

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS
CURSO DE MESTRADO**

**LEVOBUPIVACAÍNA ISOLADA OU ASSOCIADA À LIDOCAÍNA,
METADONA OU LIDOCAÍNA E METADONA POR VIA PERIDURAL
EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

ALICE RODRIGUES DE OLIVEIRA

Campo Grande – MS

Dezembro de 2016

ALICE RODRIGUES DE OLIVEIRA

**LEVOBUPIVACAÍNA ISOLADA OU ASSOCIADA À LIDOCAÍNA,
METADONA OU LIDOCAÍNA E METADONA POR VIA PERIDURAL
EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA**

Exame de Qualificação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício de Oliveira Frazílio

**Campo Grande - MS
Dezembro de 2016**

“Se Deus, em seus desígnios, vos fez nascer num meio onde pudestes desenvolver a vossa inteligência, é que ele quer que dela useis para o bem de todos; porque é uma missão que vos dá, colocando em vossas mãos o instrumento com a ajuda do qual podeis desenvolver as inteligências retardatárias e as conduzir a Deus”.

O Evangelho Segundo o Espiritismo – Allan Kardec

Dedico este trabalho ao meu pai Darwin Antonio Longo de Oliveira, à minha mãe Silvana Donizete Rodrigues de Oliveira, ao meu irmão Pedro Rodrigues de Oliveira e à minha irmã Laura Rodrigues de Oliveira (*in memoriam*), que me serviram de exemplo de superação por toda a vida e que me deram suporte emocional e financeiro em todas as etapas da minha formação.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por todas as oportunidades e dificuldades que surgiram em minha caminhada.

À minha família, pai, mãe, irmão e irmã pela presença e apoio em todos os dias da minha vida.

Aos meus queridos amigos por tornarem a vida mais leve nos momentos difíceis.

À amiga Verônica Batista Albuquerque, pelo auxílio em todas as etapas do projeto.

Ao meu orientador, pela paciência e dedicação.

Aos animais participantes do projeto, pelo aprendizado e por tornarem este trabalho possível.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

À Fundect pelo financiamento da pesquisa.

RESUMO

OLIVEIRA, A.R. Levobupivacaína isolada ou associada à lidocaína, metadona ou lidocaína e metadona por via peridural em cadelas submetidas à ovariectomia. 2016. 65p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 2016.

Objetivou-se com este estudo avaliar a analgesia trans e pós-operatória da levobupivacaína isolada e demais associações por via peridural em cadelas submetidas à ovariectomia. Foram selecionadas 32 cadelas, alocadas em quatro grupos: levobupivacaína 0,75% isolada = GL, n=8 (0,3 mg/kg), levobupivacaína 0,75% associada à lidocaína, GLL, n=8 (0,3 + 3,5 mg/kg), levobupivacaína 0,75% associada à lidocaína e à metadona, GLLM, n=8 (0,3 + 3,5 + 0,1 mg/kg), ou levobupivacaína 0,75% associada à metadona, GLM, n=8 (0,3 + 0,1 mg/kg), diluídos a um volume final de 0,36 ml/kg. Os animais foram pré-medicados com 0,05 mg/kg de acepromazina associada a 0,2 mg/kg de midazolam IM e posteriormente induzidos e mantidos com propofol para realização da peridural lombossacra e procedimento cirúrgico. Os parâmetros cardiorrespiratórios foram registrados e o sangue arterial foi coletado para análise hemogasométrica no momento basal para comparação com momentos trans-operatórios (MP, MFS) e de recuperação. A eficácia da analgesia trans-operatória foi avaliada pela necessidade do uso do fentanil como resgate analgésico, enquanto que a analgesia pós-operatória foi avaliada pela escala de dor de Glasgow. A latência e duração do bloqueio motor foram avaliados pelo tônus de cauda e ataxia, enquanto que a duração do bloqueio sensitivo foi avaliada pelo reflexo interdigital e reflexo anal. Não foram observadas alterações cardiorrespiratórias e hemogasométricas clinicamente de risco aos pacientes em nenhum dos tratamentos e não houve diferença significativa para a latência e duração do bloqueio motor assim como para o retorno do bloqueio sensitivo pós-operatório. A analgesia trans-operatória foi ineficaz em todos os grupos, entretanto a analgesia pós-operatória do GLLM foi semelhante ao GLM e significativamente maior quando comparada aos GL e GLL. Deste modo, concluiu-se que a administração da levobupivacaína associada à lidocaína e metadona ou apenas à metadona produz incremento analgésico pós-operatório quando comparada à levobupivacaína isolada ou associada à lidocaína.

Palavras-chave: Anestésico local, bloqueio regional, opioide, propofol, filamentos de von Frey.

ABSTRACT

OLIVEIRA, A.R. Levobupivacaine isolated or associated to lidocaine, methadone, or lidocaine and methadone epidural in bitches submitted to ovariohysterectomy. 2016. 65p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 2016.

The aim of this study was evaluate the trans and postoperative analgesia of levobupivacaine isolated ou associated to lidocaine, methadone or lidocaine and methadone epidural in bitches submitted to ovariohysterectomy. Thirty two bitches were selected and alocated between four grupos: isolated levobupivacaine 0,75% = GL, n=8 (0,3 mg/kg), levobupivacaine 0,75% associated to lidocaine = GLL, n=8 (0,3 + 3,5 mg/kg), levobupivacaine 0,75% associated to lidocaine and methadone = GLLM, n=8 (0,3 + 3,5 + 0,1 mg/kg), or levobupivacaine 0,75% associated to methadone = GLM, n=8 (0,3 + 0,1 mg/kg) All the groups were diluted to a final volume 0,36ml/kg. The animals were premedicated with 0,05 mg/kg of acepromazine with 0,2 mg/kg of midazolam IM and subsequently induced and maintained with propofol for lombosacral epidural and surgery procedure. Cardiorespiratory parameters were recorded and arterial blood was collected for blood gas analysis at the baseline for comparison to the transoperative time (MP and MFS) and recovery time. Transoperative analgesia was evaluated through the need of using fentanyl as analgesic rescue and post operatory analgesia was evaluated using Glasgow pain scale. The onset and duration of motor block were evaluated through tail tone and ataxia, and duration of sensory block was assessed by anal and interdigital reflex. No cardiorespiratory and blood gas changes were clinically considered as a risk for patients in any treatment and no significant differences were found for onset and motor block duration na for sensitive postoperative block in this study. Transoperative analgesia was ineffective in all groups, however the GLLM post operative analgesia was similar to GLM and significantly increased when compared to GL and GLL. Therefore, it can be concluded that levobupivacaine associated to lidocaine and methadone or levobupivacaine with mathadone increases postoperative analgesia when compared to levobupivacaine alone or associated to lidocaine.

Key-words: Local anesthetics, opioids, propofol, regional blocks, von Frey filaments.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Escala Modificada Composta de Glasgow	51
Tabela 2.	Média \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (fR), temperatura retal (TR), saturação (SpO ₂), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e CO ₂ ao final da expiração (EtCO ₂) em cadelas submetidas à peridural com levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e metadona (GLLM, n=8) para procedimento de ovariectomia eletiva	52
Tabela 3.	Média \pm desvio padrão das variáveis hemogasométricas pH, pressão arterial de dióxido de carbono (pCO ₂), pressão arterial de oxigênio (pO ₂), excesso de bases (BE), potássio (K), sódio (Na), lactato e glicose nos momentos basal (MB), peridural (MP), fim de sutura (MFS) e recuperação (MR) em cadelas submetidas à peridural com levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e metadona (GLLM, n=8) para procedimento de ovariectomia eletiva	54
Tabela 4.	Média \pm desvio padrão do período de latência e duração dos bloqueios motores (ausência/retorno do tônus de cauda, relaxamento/retorno do esfíncter anal, ausência/retorno do tônus postural e deambulação normal) e sensitivos (reflexo interdigital) avaliados após a administração da levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e metadona (GLLM, n=8) em cadelas submetidas à ovariectomia	55

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Duração da analgesia (mediana e dispersão) avaliada de acordo com a escala composta modificada de Glasgow após a administração peridural da levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e metadona (GLLM, n=8) em cadelas submetidas à ovariectomia 56
- Figura 2. Correlação linear de Pearson entre os escores de dor registrados através da escala composta modificada de Glasgow com os valores registrados em grama pelo analgesímetro de von Frey após a administração peridural da levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e metadona (GLLM, n=8) em cadelas submetidas à ovariectomia ... 57

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Objetivos	14
3. Revisão de Literatura	15
3.1. Anestésicos Locais	15
3.2. Levobupivacaína	16
3.3. Lidocaína	19
3.4. Metadona	19
3.5. Analgesia Peridural	21
3.6. Avaliação Analgésica	23
4. Capítulo 1	25
Resumo	27
Introdução	29
Materiais e Métodos	30
Animais	30
Anestesia e Protocolo Experimental	31
Coleta de Dados	33
Análise Estatística	36
Resultados	36
Parâmetros Cardiorrespiratórios	36
Parâmetros Hemogasométricos	37
Bloqueio Motor	37
Bloqueio Sensitivo	37
Analgesia Trans e Pós-Operatória	38
Extensão do Bloqueio e Tamanho da Coluna	38
Análise Estatística do analgesímetro de von Frey	38
Efeitos Adversos Observados	39
Discussão	39
Conclusões	45
Referências	46
5. Referências Bibliográficas	58
6. Anexos	62

Anexo 1. Certificado de Aprovação do Comitê de Ética	62
Anexo 2. Escala Modificada Composta de Glasgow	63
Anexo 3. Termo de Consentimento.....	64

1. Introdução

A utilização dos anestésicos locais em bloqueios peridurais tornou-se comum em procedimentos cirúrgicos a partir da década de 50 na medicina veterinária. Entretanto, com a introdução de anestésicos gerais associados a equipamentos de anestesia mais modernos, esses bloqueios passaram a ser menos utilizados, até que na década de 80 a técnica foi reintroduzida na rotina devido ao reconhecimento da eficácia analgésica promovida como protocolo único ou complementar às anestésias gerais em cirurgias retro-umbilicais, proporcionando, assim, uma anestesia balanceada (CASSU et al., 2005; VALVERDE, 2008).

A levobupivacaína é um dos anestésicos de longa duração que tem sido utilizados para bloqueios peridurais em procedimentos cirúrgicos, assim como para o controle da dor pós-operatória (CASIMIRO et al., 2008). Ela foi desenvolvida a partir da bupivacaína, uma mistura racêmica que apresenta, portanto, as formas levógira e dextrógira. Após a constatação da maior toxicidade da forma dextrógira da bupivacaína, a sua forma levógira, denominada levobupivacaína, passou a ser utilizada (ABERG, 1972).

Apesar de sua longa duração quando aplicada por via peridural, algumas literaturas reportam a longa latência ($13,6 \pm 5,6$ minutos) da levobupivacaína a 0,75% em pacientes humanos (CASSATI e PUTZU, 2005), enquanto que a literatura veterinária registrou latência um pouco menor, de 6 a 8 minutos, podendo chegar a 2 minutos (SEGURA et al., 2009; ABUQUERQUE et al., 2015). A associação de outras medicações à levobupivacaína já foi sugerida como forma de reduzir a sua latência embora sua latência não tenha sido registrada como alta por todas as literaturas. Um dos anestésicos locais que podem ser utilizados é a lidocaína a 2% que produz ação quase imediata, variando de 3 a 5 minutos (SKARDA e TRANQUILLI, 2013a).

Como alternativa aos anestésicos locais por via peridural, a associação com opioides pode potencializar a analgesia, permitindo um maior controle da

dor nos pacientes submetidos a procedimentos invasivos, estender o bloqueio cranialmente e diminuir o requerimento analgésico no período trans e pós-operatório (WETMORE e GLOWASKI, 2000; TRONCY et al., 2002). Para algumas cirurgias, como a ovariectomia (OHE) em cadelas, espera-se que o uso dos anestésicos locais na peridural promova uma analgesia cranial o suficiente para atingir as fibras nervosas emergentes da medula espinhal na região da primeira vértebra lombar, estas que, insinuam-se entre os ligamentos abdominais, incluindo os ligamentos dos pedículos ovarianos. Desta forma, a extensão cranial do anestésico local até a primeira vértebra lombar, impede que ocorra a deflagração de impulsos nociceptivos gerados no pinçamento dos pedículos ovarianos durante o procedimento cirúrgico e, conseqüentemente, impeça a percepção do estímulo doloroso pelo sistema nervoso central (ROCHA e MASSONE, 2006).

Considerando-se que a ovariectomia é um procedimento cirúrgico eletivo realizado com frequência na rotina veterinária e que precisa ser realizado sob o efeito de anestesia geral, a técnica peridural é utilizada com o intuito de diminuir os custos do procedimento, assim como os efeitos indesejáveis como depressão cardiovascular e respiratória pelo uso de altas concentrações de anestésicos e analgésicos (VALVERDE, 2008; OTERO, 2013). Apesar dos efeitos adversos dos opioides quando administrados por via peridural (como vômitos e retenção urinária) e dos anestésicos locais (como bloqueio simpático), a qualidade da analgesia e a segurança do procedimento devem estimular o seu uso na rotina de pequenos animais domésticos (TRONCY et al., 2002; TORSKE & DYSON, 2000).

