

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XXI Jornada de Pesquisa

UTILIZAÇÃO DE MORFINA, METADONA OU CETAMINA PELA VIA EPIDURAL EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA¹

Fernanda Windmoller Brendler², Fernando Silvério Ferreira Da Cruz³, Andréia Kusiack Gollo⁴, Mauricio Borges Da Rosa⁵, Emanuelle Bortolotto Degregori⁶.

¹ Projeto de pesquisa desenvolvido no curso de Medicina Veterinária da Unijui

² Acadêmica do curso de Medicina Veterinária da Unijui

³ Professor Doutor Orientador. Departamento de Estudos Agrários

⁴ Acadêmica do curso de Medicina Veterinária da Unijui

⁵ Médico Veterinário Ms. - Hospital Veterinário da Unijui

⁶ Acadêmica do curso de Medicina Veterinária da Unijui

Introdução

Durante uma cirurgia de ovariectomia (OSH), há a liberação de um grande estímulo doloroso, sendo atribuído a grande exposição tecidual e manipulação visceral, e também pelo possível estímulo associado à lesão parietal de acesso, incluindo até mesmo o uso de afastadores durante certas etapas do procedimento (BASSO et al., 2014). Por muito tempo, a utilização de opióides vem se destacando pela sua atuação eficiente no combate a dor, porém, quando utilizados pela via parenteral, causam inúmeros efeitos colaterais. A analgesia epidural, por outro lado, possui melhor qualidade e duração (ALLEN et al., 1986) pois necessita menor tempo para transpassar as barreiras fisiológicas e alcançar os receptores espinhais. (VALADÃO et al., 2002a). Outro ponto positivo, é que podemos utilizar um menor volume final, não alterando a analgesia segmentaria proveniente (VALVERDE et al., 1989).

A morfina é o opióide mais utilizado em todo o mundo (GONZALES, 2000), e se caracteriza por ser um agonista total de receptores mu (VALADÃO et al., 2002a). Ela possui poucos efeitos cardiorrespiratórios e mantém estável a pressão arterial, a frequência e o débito cardíaco (NASCIMENTO, 2000) e sua analgesia se prolonga por até 24 horas devido as suas propriedades hidrofílicas (VALADÃO et al., 2002b; CRHUBASIK et al., 1993).

A metadona é um opióide agonista total, que exerce suas propriedades farmacodinâmicas através da sua ligação com receptores mu, delta e kappa, e um antagonizando o receptor NMDA (GARRIDO, 2000). A administração da metadona por esta via, favorecer o acesso do opióide a sítios-alvo espinhais, e possibilita a obtenção de efeito analgésico mais eficaz e prolongado que o promovido pela mesma dose de metadona intravenosa, já que sua administração resulta em menores concentrações do opióide no plasma e líquido da cisterna magna e retarda sua eliminação do compartimento central (CAMPAGNOL, 2014), o que prolonga seu efeito. Ela possui menos efeitos colaterais quando comparada a Morfina, e sua meia vida longa dispensa a necessidade de novas aplicações durante um longo espaço de tempo (BERNARDI et al., 2012). Porém, segundo MAIANTE (2007), devido às elevações significativas em determinados índices de pré e de pós-

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

carga induzidas pela, este opióide deve ser usado com cautela em pacientes que tenham uma disfunção cardiovascular prévia.

A cetamina por sua vez, se diferencia dos opióides por ser um anestésico dissociativo (BERGMAN, 1999). Ela promove sua atividade analgésica pela inibição do N-metil-D-aspartato (NMDA) (ANDRADE, 2009), além de interagir com receptores opióides no cérebro e na medula, sendo este um dos principais fatores da sua potente atividade analgésica (BRAZ, 2000). Este fármaco devido a suas características farmacológicas promove uma estabilidade cardiorrespiratória, pois usualmente aumenta, ou mantém sob controle, a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a pressão arterial, sendo este o seu principal ponto positivo (BERGMAN, 1999). Segundo VALADÃO et al., (2002b), a administração epidural de cetamina em cães gera uma analgesia efetiva durante cerca de 90 minutos após a aplicação.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a qualidade analgésica da Morfina, da Metadona ou da Cetamina quando utilizadas por via epidural em cadelas submetidas à ovariectomia, além de comparar a duração da analgesia proveniente das mesmas e as alterações cardiorrespiratórias.

