary Research**, v. 9, p. 178, 11 set. 2013.

CROCIOLLI, G.C.; CASSU, R.N.; BARBERO, R.C.; ROCHA, T.L.; GOMES, D.R.; NICÁCIO, G.M. Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 77, n. 8, p. 1011–1015, ago. 2015.

DALECK, C.R.; RODASKI, S.; DE NARDI, A.B. **Oncologia Em Caes E Gatos**. 1. ed. São Paulo: ROCA, 2009. p. 612

DANELLI, G.; FANELLI, G.; BERTI, M.; CORNINI, A.; LACAVA, L.; NUZZI, M.; FANELLI, A. Spinal ropivacaine or bupivacaine for cesarean delivery: a prospective, randomized, double-blind comparison. **Regional anesthesia and pain medicine**, v. 29, n. 3, p. 221–226, 2004.

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 : VS**, v. 24, n. 6, p. 522–530, 1995.

DUKE, T.; CAULKETT, N.A.; BALL, S.D.; REMEDIOS, A.M. Comparative analgesic and cardiopulmonary effects of bupivacaine and ropivacaine in the epidural space of the conscious dog. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 27, n. 1, p. 13–21, jan. 2000.

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, nov. 1988.

FELDMAN, H.S.; DVOSKIN, S.; ARTHUR, G.R.; DOUCETTE, A.M. Antinociceptive and motor-blocking efficacy of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. **Regional anesthesia**, v. 21, n. 4, p. 318–326, 1996.

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

GAKIYA, H.H.; SILVA, D.A.; GOMES, J.; STEVANIN, H.; CASSU, R.N. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 26, p. 346–351, 2011.

GASPARINI, S.S.; LUNA, S.P.L.; CASSU, R.N.; UIECHI, E.; CROCCI, A.J. Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães: efeitos cardiorrespiratório e analgésico. **Ciência Rural**, v. 37, n. 2, p. 418–424, 22 fev. 2007.

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

GORGI, A. A. HOFMEISTER, E.H.; HIGGINBOTHAM, M.J.; KENT, M. Effect of body position on cranial migration of epidurally injected methylene blue in recumbent dogs. **American journal of veterinary research**, v. 67, n. 2, p. 219–221, fev. 2006.

GOVEIA, C. S.; MAGALHAES, E. Ropivacaine in peribulbar anesthesia - vasoconstrictive properties. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 60, n. 5, p. 495–512, 2010.

HANSON, A.L.; HANSON, B.; MATOUSEK, M. Epidural Anesthesia for Cesarean Section. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 63, n. 2, p. 135–140, 1 jan. 1984.

HAUPTMAN, J. G.; RICHTER, M.A.; WOOD, S.L.; NACHREINER, R.F. Effects of anesthesia, surgery, and intravenous administration of fluids on plasma antidiuretic hormone concentrations in healthy dogs. **American journal of veterinary research**, v. 61, n. 10, p. 1273–1276, out. 2000.

HERMANSON, J. W. The muscular system. In: **Miller's Anatomy of the Dog - E-Book**. 4. ed. Missouri: Elsevier Health Science, 2013. p. 185–280.

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

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

HURLEY, R.J.; FELDMAN, H.S.; LATKA, C.; ARTHUR, G.R.; COVINO, B.G. The effects of epinephrine on the anesthetic and hemodynamic properties of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. **Regional anesthesia**, v. 16, n. 6, p. 303–308, 1991.

IFF, I.; MOENS, Y.; SCHATZMANN, U. Use of pressure waves to confirm the correct placement of epidural needles in dogs. **The Veterinary record**, v. 161, n. 1, p. 22–25, jul. 2007.

IIDA, H., WATANABE, Y., DOHI, S., ISHIYAMA, T. Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. Assessment with closed spinal window technique. **Anesthesiology**, v. 87, n. 1, p. 75–81, jul. 1997.

ISHIZUKA, O.; MATTIASSON, A.; ANDERSSON, K. E. Role of spinal and peripheral alpha 2 adrenoceptors in micturition in normal conscious rats. **The Journal of urology**, v. 156, n. 5, p. 1853–1857, nov. 1996.

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

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, abr. 1995.

KLAUMANN, P. R.; KLOSS FILHO, J.C.; NAGASHIMA, J.K. Anestésicos locais. In:

**Anestesia locorreional em pequenos animais.** 1. ed. São Paulo: Roca, 2013. p. 23–41.  
KLAUMANN, P.R.; WOUK, A.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2008.