Entre os opioides mais utilizados por via peridural, a metadona é a que possui a menor latência e relativamente uma menor duração quando comparada à morfina por via peridural, que possui alta latência e longa duração (CHESTNUT, 2005). Entretanto, a analgesia provocada pela metadona ainda pode ser considerada longa quando aplicada por via peridural na dose de 0,3 mg/kg, podendo manter seu efeito analgésico por aproximadamente 7 horas

(LEIBETSEDER et al., 2006). Além da sua longa duração, a metadona quando administrada isoladamente por via peridural, pode ser considerada segura por não causar alterações cardiovasculares importantes (BONSMANS et al., 2011).

Apesar de serem utilizados com grande frequência isoladamente, não há registros na literatura sobre a eficácia analgésica trans e pós-operatória da levobupivacaína com as demais associações para cirurgias de OHE, assim como sua latência e duração. Desta forma, o objetivo geral deste trabalho foi avaliar os efeitos analgésicos trans e pós-operatórios da levobupivacaína isolada ou associada à lidocaína, metadona ou à lidocaína e metadona em cadelas submetidas a OHE.

2. Objetivos

- Avaliar se haverá redução significativa do período de latência do bloqueio peridural nas associações de levobupivacaína com lidocaína, metadona ou com lidocaína e metadona quando comparados à levobupivacaína isolada quando aplicadas por via peridural em cirurgias de ovariohisterectomias (OHE) em cadelas;
- Avaliar a extensão do bloqueio peridural e compará-las entre os grupos;
- Comparar a duração entre o bloqueio motor e sensitivo da levobupivacaína isolada ou associada à lidocaína, metadona ou lidocaína e metadona aplicada por via peridural em cirurgias de ovariohisterectomias (OHE) em cadelas.
- Avaliar a eficácia da analgesia no período trans-operatório e o incremento analgésico no período pós-operatório por meio da escala de dor composta modificada de Glasgow e correlacionar seus resultados aos valores registrados pelo analgesímetro digital de von Frey.
- Avaliar a eficácia das diferentes associações anestésicas para o procedimento de ovário histerectomia (OHE) em cadelas

3. Revisão de Literatura

3.1. Anestésicos Locais

Os anestésicos locais em geral são substâncias consideradas como bases fracas preparados em forma de sais de cloridrato com o intuito de acidificar a solução para que apresentem maior solubilidade e estabilidade. Eles atuam de forma completamente reversível no bloqueio da condução nervosa por meio da inativação dos canais de sódio, impedindo a deflagração dos potenciais de ação das membranas que conduzem o impulso nociceptivo (MASSONE e CORTOPASSI, 2010). Entretanto, essa ligação dos aos canais de sódio ocorrem no meio intracelular, de modo que o anestésico local precisa ultrapassar a membrana plasmática para promover seu efeito (EDGCOMB & HOCKINGS, 2013).

Para que ultrapassem a membrana plasmática, os anestésicos locais precisam passar da sua forma ionizada, que se encontra em maior porcentagem quando a solução é aplicada no tecido, para a sua forma não-ionizada, esta que permite sua difusão para o meio intracelular. No meio intracelular, o anestésico local é novamente ionizado, o que permite sua ligação aos canais de sódio, inativando-os e impedindo os potenciais de ação gerados pelo estímulo nervoso (CORTOPASSI, et al., 2011; SKARDA e TRANQUILLI, 2013a; EDGCOMB et al., 2013)

Os anestésicos locais são divididos em grupos com ligações ésteres ou com ligações amidas. Os grupos com ligações do tipo éster têm pequena durabilidade de ação por serem rapidamente hidrolizados por esterases plasmáticas, enquanto que os anestésicos locais com ligações do tipo amida são mais estáveis e possuem maior durabilidade por terem degradação por enzimas hepáticas, como no caso da levobupivacaína, ropivacaína, bupivacaína e lidocaína (SKARDA e TRANQUILLI, 2013a).

Os anestésicos locais apresentam propriedades físico-químicas que interferem diretamente nas suas características principais: potência anestésica,

latência e duração. A potência anestésica é a capacidade do anestésico de se ligar às membranas axonais dos nervos e está diretamente relacionada à lipossolubilidade (OTERO, 2013; CORTOPASSI et al., 2011). Isso faz com que anestésicos com baixa propriedade lipofílica, como a ropivacaína e a lidocaína, sejam pouco potentes. Já a latência está relacionada ao grau de ionização do fármaco e à sua constante de dissociação (pKa), de modo que quanto maior o pKa, mais o anestésico estará na forma ionizada e, portanto, maior será sua latência (CORTOPASSI et al., 2011; SKARDA e TRANQUILLI, 2013a; OTERO, 2013). A duração de um anestésico local está relacionada à sua capacidade de ligação às proteínas das membranas plasmáticas e afinidade às proteínas do receptor dos canais de sódio, assim como suas concentrações, de modo que suas apresentações comerciais apresentam uma maior ou menor concentração baseada na sua potência e lipossolubilidade para atingir bloqueio e duração estipulados (SKARDA e TRANQUILLI, 2013^a; EDGCOMB & HOCKING, 2013). Além disso, é levada em consideração a atividade vascular local, de modo que anestésicos locais como a lidocaína que, por promover vasodilatação local, são removidos com maior facilidade (SKARDA e TRANQUILLI, 2013a).

3.2. Levobupivacaína

A levobupivacaína é um anestésico de longa ação que foi desenvolvido há alguns anos, após o relato de convulsões seguidas de parada cardiorrespiratória em pacientes humanos medicados com bupivacaína por via intravenosa de forma acidental (ALBRIGHT, 1979; LEONE et al., 2008).

A bupivacaína é uma mistura racêmica, ou seja, ela é constituída em 50% na forma entantiomérica levógira S(-) e 50% na forma enantiomérica dextrógira R(+). Um estudo sobre os isômeros da bupivacaína comprovou que a forma dextrógira apresenta maior toxicidade, tanto por via intravenosa quanto por via subcutânea, quando comparada à sua forma levógira, atribuindo essa diferença à sua capacidade de distribuição do anestésico e à diferença de afinidade entre os dois isômeros (ABERG, 1972). As propriedades físicoquímicas de duas

moléculas enantioméricas são exatamente as mesmas, porém agem diferentemente conforme suas afinidades aos seus respectivos sítios de ação (LEONE et al., 2008). Sendo assim, a forma levógira da bupivacaína foi desenvolvida e passou a ser denominada levobupivacaína. Ela foi desenvolvida como uma alternativa mais segura à bupivacaína quando altas concentrações e volumes são necessários para bloqueios anestésicos ou em infusões contínuas para controle de dor (GROBAN et al., 2001).

A toxicidade dos anestésicos locais ocorre pela injeção acidental intravascular ou intratecal de altas doses, e envolve primeiramente o sistema nervoso central, ocasionando tremores pelo bloqueio de vias inibitórias centrais, seguidas de depressão do sistema nervoso central, hipoventilação, parada respiratória e convulsões generalizadas (LEONE et al. 2008). A depressão do miocárdio pode ser mascarada pela ativação do sistema nervoso simpático durante a fase excitatória na neurotoxicidade. Alguns autores relacionam o colapso cardíaco a disfunções de condução do coração (aumento do intervalo PR e aumento da duração do QRS) principalmente à bupivacaína quando comparada aos outros anestésicos de longa ação como a levobupivacaína e a ropivacaína. Entratanto Groban et al. (2000) em um estudo em ratos não puderam associar essas arritmias apenas à bupivacaína, de modo que a levobupivacaína e a ropivacaína também apresentaram atividades arritmogênicas, com a maior segurança destinada à ropivacaína. A dose tóxica que promove colapso circulatório em cães registrada por Groban et al. (2001) foi de 27.3 ± 2.0 mg/kg por via intravenosa para a levobupivacaína, dose considerada alta quando comparada à dose de 0,3 mg/kg utilizada por via peridural.

Espera-se que a levobubivacaína seja um anestésico local de alta potência anestésica (lipossolubilidade de 31,1), longa latência (pKa de 8,09) e longa duração (>97% de ligação às proteínas plasmáticas e alta lipossolubilidade) (SKARDA e TRANQUILLI, 2013a). Entretanto a latência e a duração da levobupivacaína apresentam grande variabilidade de acordo com os

dados da literatura. Em pacientes humanos, a latência do bloqueio sensitivo e do bloqueio motor quando aplicados por via peridural, apresentou-se entre 4.4 e 18 minutos respectivamente, mesmo em pacientes que apresentam disfunção hepática e que poderiam não biotransformar a medicação adequadamente (RAN, et al. 2015).

De acordo com Polley et al. (2003), a duração do bloqueio sensitivo da levobupivacaína a uma concentração de 0,087% foi de 63 minutos em humanos, de modo semelhante a Korkmaz & Saritas em seu estudo com cães (2013), que encontraram uma duração de 75 minutos utilizando levobupivacaína a 0,5% no volume de 0,2 ml/kg. Entretanto Segura et al. (2009) ao aplicar a levobupivacaína a 0,75% por via peridural em cães, registraram um bloqueio sensitivo de 176 minutos com um alto desvio padrão, utilizando a mesma metodologia de avaliação de Korkmaz & Saritas (2013), de modo que ainda não há na literatura valores consistentes esperados para esta variável.

Da mesma forma que o bloqueio sensitivo, há uma alta variabilidade para a duração do bloqueio motor. Valores de 185 a 442 minutos já foram registrados na literatura para bloqueio peridural com levobupivacaína em cães por Korkmaz & Saritas (2013) e Albuquerque et al. (2015), respectivamente.

As potências da levobupivacaína e da bupivacaína são semelhantes e consideradas de 40 a 50% maiores do que quando comparadas à ropivacaína, outro anestésico local de longa ação. Apesar de apresentarem o mesmo pKa e a mesma capacidade de ligação às proteínas, tanto a levobupivacaína como a bupivacaína são mais lipofílicas do que a ropivacaína. Deste modo, a baixa lipossolubilidade da ropivacaína a torna menos potente mesmo quando aplicada por via intratecal (LEONE et al., 2008; LEE et al., 2009).

Os principais efeitos adversos esperados para a levobupivacaína registrados na literatura são de hipotensão, náuseas e vômitos (SANFORD e KEATING, 2010).

3.3. Lidocaína

Diferentemente da levobupivacaína, a lidocaína não é considerada um anestésico local de longa duração apesar de também possuir ligação do tipo amida em sua estrutura química (SKARDA e TRANQUILLI, 2013a).

Ela possui uma constante de dissociação (pKa) de 7,7 muito próxima ao pH tecidual de 7,4 o que confere a este anestésico local uma latência rápida (3 a 5 minutos) quando comparada aos demais anestésicos de longa duração (CORTOPASSI et al., 2011; SKARDA e TRANQUILLI, 2013a).

A lidocaína possui uma afinidade às proteínas de 64% (VALVERDE, 2008), valor este considerado baixo quando comparada à levobupivacaína (que possui uma afinidade de 97%), o que confere à lidocaína uma duração de média 90 minutos quanto ao bloqueio motor e sensitivo (CORTOPASSI et al., 2011; TUSSEL et al., 2005). Entretanto a duração anestésica ainda é variável por estar relacionada também à taxa de absorção sistêmica, de modo que, por a lidocaína gerar grande vasodilatação no local da aplicação, ela é removida com maior rapidez em tecidos muito vascularizados (SKARDA e TRANQUILLI, 2013b).

Os efeitos adversos esperados em cães e gatos são de náusea, vômitos, hipotensão e tremores musculares (MASSONE e CORTOPASSI, 2010). A dose tóxica registrada no cão encontra-se entre 6 a 10 mg/kg por via intravenosa, no qual o sinal mais comum de intoxicação é a convulsão que pode levar à morte caso seja aplicada dose maior do que 11 mg/kg (CORTOPASSI et al., 2011).

Apesar dos relatos da neurotoxicidade provocados pela lidocaína em humanos, poucos relatos foram descritos na veterinária (JOHNSON, 2000). Entretanto, a lidocaína pode ser considerada um anestésico local seguro quanto à sua toxicidade central, considerando-se que a dose aplicada por via peridural em cães é menor e distante da dose letal do fármaco.

3.4. Metadona

A metadona é um analgésico opioide agonista μ com propriedades farmacológicas similares à morfina (LAMONT e MATHEWS, 2013), atuando

também como um antagonista de receptores NMDA na medula espinhal, fator este relacionado a possível característica anti-hiperalgésica da metadona (WAGNER, 2002).

Por ser um anestésico relativamente lipofílico, a metadona quando aplicada por via peridural possui uma latência relativamente baixa, de aproximadamente 17 minutos em humanos (CHESTNUT, 2005). Esta mesma propriedade farmacológica deste anestésico confere uma duração menor quando comparada à morfina, entretanto ainda suficiente para que o animal passe pelo período cirúrgico e pós-cirúrgico sem apresentar sinais de dor (OTERO, 2013).

A duração da analgesia em cães registrada por Leibetseder et al. (2006) quando aplicada por via peridural na dose de 0,3 mg/kg foi de 422.6 ± 108.3 minutos, diferentemente da duração da morfina que apresentou registros de 12 a 24 horas, períodos estes que podem variar de acordo com a dose aplicada e com o estímulo doloroso de alta ou baixa intensidade (LAMONT e MATHEWS, 2013).

Alguns dos efeitos adversos esperados com o uso dos opioides, com destaque para a morfina são de depressão respiratória, vômito, depressão do sistema nervoso central (sedação), hipotermia por ação no sistema termorregulador hipotalâmico, retenção urinária e constipação (LAMONT e MATHEWS, 2013).