Metodologia

Foram utilizadas 18 cadelas adultas sem raça definida, clinicamente sadias e pesando entre 10 e 20 kg. Os animais foram dispostos aleatoriamente em três grupos de seis animais cada, sendo grupo Morfina (G_{Mo}), os quais receberam 0,1 mg/kg de Morfina por via epidural, grupo Metadona (G_{Me}), que receberam 0,2 mg/kg pela via epidural e grupo Cetamina (G_C), que receberam 2 mg/kg pela mesma via, padronizando um volume final de 1 ml a cada 4,5 kg, sendo complementado com solução salina quando necessário. Após jejum hídrico e sólido prévio de 12 horas, foi realizada MPA com Acepromazina na dose de 0,05 mg/kg pela via Intramuscular. Em seguida, realizada cateterização da veia cefálica com cateter intravenoso periférico de calibre adequado e infusão de solução Ringer Lactato com fluxo de 10 mg/kg/hr para posterior indução anestésica com Propofol na dose de 4mg/kg pela mesma via. Posteriormente, foi feita a intubação endotraqueal e manutenção do plano anestésico com Isoflurano, utilizando vaporizador universal (diluído em 100% de oxigênio no fluxo de 40 ml/kg/min). Em seguida, os animais foram posicionados em decúbito esternal para a realização da punção epidural no espaço lombo-sacro, posteriormente a realização da tricotomia e da antisepsia, com agulha espinhal para a administração do fármaco. Para a confirmação da administração correta dos fármacos foi realizado teste de perda de resistência com a administração de ar (2-3 ml) ou solução salina e posterior aspiração a fim de descartar a presença de líquido ou sangue, indicando uma punção inadequada. Após a realização da administração epidural o animal foi posicionado em decúbito dorsal, iniciando o procedimento cirúrgico após 10 minutos.

Os parâmetros foram avaliados antes de qualquer procedimento (T₀) e a cada 5 minutos após a epidural e até o final do procedimento por um período de uma hora. Os parâmetros avaliados incluem frequência cardíaca (FC) e ritmo cardíaco, frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (SAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD), temperatura corpórea e saturação de oxigênio na oxihemoglobina (SpO₂). Caso houvesse sinais de dor durante o procedimento, como aumento da FC, FR, PAS acima de 20% do basal seria realizado resgate

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

administrando Fentanil na dose de 0,002 mg/kg, e se houvesse bradicardia ($FC < 50$ bpm) seria administrado o sulfato de atropina na dose de 0,025 mg/kg, ambos por via intravenosa. A avaliação da analgesia pós-operatória foi realizada a cada meia hora, durante duas horas, e a cada hora, durante 4 horas, iniciando uma hora após o término do procedimento cirúrgico através da escala modificada de Glasgow e da escala de VAS. Caso fosse necessário, poderia ser realizada a analgesia resgate com morfina por via intramuscular, na dose de 0,5 mg/kg.

Resultados

Na avaliação cardiovascular (Tabela 1) nota-se que não houve diferença quanto a FC nos grupos morfina e metadona, mas em GCe no T5 e T15 observa-se redução em relação ao basal, não havendo diferença intergrupos. Entretanto, no GMe 4 animais, necessitaram da administração de atropina entre T5 e T10, devido a bradicardia (valores não expressos). Na análise das pressões arteriais, nota-se que as alterações não são dignas de nota quanto a PAS e PAM, apenas na PAD podemos observar uma redução significativa em relação ao basal no GCe.

Todos os grupos diferiram em relação ao basal na frequência respiratória em todos os momentos. Na avaliação intergrupo apenas no T5 o Gme diferiu de GMo e GCe (Tabela1). Não foram observadas diferenças na avaliação intra e intergrupo, quanto a SPO2. Quanto a avaliação da temperatura corpórea, observa-se que houve redução em todos os grupos, com alterações significativas em GMo e GMe em relação ao basal.