KONA-BOUN, J.J.; CUVELLIEZ, S.; TRONCY, E. Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 7, p. 1103–1112, out. 2006.

KUMAR, K.; SINGH, S. I. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. **Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology**, v. 29, n. 3, p. 303–307, 2013.

KUTHIALA, G.; CHAUDHARY, G. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use. **Indian journal of anaesthesia**, v. 55, n. 2, p. 104, 2011.

KUKANICH, B.; WIESE, A.J. Opioids. In: **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia (5th ed)**. Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA (eds). Wiley Blackwell, USA. pp. 207–226, 2015.

LAMONT, L. A. Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 38, n. 6, p. 1173–86, v, nov. 2008.

LI, M.; WAN, L.; MEI, W.; TIAN, Y. Update on the clinical utility and practical use of ropivacaine in Chinese patients. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 1269–1276, 2014.

MCKUNE, C. M. et al. Nociception and Pain. In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, 2015. p. 584–623.

MARUCIO, R.L.; STELIO, P.L.; LUNA, M.V.; FRANCISCO, J.; TEIXEIRA NETO, M.V.; BRUNO, W.; MINTO, M.V.; EDUARDO HATSCHBACH, M.S. Postoperative analgesic effects of epidural administration of neostigmine alone or in combination with morphine in ovariohysterectomized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 7, p. 854–860, 2008.

MARUCIO, R. L.; MONTEIRO, E.R.; MOROZ, L.R.; FANTONI, D.T. Administration of Neostigmine Alone Undergoing Orthopedic Surgery of the Pelvic Limbs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, n. 11, p. 2–9, 2014.

MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 30, n. 4, p. 729–55, v, jul. 2000.

MCCLURE, J. H. Ropivacaine. **British journal of anaesthesia**, v. 76, n. 2, p. 300–307, fev. 1996.

MÜLLER, M. O., FORNAROLLI, T. F., ARRUDA, P., DUQUE, C. T. N., BEGO, S. C., CASTRO, J. L. C. CAPRIGLIONE, L. G. A., Relato de caso: efeitos analgésicos da anestesia epidural cranial associada ao bloqueio dos nervos intercostais em cadela

submetida à mastectomia unilateral total. **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, v. 12, n. S1, p. 48–49, 2014.

NAGANOBU, K.; HAGIO, M. The effect of body position on the “hanging drop” method for identifying the extradural space in anaesthetized dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 34, n. 1, p. 59–62, jan. 2007.

O, O.; SMITH, L. J. A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone, bupivacaine + morphine, or bupivacaine + dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 5, p. 527–536, 2013.

OSSIPOV, M.H.; HARRIS, S.; LLOYD, P.; MESSINEO, E.; LIN, B.S.; BAGLEY, J. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine: systemic additivity and spinal synergy. **Anesthesiology**, v. 73, n. 6, p. 1227–1235, dez. 1990.

OTERO, P. E. Anestesia locorregional do neuroeixo. In: **Anestesia locorregional em pequenos animais**. 1. ed. São Paulo: ROCA, 2013. p. 135–176.

PACHARINSAK, C.; GREENE S.A.; KEEGAN, R.D.; KALIVAS, P.W. Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 71–77, fev. 2003.

PASCOE, P.J.; DYSON, D.H. Analgesia After Lateral Thoracotomy in Dogs Epidural Morphine Vs. Intercostal Bupivacaine. **Veterinary Surgery**, v. 22, n. 2, p. 141–147, 1 mar. 1993.

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

PEREIRA, V. G. **Efeito analgésico da metadona e morfina intramuscular ou epidural, associadas ou não à lidocaína, em cadelas submetidas à mastectomia**. 2013. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2013.

PEREZ, T. E.; GRUBB, T.L.; GREENE, S.A.; MEYER, S.; VALDEZ, N. BINGMAN, J.; FARNSWORTH, R. Effects of intratesticular injection of bupivacaine and epidural administration of morphine in dogs undergoing castration. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 242, n. 5, p. 631–642, mar. 2013.

PORTELA, D. A.; ROMANO, M.; BRIGANTI, A. Retrospective clinical evaluation of ultrasound guided transverse abdominis plane block in dogs undergoing mastectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 3, p. 319–324, 2014.

POTTIE, R.G. DART, C.M.; PERKINS, N.R.; HODGSON, D.R.. Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. **Australian veterinary journal**, v. 85, n. 4, p. 158–162, abr. 2007.