Estes efeitos foram ainda pouco registrados na literatura em cães no uso de metadona. Leibtseder et al. (2006) não registraram durante o seu estudo com aplicação peridural ou intravenosa de metadona em cães, episódios de vômitos ou retenção urinária, assim como Pereira et al. (2013) que também não registraram efeitos cardiorrespiratórios diversos que pudessem gerar risco aos pacientes. Entretanto alguns efeitos adversos como hipomotilidade intestinal e vômitos já foram relatados em humanos e relacionados diretamente ao uso da metadona (SINGHAL et al., 2016).

Apesar de ainda ter sido pouco registrada em cães, a metadona por via peridural já pode ser considerada como um opioide seguro, que gera poucos efeitos adversos, assim como poucos efeitos cardiorrespiratórios em cães saudáveis (PEREIRA et al., 2013).

3.5. Analgesia Peridural

A peridural é uma técnica simples e muito utilizada para realização de procedimentos cirúrgicos infraumbilicais (SKARDA e TRANQUILLI, 2013b; OTERO, 2013). Ela é realizada no espaço entre sétima vértebra lombar (L7) e primeira vértebra sacral (S1) de cães e gatos por ser o local de fácil acesso anatômico. Seu acesso consiste na inserção da agulha através da pele, fascia e ligamentos. O ligamento *flavum* é o tecido conectivo que se prolonga ao longo do espaço intervertebral e que forma a parede dorsal do espaço peridural. Por ser um ligamento rígido, é ele que confere o “pop”, representativo da força aplicada para atravessar o ligamento, servindo como um dos indicativos da penetração no espaço peridural (VALVERDE, 2008). A confirmação do acesso pode ser feita pela perda de resistência da seringa ou pela técnica de sucção da gota pela agulha (SKARDA e TRANQUILLI, 2013b).

A injeção de analgésicos associados a anestésicos locais por via peridural é uma excelente alternativa para analgesia trans e pós-operatória (OTERO, 2013). Esta associação é considerada como uma analgesia preemptiva quando aplicada antes do início do procedimento cirúrgico, isto porque ela impede que impulsos nervosos sejam levados ao sistema nervoso central, conferindo desta forma o bloqueio completo da dor (GARCIA et al., 2001). De acordo com Troncy et al. (2002), a utilização de opioide por via peridural, com ou sem o uso de anestésicos locais, reduz a necessidade de anestésicos gerais, assim como promove um melhor controle de dor pós-operatório.

Além da analgesia eficaz, é esperado que o bloqueio peridural gere uma extensão cranial suficiente para evitar resgates analgésicos em procedimentos

como ovariectomias, em que as inervações pediculares uterinas são altas, oriundas da primeira vértebra lombar (ROCHA e MASSONE, 2006).

Alguns dos fatores que afetam a extensão cranial do bloqueio peridural estão relacionados à lipossolubilidade e hidrossolubilidade dos fármacos, assim como o volume total administrado (VALVERDE, 2008). Fármacos mais lipofílicos aplicados via peridural, ligam-se ao tecido adiposo dificultando sua ação sobre as raízes nervosas, de modo que acabam sendo absorvidos pela vascularização adiposa, ocasionando efeitos sistêmicos. Os fármacos mais hidrofílicos permanecem em maior concentração no espaço peridural o que leva a uma alta absorção para o líquido cefalorraquidiano apesar de sua menor afinidade de atravessar as meninges (VALVERDE, 2008).

A morfina é o opioide mais utilizado e seus efeitos peridurais e sistêmicos são bem conhecidos e referenciados na literatura, levando a ser comparado a outros opioides. Apesar de ter a mesma potência analgésica que a metadona, ambos possuem propriedades farmacológicas diferentes, o que leva à diferente absorção, latência e duração quando aplicados por via peridural. Por ser mais hidrossolúvel, a morfina permanece em maior concentração no espaço peridural (que possui grande quantidade de tecido adiposo) por ser menos absorvida, fazendo com que tenha alta latência (até 60 minutos) e longa duração (12 a 24 horas) (OTERO, 2013). Diferentemente da morfina, a metadona tem uma característica mais lipossolúvel, fazendo com que seja absorvida mais rapidamente no espaço peridural, levando a uma latência de 30 a 40 minutos e duração média de 7 horas (OTERO, 2013; CHESTNUT, 2005).

Ao comparar o período de duração da analgesia da morfina com a metadona, espera-se que os efeitos adversos possam ser encontrados por um período maior após a aplicação da morfina em relação à metadona (OTERO, 2013).

Sendo assim, devido às diferenças farmacológicas dos anestésicos locais e dos opioides por via peridural, a eficácia analgésica de suas associações deve

ser avaliada de modo a contribuir para uma melhor analgesia trans e pós-operatória (VALADÃO et al., 2002).

3.6. Avaliação Analgésica

Apesar de ser vista apenas como um fenômeno sensorial, a dor engloba diversas outras modalidades que desencadeiam uma resposta multicausalizada. Ela representa uma experiência tanto fisiológica quanto a emocional e comportamental sendo, portanto definida como “uma experiência desagradável sensorial e emocional associada ao dano tecidual potencial” pela International Association for the Study of Pain (LAMONT, et al. 2000).

Fatores objetivos de mensuração de dor como pressão arterial, frequência cardíaca, cortisol plasmático e catecolaminas estão associados à dor aguda em cães. Entretanto a dor deve ser avaliada também pelos fatores subjetivos que levam em consideração o comportamento do animal, já que as variáveis objetivas são facilmente afetadas por fatores não diretamente relacionados à dor, como estresse, medo e fármacos (MATHEWS, et al., 2014).

A medicina humana compartilha com a medicina veterinária o desafio de identificar a dor em pacientes incapacitados de se comunicar verbalmente. Isto leva ao uso de tabelas que representam escores de dor que consideram o fator comportamental, ou seja, o fator subjetivo (MORTON, et al., 2005).

Algumas das tabelas para avaliação de escore de dor em animais levam em consideração apenas as variáveis subjetivas, como no caso da escala composta modificada de Glasgow, que foi validada por Morton et al. (2005), na qual atribuíram valores às respostas comportamentais que, quando somados, representam grau de dor leve a intenso. Deste modo, assim como recomendado por Mathews et al. (2014), as análises envolvem a observação do animal pelo canil, depois a interação verbal seguida do toque na ferida cirúrgica para avaliação de sinais como desconforto, vocalização, postura, mobilidade e atenção à área afetada.

Um método antigo de avaliação da dor consiste na utilização dos filamentos de von Frey. Eles foram descritos na literatura no final do século XIX e consistiam na identificação da dor por meio da resposta gerada ao filamento mais fino aplicado na área investigada (MÖLLER, et al., 1998). Entretanto, com o intuito de tornar a avaliação da dor em uma variável mais objetiva, este método foi aprimorado, conectando os filamentos de von Frey a uma probe transdutora de pressão, que expressa a força aplicada sobre a pele em um valor numérico por meio de um contador digital, com unidade de medida em grama (MÖLLER, et al., 1998; SILVA, et al. 2013).

De acordo com Valadão et al. (2002) e Abimiussi et al. (2014), os filamentos de von Frey são um método rápido, simples e de fácil utilização para avaliação de dor superficial. Deste modo, não seria eficaz em aferir a sensibilidade de dor profunda gerada por procedimentos cirúrgicos como a ovariectomia apesar de gerar estímulos tanto em fibras A-delta responsável por condução rápida da dor (aguda) como em fibras C não mielinizadas de condução lenta (SKARDA e TRANQUILLI, 2013a), corroborando com os dados encontrados por Pohl et al. (2011), que não encontraram correlação entre os resultados gerados pelo von Frey com as escalas de dor de Melbourne e Escala Visual Analógica (EVA) utilizadas para a avaliação de dor profunda pós-operatória em cadelas.

4. Capítulo 1

Normatizado segundo Periódico: Veterinary Anaesthesia and Analgesia

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1467-2995/homepage/ForAuthors.html](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1467-2995/homepage/ForAuthors.html)

1 **Levobupivacaína isolada ou associada à lidocaína, metadona ou lidocaína e**
2 **metadona por via peridural em cadelas submetidas à ovariectomia**

3

4 Alice R. de Oliveira, Verônica B. de Albuquerque, Paulo H. A. Jardim & Fabrício O.

5 Frazílio

6

7 Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso
8 do Sul, Brasil.

9

10 **Correspondência:** Prof. Dr. Fabrício O. Frazílio, Faculdade de Medicina Veterinária e
11 Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Av. Senador Filinto Müller,
12 2443, Campo Grande-MS, 79070-900, Brasil. E-mail: fabricao.frazilio@ufms.br

13

14 Running title: Levobupivacaína peridural em cadelas.

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25 **Resumo**

26 **Objetivo** Comparar o período de latência e duração entre os bloqueios motor e
27 sensitivo, a extensão cranial do bloqueio, a eficácia analgésica trans e pós-operatória
28 correlacionando os valores de von Frey aos escores de dor de Glasgow, assim como
29 avaliar a segurança da levobupivacaína e suas associações por via peridural.

30

31 **Delineamento Experimental** inteiramente casualizado, estudo cego, ensaio
32 experimental

33

34 **Animais** Trinta e duas cadelas saudáveis, sem raça definida, com peso médio de $12 \pm$
35 $2,82$ kg e idade média de $3 \pm 2,7$ anos.

36

37 **Materiais e Métodos** Os animais foram pré-medicados com $0,05$ mg/kg⁻¹ de
38 acepromazina associada a $0,2$ mg/kg⁻¹ de midazolam IM, induzidos (4 mg/kg⁻¹) e
39 mantidos ($0,4$ mg/k/min⁻¹) com propofol IV e em seguida submetidos à anestesia
40 peridural lombossacra. Os grupos experimentais consistiram de $0,3$ mg/kg⁻¹ de
41 levobupivacaína isolada (GL, n=8), $0,3$ mg/kg⁻¹ levobupivacaína + $3,5$ mg/kg⁻¹ de
42 lidocaína (GLL, n=8), $0,3$ mg/kg⁻¹ levobupivacaína + $3,5$ mg/kg⁻¹ lidocaína + $0,1$
43 mg/kg⁻¹ de metadona (GLLM, n=8) ou $0,3$ mg/kg⁻¹ levobupivacaína + $0,1$ mg/kg⁻¹
44 metadona (GLM, n=8). Os parâmetros cardiorrespiratórios e hemogasométricos foram
45 coletados no momento basal e durante a cirurgia. A analgesia trans-operatória foi
46 avaliada pela necessidade de resgate analgésico com $2,2$ µg/kg⁻¹ de fentanil intravenoso.
47 A latência e duração do bloqueio motor foram avaliadas observando ausência do tônus
48 de cauda, ataxia enquanto que a latência e duração do bloqueio sensitivo foram

49 avaliadas pelo pinçamento interdigital e reflexo anal. A duração da analgesia pós-
50 operatória foi avaliada pela escala de dor composta modificada de Glasgow.

51

52 **Resultados** Não foram observados alterações cardiorrespiratórias e hemogasométricas
53 consideradas de risco aos pacientes. Não foram encontradas diferenças significativas
54 para as latências e o bloqueio motor neste estudo. A analgesia pós-operatória foi maior
55 ($p < 0,05$) no GLLM (375 ± 118 min) quando comparada ao GL ($82,5 \pm 44$ min) e GLL
56 ($97,5 \pm 54$ min), e sem diferença quando comparada ao GLM (180 ± 143 min). A
57 analgesia trans-operatória foi ineficaz em todos os grupos e não foram encontradas
58 correlação entre os escores de dor de Glasgow e o analgesímetro de von Frey.

59

60 **Conclusão e Relevância Clínica** A administração da levobupivacaína associada à
61 metadona ou a lidocaína e metadona, produz incremento analgésico pós-operatório
62 quando comparada à levobupivacaína isolada ou associada à lidocaína.

63

64 *Palavras-chave* propofol, bloqueio regional, anestésico local, opioide, von Frey.

65

66

67

68

69

70

71

72

73 **Introdução**

74 Na medicina humana, a levobupivacaína foi amplamente estudada e tem eficácia
75 comprovada para cirurgias abdominais ou de membros inferiores por via peridural
76 (Sanford & Keating, 2010), entretanto quando utilizada em cães, estes dados têm se
77 mostrado altamente variáveis.

78 Considerando-se que a ovariectomia é uma cirurgia de prática frequente
79 na rotina veterinária, a utilização do bloqueio peridural tornou-se uma alternativa à
80 anestesia geral, de modo a reduzir custos e prolongar a analgesia (Valverde, 2008).
81 Entretanto, a alta inervação dos pedículos ovarianos (oriunda das fibras aferentes da
82 primeira vértebra lombar) (Rocha & Massone, 2006) é um fator que dificulta que ocorra
83 o bloqueio adequado ao se utilizar anestésicos locais isoladamente, mesmo que em altos
84 volumes, de modo que diversas associações anestésicas são estudadas para avaliação da
85 extensão de analgesia e bloqueio sensitivo (Gasparini et al., 2004).

86 Com o intuito de aumentar a extensão do bloqueio local por via peridural,
87 destaca-se o uso de opioides, que quando associados permitem a realização de cirurgias
88 intensamente dolorosas (Wetmore & Glowaski, 2000). Assim, opioides como a
89 metadona têm sido amplamente utilizados como adjuvantes aos anestésicos locais para
90 anestésias peridurais, visando o incremento analgésico e a ascensão cranial do bloqueio
91 da mesma forma que a associação com outros anestésicos locais têm sido utilizados.
92 Entretanto, a sua associação com a levobupivacaína em cadelas ainda é pouco relatada
93 na medicina veterinária.