Na avaliação analgésica (Tabela 2), nota-se que o GMe demonstrou menores valores quando comparados ao demais grupos. Entretanto, nos tempos T60, T120, T180 e T300 houve diferença entre os grupos na avaliação pela escala de Glasgow. Na avaliação intragrupo, podemos observar que todos os grupos diferiram do basal, perdurando por maior tempo nos GMo e GCe. No GCe, 4 animais necessitaram de analgesia resgate, não sendo excluídos do experimento.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XXI Jornada de Pesquisa

	T - 30	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30
FC (bat/min)								
GMO	97±27 ^a	104±17 ^a	112±25 ^a	108±25 ^a	109±20 ^a	109±25 ^a	117±23 ^a	110±20 ^a
GMe	103±19 ^a	104±35 ^a	103±49 ^a	91±33 ^a	100±33 ^a	98±35 ^a	99±35 ^a	102±33 ^a
GCE	119±11 ^a	96±21 ^a	103±16 ^{ab}	95±3 ^a	100±13 ^{ab}	103±9 ^a	102±11 ^a	104±10 ^a
f (mov/min)								
GMO	42±8 ^a	12±6 ^a	17±18 ^{***}	21±20 ^{***}	16±8 ^{***}	19±10 ^{***}	15±6 ^{***}	16±5 ^{***}
GMe	48±28 ^a	20±3 ^a	13±3 ^{***}	13±8 ^{***}	17±11 ^{***}	15±6 ^{***}	14±4 ^{***}	14±5 ^{***}
GCE	49±8 ^a	13±4 ^a	14±4 ^{***ab}	11±7 ^{***}	11±6 ^{***}	17±11 ^{***}	15±10 ^{***}	16±9 ^{***}
PAS (mmHg)								
GMO	-	90±4 ^a	94±5 ^a	94±15 ^a	100±8 ^a	97±11 ^a	96±8 ^a	99±5 ^a
GMe	-	99±17 ^{ab}	97±11 ^a	108±31 ^a	105±34 ^a	105±30 ^a	111±20 ^a	108±19 ^a
GCE	-	114±17 ^{ab}	96±20 ^a	101±14 ^a	100±15 ^a	95±12 ^{ab}	96±13 ^{ab}	96±13 ^{ab}
PAM (mmHg)								
GMO	-	55±22 ^a	65±18 ^a	58±26 ^a	71±16 ^a	74±8 ^a	66±16 ^a	71±9 ^a
GMe	-	76±16 ^a	67±15 ^a	90±35 ^a	80±33 ^a	79±32 ^a	90±22 ^a	81±21 ^a
GCE	-	77±30 ^a	75±16 ^a	71±14 ^a	68±10 ^a	77±13 ^a	78±12 ^a	68±12 ^a
PAD (mmHg)								
GMO	-	47±15 ^a	52±16 ^a	48±23 ^a	57±21 ^a	59±14 ^a	53±19 ^a	57±15 ^a
GMe	-	64±17 ^a	57±13 ^a	72±42 ^{ab}	67±33 ^a	66±34 ^a	79±25 ^a	72±25 ^a
GCE	-	98±50 ^a	65±16 ^a	57±15 ^{ab}	53±10 ^{***}	55±18 ^{***}	53±14 ^{***}	55±14 ^{***}
SpO2 (%)								
GMO	-	94±3 ^a	94±4 ^a	96±2 ^a	96±1 ^a	95±3 ^a	95±4 ^a	97±2 ^a
GMe	-	94±2 ^a	95±3 ^a	92±5 ^{ab}	95±3 ^a	96±4 ^a	94±4 ^a	97±3 ^a
GCE	-	92±1 ^a	94±1 ^a	93±3 ^a	95±1 ^a	95±1 ^a	95±2 ^a	96±2 ^a
Temperatura (°C)								
GMO	-	37,2±0,4 ^a	37,2±0,5 ^a	37,0±0,5 ^a	36,8±0,5 ^a	36,6±0,7 ^{ab}	36,4±0,5 ^{***}	36,6±0,6 ^{ab}
GMe	-	38,0±0,6 ^a	37,7±0,7 ^a	37,6±0,8 ^{ab}	37,4±0,9 ^{***}	37,4±1,0 ^{***}	37,4±0,9 ^{***}	37,4±0,9 ^{***}
GCE	-	37,3±0,4 ^a	37,5±0,5 ^a	37,5±0,5 ^a	37,4±0,6 ^a	37,3±0,7 ^a	37,2±0,7 ^a	37,2±0,6 ^a

desvio padrão.