POHL, V. H.; CARREGARO, A.B.; LOPES, C.; GEHRCKE, M.I.; MULLER, D.C. M.; GARLET, C.D. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2 adrenergic

agonist and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **The Can. Journal of Vet. Res.** v.75, p.215-220, 2012

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos – Novas perspectivas. *In: CONGRESSO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS [Proceedings of the Veterinary Sciences Congress, 2002], SPCV. Oeiras, Portugal **Anais...**: 2002 p.183-190.*

QUEIROS, T.S. et al. Relato de caso: avaliação analgésica do bloqueio do plano transversal abdominal (tap) guiado por ultrassom associado a tumescência em cadela submetida a mastectomia. **Ars Veterinaria; Ars Veterinaria**, v. 30, n. 3 (2014): **XI Congresso Brasileiro de Anestesiologia Veterinária**, 14 dez. 2015.

RANKIN, D.C. Sedatives and Tranquilizers. *In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd., p. 196–206. 2015*

REID, J., NOLAN, A.; HUGHES, L.; LASCELLES, B.; DUNCAN, X.; PAWSON, P.; SCOTT, E. MARIAN . Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. **Animal welfare-potters bar then wheathampstead-**, v. 16, p. 97, 2007.

REMEDIOS, A.M.; WAGNER, R.; CAULKETT, N.A.;DUKE, T. Epidural abscess and discospondylitis in a dog after administration of a lumbosacral epidural analgesic. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 37, n. 2, p. 106–107, fev. 1996.

RIOJA GARCIA, E. Local Anesthetics. *In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, 2015. p. 332–354.*

SARRAU, S. ; JOURDAN, J.; DUPUIS-SOYRIS, F.; VERWAERDE, P.; Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. **Journal of Small Animal Practice**, v. 48, n. 12, p. 670–676, 1 dez. 2007.

SEDIGHI, M.H.R. A comparison of the haemodynamic effects of epidurally administered medetomidine and xylazine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 2, p. 98, 2003.

SOARES, J.H.N.; ASCOLI, F.O.; GREMIAO, I.D.; GOMEZ DE SEGURA, I.A.; MARSICO FILHO, F. Isoflurane sparing action of epidurally administered xylazine hydrochloride in anesthetized dogs. **American journal of veterinary research**, v. 65, n. 6, p. 854–859, jun. 2004.

STEAGALL, P.V.M. TEIXEIRA NETO, F.J.; MINTO, B.W.; CAMPAGNOL, D.; CORRÊA, M.A. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 4, p. 522–527, ago. 2006.

STEAGALL, P.V.M., BRADLEY T.S., NETO F.J.T., LUNA, S.P.L. An Update on Drugs Used for Lumbosacral Epidural Anesthesia and Analgesia in Dogs. **Frontiers in veterinary science**, v. 4, p. 68, 2017.

TEIXEIRA, L.G., PUJOL, D.M., PAZZIM A.F., SOUZA R.P., FADEL L. Combination of Transversus abdominis plane block and Serratus plane block anesthesia in dogs submitted to mastectomy. **Pesq. Vet. Bras.**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 315-319, Feb. 2018.

TEIXEIRA, R.Q., F. FUTEMA, P. QUARTAROLI, L. M. SOFFO, D.S. CIMA. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 40, n. 6, p. 641–649, nov. 2013.

TORSKE, K.E.; DYSON, D.H. Epidural analgesia and anesthesia. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 30, n. 4, p. 859–874, jul. 2000.

TRANQUILLI, W.; GRIMM KURT A. Introduction: Use, Definitions, History, Concepts, Classification, and Considerations for Anesthesia and Analgesia. In: **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Wiley Online Books. 5. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, 2015. p. 3–10.

TRIPATHY, S.; RATH, S.; AGRAWAL, S.; RAO, P.B.; PANDA, A.; MISHRA, T.S.; NAYAK, S. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: An observational study. **Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology**, v. 34, n. 1, p. 35–40, 2018.

TRONCY, E.; JUNOT, S.; KEROACK, S.; SAMMUT, V.; PIBAROT, P.; GENEVOIS, J.P.; CUVELLIEZ, S.. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997–1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 5, p. 666–672, 1 set. 2002.

VALVERDE, A.; DYSON, D.H.; MCDONELL, W. N. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. **Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie**, v. 36, n. 6, p. 629–632, nov. 1989.

VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 38, n. 6, p. 1205–30, v, nov. 2008.