94 Desta forma, as hipóteses deste trabalho foram que a latência do bloqueio motor
95 e sensitivo seria menor nos grupos em que a lidocaína foi associada, baseado em
96 literaturas que relataram alta latência da levobupivacaína e que haveria incremento

97 analgésico trans e pós-operatórios nos grupos em que houve associação com metadona,
98 assim como uma extensão mais cranial do bloqueio peridural. Outra hipótese foi de que
99 haveria correlação fortemente negativa e significativa ($p < 0,05$) entre o escore de dor
100 registrado pela escala composta modificada de Glasgow e o valor registrado em gramas
101 pelo analgesímetro de von Frey.

102 Baseado nas hipóteses formuladas os objetivos deste trabalho foram comparar o
103 período de latência e duração entre o bloqueio motor e sensitivo, a extensão do bloqueio
104 peridural, a eficácia analgésica no período trans-operatório, o incremento analgésico no
105 período pós-operatório e correlacionar o escore registrado por meio da escala composta
106 modificada de Glasgow ao uso do analgesímetro de von Frey em cadelas submetidas à
107 bloqueio peridural com levobupivacaína isolada ou associada à lidocaína e/ou metadona
108 para ovariohisterectomia eletiva;

109

110 **Materiais e Métodos**

111 Animais

112 O estudo foi conduzido após a aprovação pelo comitê de ética da Universidade
113 Federal de Mato Grosso do Sul sob o protocolo de número 698/2015. Todos os
114 proprietários das pacientes envolvidas assinaram termo de consentimento de
115 participação experimental.

116 Foram selecionadas para o estudo 32 fêmeas caninas da comunidade local, sem
117 raça definida, pesando (média \pm DP) $12 \pm 2,82$ e idade $3 \pm 2,7$, classificadas como ASA
118 (American Society of Anaesthesiologists) de classe I baseado nos exames físicos,
119 hematológicos e bioquímicos realizados. Os critérios para a inclusão dos pacientes
120 foram idade entre 1 e 6 anos, peso entre 8 e 20 kg, docilidade, facilidade de

121 manipulação e ausência de contraindicações para aplicação da peridural, como infecção
122 no local da punção, anormalidades anatômicas em região lombossacra, distúrbios de
123 coagulação e hipovolemia (Skarda & Tranquilli, 2013b). Todas as cadelas foram
124 mantidas em jejum alimentar prévio de 12 horas e hídrico de 8 horas.

125

126 Anestesia e protocolo experimental

127 Foi realizado um estudo cego, no qual as cadelas foram distribuídas para receber
128 um entre os quatro tratamentos estipulados (n=8 em cada grupo).

129 No dia do procedimento cirúrgico, as pacientes tiveram os seus parâmetros
130 basais de frequências cardíaca (FC) e respiratória (f_R), temperatura retal (TR), pressões
131 arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM) pelo método oscilométrico
132 com manguito de tamanho adequado a cada paciente (50% do diâmetro da região rádio
133 ulnar, local onde foi posicionado) e saturação parcial de oxihemoglobina com o
134 oxímetro posicionado no lábio superior (SpO_2) mensurada por meio de monitor
135 multiparamétrico (Dixtal DX 2021, Dixtal Biomédica, AM, Brasil) registrados no
136 momento da chegada ao hospital veterinário, assim como a coleta de sangue arterial por
137 punção direta da artéria femoral direita para realização de hemogasometria. Em seguida
138 todas as cadelas do estudo receberam a mesma medicação pré-anestésica (MPA),
139 consistindo de $0,2 \text{ mg/kg}^{-1}$ de midazolam (Dormium, 0,5%, União Química, SP, Brasil)
140 associado a $0,05 \text{ mg/kg}^{-1}$ de acepromazina (Acepran 0,2%; Univet, SP, Brasil) por via
141 intramuscular. As cadelas foram mantidas em ambiente silencioso por 20 minutos, e
142 todos os parâmetros basais foram coletados novamente (MMPA). Na sequência, o
143 animal foi submetido à tricotomia de abdômen, região lombossacra e região de veia
144 cefálica direita.

145 Foi inserido e fixado um cateter vascular 22 G (Insyte; Becton Dickinson
146 Industrias Cirurgicas Ltda., SP, Brasil) na veia cefálica direita para fluidoterapia de
147 manutenção com ringer lactato (Eurofarma, SP, Brasil) na taxa de 5 ml/kg/h⁻¹. As
148 pacientes foram induzidas com 4 mg/kg⁻¹ de propofol (Propovan 1%, Cristália, Brasil)
149 para intubação traqueal com traqueotubo de tamanho adequado. Todas foram mantidas
150 em respiração espontânea a oxigênio 100%. A manutenção anestésica foi realizada com
151 propofol a 0,4mg/kg/min⁻¹ conforme Mannarino et al. (2012) por meio de bomba de
152 infusão de seringa (Samtronic ST670, SP, Brasil), sendo a dose ajustada durante o trans
153 cirúrgico, aumentando ou diminuindo 0,1 mg/kg/min, de acordo com o requerimento
154 individual.

155 Depois de alcançado o plano anestésico cirúrgico leve as cadelas foram mantidas
156 em decúbito esternal, em posição de esfinge, para aplicação da peridural. Todas as
157 aplicações foram realizadas pelo mesmo anestesista, utilizando-se de uma agulha de
158 Tuohy de 17G (B Braun, Germany) inserida no espaço lombossacro (L7-S1),
159 confirmando-se sua localização pela técnica de aspiração da gota ou perda de resistência
160 da seringa. O volume total do anestésico foi aplicado no decorrer de 1 minuto e os
161 animais foram mantidos em posição esternal por 30 minutos para distribuição bilateral
162 do fármaco.

163 Os diferentes tratamentos foram calculados por outro anestesista que não fez
164 parte da avaliação analgésica dos animais, sendo: 1) GL: 0,3 mg/kg⁻¹ de
165 levobupivacaína 0,75% isolada conforme Albuquerque et al. (2015) (Novabupi
166 0,75%,Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil); 2) GLL: 0,3
167 mg/kg⁻¹ de levobupivacaína 0,75% associada a 3,5 mg/kg⁻¹ de lidocaína (Xylestesin,
168 2%; Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP, Brasil); 3) GLLM: 0,3

169 mg/kg⁻¹ de levobupivacaína 0,75% associada a 3,5 mg/kg⁻¹ de lidocaína e a 0,1 mg/kg⁻¹
170 de metadona (Metadom 1%, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, SP,
171 Brasil) e 4) GLM: 0,3 mg/kg⁻¹ de levobupivacaína 0,75% associada a 0,1 mg/kg⁻¹ de
172 metadona. Todos os tratamentos foram padronizados para o volume total de 0,36 mL/kg
173 com solução de cloreto de sódio 0,9% (Eurofarma, SP, Brasil).

174

175 Coleta de dados

176 Os parâmetros de frequências cardíaca (FC) e respiratória (f_R), temperatura retal
177 (TR), pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM) e saturação de
178 oxihemoglobina (SpO₂): momento MPA (MMPA) – 20 minutos após MPA; momento
179 peridural (MP) – após 30 minutos da aplicação peridural dos fármacos; momento início
180 da cirurgia (MIC); momentos ligadura dos pedículos esquerdo e direito,
181 respectivamente (MPE e MPD); momento ligadura da cérvix uterina (MC); e momentos
182 início de sutura do abdome (MIS) e fim de sutura da pele (MFS). A partir do MP até o
183 MFS, foi mensurado também a concentração de dióxido de carbono no final da
184 expiração (EtCO₂).

185 O sangue arterial para hemogasometria foi coletado a partir de amostra de 0,6
186 mL em seringa heparinizada através da punção da artéria femoral direita em região
187 femoral inguinal no MB, MP, MFS e no momento recuperação (MR), considerado
188 como o fim da duração do bloqueio motor e sensitivo.

189 O período de latência foi definido como o intervalo entre a administração da
190 peridural e a ausência de reflexo interdigital por meio de pinçamento com pinça de
191 kocher (fechada até o terceiro dente da cremalheira), ausência tônus de cauda, ausência
192 de tônus postural, relaxamento do esfíncter anal e ausência do reflexo anal (observado

193 por ausência de resposta ao toque por uma agulha hipodérmica na região) avaliados a
194 cada 30 segundos.

195 Antes do animal ser colocado em decúbito dorsal, aos 25 minutos após a
196 peridural a coluna foi medida com o auxílio de uma fita métrica, desde a região do osso
197 occipital até a região da primeira vértebra coccígea, identificados por palpação da
198 coluna vertebral. Em seguida foi realizado o pinçamento com pinça de Kocher por toda a
199 extensão da coluna vertebral, partindo do ponto de inserção da peridural (espaço
200 lombossacro), subindo cranialmente até que fosse identificada a região em que o reflexo
201 do músculo cutâneo do tronco estivesse ausente. Neste momento, este ponto foi
202 marcado e foi feita a localização por palpação da vértebra correspondente à ausência do
203 reflexo do músculo cutâneo do tronco.

204 A avaliação da analgesia trans-operatória foi realizada através da necessidade de
205 resgate analgésico quando o paciente apresentava parâmetros cardiorrespiratórios acima
206 de 10% dos valores registrados em seu momento basal. O resgate trans-operatório foi
207 realizado com bolus de $2,2 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de fentanil associado à infusão contínua de $0,2$
208 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{-1}$ do mesmo fármaco.

209 As avaliações de bloqueio motor, sensitivo e de analgesia pós-operatórias foram
210 avaliadas a cada 60 minutos, contadas a partir do final do estímulo cirúrgico até o
211 momento do fim dos bloqueios e da analgesia.

212 A duração do bloqueio motor foi avaliada por meio do retorno da deambulação
213 normal do paciente e da observação do retorno total do tônus de cauda. A duração do
214 bloqueio sensitivo foi avaliada por meio do retorno do reflexo interdigital (pinçamento
215 com pinça de Kocher fechada até o terceiro dente da cremalheira) e pelo retorno do
216 reflexo anal (resposta ao toque com agulha hipodérmica).

217 A duração da analgesia pós-operatória foi avaliada por meio da escala
218 modificada composta de Glasgow, na qual os valores do intervalo de escala de dor foi
219 desenvolvido e validado por Morton et al. (2005) (Tabela 1). Considerou-se como dor
220 moderada a somatória acima de 5, momento no qual foi realizado o resgate analgésico
221 que consistiu-se de 25 mg/kg⁻¹ de dipirona (Analgex V 50%, Agner União, SP, Brasil),
222 1 mg/kg⁻¹ de cetoprofeno (Ketojet 10%, Agner União, SP, Brasil) e 4 mg/kg⁻¹ de
223 tramadol (Cloridrato de Tramadol 5%, Teuto, GO, Brasil) por via intravenosa para
224 todos os grupos. Após o resgate analgésico, o paciente não era mais avaliado quando a
225 sua analgesia, porém as avaliações dos bloqueios motor e sensitivo continuavam a ser
226 realizadas a cada 60 minutos, até o retorno completo das funções motoras e sensitivas
227 das pacientes, finalizando as avaliações.

228 Associado à escala consagrada de dor, fez-se o uso do analgesímetro de von
229 Frey, no qual foi realizada uma pressão com o filamento conectado à probe medidora de
230 pressão no ponto médio da ferida cirúrgica com distância de 1 cm, gerando um valor
231 numérico com unidade de medida em grama. A pressão foi aplicada pelo avaliador com
232 aumento gradual da intensidade até que o animal demonstrasse sinais de desconforto
233 considerados como vocalização, olhar para o abdômen, morder, levantar e aumentar
234 frequência respiratória (Abimussi, et al., 2014). Este procedimento foi realizado no MB
235 e no período pós-operatório, a cada 1 hora, até que o resgate fosse realizado.

236 As avaliações foram realizadas sempre na mesma ordem, consistindo-se
237 primeiro da avaliação da escala composta modificada de Glasgow, seguindo-se das
238 avaliações de deambulação, pinçamento e analgesímetro de von frey.

239

240

241 Análise Estatística

242 O estudo consistiu em um delineamento inteiramente casualizado, no qual foi
243 realizado teste de normalidade Shapiro-Wilk para confirmação da distribuição normal
244 dos dados paramétricos. A ANOVA de dois critérios foi utilizada para avaliações dentro
245 do mesmo grupo e a ANOVA de um critério foi utilizada para avaliações entre grupos
246 diferentes, ambas seguidas da comparação de médias pelo teste de Tukey.

247 Para a avaliação da correlação entre o analgesímetro de von Frey com a escala
248 composta modificada de Glasgow foi utilizado o teste de correlação linear de Spearman.

249 As variáveis não-paramétricas foram avaliadas pelo teste de Kruskal-Wallis para
250 comparação entre grupos diferentes, seguidos pelo teste de comparações múltiplas de
251 Dunn.

252

253 **Resultados**

254 Parâmetros Cardiorrespiratórios

255 Não houve diferença significativa na variável FC e SpO₂ na avaliação dentro de
256 cada grupo e entre os grupos durante todo o estudo (Tabela 2). A f_R diminuiu
257 significativamente em todos os momentos em comparação ao basal em todos os grupos,
258 exceto no GLL (Tabela 2). A TR diminuiu significativamente em todos os momentos a
259 partir do MP em comparação ao basal em todos os grupos (Tabela 2) ($p < 0,05$). As
260 pressões diminuíram em comparação ao MB na maioria dos momentos estudados
261 (exceção do MPE, MPD e MC) e grupos (exceto GLL) ($p < 0,05$) (Tabela 2).