*p<0,05; **p<0,01 para comparações intragrupo. Letras iguais não diferem entre si, para comparação intergrupo.

Tabela 1 - Efeitos da administração de morfina, metadona ou cetamina administrados pela via epidural sobre as variáveis fisiológicas de cadelas submetidas a ovariopalingohisterectomia. Valores dispostos em média ± desvio padrão

	T0	T30	T60	T90	T120	T180	T240	T300	T360
EVA									
GMO	0 (0-0) ^a	18,5 (13,5-20) ^{***}	14,25 (12-21,5) ^{***}	13,75 (9-18) ^{**}	14,25 (11-17) ^{**}	11,75 (10,5-14) ^a	11 (4,5-16,5) ^a	9,75 (4,5-12) ^a	9,5 (5-11) ^a
GMe	0 (0-0) ^a	13,75 (5,5-22) ^{**}	11,5 (4,5-13,5) ^{**}	8,5 (5,5-17) ^{**}	9,75 (4,5-19) ^a	8 (5-12) ^a	7,75 (4,5-12,5) ^a	8 (5-13,5) ^a	6 (4,5-10) ^a
GCE	0 (0-0) ^a	15 (10,5-23) ^{**}	14,5 (10-22) ^a	13 (6,5-21,5) ^a	12,75 (6,5-25,5) ^a	14,25 (6-25,5) ^a	11,5 (8-25,5) ^a	12 (5,5-16,5) ^a	11,75 (9,5-14) ^a
Glasgow									
GMO	0 (0-0) ^a	4,5 (2-5) ^{***}	3,5 (2-5) ^{**}	3,5 (2-5) ^{**}	3 (0-5) ^a	2,5 (0-4) ^a	2,5 (1-4) ^a	2 (1-3) ^a	1,5 (1-3) ^a
GMe	0 (0-0) ^a	2 (1-5) ^{***}	1 (0-5) ^a	1 (0-5) ^a	1 (0-5) ^a	1 (0-4) ^a	1 (0-4) ^a	0,5 (0-4) ^a	1 (0-4) ^a
GCE	0 (0-0) ^a	4 (3-8) ^{**}	4 (3-10) ^{**}	4 (2-7) ^a	4 (4-7) ^{**}	4 (2-7) ^a	4 (2-7) ^a	2,5 (1-4) ^a	4 (2-11) ^a

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 para comparações intragrupo. Letras iguais não diferem entre si, para comparação intergrupo.

Tabela 2 - Avaliação analgésica pela EAV e pela Escala Simplificada de Glasgow em cadelas submetidas a ovariopalingohisterectomia

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

Discussão

A avaliação dos animais foi realizada pelo método da escala visual analógica (VAS), citada por Pohl et al. (2011) como o melhor método empregado para avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OSH, e pela escala simplificada de Glasgow. Entretanto, observamos melhores resultados pela escala simplificada de Glasgow, fato que pode ter ocorrido pela menor interferência do avaliador, já que essa é constituída de questões acerca do comportamento animal, enquanto na VAS a avaliação é mais subjetiva.