VALVERDE, 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, mar. 1991.

VALVERDE, A.; CONLON, P.D.; DYSON, D.H ; BURGER, J.P.. Cisternal CSF and serum concentrations of morphine following epidural administration in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, n. 1, p. 91–95, 1 mar. 1992.

VESAL, N.; CRIBB, P.H.; FRKETIC, M. Postoperative Analgesic and Cardiopulmonary Effects in Dogs of Oxymorphone Administered Epidurally and Intramuscularly, and Medetomidine Administered Epidurally: A Comparative Clinical Study. **Veterinary Surgery**, v. 25, n. 4, p. 361–369, 1 jul. 1996.

VILHEGAS, S.; CASSU, R.N.; BARBERO, R.C.; CROCIOLLI, G.C.; ROCHA, T.L.; GOMES, D.R. Botulinum toxin type A as an adjunct in postoperative pain management in dogs undergoing radical mastectomy. **The Veterinary record**, v. 177, n. 15, p. 391, out. 2015.

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

## ANEXO I

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

#### **Dados de identificação**

**Título do Projeto:** Efeito analgésico da Morfina e Xilazina associadas à Ropivacaina pela via peridural em cadelas submetidas a Mastectomia Unilateral

**Pesquisador:** José Ricardo Herrera Becerra

**Pesquisador Responsável:** Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

**Instituição:** Faculdade de Veterinária da UFRGS

**Nome do tutor do animal:** \_\_\_\_\_

**Telefones para contato:** (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ - (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**R.G.:** \_\_\_\_\_ **CPF:** \_\_\_\_\_

**Nome do animal:** \_\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_\_ **Raça:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** \_\_\_\_\_ **Ficha HCV:** \_\_\_\_\_

Seu cão foi convidado a participar do projeto de pesquisa intitulado: “Efeito analgésico da Morfina e Xilazina associadas à Ropivacaina pela via epidural em cadelas submetidas a Mastectomia Unilateral”. A participação no projeto de pesquisa não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo na relação do seu animal com o pesquisador ou com a instituição.

Os objetivos são avaliar a analgesia fornecida por diferentes fármacos usados para controle de dor trans-cirúrgico e pós-cirúrgico em pacientes que precisam realizar a mastectomia por indicação do médico veterinário. No decorrer da cirurgia, o animal será monitorado durante todo o procedimento, através de eletrocardiograma, frequência cardíaca, frequência respiratória, oximetria de pulso, pressão arterial, capnografia, temperatura corporal entre outros parâmetros fisiológicos. Para diminuir as chances de que o animal apresente sintomatologia compatível com dor, vai ser realizada uma anestesia local epidural, o que permitirá utilizar menor quantidade de anestésico geral, fornecendo mais segurança durante o procedimento cirúrgico. A pesquisa se centra em relatar diferenças entre os fármacos que vão ser administrados na anestesia peridural. A participação de seu cão nessa pesquisa consistirá em permitir o paciente ficar sob nossos cuidados no Hospital Clínico

Veterinário durante 24 horas após a realização da cirurgia onde o pesquisador vai avaliar e controlar qualquer manifestação de desconforto ou dor que o paciente possa ter no período pós-operatório.

Entre os benefícios da participação neste projeto está a garantia de que o paciente estará sob observação de perto nas horas mais críticas do pós-cirúrgico recebendo os cuidados adequados, oferecendo conforto até o momento da alta.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo. A qualquer momento, você poderá entrar em contato para sanar eventuais dúvidas sobre o estudo e/ou sobre a participação. Será entregue uma cópia deste termo, na qual consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador responsável.

---

José Ricardo Herrera Becerra [jrherrerabe@gmail.com](mailto:jrherrerabe@gmail.com)

Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS

Av. Bento Gonçalves, 9090, Bairro Agronomia. Porto Alegre/RS.

CEP: 91540-000. Telefone: 51 3308-6095

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios da participação do meu cão na pesquisa e aprovo sua participação no projeto. Ao assinar esse termo também autorizo o registro fotográfico do animal.