262 Foram encontradas diferenças estatísticas na comparação dos grupos, dentro de
263 cada momento, apenas para as variáveis PAS e PAM dentro do momento MFS, no qual

264 o GL foi maior do que o GLM, para ambas as variáveis, e o GLL, foi significativamente
265 maior do que o GLM, para a variável PAM.

266

267 Parâmetros hemogasométricos

268 Quando comparado o momento basal aos demais momentos, as diferenças foram
269 menores dentro dos momentos MP e MFS de todos os grupos estudados para as
270 variáveis pH e lactato e maiores para as variáveis PaCO₂ e PaO₂ nos mesmos momentos
271 (p<0,05). Diferenças menores foram encontradas no momento MR dentro do GLL e
272 GLLM também quando comparadas ao momento basal para o lactato e o potássio
273 (p<0,05) (Tabela 3).

274 Na avaliação estatística entre os grupos em cada momento, o pH foi menor no
275 GL quando comparada ao GLLM e a PaCO₂ foi menor no GLLM quando comparada ao
276 GL no momento MR. A glicose foi menor no GLM quando comparada ao GL no
277 momento MP (p<0,05) (Tabela 3).

278

279 Bloqueio motor

280 Não houve diferença entre os grupos para o período de latência (relaxamento do
281 esfíncter anal, tônus de cauda e tônus postural) e duração (tônus de cauda e
282 deambulação normal) dos bloqueios motores avaliados (Tabela 4).

283

284 Bloqueio sensitivo

285 Foi encontrada diferença maior para o GLM quando comparado ao GLLM
286 (p<0,05) (Tabela 4) para a avaliação da latência quanto ao reflexo anal. Não houve

287 diferença para a duração do reflexo anal e para o período de latência e duração do
288 reflexo interdigital entre os grupos (Tabela 4).

289

290 Analgesia trans e pós-operatória

291 Apenas 3 animais do GLLM e 2 animais do GLM não precisaram de resgate
292 analgésico em algum momento do trans-operatório, representando 15,625% dos
293 animais. No MPE, 43,75% das pacientes precisaram de resgate com fentanil, enquanto
294 34,375% precisaram do resgate no MIC e 6,25% no MIS.

295 A analgesia pós-operatória foi maior no GLLM (375 ± 118 minutos) quando
296 comparada ao GL ($82,5 \pm 44$) e GLL ($97,5 \pm 54$) ($p < 0,05$) (Figura 1). Não foram
297 encontradas diferenças entre GLM (180 ± 143) para os demais grupos.

298

299 Extensão do Bloqueio e Tamanho da Coluna

300 A extensão dos bloqueios variou entre L4 e L5 para o GL, entre L2 e L6 para o
301 GLL, entre T12 e L4 para o GLLM e entre L2 e L5 para o GLM.

302 O tamanho médio da coluna apresentado para cada grupo foi (média \pm desvio
303 padrão): GL (57 ± 7 cm), GLL (52 ± 7 cm), GLLM (56 ± 7 cm) e GLM (55 ± 5 cm).

304

305 Análise estatística do analgesímetro de von Frey

306 A correlação dos escores registrados através da escala de Glasgow com os
307 valores registrados pelo analgesímetro de von Frey de todos os grupos associadamente
308 apresentaram uma moderada correlação negativa ($r = -0,57$) com significância a 5%
309 ($p = 0,0019$) (Figura 2).

310

311 Efeitos adversos observados

312 Um dos efeitos adversos observados foram as mioclonias, que ocorreram em
313 todos grupos com frequências diferentes, sendo elas: 2 animais no GL, 5 animais no
314 GLL, 3 animais no GLLM e 2 animais no GLM, representando um total de 37% dos
315 animais do estudo.

316 Alguns animais apresentaram vômitos no período pós-operatório, sendo 1 do
317 GLLM e 2 do GLM. Apenas um animal do GLM apresentou constipação de dois dias
318 conforme queixa do proprietário.

319

320 **Discussão**

321 Rocha & Massone (2006) em seu estudo anatomo-anestésico, definiram que o
322 ligamento dos pedículos ovarianos está innervado por fibras aferentes oriundas da
323 primeira vértebra lombar. Desta forma, um alto volume de anestésico por via peridural é
324 necessário para que cadelas possam passar pela ovariohisterectomia sem a necessidade
325 de resgate analgésico trans-operatório durante o pinçamento dos pedículos ovarianos.
326 Desta forma, o volume de diluição anestésica da peridural (0,36 mL/kg⁻¹) usado neste
327 estudo, foi baseado nos estudos de Almeida et al. (2007) ao utilizar 1 mg/kg de
328 bupivacaína associada a 2 µg/kg de fentanil ou 1 µg/kg de sulfentanil por via peridural.
329 No presente estudo, o mesmo volume administrado não foi eficiente para o mesmo
330 procedimento realizado, sendo que todos os animais (com exceção de três cadelas do
331 GLLM e duas do GLM) precisaram do resgate analgésico com fentanil no período
332 trans-operatório. Apesar de fatores que facilitam a extensão rostral do bloqueio como o
333 alto volume de diluição preconizado para a peridural e o baixo peso molecular da
334 lidocaína (243), outros fatores como a característica lipofílica da metadona associada a

335 grande quantidade de gordura e à alta pressão no espaço peridural, podem ter
336 prejudicado a extensão do anestésico e conseqüentemente impedido a analgesia
337 completa para o procedimento de OHE (Valverde, 2008).

338 Otero (2013) preconizou que o volume do anestésico local calculado em 0,10
339 mL/cm/LOC atua no espaço peridural de forma semelhante ao volume calculado a 0,36
340 mL/kg⁻¹, gerando um bloqueio até aproximadamente a 9ª vértebra torácica. O cálculo
341 em Loc consiste em aplicar por via peridural o volume do anestésico local (isolado e em
342 baixas concentrações) de acordo com o comprimento da coluna vertebral em
343 centímetros, desde o osso occipital até a primeira vértebra coccígea (LOC). Neste estudo,
344 a extensão do bloqueio calculada por 0,36ml/kg⁻¹ no GL não representou a extensão
345 cranial sugerida por Otero (2013), de modo que a extensão do bloqueio para o GL
346 manteve-se entre a 4ª e 5ª vértebras lombares. Caso os animais do presente estudo
347 fossem anestesiados de acordo com seus respectivos LOC de 0,10 mL/cm, o volume
348 infundido na peridural seria altamente variável e não correspondente ao cálculo do
349 volume em 0,36 mL/kg⁻¹.

350 Por a levobupivacaína ser considerada um anestésico de longa latência por
351 alguns autores como Glaser et al. (2002) que demonstraram latência por via peridural de
352 11 ± 6 minutos em humanos por meio de avaliação por pinçamentos para bloqueio
353 sensitivo e capacidade de locomoção para o bloqueio motor, optou-se por utilizar a
354 lidocaína como uma das associações nos grupos na tentativa de reduzir a latência do
355 bloqueio, já que a latência da lidocaína por via peridural é de 3 a 5 minutos (Skarda &
356 Tranquilli, 2013b). Apesar da diferença significativa encontrada entre o GLLM e GLM
357 para o reflexo anal, a lidocaína não pôde ser considerada como um agente redutor da
358 latência neste estudo, já que não houve diferença significativa entre o GL com os

359 demais grupos com relação ao período de latência. Este resultado foi semelhante ao
360 trabalho de Albuquerque et al. (2015), que registraram latências entre 1 e 2 minutos para
361 levobupivacaína isolada ou associada a diferentes doses de morfina por via peridural em
362 cadelas. Devido à baixa latência da levobupivacaína registrada neste estudo, não foi
363 possível determinar a latência da metadona em cães, que de acordo com Chestnut
364 (2005) em humanos quando aplicada por via peridural é de $17,2 \pm 4$ min.

365 Em estudos com anestesia peridural em cadelas, Segura et al. (2009) e
366 Albuquerque et al. (2015) registraram tempos semelhantes do bloqueio motor da
367 levobupivacaína isolada a 0,75%, correspondendo a 450 minutos utilizando volume fixo
368 de 0,2 ml/kg e 442 ± 150 minutos utilizando diluição final a 0,3 ml/kg, respectivamente.
369 Estes resultados não corroboram os achados do presente estudo, que registrou média de
370 263 ± 72 minutos. Korkmaz & Saritas (2013) em seu estudo em cães utilizando
371 levobupivacaína a 0,5% em um volume fixo de 0,2 ml/kg, encontraram valores ainda
372 menores para o bloqueio motor, equivalente a $185,9 \pm 38,08$ minutos, no qual esses
373 valores menores podem estar relacionados à menor concentração do fármaco.

374 Há relatos em que o uso da lidocaína reduz a duração do bloqueio motor quando
375 associada à levobupivacaína por via intratecal (Yazicioglu et al. 2014). Este efeito está
376 associado à característica vasodilatadora da lidocaína, que aumenta o clearance
377 plasmático dos anestésicos utilizados (Skarda & Tranquilli, 2013b). Entretanto, apesar
378 das associações da levobupivacaína com lidocaína e/ou metadona, o tempo de bloqueio
379 motor no presente estudo manteve-se com média aproximada à do GL, presumindo-se
380 que, quando utilizadas por via peridural, ambas não alteraram a duração do bloqueio
381 motor da levobupivacaína.

382 A duração do bloqueio sensitivo neste estudo foi semelhante ao estudo de
383 Segura et al. (2009), que constataram uma duração de analgesia completa por 176 ± 100
384 minutos ao usar a levobupivacaína a 0,75%. Outros estudos como de Korkmaz &
385 Saritas (2013) relataram um bloqueio sensitivo relativamente menor (75.21 ± 9.46
386 minutos) ao do presente estudo, entretanto uma menor concentração anestésica da
387 levubupivacaína (0,5%) foi utilizada.

388 A administração de opioides no presente estudo comprovou a vantagem
389 esperada para o prolongamento da analgesia utilizando-se doses baixas por via peridural
390 do que quando administrados por via parenteral (Skarda & Tranquilli, 2013b), de modo
391 que não houve diferença estatística para o tempo de analgesia pós-operatória entre os
392 dois grupos que continham metadona como uma das associações. O tempo de analgesia
393 no GLLM foi em média 375 minutos, valor este semelhante ao encontrado por Bosmans
394 et al. (2012) em seu estudo em cirurgias ortopédicas, que registrou uma média de 459
395 minutos de analgesia ao utilizar a mesma dose do presente estudo por via peridural
396 avaliando pelas escalas de Melbourne e visual analogue scale (VAS) assim como
397 Leibetseder et al. (2006) que registraram média de 422 minutos ao realizar cirurgias
398 ortopédicas, utilizando 0,3 mg/kg de metadona peridural, avaliando-se a analgesia por
399 meio do numerical rating scale (NRS). Skarda & Tranquilli (2013b) apresentaram uma
400 ampla variação do tempo de analgesia, consistindo de 300 a 900 minutos para doses
401 entre $0,05 \text{ mg/kg}^{-1}$ a $0,15 \text{ mg/kg}^{-1}$ de metadona em cães.

402 A menor duração do bloqueio sensitivo quando comparado à analgesia pós-
403 operatória neste estudo está relacionada à analgesia menos intensa gerada pelos opioides
404 do que pelos anestésicos locais, de modo que apesar de menos intensa, a duração da
405 metadona por via peridural é mais longa (Chestnut 2005).

406 As escalas de dor utilizadas neste estudo englobam fatores sobre a dor
407 superficial e profunda. Devido à subjetividade de algumas características, as avaliações
408 foram realizadas pelo mesmo avaliador, que também observou o comportamento das
409 cadelas antes de serem pré-medicadas de modo a reduzir a variabilidade das avaliações,
410 assim como realizado por Leibetseder et al. (2006).

411 De acordo com Valadão et al. (2002), os filamentos de com Frey podem ser
412 utilizados com segurança como avaliação de dor superficial em cães. Entretanto em
413 estudos realizados com associação à dor profunda como Pohl et al. (2011), os
414 filamentos de von Frey não foram bons indicadores da dor em cadelas submetidas à
415 ovariectomia por terem baixa correlação entre o aumento do escore de dor
416 observado pela tabela de Melbourne com a redução do valor registrado pelo
417 analgesímetro de von Frey. Entretanto a correlação encontrada no presente estudo entre
418 a tabela de Glasgow, com o analgesímetro de von Frey foi moderada, de modo que
419 pode-se presumir que os valores da escala composta modificada de Glasgow se
420 correlacionam de forma mais intensa com os filamentos de von Frey do que as demais
421 tabelas já avaliadas.

422 Assim como em Segura et al. (2009) a duração do bloqueio motor neste estudo
423 foi maior do que o bloqueio analgésico nos grupos em que não foram feitas as
424 associações com metadona.

425 As alterações da PAS, PAD e PAM nos diversos momentos quando comparados
426 ao momento basal podem ser atribuídas ao uso dos anestésicos locais, que causam
427 hipotensão devido ao bloqueio simpático das fibras nervosas. Esses efeitos são
428 considerados adversos e alteram continuamente a função cardiovascular, respiratória e
429 hemogasométrica, porém estão principalmente relacionados à alta extensão cranial entre

430 T5 e T3 conforme Skarda & Tranquilli (2013a). Bosmans et al. (2011) em seu estudo
431 com bloqueio peridural de ropivacaína associado a metadona, atribuiu a redução da
432 pressão arterial sistêmica ao uso do anestésico local e excluiu a possibilidade pela
433 metadona.