Nos animais do G_{MO}, ocorreu à diminuição dos valores que representam dor conforme o passar do tempo, concordando com Valadão (2002b) que obteve analgesia de até 24 horas com a morfina epidural. Em nenhum momento foi necessária analgesia resgate, e todos os animais do grupo demonstraram conforto. Quatro animais do G_{CE} necessitaram de analgesia resgate, sendo que um necessitou desta aplicação por duas vezes no pós-operatório. Pelo motivo da utilização de analgesia resgate, a média geral na escala de Glasgow e VAS dos animais do G_{CE} não demonstrou um aumento significativo em relação aos demais. A Cetamina não se mostrou um bom agente analgésico para ser empregado pela via epidural, pois os animais demonstraram sinais de dor intensa visceral, concordando com Valadão (2002b) que cita que a Cetamina não deve ser utilizada como único tratamento para o alívio da dor pós-operatória. O autor cita um alívio da dor por 90 minutos, porém, em nosso estudo, foi necessária analgesia resgate após 30 minutos de cirurgia. Nenhum animal do G_{ME} necessitou de analgesia resgate, e não tiveram nenhum tipo de complicação pós-operatória. Durante as seis horas de avaliação pós-operatória, todos os animais demonstraram conforto.

Durante o transoperatório, a alteração mais frequente foi o a diminuição da frequência respiratória em relação ao basal, observando-se diferença em todos os momentos, independentemente do tratamento submetido. Essa alteração pode ser decorrente dos fármacos empregados na anestesia, pois o Isoflurano causa decréscimo da frequência respiratória (GAROFALO, 2010. CAMPAGNOL, 2014), e a Acepromazina é conhecida por causar comumente esta alteração (PIRES et al., 2000), fato corroborado por Mastrocinque (2005), onde o grupo controle, o qual recebeu solução salina, também demonstrou redução da frequência respiratória. Os opióides também promovem depressão acentuada da frequência respiratória, citado até como um dos principais efeitos colaterais (KEEGAN et al. 1995). Fato que concorda com os achados de THURMON et al. (1996), os quais afirmam que o centro respiratório é deprimido após administração de morfina. A saturação de oxigênio se manteve dentro dos parâmetros normais, fato que ocorreu pela suplementação de oxigênio a 100% para a manutenção da anestesia inalatória, como observado por Mastrocinque (2005).

Durante o período trans-anestésico não foram observadas alterações significativas referentes à frequência cardíaca, tanto intra quanto intergrupos, concordando com THURMON et al. (1996), os quais relatam que após a administração epidural de morfina, a frequência cardíaca pode estar inalterada. Além disso, DUQUE et al. (2004), também afirmam que a administração epidural de cetamina não promoveu alterações na frequência cardíaca e esta, produz estabilidade hemodinâmica

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

como resultado do efeito estimulante do sistema nervoso simpático (STOELTING, 1999). Entretanto, 04 animais do GMe necessitaram de Atropina, logo após a realização da epidural (entre T5 e T10), o qual elevou a média do grupo, visto que os mesmos animais não foram excluídos do experimento. Essa resposta parece ser vago-mediada, pois a metadona aumenta a pressão arterial e reflexamente reduz a frequência cardíaca, como observado em outros estudos (Monteiro et al., 2008; Maiente et al., 2009; Garofalo, 2010).

A diminuição da temperatura em alguns períodos no transoperatório pode ser explicada pela utilização da Acepromazina, já que a mesma causa depressão do centro termorregulador no hipotálamo (BROCK, 1994), fato corroborado por Monteiro et al. (2009), os quais observaram decréscimo da temperatura retal em todos os animais após a aplicação deste fenotiazinico. Já Nunes (1995), cita que esse decréscimo progressivo na temperatura corporal durante a anestesia está associado a fatores como vasodilatação periférica, radiação sobre superfície corporal, decréscimo no metabolismo basal, condução e evaporação. Em trabalho realizado por Maiente (2009), foi observada diminuição da temperatura corporal maior da metadona em relação à morfina, porém não foram valores significativos. Em nosso estudo, apesar da temperatura corpórea ter reduzido em relação ao basal, a mesma ficou dentro de valores aceitáveis para a espécie.

Conclusão

Tanto a Morfina quanto a Metadona se mostraram eficientes como analgésicos pós-operatório, com poucas alterações cardiorrespiratórias. Entretanto, a Metadona requer maior atenção quanto a frequência cardíaca, visto a bradicardia observada. A Metadona demonstrou melhor qualidade analgésica, quando comparada com a Morfina e Cetamina quando administrada por via epidural em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia.