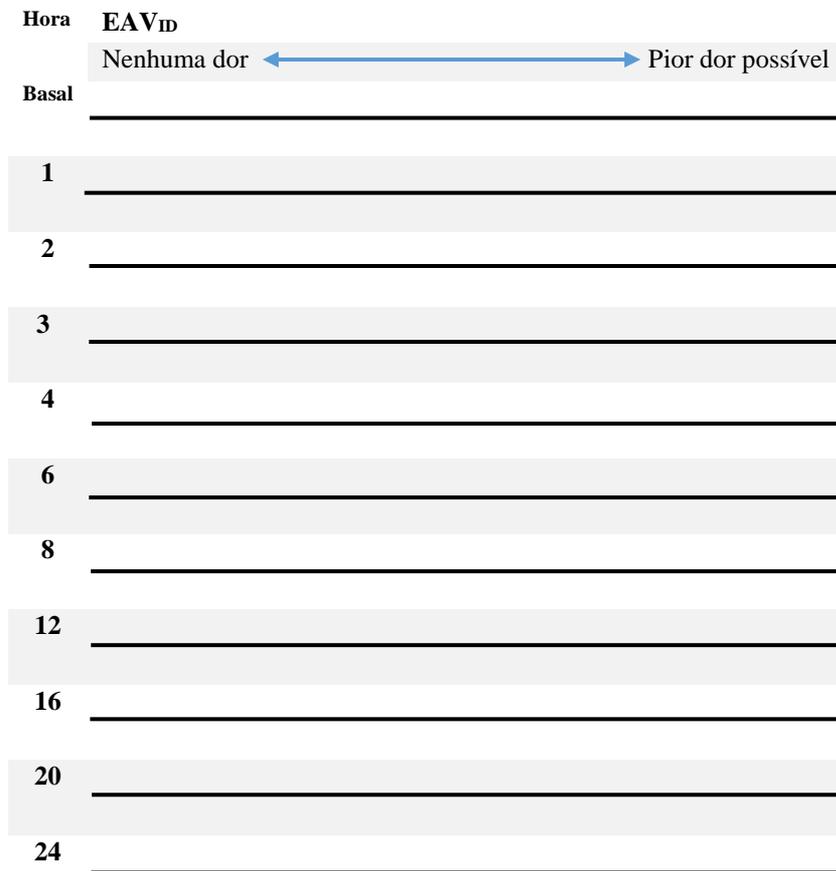
---

(Assinatura do tutor)

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_.

## ANEXO II

**Figura 5:** Escala analógica visual interativa e dinâmica utilizada durante todas as avaliações pós-operatórias.



## ANEXO III

**Quadro 1:** Forma resumida da escala de dor de medida composta de Glasgow (CMPS-SF). Ela abrange 30 opções de descritores dentro de seis categorias comportamentais, incluindo a mobilidade. A pontuação máxima para as seis categorias é de 24, ou 20, se a mobilidade não é avaliada.

<b>CMPS-SF (em português)</b>			
<b>A. Observe o cão no canil.</b>			
O cão está? (i)		O cão está: (ii)	
Quieto	0	Ignorando a ferida ou a área dolorida	0
Chorando o choramingando	1	Olhando a ferida ou a área dolorida	1
Gemendo	2	Lambendo a ferida ou a área dolorida	2
Gritando	3	Esfregando a ferida ou a área dolorida	3
		Mordendo a ferida ou a área dolorida	4
<i>Se for necessária a ajuda para a locomoção, não preencha a seção B. Dirija-se à seção C.</i>			
<b>B. Coloque a guia no cão e saia do canil com ele.</b>		<b>C. Aplique pressão suave 5 cm ao redor da ferida.</b>	
O cão levanta e/ou anda como? (iii)		Como o cão respondeu? (iv)	
Normal	0	Não fez nada	0
Claudica	1	Ficou atento	1
Lentamente ou relutante	2	Esquivou-se	2
Rígido	3	Rosnou ou protegeu o local	3
Recusa-se a se mover	4	Mordeu	4
		Chorou	5
<b>D1. Geral. O cão está? (v)</b>		<b>D2. Geral. O cão está: (vi)</b>	
Feliz e contente ou feliz e saltitante	0	Confortável	0
Quieto	1	Inquieto	1
Indiferente ou irresponsivo ao meio	2	Agitado	2
Nervoso ou ansioso ou receoso	3	Corpo arqueado ou tenso	3
Deprimido ou irresponsivo à estimulação	4	Rígido	4
<b>Escore total (i+ii+iii+iv+v+vi) = _____</b>			

Adaptação de: HELLYER, P. W.; ROBERTSON S.A.; FAILS A. D.; Dor: Conceitos e Manejo. In: **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. Tradução de Carlos Augusto Araújo Valadão. São Paulo: Roca, 2014 p. 53