434 As variáveis hemogasométricas neste estudo apresentaram alterações esperadas
435 para paciente anestesiado quando comparadas ao MB. A PaCO₂ apresentou um aumento
436 que corrobora com a coleta de dados do EtCO₂. Este aumento significativo ocorre pela
437 depressão respiratória causada pelo propofol, enquanto que o aumento da PaO₂ durante
438 o período cirúrgico é gerado pela oferta de oxigênio a 100% e funciona como um fator
439 compensatório à hipoventilação (Albuquerque et al., 2015; Ferro et al., 2005).

440 Associadamente ao aumento do PaCO₂, observa-se uma redução do pH durante o
441 período cirúrgico e o seu retorno a valores basais no MR, presumindo-se uma acidose
442 respiratória transitória, que não gerou riscos às pacientes.

443 A diferença significativamente menor do lactato quando comparado ao MB
444 neste estudo relaciona-se ao aumento da oxigenação e perfusão dos tecidos e não
445 representa risco às pacientes.

446 A variável glicose apresentou diferenças significativas neste estudo, entretanto
447 manteve-se entre os valores esperados para espécie de 70 a 105, de modo que, nenhuma
448 paciente foi afetada pelo jejum sólido de 12 horas. Assim como em Leibetseder et al.
449 (2006), a glicose não pode ser correlacionada ao aumento dos escores de dor neste
450 estudo.

451 O uso de opioides por via peridural justifica alguns dos efeitos adversos
452 encontrados, como vômitos e constipação. Apesar de a morfina ser o principal opioide

453 redutor da motilidade gastrointestinal e indutor do vômito, a metadona já foi relacionada
454 a ambos os efeitos adversos em pacientes humanos (Singhal et al., 2016).

455 As mioclônias foram registradas em todos os grupos experimentais neste estudo
456 representando 37% do total dos animais. Elas foram atribuídas ao uso do propofol em
457 infusão contínua e não estão relacionadas à hipnose ou analgesia inadequadas. A causa
458 das mioclônias não foi determinada nas atuais literaturas, mas sabe-se que podem ser
459 tratadas com o uso de bloqueadores neuromusculares (Cattai et al., 2015).

460

461 **Conclusões**

462 Apenas nos grupos em que a metadona foi associada houve incremento
463 analgésico no período pós-operatório, enquanto que no período trans-operatório
464 nenhuma das associações utilizadas foi eficaz para a realização da ovariohisterectomia
465 em cadelas sem que houvesse a necessidade de resgate analgésico com fentanil.

466 A latência da levobupivacaína isolada não foi alta conforme literaturas
467 anteriores, o que não permitiu que a associação de outras medicações mostrasse redução
468 nesta avaliação.

469 As variáveis cardiorrespiratórias e hemogasométricas apresentaram alterações
470 que facilmente reversíveis durante a monitoração anestésica e que não contra indicam o
471 uso das associações utilizadas.

472 Sugere-se que mais estudos sejam realizados sobre o volume infundido por meio
473 do cálculo da extensão da coluna vertebral em centímetros desde o osso occipital até a
474 primeira vértebra coccígea (Loc).

475

476 **Agradecimentos**

477 À Coordenação de Apoio à Pesquisa do Ensino Superior (CAPES) pela bolsa
478 concedida durante a realização do trabalho e à Fundect pelo financiamento da pesquisa,
479 processo nº 59/300.059/2015.

480

481 **Referências**

482 Abimussi CJX, Menegheti TM, Wagatsuma JT et al. (2014). Tumescient local anesthesia
483 with ropivacaine in different concentrations in bitches undergoing mastectomy:
484 plasma concentration and post-operative analgesia. *Vet Anaest Analg* 41, 516-525.

485 Albuquerque VB, Araújo MA, Ferreira GTNM et al. (2015) Epidural levobupivacaine
486 alone or combined with different morphine doses in bitches under continuous propofol
487 infusion. *Arq Bras Med Vet Zootec* 67(4), 951-960.

488 Almeida TF, Fantoni DT, Mastrocinque S et al (2007). Epidural anesthesia with
489 bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during
490 intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet Med*
491 *Assoc* 230, 45-51.

492 Bonsmans T, Schauvliege S, Gasthuys F et al (2011). Cardiovascular effects of epidural
493 administration of methadone, ropivacaine 0.75% and their combination in isoflurane
494 anaesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 38, 146–157.

495 Bonsmans T, Piron K, Oosterlinck M et al (2012). Comparison of analgesic efficacy of
496 epidural methadone or ropivacaine/methadone with or without pre-operative oral
497 tepoxalin in dogs undergoing tuberositas tibiae advancement surgery. *Vet Anaesth*
498 *Analg*, 1-10.

499 Chestnut DH (2005). Efficacy and safety of epidural opioids for postoperative analgesia.
500 *Anesth* 102, 221-223.

- 501 Cattai A, Rabozzi R, Natale V et al. (2015). The incidence of spontaneous movements
502 (myoclonus) in dogs undergoing total intravenous anaesthesia with propofol. *Vet*
503 *Anaest Analg* 42, 93–98.
- 504 Ferro PC, Nunes N, Paula DP et al (2005). Variáveis fisiológicas em cães submetidos à
505 infusão contínua de diferentes doses de propofol. *Cienc Rur* 35, 1103-1108.
- 506 Gasparini, SS, Luna SPL, Cassu RN et al (2004). Anestesia epidural com ropivacaína ou
507 lidocaína isolada ou associada à xilazina em cães. *Braz J Vet Res Anim Sci* 41, 16-17.
- 508 Glaser C, Marhofer P, Zimhofer G et al (2002). Levobupivacaine Versus Racemic
509 Bupivacaine for Spinal Anesthesia. *Anesth Analg* 94, 194-198.
- 510 Korkmaz M, Saritas ZK (2013). Comparison of the Effects of Epidurally Administered
511 Bupivacaine and Levobupivacaine in Conscious Dogs. *Acta Sci Vet* 42, 1-9.
- 512 Leibetseder EM, Mosing M, Jones RS (2006). A comparison of extradural and
513 intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia
514 requirements in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 128–136.
- 515 Mannarino R, Luna SPL, Monteiro ER et al (2012). Minimum infusion rate and
516 hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-
517 ketamine in dogs. *Vet Anaest Analg* 39, 160-173.
- 518 Morton CM, Reid J, Scott EM et al. (2005). Application of a scaling model to establish
519 and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Amer*
520 *Joun Vet Research* 66(12), 2154-2166.
- 521 Otero PE (2013) Anestesia Locorregional de neuroeixo. In: *Anestesia Locorregional em*
522 *pequenos animais* (1st edn). Klaumann PR, Otero PE (eds). Roca, São Paulo, Brazil,
523 pp. 135-176.

- 524 Pohl VH, Carregaro BA, Lopes C et al (2011). Correlação entre as escalas visual
525 analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória
526 em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. *Cienc Rur* 41, 154-159.
- 527 Rocha LMS, Massone F (2006). Estudo anatomo-anestesiológico do segmento lombar
528 (L1 a L6) em cães. *Braz J Vet Res* 43, 167-177.
- 529 Sanford M, Keating GM (2010). Levobupivacaine: A Review of its Use in Regional
530 Anaesthesia and Pain Management. *Drugs* 70 (6), 761-791.
- 531 Segura IAG, Menafro A, Gardia-Fernandez P et al. (2009). Analgesic and motor-blocking
532 action of epidurally administered levobupivacaine or bupivacaine in the conscious
533 dog. *Vet Anaesth Analg* 36, 485-494.
- 534 Singhal NR, Jones J, Semenova J et al (2016). Multimodal anesthesia with the addition
535 of methadone is superior to epidural analgesia: A retrospective comparison of
536 intraoperative anesthetic techniques and pain management for 124 pediatric patients
537 undergoing the Nuss procedure. *J Ped Surg* 51, 612-616.
- 538 Skarda RT, Tranquilli WJ (2013a) Anestésicos locais. In: Lumb & Jones' *Anestesiologia*
539 *e Analgesia Veterinária* (4th edn). Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds).
540 Roca, São Paulo, Brazil, pp. 428-454.
- 541 Skarda RT, Tranquilli WJ (2013b) Técnicas de anestesia e analgesia local e regional:
542 cães. In: Lumb & Jones' *Anestesiologia e Analgesia Veterinária* (4th edn). Tranquilli
543 WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). Roca, São Paulo, Brazil, pp. 615-650.
- 544 Valadão CAA, Mazzei S, Oleskovicz N (2002). Injeção epidural de morfina ou cetamina
545 em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. *Arq*
546 *Bras Med Vet Zootec* 54, 383-389.

- 547 Valverde A (2008). Epidural Analgesia and Anesthesia in Dogs and Cats. *Vet Clin Small*
548 *Anim* 38, 1205–1230.
- 549 Wetmore LA, Glowaski MM (2000). Epidural Analgesia in Veterinary Critical Care.
550 *Clinical Techn Small An Prac* 15, 177-188.
- 551 Yazicioglu D, Akkaya T, Sonmez E et al (2014). Addition of lidocaine to levobupivacaine
552 reduces intrathecal block duration: randomized controlled. *Trial. Rev Bras Anesthesiol*
553 64, 159-1

Figura 1. Duração da analgesia (mediana e dispersão) avaliada de acordo com a escala composta modificada de Glasgow após a administração epidural da levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e metadona (GLLM, n=8) em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva.

Figura 2. Correlação linear de Spearman entre os escores de dor registrados através da escala composta modificada de Glasgow com os valores registrados em grama pelo analgesímetro de von Frey após a administração epidural da levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e metadona (GLLM, n=8) em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva.

Tabela 1. Escala modificada composta de Glasgow

Categoria	Comportamento	Escores	M1h	M2h	M3h	M4h
Comportamento	Agressivo	1.22				
	Deprimido/Desinteressado	1.26				
	Nervoso	1.13				
	Quieto/Indiferente	0.87				
	Contente/Saltitante	0.08				
Postura	Rígido	1.2				
	Corcunda	1.13				
	Normal	0				
Conforto	Desconfortável	1.17				
	Confortável	0				
Vocalização	Chora	0.83				
	Geme	0.92				
	Grita	1.75				
	Não vocaliza	0				
Atenção à ferida cirúrgica	Mordendo	1.4				
	Lambendo	0.94				
	Ignorando	0				
Mobilidade	Recusa a se mover	1.56				
	Rígido	1.17				
	Lento	0.87				
	Claudicando	1.46				
	Normal	0				
Resposta ao Toque	Chora	1.37				
	Foge	0.81				
	Mordendo	1.38				
	Rosna	1.12				
	Não reage	0				

Tabela 2. Média \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f_R), temperatura retal (TR), saturação (SpO₂), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e CO₂ ao final da expiração (EtCO₂) em cadelas submetidas à peridural com levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e metadona (GLLM, n=8) para procedimento de ovariectomia eletiva.