Palavras-chave: Opióides; Antagonista NMDA; Analgesia;

Referências

- ALLEN, P.D. et al., Epidural morphine provides postoperative pain relief in peripheral vascular and orthopedic surgical patients: a dose-response study. *Anesth Analg* 1986;65:165-70.
- ANDRADE, G.R. ANESTESIA EPIDURAL EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA. Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA. Salvador – BA, 2009.
- BASSO, P.C. et al. Ovariosalpingo-histerectomia em cadelas: comparação da dor e análises cardiorrespiratória, pressórica e hemogasométrica nas abordagens convencional, por NOTES híbrida e NOTES total. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* vol.66 no.5 Belo Horizonte Oct. 2014.
- BERNARDI, C.A. et al. Analgesia pós-operatória com metadona em gatos: administração epidural e intramuscular. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* vol.64 no.1 Belo Horizonte Feb. 2012.
- BROCK, N. Acepromazine revisited. *Can Vet J* Volume 35, July 1994
- CAMPAGNOL, D.; TEIXEIRA NETO, F. J.; PECCINNI, R. G.; OLIVEIRA, F. A.; MEDEIROS, L. Q.; ALVAIDES, R. K. Comparação da farmacocinética da metadona peridural e intravenosa em cães anestesiados com isoflurano. *ARS VETERINARIA*, Jaboticabal, SP, v.30, n.3, 2014.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

- CHRUBASIK, J.; CHRUBASIK, S.; MARTIN, E. The ideal epidural opioid - Fact or fantasy?. *European J Anaesth*, v.10, p.79-100, 1993.
- DUQUE, M.J.C. et al. Pre-emptive epidural Ketamine or S(+)-Ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. *Veterinary Surgery*, v.33, p.361-367, 2004
- GAROFALO, N.A. Alterações hemodinâmicas e neuroendócrinas associadas ao uso da Metadona em cães conscientes e anestesiados com Isoflurano. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho". Botucatu – SP. 2010.
- GONZALES, R.M.; ALMEIDA, E.H. Uso de morfina en el alivio del dolor del paciente con cáncer terminal. *Revista Cubana de Medicina General Integral. Rev Cubana Med Gen Integr* v.16 n.2 Ciudad de La Habana mar.-abr. 2000.
- MAIANTE, A.A, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrente JE, Pedroso CEBP. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2009; 32(4):317-328
- MASTROCINQUE, S. Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas a ovariectomia. Dissertação apresentada para obtenção do título de Doutor em Medicina Veterinária. São Paulo: 2005.
- MONTEIRO, E.R.; DOSSI, R.J.O.; ANTUNES, A.P.; CAMPAGNOL, D.; BETTINI, C.M.; CHOMA, J.C. Efeitos da metadona ou do neostigmine, associados à lidocaína administrados pela via epidural em cães. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* vol.60 no.6 Belo Horizonte Dec. 2008.
- MONTEIRO, E.R.; RODRIGUES, J.A.; ASSIS, H.M.Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J.G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36:25-33.
- PIRES, J.S. et al. Anestesia por infusão contínua de Propofol em cães pre-medicados com Acepromazina e Fentanil. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.30, n.5, p.829-834, 2000.
- POHL, V.H. 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 ovariosalpingohisterectomia. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.41, n.1, p.154-159, jan, 2011
- KEEGAN, R.D., GREENE, S.A., WEIL, A.B., et al. Cardiovascular effects of epidurally administered morphine and a xylazine-morphine combination in isoflurane anesthetized dogs. *Am J Vet Res*, v.56, n.4, p.496-500, 1995.
- STOELTING, R.K. Inhaled anesthetics. In: *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1999. Cap.2, p.36-76.
- THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W.; BENSON, G. J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In.: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W.; BENSON, G. J. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1996. p. 183-209.
- VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A; Administração epidural de opióides em cães. *Cienc. Rural* vol.32 no.2 Santa Maria Abril, 2002^a.
- VALADÃO, C.A.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* vol.54 no.4 Belo Horizonte July/Aug. 2002b.