Tempo	Grupos	FC	f_R	TR	SpO ₂	PAS	PAD	PAM	EtCO ₂
MB	L	120 \pm 6	42 \pm 19	39.1 \pm 0.4	94 \pm 1	115 \pm 17	81 \pm 16	92 \pm 16	-
	LL	119 \pm 29	27 \pm 7	38.9 \pm 0.2	98 \pm 1	118 \pm 16	77 \pm 19	89 \pm 16	-
	LLM	113 \pm 23	46 \pm 23	38.7 \pm 0.4	97 \pm 3	114 \pm 19	83 \pm 16	94 \pm 16	-
	LM	117 \pm 15	35 \pm 4	38.7 \pm 0.7	96 \pm 1	124 \pm 18	73 \pm 23	90 \pm 17	-
MMPA	L	123 \pm 22	38 \pm 20	38.7 \pm 0.6	98 \pm 3	108 \pm 20	67 \pm 14	77 \pm 16	-
	LL	110 \pm 30	32 \pm 12	38.5 \pm 0.6	97 \pm 2	112 \pm 9	70 \pm 14	82 \pm 12	-
	LLM	116 \pm 34	28 \pm 7*	38.3 \pm 0.3	98 \pm 1	104 \pm 14	64 \pm 12	80 \pm 14	-
	LM	121 \pm 23	31 \pm 13	38.3 \pm 0.5	95 \pm 1	103 \pm 8	60 \pm 24	74 \pm 17	-
MP	L	119 \pm 21	11 \pm 3*	36.5 \pm 0.8*	99 \pm 1	96 \pm 21	59 \pm 19*	71 \pm 20*	39 \pm 6
	LL	107 \pm 20	14 \pm 7	36.8 \pm 1.1*	99 \pm 1	96 \pm 12	60 \pm 10	74 \pm 11	38 \pm 6
	LLM	117 \pm 27	10 \pm 5*	36.3 \pm 0.7*	98 \pm 2	94 \pm 24*	60 \pm 26*	71 \pm 25*	39 \pm 5
	LM	102 \pm 14	10 \pm 4*	36.9 \pm 0.6*	99 \pm 1	89 \pm 27*	40 \pm 8*	58 \pm 12*	38 \pm 5
MIC	L	119 \pm 30	18 \pm 5*	36.3 \pm 0.7*	99 \pm 1	100 \pm 15	60 \pm 11*	74 \pm 13	40 \pm 7
	LL	126 \pm 29	15 \pm 6	36.4 \pm 0.9*	98 \pm 1	93 \pm 18*	60 \pm 20	73 \pm 18	40 \pm 10
	LLM	125 \pm 31	17 \pm 13*	35.6 \pm 0.7*	98 \pm 2	83 \pm 16*	47 \pm 13*	61 \pm 12*	41 \pm 2
	LM	108 \pm 19	15 \pm 6*	36.4 \pm 0.9*	99 \pm 1	81 \pm 9*	45 \pm 14*	58 \pm 9*	37 \pm 5
MPD	L	109 \pm 20	18 \pm 12*	36.3 \pm 0.8*	98 \pm 1	117 \pm 17	84 \pm 15	96 \pm 14	45 \pm 10
	LL	118 \pm 15	16 \pm 9	36.2 \pm 1.1*	98 \pm 2	119 \pm 8	77 \pm 12	93 \pm 7	42 \pm 12
	LLM	123 \pm 34	11 \pm 6*	35.3 \pm 0.8*	98 \pm 2	94 \pm 20*	68 \pm 17	78 \pm 18	41 \pm 9
	LM	103 \pm 23	22 \pm 16	36.2 \pm 0.9*	99 \pm 1	109 \pm 36	67 \pm 17	79 \pm 16	41 \pm 8
MPE	L	115 \pm 32	18 \pm 15*	36.1 \pm 0.8*	98 \pm 1	108 \pm 13	74 \pm 10	85 \pm 8	44 \pm 6
	LL	116 \pm 19	16 \pm 8	36.2 \pm 1.0*	98 \pm 2	114 \pm 14	71 \pm 20	86 \pm 17	44 \pm 8
	LLM	119 \pm 32	10 \pm 5*	35.4 \pm 0.8*	99 \pm 1	107 \pm 14	77 \pm 18	89 \pm 17	40 \pm 10
	LM	119 \pm 20	17 \pm 10*	36.1 \pm 1.0*	99 \pm 1	106 \pm 10	65 \pm 17	80 \pm 14	41 \pm 5
MC	L	114 \pm 27	14 \pm 5*	36.0 \pm 0.8*	99 \pm 1	105 \pm 19	62 \pm 13	77 \pm 16	42 \pm 8
	LL	113 \pm 19	14 \pm 5	36.1 \pm 1.0*	99 \pm 1	103 \pm 11	66 \pm 21	77 \pm 13	40 \pm 8
	LLM	112 \pm 44	10 \pm 6*	35.3 \pm 0.8*	98 \pm 1	101 \pm 12	64 \pm 12	78 \pm 12	43 \pm 9
	LM	102 \pm 15	11 \pm 4*	36.0 \pm 1.0*	99 \pm 1	94 \pm 10*	59 \pm 10	71 \pm 8	41 \pm 5
MIS	L	104 \pm 24	12 \pm 3*	36.0 \pm 0.8*	99 \pm 1	91 \pm 11*	50 \pm 8*	64 \pm 9*	48 \pm 7
	LL	111 \pm 16	14 \pm 6	36.0 \pm 1.0*	98 \pm 1	97 \pm 22	61 \pm 24	70 \pm 14	37 \pm 9
	LLM	115 \pm 31	10 \pm 5*	35.2 \pm 0.9*	98 \pm 2	92 \pm 11*	58 \pm 10*	72 \pm 12*	40 \pm 8
	LM	106 \pm 21	12 \pm 4*	35.9 \pm 1.0*	99 \pm 1	80 \pm 15*	48 \pm 9*	60 \pm 10*	41 \pm 5

	L	114±28	14±5*	35.8±0.8*	99±1	88±13*ab	48±12*	62±13*a	44±7
MFS	LL	113±20	15±7	35.9±1.2*	99±1	106±20 b	62±11	79±12 b	38±9
	LLM	121±22	11±4*	35.0±1.1*	98±2	88±12*ab	53±12*	67±12*ab	40±7
	LM	100±12	16±10*	35.9±1.0*	99±1	84±12*a	50±12*	60±11*a	49±6

* Significativamente diferentes de MB ($p < 0.05$). MB, momento basal; MMPA, 20 minutos após a administração da medicação pré-anestésica; MP, 30 minutos após a peridural; MIC, início da cirurgia; MPD, ligadura do pedículo direito; MPE, ligadura do pedículo esquerdo; MC, momento ligadura da cérvix; MIS, momento início de sutura; MFS, momento fim de sutura.

**Médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos de acordo com o teste de Tukey ($p < 0,05$).

554

555

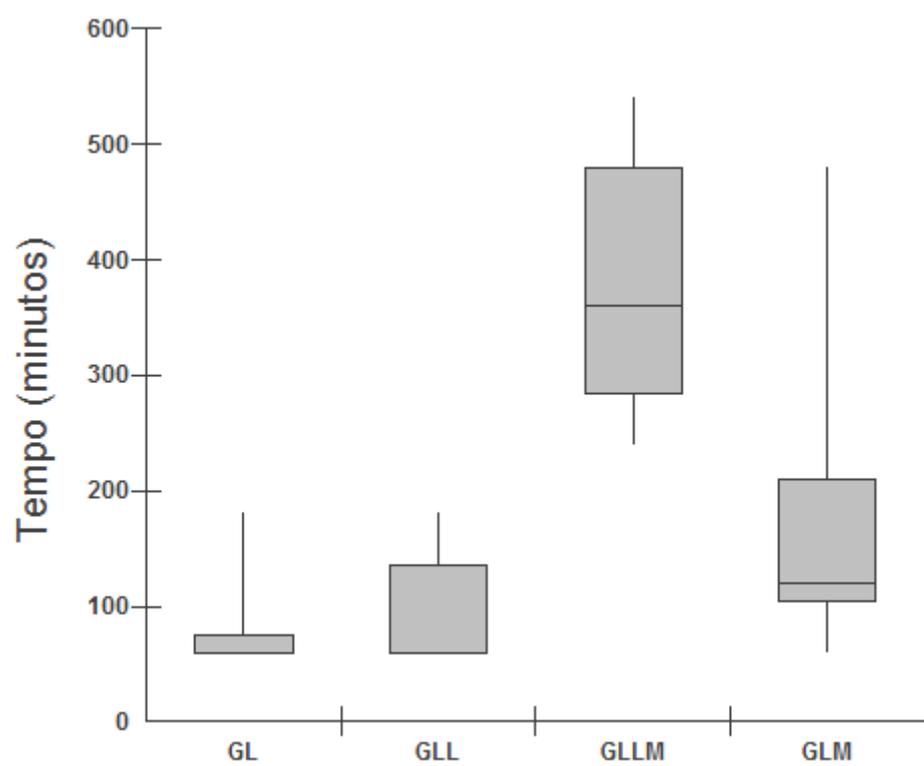
556 Tabela 3. Média \pm desvio padrão das variáveis hemogasométricas pH, pressão arterial de dióxido de carbono (pCO₂),
 557 pressão arterial de oxigênio (pO₂), excesso de bases (BE), potássio (K), sódio (Na), lactato e glicose nos momentos
 558 basal (MB), peridural (MP), fim de sutura (MFS) e recuperação (MR) em cadelas submetidas à peridural com
 559 levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e
 560 metadona (GLLM, n=8) para procedimento de ovariectomia eletiva.

Tempo	Grupos	pH	pCO ₂	pO ₂	BE	K	Na	Lactato	Glicose
MB	L	7.38 \pm 0.04	33 \pm 2	90 \pm 27	-4.35 \pm 2.43	4.4 \pm 0.3	162.3 \pm 6.1	2.7 \pm 1.0	104 \pm 7
	LL	7.35 \pm 0.04	33 \pm 4	85 \pm 30	-6.08 \pm 2.04	4.2 \pm 0.4	160.8 \pm 8.7	2.8 \pm 1.1	100 \pm 15
	LLM	7.37 \pm 0.01	30 \pm 4	94 \pm 27	-6.33 \pm 1.99	4.2 \pm 0.5	161.8 \pm 13.0	2.9 \pm 0.7	92 \pm 9
	LM	7.36 \pm 0.02	31 \pm 2	77 \pm 26	-6.2 \pm 1.48	4.2 \pm 0.5	161.1 \pm 10.4	3.4 \pm 0.9	100 \pm 14
MP	L	7.30 \pm 0.06*	43 \pm 5*	204 \pm 78*	-2.68 \pm 3.88	3.9 \pm 0.4	158.5 \pm 3.6	1.4 \pm 0.9*	100 \pm 9
	LL	7.28 \pm 0.07*	44 \pm 11*	220 \pm 85*	-5.18 \pm 1.51	4.0 \pm 0.3	158.7 \pm 7.0	1.8 \pm 0.2	101 \pm 16a
	LLM	7.21 \pm 0.04*	51 \pm 7*	247 \pm 59*	-5.52 \pm 3.89	3.9 \pm 0.6	160.2 \pm 14.5	2.0 \pm 0.3*	87 \pm 6
	LM	7.26 \pm 0.07*	45 \pm 11*	270 \pm 79*	-6.32 \pm 2.6	3.8 \pm 0.6	166.5 \pm 6.6	1.8 \pm 0.5*	83 \pm 13a
MFS	L	7.25 \pm 0.07*a	51 \pm 8*	213 \pm 71*	-3.85 \pm 2.57	4.3 \pm 0.6	160 \pm 4.8	1.3 \pm 0.4*	109 \pm 28
	LL	7.23 \pm 0.08*	50 \pm 11*	277 \pm 98*	-5.58 \pm 1.65	4.0 \pm 0.3	158.1 \pm 4.1	1.5 \pm 0.6*	97 \pm 14
	LLM	7.20 \pm 0.05*a	53 \pm 5*	254 \pm 93*	-6.6 \pm 2.19	3.8 \pm 0.4	159.5 \pm 13.9	1.7 \pm 0.6*	103 \pm 32
	LM	7.21 \pm 0.05*	51 \pm 7*	298 \pm 91*	-6.35 \pm 2.5	3.8 \pm 0.4	158.5 \pm 7.3	1.7 \pm 0.9*	103 \pm 21
MR	L	7.38 \pm 0.04	35 \pm 4a	103 \pm 18	-3.46 \pm 3.07	3.9 \pm 0.4	165 \pm 6.2	1.9 \pm 0.8	127 \pm 41
	LL	7.38 \pm 0.03	31 \pm 3	247 \pm 59	-5.91 \pm 1.88	3.5 \pm 0.4*	161.8 \pm 6.9	2.3 \pm 0.9	110 \pm 33
	LLM	7.42 \pm 0.03a	27 \pm 2a	93 \pm 16	-5.73 \pm 1.07	3.4 \pm 0.3*	158.2 \pm 12.1	1.5 \pm 0.3*	96 \pm 10
	LM	7.36 \pm 0.03a	31 \pm 4	92 \pm 32	-6.61 \pm 2.8	3.9 \pm 0.4	155.6 \pm 17.3	1.9 \pm 0.9*	96 \pm 13

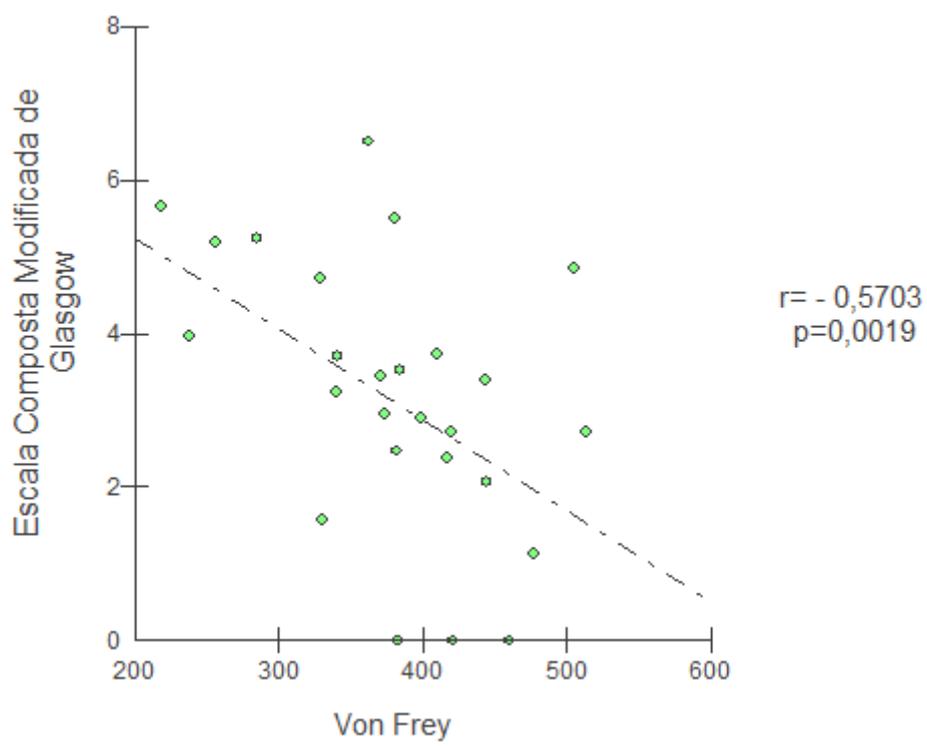
Tabela 4. Média \pm desvio padrão do período de latência e duração dos bloqueios motores (ausência/retorno do tônus de cauda, relaxamento/retorno do esfíncter anal, ausência/retorno do tônus postural e deambulação normal) e sensitivos (reflexo interdigital) avaliados após a administração da levobupivacaína isolada (GL, n=8) ou associada à lidocaína (GLL, n=8), metadona (GLM, n=8) ou lidocaína e metadona (GLLM, n=8) em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva.

Variáveis	Latência (Segundos)			
	L	LL	LLM	LM
Ausência do tônus de cauda	82 \pm 44	52 \pm 14	56 \pm 10	82 \pm 69
Relaxamento do esfíncter anal	90 \pm 45	52 \pm 14	52 \pm 14	86 \pm 49
Ausência do tônus postural	90 \pm 45	52 \pm 14	56 \pm 10	97 \pm 69
Ausência do reflexo anal	112 \pm 59	75 \pm 50	52 \pm 14*	120 \pm 55*
Ausência do reflexo interdigital	112 \pm 75	52 \pm 14	60 \pm 0	127 \pm 157
Variáveis	Duração (Minutos)			
	L	LL	LLM	LM
Retorno do tônus de cauda	144 \pm 13	142 \pm 19	134 \pm 30	133 \pm 13
Retorno do reflexo anal	148 \pm 20	142 \pm 19	146 \pm 38	133 \pm 13
Retorno reflexo interdigital	156 \pm 38	149 \pm 23	191 \pm 103	140 \pm 28
Deambulação normal	263 \pm 72	226 \pm 56	276 \pm 81	201 \pm 33

*Diferença significativa na mesma pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).



Correlação Linear de Spearman



5. Referências Bibliográficas

ABIMUSSI, C.J.X.; MENEGHETI, T.M.; WAGATSUMA, J.T. *et al.* Tumescence local anesthesia with ropivacaine in different concentrations in bitches undergoing mastectomy: plasma concentration and post-operative analgesia. **Vet. Anaesth. Analg.** v.41, p.516-525, 2014.

ABERG, G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. **Acta Pharmacol.** v.31, p.273-283, 1972.

ALBRIGHT, G. A. Cardiac Arrest Following Regional Anesthesia with Etidocaine or Bupivacaine. **Jour. Anesthesiol.** v. 51, n.4, p.285-287, 1979.

ALBUQUERQUE, V.B.; ARAÚJO, M.A.; FERREIRA, G.T.N.M. *et al.* Epidural levobupivacaine alone or combined with different morphine doses in bitches under continuous propofol infusion. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.67, n.4, p.951-960, 2015.

BONMANS, T.; SCHAUVLIEGE, S.; GASTHUYS, F. *et al.* Cardiovascular effects of epidural administration of methadone, ropivacaine 0.75% and their combination in isoflurane anaesthetized dogs. **Vet. Anaesth. Analg.** v.38, p. 146-157, 2011.

CASATI, A.; PUTZU, M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? **Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.** v.19, n.2, p.247-268, 2005.

CASIMIRO, C.; RODRIGO, J.; MENDIOLA, M.A. *et al.* Levobupivacaine plus fentanyl versus racemic bupivacaine plus fentanyl in epidural anaesthesia for lower limb surgery. **Miner. Anesthesiol.** v.78, p. 381-391, 2008.

CASSU, R.N.; MENEZES, L.M.B.; KANASHIRO, C. *et al.* Efeitos cardiorrespiratório, analgésico e neuroendócrino da anestesia epidural com lidocaína isolada ou associada ao fentanil em cadelas submetidas à ovariectomia. In: ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 7., 2005, São Luís. **Anais...** São Luís, MA: CBCAV, 2005. p.174. (Resumo).

CHESTNUT, D.H. Efficacy and safety of epidural opioids for postoperative analgesia. **Anesth.** v.102, p.221-223, 2005.

CORTOPASSI, S.R.; FANTONI, D.T. e BERNARDI, M.M. Anestésicos locais. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. (eds) **Farmacologia aplicada à medicina veterinária** (5 edn.) Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan. p. 140-146, 2011.

EDGCOMBE, H. e HOCKING, G. Tutorial da semana: Farmacologia dos anestésicos locais. Sociedade Brasileira de Anestesiologia, p. 1-6, 2013.

GARCIA, J.B.S.; ISSY, A.M.; SAKATA, R.K. Analgesia preemptiva. **Ver. Bras. Anesthesiol.** v.51, n.5, p.448-463, 2001.

- GROBAN, L.; DEAL, D.D.; VERNON, J.C. *et al.* Ventricular arrhythmias with or without programmed electrical stimulation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine. **Anesth Analg.** v.91, p.1103-1111, 2000.
- GROBAN, L.; DEAL, D.D.; VERNON, J.C. *et al.* Cardiac Resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. **Anesth. Analg.** v.92, p. 37-43, 2001.
- JOHNSON, M. Potential Neurotoxicity of Spinal Anesthesia with Lidocaine. v. 75, p.921-932, 2000.
- KORKMAZ, M. e SARITAS, Z.K. Comparison of the Effects of Epidurally Administered Bupivacaine and Levobupivacaine in Conscious Dogs. **Acta. Sci. Vet.** V.42, p.1-9, 2013.
- LAMONT, L.L. e MATHEWS, K. A. Opioides, Anti-inflamatórios não Esteroidais e Analgésicos Adjuvantes. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). **Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária** (4th edn). São Paulo, Brasil: Roca, p. 270-304, 2013.
- LAMONT, L.L.; TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A. Physiology of pain. **Vet Clin. Small Anim.** v.30, n.4, p. 703-728, 2000.
- LEE, Y.Y.; NGAN KEE, W.D. FONG, S.Y. *et al.* The median effective dose of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine after intrathecal injection in lower limb surgery. **Anesth Analg.** v.109, n.4, p.1331-1334, 2009.
- LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R.S. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Vet. Anaesth Analg.** v.33, p.128-136, 2006.
- LEONE, S.; DI CIANNI, S.; CASATI, A. *et al.* Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. **Acta Biomed.** v.79, p.92-105, 2008.
- MASSONE, F. e CORTOPASSI, S.R.G. (2010). Anestésicos locais. In: Fantoni DT, Cortopassi SRG (eds). **Anestesia em cães e gatos** (2nd edn). São Paulo, Brasil: Roca, pp. 298-309, 2010.
- MATHEWS, K.; KRONEN, P. W.; LASCELLES, D. *et al.* Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Jour. Small Anim. Pract.** p.1-59, 2014.
- MÖLLER, K.N.; JOHANSSON, B.; BERGE, O.G. Assessing mechanical allodynia in the rat paw with a new electronic algometer. **Journ. Neurosc. Meth.** v.84, p.41-47, 1998.
- MORTON, C.M.; REID, J.; SCOTT, E.M. *et al.* Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. **Amer. Journ. Vet. Research.** v.66, v.12, p.2154-2166, 2005.
- OTERO, P.E. Anestesia locorregional do neuroeixo. In: Klaumann, P.R e Otero, P.E. (eds). **Anestesia locorregional em pequenos animais.** São Paulo, Brasil: Roca, p. 135-176, 2013.

- PEREIRA, D.A.; MARQUES, J.A.; BORGES, P.A.; *et al.* Efeitos cardiorrespiratórios da metadona, pelas vias intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* v. 65, n.4, p.967-974, 2013.
- POHL, V.H.; CARREGARO, B.A.; LOPES, C. *et al.* Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Cienc Rur.** v.41, p. 154-159, 2011.
- POLLEY, L.S.; COLUMB, M.O.; NAUGHTON, N.N. *et al.* Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. **Anesth.** v.99, p. 1354-1358, 2003.
- RAN, J.; WANG, Y.; LI, F. *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levobupivacaine used for epidural anesthesia in patients with liver dysfunction. **Cell Biochem Biophys**, v.73, p.717-721, 2015.
- ROCHA, L.M.S. e MASSONE, F. Estudo anatomo-anestesiológico do segmento lombar (L1 a L6) em cães. **Braz J Vet Res.** v.43, p.167-177, 2006.
- SANFORD M.; KEATING, G.M. Levobupivacaine: A review of its use in regional anaesthesia and pain management. **Drugs.** v.70, n.6, p. 761-791, 2010.
- SINGHAL, N.R.; JONES, J.; SEMENOVA, J. *et al.* Multimodal anesthesia with the addition of methadone is superior to epidural analgesia: A retrospective comparison of intraoperative anesthetic techniques and pain management for 124 pediatric patients undergoing the Nuss procedure. **J Ped Surg.** v. 5, p. 612-616, 2016.
- SEGURA, I.A.G.; MENAFRO, A.; GARCIA-FERNANDES, P. *et al.* Analgesic and motor-blocking action of epidurally administered levobupivacaine or bupivacaine in the conscious dog. **Vet. Anaesth. Analg.** v.36, p.485-494, 2009.
- SKARDA, R.T. e TRANQUILLI, W.J. Anestésicos locais. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). **Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária** (4th edn). São Paulo, Brasil: Roca. p. 428-454, 2013a.
- SKARDA, R.T. e TRANQUILLI, W.J. Técnicas de anestesia e analgesia local e regional: cães. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). **Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária** (4th edn). São Paulo, Brasil: Roca, p. 615-650, 2013b.
- TORSKE, K. E. e DYSON, D. H. Epidural analgesia and anesthesia. **Vet. Clin. North Am: Small An. Prac.** v. 30, n.5, p.859-874, 2000.
- TRONCY, E.; JUNOT, S.; KEROACK, S. *et al.* Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997–1999). **Journ. Amer. Vet. Assoc.** v. 221, n.5, p. 666-672, 2002.
- TUSSEL, J.M.; ANDALUZ, A.; PRANDI, D. *et al.* Effects of epidural anaesthesia-analgesia on intravenous anaesthesia with propofol. **The Vet Jour.** v. 169, p.108-112, 2005.

VALADÃO, C.A.A; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Cienc Rur.** v. 32, n.2, p. 347-355, 2002.

VALVERDE A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. **Vet Vlin Small Anim.** v. 38, p.1205-1230, 2008.

WAGNER, A.E. OPIOIDS. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. (Eds) **Handbook of veterinary pain management** (2nd edn). Saint Louis: Mosby Elsevier. p. 163-182, 2002.

WETMORE, L.A. e GLOWASKI, M.M. Epidural analgesia in veterinary critical care. Clin. Tech. **Small Anim. Prac.** V. 15, n.3, p.177-188, 2000.

6. Anexos

Anexo 1. Certificado de Aprovação do Comitê de Ética



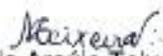
Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UFMS



C E R T I F I C A D O

Certificamos que o projeto intitulado "Levobupivacaína isolada, associada à lidocaína ou à lidocaína e metadona para bloqueio peridural em cadelas", Protocolo nº 689/2015 sob a responsabilidade de **Fabrizio de Oliveira Frazilio** - que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, em reunião ordinária do dia 30 de junho de 2015.

Vigência do Projeto	01/09/2015 a 31/07/2016
Espécie/Linhagem ou Raça	<i>Canis lupus familiaris</i> / Sem Raça Definida
Números de Animais	24
Peso/Idade	5 a 15 kg / 1 a 6 anos.
Sexo	Fêmea
Origem (fornecedor)	Ambulatório do Hospital Veterinário da FAMEZ/UFMS


Maria Araújo Teixeira

Coordenadora da CEUA/UFMS
Campo Grande, 06 de julho de 2015.

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA
<http://www.propp.ufms.br/ceua>
ceua.2000@gmail.com
fone (67) 3345-7186

Anexo 2. Escala Modificada Composta de Glasgow

CATEGORIA	COMPORTAMENTO	ESCORES	M1h	M2h	M3h	M4h
Comportamento	Agressivo	1.22				
	Deprimido/Desinteressado	1.26				
	Nervoso	1.13				
	Quieto/Indiferente	0.87				
	Contente/Saltitante	0.08				
Postura	Rígido	1.2				
	Corcunda	1.13				
	Normal	0				
Conforto	Desconfortável	1.17				
	Confortável	0				
Vocalização	Chora	0.83				
	Geme	0.92				
	Grita	1.75				
	Não vocaliza	0				
Atenção à ferida cirúrgica	Mordendo	1.4				
	Lambendo	0.94				
	Ignorando	0				
Mobilidade	Recusa a se mover	1.56				
	Rígido	1.17				
	Lento	0.87				
	Claudicando	1.46				
	Normal	0				
Resposta ao toque	Chora	1.37				
	Foge	0.81				
	Mordendo	1.38				
	Rosna	1.12				
	Não reage	0				

Anexo 3. Termo de Consentimento

Termo de Consentimento para Participação Experimental

ESTUDO: “Levobupivacaína isolada, associada à lidocaína ou à lidocaína e metadona para bloqueio peridural em cadelas”.

Eu (nome completo e profissão), _____
domiciliado a _____, portador
do RG _____, CPF _____, nascido em __/__/____, concordo de
livre e espontânea vontade que o meu animal de nome _____, idade
_____, seja submetido ao procedimento cirúrgico eletivo de ovariectomia
que envolverá o estudo na área de anestesia denominado “Levobupivacaína isolada,
associada à lidocaína ou à lidocaína e metadona para bloqueio peridural em cadelas”.

Declaro que obtive todas as informações necessárias, assim como todo o
esclarecimento quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente de que:

- 1) Riscos cirúrgicos e anestésicos aos quais meu animal será submetido;
- 2) As informações sobre o meu animal serão utilizadas para um procedimento experimental;
- 3) Fotos do meu animal poderão ser utilizadas em textos informativos ou apresentações conforme os autores do experimento julgarem necessário;
- 4) Os dados pessoais do proprietário permanecerão em sigilo.

Responsáveis pelo projeto:

Prof. Dr. Fabrício de Oliveira Frazílio

Mestranda Alice Rodrigues de Oliveira

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição: 689/2015

Local e Data

Assinatura do Proprietário: