

ANDERSON FARIAS

**ROMIFIDINA, BUPIVACAÍNA, FENTANIL OU SUAS
ASSOCIAÇÕES, PELA VIA INTRATECAL EM CÃES S.R.D.;
PRÉ-MEDICADOS COM ACEPROMAZINA E DIAZEPAM**

Dissertação apresentada como requisito
para a obtenção do título de Mestre.
Curso de Pós-Graduação em Ciências
Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias,
Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^ª Dr.^ª Itáira Susko

CURITIBA

1999

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA,

APROVA A TESE

**ROMIFIDINA, BUPIVACAÍNA, FENTANIL OU SUAS ASSOCIAÇÕES PELA
VIA INTRATECAL EM CÃES S.R.D. PRÉ-MEDICADOS COM
ACEPROMAZINA E DIAZEPAM**

ELABORADA PELO

Médico Veterinário
ANDERSON FARIAS

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROFA. DRA. ITAÍRA SUSKO
ORIENTADORA

PROFA. DRA. HELENA CRISTINA DA SILVA DE ASSIS
MEMBRO EFETIVO

PROF. DR. IVAN DECONTO
MEMBRO EFETIVO

CURITIBA
1999

"É melhor tentar e falhar,
que preocupar-se em ver a vida passar.
É melhor tentar ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar;
que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco,
que em conformidade viver"
(Martin Luther King)

Dedico aos meus pais João e Neusa

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pela compreensão, respeito e apoio incondicional em todos os momentos de minha vida.

À Profa. Dra. Itáira Susko, sempre orientando-me no sentido da busca de perfeição e inovação científica, bem como pela presteza, paciência e orientação segura dada durante a elaboração desta dissertação.

À Coordenadora do Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da UFPr, em nome da Profa. Dra. Clotilde L. B. Germiniani, dedico os meus sinceros agradecimentos, pelo seu apoio e compartilhamento de trabalhos científicos e, acima de tudo pela sua amizade.

Sou muitíssimo grato à Médica Veterinária Cassiana G. Ramos, cujo auxílio foi decisivo à execução desta pesquisa, quer seja pelo seu companheirismo durante o experimento, bem como pelo empréstimo de alguns aparelhos.

Agradeço a minha amiga e estatística Eloise Cury da Silva, pela pronta disposição no auxílio da análise estatística e a equipe do PET do Curso de Estatística da UFPr, que elaboraram um modelo de análise inédito aplicado nesta dissertação.

Desejo agradecer a secretária do Curso do Pós-graduação em Ciências Veterinárias da UFPr, a Sra. Deleuse Cherobim, pela sua simpatia e eficiência no atendimento de nossas solicitações.

Sou grato ao Laboratório Cristália Ltda., na pessoa do Sr. José Domingues, pela doação dos medicamentos Neocaína®, Fentanila®, Diazepam®, fundamentais para este estudo, não medindo esforços no sentido de otimizar esta pesquisa.

Ao Médico Veterinário José R. V. Ferreira, pela amizade compartilhada durante o Curso de Pós-graduação.

Ao Médico Veterinário Samuel P. Brito, indiscutível exemplo de luta e amor pela vida.

Finalmente, ensejo os meus sinceros agradecimentos, à todos que colaboram direta ou indiretamente na elaboração desta dissertação.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	04
2.1. Anatomia Descritiva do Sistema Nervoso Central.....	04
2.1.1. Medula Espinhal.....	04
2.1.2. As Meninges e o Meio Líquido.....	06
2.2. Drogas pesquisadas.....	08
2.2.1. Fenotiazina: Acepram.....	08
2.2.2. Benzodiazepina: Diazepam.....	10
2.2.3. Agonistas de receptores alfa dois adrenérgicos: xilazina detomidina, dexmedetomidina e romifidina.....	12
2.2.4. Anestésico local: Bupivacaína.....	16
2.2.5. Opióide: Fentanil.....	19
2.2.6. Associação de drogas.....	21

3. MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1. Animais.....	23
3.2. Protocolos Anestésicos.....	24
3.2.1. Medicação Pré Anestésica (MPA).....	24
3.2.2. Medicação Anestésica.....	24
3.3. Avaliação Paramétrica.....	25
3.3.1. Antes e após a MPA.....	26
3.3.2. Momentos de 01 a 08.....	26
3.4. Análise estatística.....	28
4. RESULTADOS.....	29
4.1. MPA.....	29
4.2. Medicação Anestésica.....	29
4.3. Avaliação Paramétrica.....	30
4.3.1. Frequência cardíaca.....	30
4.3.2. Frequência respiratória.....	31
4.3.3. Pressão Arterial Sistólica.....	33
4.3.4. Pressão Arterial Média.....	34
4.3.5. Pressão Arterial Diastólica.....	36
4.3.6. Oximetria de Pulso.....	37
4.3.7. Temperatura corpórea retal.....	39

4.3.8. Reflexos interdigital e anal.....	40
4.3.9. Grau de miorelaxamento.....	41
4.3.10. Grau de Analgesia.....	45
5. DISCUSSÃO.....	47
5.1. MPA.....	47
5.2. Medicação Anestésica.....	48
5.3. Avaliação Paramétrica.....	50
5.3.1. Frequência cardíaca.....	50
5.3.2. Frequência respiratória.....	52
5.3.3. Pressão Arterial Média.....	54
5.3.4. Oximetria de Pulso.....	57
5.3.5. Temperatura corpórea retal.....	58
5.3.6. Reflexos interdigital e anal.....	59
5.3.7. Grau de miorelaxamento.....	61
5.3.8. Grau de analgesia.....	63
6. CONCLUSÕES.....	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

LISTA DE TABELAS

1. Momentos de avaliação dos parâmetros durante experimento.....	01
2. Pesquisa de reflexo interdigital nos diversos tratamentos em função dos intervalos de tempo.....	41
3. Pesquisa de reflexo anal nos diversos tratamentos em função dos intervalos de tempo.....	42
4. Pesquisa da qualidade de miorelaxamento nos diversos tratamentos em função dos intervalos de tempo.....	43
5. Pesquisa da sensibilidade cutânea à dor nos diversos tratamentos em função dos intervalos de tempo.....	44

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1. Mandril do catéter intravenoso 18G. Aplicação intratecal confirmada pela presença de líquido céfaloraquidiano.....	23
2. Agulha descartável 40 x 08 . Aplicação intratecal confirmada pela presença de líquido céfaloraquidiano.....	23
3. Exposição da terceira pálpebra.....	29
4. Prostração com miorelaxamento.....	29
5. Posição de "rã" assumida pelos cães após a aplicação intratecal das drogas.....	30
6. Animal com intensa sedação com uso de romifidina pela via intratecal.....	30
7. Animal com intensa sialorréia com uso de romifidina pela via intratecal.....	30
8. Gráfico da médias para frequência cardíaca em função dos diversos tratamentos e dos momentos.....	30
9. Modelo ajustado para frequência cardíaca em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.....	31
10. Gráfico da médias para frequência respiratória em função dos diversos tratamentos e dos momentos.....	32
11. Modelo ajustado para frequência respiratória em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.....	32
12. Gráfico da médias para pressão arterial sistólica em função dos diversos tratamentos e dos momentos.....	33

13. Modelo ajustado para pressão arterial sistólica em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.....	34
14. Gráfico da médias para pressão arterial média em função dos diversos tratamentos e dos momentos.....	35
15. Modelo ajustado para pressão arterial média em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.....	35
16. Gráfico da médias para pressão arterial diastólica em função dos diversos tratamentos e dos momentos.....	36
17. Modelo ajustado para pressão arterial diastólica em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.....	36
18. Gráfico das médias para oximetria em função dos diversos tratamentos e dos momentos.....	37
19. Modelo ajustado para oximetria em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.....	38
20. Gráfico da médias para temperatura corpórea retal em função dos diversos tratamentos e dos momentos.....	39
21. Modelo ajustado para temperatura corpórea retal em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E DE SIGLAS

°C	- graus centígrados
°	- graus
µg	- micrograma (s)
bpm	- batimentos por minuto
f	- frequência respiratória
FC	- frequência cardíaca
IV	- intravenosa
kg	- quilograma (s)
mg	- miligrama (s)
min	- minuto (s)
ml	- mililitro (s)
mmHg	- milímetros de mercúrio
MPA	- medicação pré- anestésica
bpm	- batimentos por minuto
mpm	- movimentos respiratórios por minuto
PA	- pressão arterial
PAD	- pressão arterial diastólica
PAM	- pressão arterial média
PAS	- pressão arterial sistólica
SpO₂	- saturação de oxigênio na hemoglobina
T °	- temperatura retal

GABA	- ácido gama-aminobutírico
CAM	- concentração alveolar mínima
%	- porcentagem
pH	- potencial hidrogeniônico
PaO₂	- pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PaCO₂	- pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial
PO₂	- pressão sangüínea de oxigênio
PCO₂	- pressão sangüínea do dióxido de carbono
HCO₃⁻	- bicarbonato
EB	- excesso de bases
UFPr	- Universidade Federal do Paraná
T_n	- segmentos torácicos
L_n	- segmentos lombares
DL₅₀	- dose letal média
cm²	- centímetro quadrado
OX	- oximetria de pulso
n	- número
G	- "gauge" (calibre)
RA	- reflexo anal
RI	- reflexo interdigital

RESUMO

O alívio da dor em animais após uma injúria acidental ou cirúrgica é uma das maiores preocupações dos anesthesiologistas veterinários e a administração epidural de agentes analgésicos têm se demonstrado efetiva no manejo da dor somatossensorial e visceral. Baseados nestas colocações realizou-se o experimento, com o objetivo de avaliar fisiologicamente os parâmetros anestésicos promovidos pelo uso de diversas drogas pela via intratecal nesses animais os quais foram divididos em seis grupos experimentais (tratamentos), sendo cada grupo (n=6) submetido a um dos protocolos: T1: romifidina (60 µg/kg), T2: bupivacaína (1,0 mg/kg), T3: fentanil (5,0 µg/kg), T4: bupivacaína + fentanil (0,5 mg/kg + 2,5 µg/kg), T5: bupivacaína + romifidina (0,5 mg/kg + 30µg/kg) e T6: romifidina + fentanil (30 µg/kg +2,5 µg/kg). A MPA foi com acepromazina (0,1 mg/kg) e diazepam (1,0 mg/kg) IV. A avaliação paramétrica e os respectivos momentos foram frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (T), oximetria (OX), pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD), sendo que estes parâmetros foram mensurados imediatamente antes e 15 minutos após MPA e decorridos 5 minutos da aplicação intratecal (M1), procedendo-se também com a mensuração dos reflexos anal e interdigital e das qualidades de analgesia e miorelaxamento, num intervalo de 15 min. durante um período de 110 min compreendidos entre o M2 ao M8. Como resultado obtivemos que a associação de acepromazina e diazepam consistiram num excelente protocolo de contenção química. A Romifidina produziu um potente efeito antinociceptivo, mediado ao nível espinhal, enquanto que sua redistribuição levou a um estado hipnótico com efeitos cardiorrespiratórios significativos, quando utilizada nos tratamentos 1, 5 e 6. A Bupivacaína caracterizou-se pela hipotermia e hipotensão, com potente bloqueio espinhal, levando a um excelente estado de miorelaxamento e

analgésia de longa duração. O fentanil produziu poucas alterações cardiorrespiratórias, com uma boa analgesia de curta duração e sem perda de tônus muscular. O tratamento 4 (bupivacaína + fentanil) destacou-se pelo excelente padrão anestésico com mínima interferência nos parâmetros físicos.

ABSTRACT

Alleviating pain in animals after accidental or surgical injury is a major concern for veterinary anesthesiologists. Epidural administration of analgesic agents has proven to be an effective way to control somatosensory and visceral pain. The aim of this study was investigate six different anesthetic protocols (T1-T6) administered in the subarachnoidal space by intrathecal route using six adult animals per group. T1: romifidine (60 $\mu\text{g}/\text{kg}$), T2: bupivacaine (1,0 mg/kg), T3: fentanyl (5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$), T4: bupivacaine + fentanyl (0,5 mg/kg + 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$), T5: bupivacaine + romifidine (0,5 mg/kg + 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e T6: romifidine + fentanyl (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$). These animals were premedicated with acepromazine (0,1 mg/kg) and diazepam (1,0 mg/kg) IV. Heart and respiratory rates, temperature, O₂ saturation, systolic, mean and diastolic pressures, interdigital and anal reflexes, muscle relaxation and cutaneous sensibility were measured during anesthesia with 15 min of the interval during 110 min. The acepromazine and diazepam produced an excellent chemical restraint. Romifidine produced potent antinociceptive effect and hypnotic state with significant cardiorespiratory changes after systemic redistribution when used in T1, T5 and T6 protocols. T2 protocol produced hypothermia and hypotension, with potent spinal blocked, and good muscle relaxation and longer analgesia duration. T3 protocol produced minimal cardiorespiratory alterations, with good analgesia of the short duration and no loss muscle of tonus. T4 protocol produced excellent anesthetic pattern with minimal cardiorespiratory alterations.

1. Introdução.

Extensivas tentativas são feitas no intuito de prevenir ou eliminar a dor tanto em seres humanos como nos animais em situações que requeiram procedimentos cirúrgicos e/ou manipulações diagnósticas que causem considerável desconforto.

Felizmente com o desenvolvimento farmacológico há uma visão adicional dentro dos mecanismos de ação de agentes de anestesia e analgesia, com investigações atuais onde se identificam sítios receptores de ação de medicamentos, bem como, para respostas fisiológicas a um estímulo doloroso. Estes avanços tem resultado em uma significativa redução do estresse, prevenção ou controle da dor e anestesia mais eficaz e segura (SHORT, 1992).

Segundo SHORT, (1992) não somente os veterinários tem se beneficiado com estes desenvolvimentos na otimização dos procedimentos anestésicos, como também os proprietários de animais tem relatado uma sensível melhora destes, no decorrer do pós-operatório.

O alívio da dor em animais após uma injúria acidental ou cirúrgica é para HENDRIX et al., (1996) uma das maiores preocupações e a administração epidural de agentes analgésicos têm se demonstrado efetiva no manejo da dor somatossensorial e visceral.

Para LEE et al., (1985) desde a introdução da anestesia espinhal existiram numerosos períodos de entusiasmo e condenação associados com alterações de atitudes e conceitos a respeito de tal anestesia. Segundo LEVY et al., (1985); MANCHIKANTI et al., (1987) e TARKKILA, (1991) com o aumento da

compreensão da fisiologia e farmacologia, a anestesia espinal destaca-se como uma técnica relativamente fácil de se desenvolver promovendo excelente analgesia e miorelaxamento com o uso de pequena quantidade de drogas, podendo ser utilizada mesmo em pacientes de alto risco. TARKKILA, (1991) ainda ressalta que é uma técnica comumente usada nas operações das extremidades e retro umbilicais em seres humanos.

Segundo MANCHIKANTI et al., (1987) a aceitabilidade da anestesia espinal pode estar limitada pelos seguintes fatores: tempo necessário para sua administração, anestesia insatisfatória, possibilidade de múltiplas tentativas para a punção lombar.

Respostas variáveis em seres humanos para administração epidural de opioide e anestésico local foram relatadas por DOUGLAS et al., (1988); LIRZIN et al., (1989); MORGAN, (1989) que observaram uma excelente analgesia após administração epidural mas que confirmaram que a duração da analgesia pode ser inadequada.

Para CARPENTER et al., (1992) além do anestésico local causar perda da sensação dolorosa geralmente está associado com bloqueio simpático, hipotensão, paralisia motora e hipotermia.

KO et al., (1993) procurando um novo caminho para promover analgesia e imobilização em porcas submetidas a cesariana, administraram pela via epidural xilazina e lidocaína no espaço lombosacral, demonstraram que a associação de alfa dois agonista e anestésico local caracteriza uma técnica anestésica regional alternativa em suínos.

BRANSON et al., (1993) utilizaram morfina em associação com medetomidina na via epidural em cães e relataram uma maior duração de analgesia com a associação do que com doses clínicas isoladas de cada agente.

Com base nestas colocações realizou-se o experimento, com o objetivo de avaliar fisiologicamente os parâmetros anestésicos promovidos pelo uso romifidina, bupivacaína, fentanil ou suas associações pela via intratecal em cães pré-medicados com acepromazina e diazepam.

2. Revisão de Literatura.

2.1. Anatomia Descritiva do Sistema Nervoso Central.

2.1.1. A Medula Espinhal.

Segundo descrição de DYCE et. al. (1987) a medula espinhal (medulla spinalis) é uma estrutura alongada, mais ou menos cilíndrica, mas com algum achatamento dorsoventral e determinadas variações regionais de forma e dimensões. As mais importantes variações são os espessamentos (intumescências) das partes que dão origem aos nervos que suprem os membros anteriores (torácico) e posteriores (pélvico) e o afilamento final caudal (cone medular). Um simples corte transversal demonstra uma massa central de substância cinzenta perfurada na linha média por um pequeno canal central, o resíduo do lúmen do tubo neural embrionário. A substância cinzenta, possui uma semelhança grosseira com uma borboleta ou um H, e apresenta cornos dorsais e ventrais. A coloração cinzenta é produzida pela restrição do pericário a esta parte. O corno (ou coluna) dorsal corresponde à placa alar, contém neurônios aferentes somáticos dorsomedialmente e neurônios aferentes viscerais ventrolateralmente. O corno ventral corresponde à placa basal, sendo composto de neurônios eferentes somáticos e neurônios eferentes viscerais que formam um corno lateral adicional confinado as regiões toracolombar e sacral da medula.

A substância branca que envolve a cinzenta divide-se em três funículos de cada lado. O funículo dorsal que está contido no sulco dorsal raso e a linha de origem das raízes dorsais dos nervos espinhais; o funículo lateral localizado entre as linhas das raízes dorsal e ventral; o funículo ventral que situa-se entre a linha das raízes ventrais e uma fissura ventral que penetra profundamente na

substância branca. Os funículos são compostos por fibras nervosas ascendentes e descendentes, muitas agrupadas em feixes (fascículos ou tratos) de origem, destino e funções comuns.

Mesmo com a inclusão de seus envoltórios meníngeos, a medula espinhal é consideravelmente menor do que o canal vertebral e também mais curta. Isto deve-se a um crescimento tardio desigual da medula espinhal e da coluna vertebral que começa bem antes do nascimento e continua após o mesmo. O desvio relativo na posição (*ascensus medullae*), leva os segmentos da medula a direcionar-se cranialmente em relação às suas posições originais dentro das vértebras de mesmas designações numéricas. O desvio dos segmentos mais caudais é mais pronunciado e explica o arranjo peculiar de nervos espinhais associados. Estes nervos assumem trajetos progressivamente mais longos dentro do canal, atingindo forames fixos de saída e formando uma cauda eqüina para cada lado do cone medular. A medula espinhal do cão termina na maioria das vezes na sétima vértebra lombar.

2.1.2. As Meninges e o Meio Líquido.

O encéfalo e a medula espinhal são rodeados por três membranas contínuas ou meninges. A membrana rígida mais externa, é a duramáter que funde-se com o perióstio mais interno dos ossos do crânio e separa-se deste na margem do forame magno, formando um tubo livre separado da parede do canal vertebral por um espaço epidural amplo ocupado por tecido adiposo. O tubo dural é fixado em sua extremidade caudal, onde as diversas meninges finalmente combinam-se num cordão fibroso (filamento terminal) que se funde na superfície superior das vértebras caudais. Um espaço capilar separa a duramáter da aracnóide, a primeira das duas membranas internas mais delicadas. Este

espaço subdural normalmente contém apenas uma quantidade mínima de um líquido límpido. A parte espinhal do espaço subdural é cruzada por uma série de ligamentos denticulados que fixam as meninges mais internas ao tubo da dura-máter, sustentando assim, indiretamente a medula. A superfície interna da membrana aracnóide é ligada à piamáter por inúmeras trabéculas e filamentos, imaginariamente comparados a uma teia de aranha (a origem do nome "aracnóide"), enquanto a piamáter está firmemente fixada à superfície mais externa do encéfalo e da medula, e muitos ramos das artérias dentro da piamáter penetram no tecido encefálico e medular. Todas as três meninges formam bainhas ao redor das raízes de origem dos nervos cranianos e espinhais.

O líquido cerebrospinal límpido e incolor é formado em grande parte a partir do plasma, por ultrafiltração através da "barreira hemoliquórica", composta de células endoteliais vasculares. Além de seu papel mecânico, protege o encéfalo por sua capacidade de tamponamento químico, que proporciona um meio mais estável. Também transporta nutrientes, elimina produtos de degradação e serve como meio de difusão de substâncias neuroendócrinas e neurotransmissoras. É produzido continuamente, numa velocidade de cerca de 30 ml por hora no cão e circula primeiro pelo sistema ventricular, e progride pela pressão de filtração e pela atividade ciliar do revestimento ependimário. Em seguida, flui para o interior do encéfalo pelas aberturas laterais do quarto ventrículo, banha o encéfalo e a medula antes de retornar ao sangue, predominantemente através das granulações aracnóides (vilosidades), projeções da aracnóide e do espaço subaracnóide que penetram na dura-máter para adentrar o seio venoso sagital do encéfalo.

Os nervos periféricos compreendem os doze pares de nervos cranianos e o número consideravelmente maior de pares de nervos espinhais.

2.2. Drogas utilizadas.

2.2.1. Fenotiazina: Acepromazina.

O maleato de acepromazina é um tranqüilizante comumente usado como agente pré-anestésico em pequenos animais (HALL & CLARKE, 1987; BROCK, 1994; MASSONE, 1994; PADDLEFORD, 1995). Segundo MASSONE, (1994) sua fórmula molecular é $C_{23}H_{26}N_2O_5S$, seu peso molecular é de 442,5, seu ponto de fusão situa-se entre 220 e 240° C e seu pH a 0,1% é de 5,2 com DL₅₀ via IV em ratos de 70mg/kg.

A acepromazina induz de acordo com LUMB & JONES, (1996) a um estado de tranqüilização, relaxamento muscular e diminuição da atividade espontânea, e em altas doses leva a sedação. Possui atividade antiemética, antiespasmódica, hipotensora e propriedades hipotérmicas. Diminui o limiar convulsivo e é contra-indicado em pacientes com convulsões induzidas (picrotoxina) e em epiléticos.

Seu efeito tranqüilizante dá-se por bloquear os receptores dopaminérgicos centrais no gânglio basal, prosencéfalo, zona quimiorreceptora do gatilho e hipotálamo. Os sinais apresentados pelos animais destacam-se pela prostração, exposição da terceira pálpebra, conjuntiva palpebral inferior e resposta diminuída a estímulos visuais, sonoros ou táteis (MUIR & HUBBELL, 1989; BROCK, 1994).

Esta droga possui outras propriedades benéficas sendo um potente antiemético central, o qual a faz um tranqüilizante de escolha quando utiliza-se opióides que sabidamente causam vômito. BROCK, (1994) cita que suas

propriedades anti-histamínicas tem levado alguns clínicos a administrá-la antes da remoção de células tumorais mastocitárias ou outros procedimentos com potencial liberação histamínica .

Em relação aos efeitos cardiopulmonares, ocorre uma hipotensão resultante do potente bloqueio dos receptores alfa periféricos e depressão dos centros vasomotores centrais e taquicardia reflexa pode ocorrer em resposta à hipotensão. Como a droga possui efeitos antiarrítmicos, protege o miocárdio da sensibilização aos efeitos das catecolaminas pois reduz a atividade simpática central, ganglionar e adrenal periférica. Em baixas dosagens a acepromazina possui um efeito discreto sobre o sistema respiratório, podendo ocorrer uma suave diminuição na frequência respiratória que geralmente é compensada por um aumento no volume corrente, resultando numa ventilação minuto normal (MUIR & HUBBEL, 1989; BROCK , 1994).

BROCK, (1994) cita que a depressão do centro termorregulador no hipotálamo está associado à vasodilatação periférica tendo como consequência a hipotermia.

O efeito calmante da acepromazina pode ser temporariamente revertido com um estímulo adequado, que é mais evidente em animais excitáveis ou apreensivos. Doses excessivas causam efeitos extrapiramidais e atividades alucinatórias em alguns animais, particularmente em eqüinos (MUIR & HUBBEL, 1989; BROCK , 1994).

2.2.2. Benzodiazepina: Diazepam.

É o principal derivado benzodiazepínico utilizado em pequenos animais (PADDLEFORD, 1995). Segundo MASSONE, (1994) apresenta a fórmula molecular $C_{16}H_{13}ClN_2$, peso molecular de 284,76, ponto de fusão aos 125 a 126°C e a DL_{50} via oral em ratos de 710 mg/kg.

Possui atividade calmante, relaxante muscular e efeitos anticonvulsivantes. É utilizado como um pré-anestésico para alívio de espasmos musculoesqueléticos (WOLLMAN & MARSHALL, 1987; MUIR & HUBBELL, 1989; BOOTH, 1992a; MASSONE, 1994; PADLEFORD, 1995; LUMB & JONES, 1996).

MUIR & HUBBELL, (1989) ressaltam os efeitos indesejáveis de uma administração intravenosa rápida do diazepam predispondo o animal à uma bradicardia e eventualmente uma parada cardíaca.

O diazepam exerce muito dos seus efeitos farmacológicos por acentuar a atividade dos neurônios inibitórios do ácido gama-aminobutírico e da glicina no sistema nervoso central (SNC). Pode também exercer seus efeitos pela combinação com receptores benzodiazepínicos situados nas terminações nervosas pós-sinápticas dentro do SNC, principalmente no córtex cerebral (HARVEY, 1987; MUIR & HUBBELL, 1989; BOOTH, 1992a; MASSONE, 1994; LUMB & JONES, 1996).

A atividade relaxante de musculatura esquelética e ansiolítica segundo LUMB & JONES, (1996) é resultante do aumento da disponibilidade do neurotransmissor inibitório a glicina, que age na medula espinhal reduzindo sua

atividade reflexa polissináptica e, nos sítios supraespinhais provavelmente na formação reticular.

MUIR & HUBBELL, (1989); COLLINS, (1993); MASSONE,(1994); LUMB & JONES, (1996) relataram que o centro regulador das emoções (sistema límbico), mesencéfalo, hipocampo e córtex cerebral são deprimidos pela ação benzodiazepínica.

A depressão cardiovascular mínima, com decréscimo da resistência vascular e da contratilidade cardíaca foi observada por (JONES et al., 1979).

De acordo com MUIR & HUBBELL, (1989) e LUMB & JONES, (1996) os benzodiazepínicos produzem discretas alterações respiratórias, podendo em altas doses reduzir a ventilação alveolar causando queda da PaO₂ e hipercapnia com acidose respiratória.

O diazepam possui uma grande afinidade protéica (96%) , atravessa rapidamente as barreiras hemato-cefálica e placentária. É biodegradado no fígado e seus metabólitos são farmacologicamente ativos. Sua excreção dá-se pela via renal (MUIR & HUBBELL, 1989; PADDLEFORD, 1995; LUMB & JONES, 1996).

2.2.3. Agonistas de receptores alfa dois adrenérgicos: xilazina, detomidina e dexmedetomidina.

São drogas derivadas da tiazina que possuem ação sedativa, miorelaxante e analgésica dose-dependente (SHORT, 1987; BOOTH, 1992b; MASSONE, 1994; SABBE et al., 1994; FLACKE, 1990; EISENACH et al., 1993; LUMB & JONES 1996).

SHORT, (1992) e LUMB & JONES, (1996) descrevem que seu mecanismo de ação está relacionado com a afinidade pelos receptores alfa dois adrenérgicos pré e pós-sinápticos no sistema nervoso central e periférico. A estimulação dos receptores alfa dois pré-sinápticos reduz a liberação de noradrenalina através de um mecanismo de retroalimentação negativa (DAUNT & MAZE, 1992; MACDONALD & VIRTANEN, 1992; MAZE & TRANQUILI, 1991; OLIVA 1994).

Seu efeito cardiovascular caracteriza-se pela hipertensão transitória em função do estímulo alfa dois pós-sináptico na musculatura lisa vascular, causando vasoconstrição (DOHERTY, 1988; BOOTH, 1992b). Ocorre bradicardia, redução do débito e contratilidade cardíacos como resultado do reflexo vagal, depressão simpática e central. Uma subsequente hipotensão é observada, decorrente do estímulo em receptores pré-sinápticos centrais e periféricos (MUIR & PIPER, 1977; CLARKE & TAYLOR, 1986; SABBE, 1994). Bradicardia com bloqueio sinoatrial e atrioventricular de 1º e 2º graus tem sido reportados (MASSONE, 1994).

Segundo LUMB & JONES, (1996) há uma diminuição na frequência respiratória com doses clinicamente recomendadas, apesar dos valores de pH, PaO₂, e PaCO₂ permanecerem aparentemente inalterados nos cães. Esta redução na frequência respiratória é acompanhada por um aumento do volume corrente para manutenção da ventilação alveolar (CARTER et al., 1990; HASKINS , 1992; LAVOIE et al, 1992; MASSONE, 1994).

Os alfa dois agonistas adrenérgicos causam hiperglicemia devido a inibição da liberação de insulina pelo pâncreas, por ação direta sobre as células beta das ilhotas de Langerhans. Adicionalmente é verificado a diurese por redução na produção do hormônio anti-diurético (DOHERTY, 1988; GASTHUYS, 1988).

SKARDA & MUIR, (1993) utilizaram a detomidina pela via epidural e intratecal em éguas, e constataram que houve uma excelente analgesia que estendeu-se do cóccix até os segmentos T₁₅ e T₁₄. Os parâmetros como frequência cardíaca , respiratória, pressão arterial e PO₂, diminuíram significativamente, bem como, PCO₂, HCO₃⁻ e EB aumentaram em ambos os tratamentos. O pH, PO₂ e a temperatura, não alteraram após o tratamento. Este estudo demonstrou que a sedação, ataxia e diurese são dose dependentes em relação à detomidina e comprovaram um efeito espinal local com alterações cardiorrespiratórias centrais.

HARNAM et al., (1997) relataram que detomidina na dose de 40 µg/kg na via epidural em cães, permitiu a intervenções cirúrgicas como: ovariectomia e cistotomia e que a recuperação dos animais foi suave e sem complicações.

Estudos de GREENE et al., (1993) demonstraram que xilazina na dose de 0.02 ou 0,2 mg/kg em 5 ml de solução isotônica, aplicada no espaço lombossacro epidural de cães, não está associada com efeitos colaterais cardiovasculares significativos durante a anestesia com isoflurano.

OTTO et al., (1997) descreveram que a administração de 250 µg/kg de xilazina no espaço epidural de cães submetidos a estimulação cirúrgica de cinco diferentes intensidades para procedimento ortopédicos em cães, exerceu um efeito antinociceptivo que pode ser parcialmente mediado por um efeito supraespinal da xilazina.

EISENACH et al., (1994) citaram que a dexmedetomidina produziu antinocicepção e hipotensão consistente após injeção intratecal em ovinos, com ativação de adrenoreceptores alfa dois espinhais e que de acordo com seus estudos prévios, demonstraram a alta densidade de sítios ligantes de agonistas alfa dois adrenérgicos no corno dorsal superficial da medula espinhal e ao redor de neurônios pré-ganglionares simpáticos.

SABBE et al., (1994) pesquisaram o efeito da dexmedetomidina pela via intratecal em cães e concluíram que a ação desta droga produz um potente efeito antinociceptivo mediado ao nível espinhal, enquanto que a redistribuição da droga, leva à um estado hipnótico com efeitos cardiorrespiratórios significativos.

KELAWALA et al., (1996) estudaram a xilazina na dose de 0,75 mg/kg pela via epidural de cães e constataram que o início da analgesia e sedação

ocorreu em torno de 7 min após sua administração. Durante a sedação observaram diminuições significativas de FC, f e T°C, bem como discreta diminuição do volume respiratório corrente e minuto.

Outros efeitos dos alfa dois agonistas adrenérgicos incluem o relaxamento laringeal, sialorréia, piloereção, sudorese e hipomotilidade intestinal (GLEED, 1987; GEISER, 1990; MASSONE, 1994). BOOTH (1992b) cita que pode ocorrer emese em cães e gatos.

Segundo SHORT, (1987) a metabolização destas drogas é hepática e a sua excreção é renal. GLEED, (1987) ainda ressalta que o centro termorregulador é deprimido.

2.2.4. Anestésico local: Bupivacaína.

Segundo MASSONE, (1994) é uma amida derivada da xilidina, encontrada no comércio sob a forma de cloridrato. É altamente lipossolúvel, solução estável, pode ser autoclavada, peso molecular 324,89, fórmula molecular $C_{18}H_{29}N_2O$ e ponto de fusão 255-256°C.

É um anestésico que apresenta um efeito de longa ação tendo como vantagens: a diminuição na incidência de taquifilaxia e maior duração de analgesia pós-operatória (FRANQUELO et al., 1995).

A relação de potência mostra que a bupivacaína é quatro vezes mais potente que a lidocaína e que na raquianestesia a bupivacaína é seis vezes mais potente que a lidocaína. É uma droga muito lipossolúvel e apresenta forte ligação protéica (SOUSA, 1992).

FRANQUELO et al., (1995) observaram que após a administração epidural de bupivacaína na dose de 1,8 mg/kg em seis cães, a absorção foi rápida. A concentração plasmática foi alcançada em 5 min após esta prática, com uma meia vida de 179 ± 33.6 min. O tempo de indução foi curto, em torno de $2,3 \pm 2,2$ min e a anestesia durou $158 \pm 48,8$ min. Verificaram uma suave diminuição na PAS nos primeiros 30 min seguida do restabelecimento aos valores basais após uma hora da aplicação epidural. Pequenas variações também foram encontradas para FC durante o mesmo período.

CLUTTO et al., (1989) descreveram que a hipotensão por anestésicos locais ocorre pela inibição das fibras pré-ganglionares simpáticas beta, mediadas da vasoconstrição na musculatura lisa vascular. O resultado é a vasodilatação,

aumento da capacitância dos vasos sanguíneos e redução da resistência vascular. A disseminação do anestésico pela via espinhal é o principal fator de desenvolvimento de hipotensão sistêmica, e está relacionado com o volume de drogas administrado e as dimensões do espaço epidural. O bloqueio autonômico pode existir em segmentos espinhais no qual a função motora e sensorial não estão afetados. Em outras palavras após uma injeção epidural de anestésico local pode ocorrer uma paralisia simpática mais cranial do que é indicado pela analgesia e relaxamento muscular.

Constatou-se na pesquisa de KUSHNER et al., (1995), STOBIE et al., (1995) e THOMPSON et al., (1995) que a administração intrapleural de bupivacaína na dose de 1,5 mg/kg caracterizou-se como segura e sem alterações cardiorrespiratórias clinicamente significativas em cães. Todos os animais apresentaram uma diminuição de temperatura retal.

HEATH et al., (1989) administrando bupivacaína lentamente (1ml/4,5kg/min) na dose de 0.22 ml/kg com a técnica epidural lombosacra induziram anestesia ao nível de T₁₃-L₁ e, constataram uma analgesia cirúrgica de 4,5 a 6 horas com um aumento significativo no miorelaxamento. Consideraram o procedimento aceitável como uma técnica anestésica alternativa, tendo como vantagem principal, a possibilidade de manipular fraturas pélvicas mais livremente além de proporcionar analgesia pós-operatória. Do mesmo modo PASCOE, (1997) destaca a importância da bupivacaína para o bloqueio segmentar com possibilidade de analgesia pós-operatória. CRUZ, et al., (1997) relataram que a associação de lidocaína e bupivacaína pela via epidural de cães promoveu um padrão anestésico de 110 min com mínima interferência nos parâmetros cardiorrespiratórios.

2.2.5. Opióide: Fentanil.

Segundo MASSONE, (1994) o fentanil encontra-se sob forma de citrato, sua fórmula molecular é $C_{28}H_{36}N_2O_8$ e seu peso molecular de 528,26 com ponto de fusão aos 149 a 151°C. A DL_{50} via IV em ratos é de 11,2 mg/kg.

É aproximadamente 250 vezes mais potente que a morfina. Possui rápido início de ação após a injeção intravenosa ou intramuscular com analgesia e sedação, ataxia, discreta depressão respiratória e resposta exagerada aos estímulos sonoros dentro de 3-8 min . Possui uma curta duração de ação, com efeito máximo durando não mais do que 30 min (MUIR & HUBBEL, 1989; MASSONE, 1994; LUMB & JONES, 1996).

LUMB & JONES, (1996) citaram que a ação do fentanil pode ser revertida pelo opióide antagonista. O efeito respiratório varia de depressão com ocasional apnéia. O pico de depressão respiratória geralmente ocorre entre 5-15 min após sua administração. É uma droga altamente lipofílica que equilibra-se rapidamente entre o plasma e o fluido cerebrospinal. Exerce pouco efeito sobre o débito cardíaco ou pressão sanguínea sob doses clínicas e a liberação de histamina raramente ocorre. Não induz vômito em cães, mas o esfíncter anal relaxa-se e freqüentemente ocorre defecação. MUIR & HUBBEL, (1989) citam a hipotermia.

LAMM et al., (1983); LOMESSY et al., (1984); NAULTY et al., (1985); BROCKWAY et al., (1990) relataram a eficácia do fentanil pela via extradural em parturientes frente suas características de efeito rápido e intenso e sua alta lipossolubilidade, minimizando a dispersão via líquido cerebrospinal, causando assim menor depressão respiratória. LUCCHESI et al., (1983)

ressaltaram a importância da analgesia em pacientes politraumatizados e que a comprovação da existência de receptores opiáceos na medula espinhal, tem motivado o emprego de hipnoanalgésicos no espaço peri e intradural, sem maiores inconvenientes e consideraram o uso do fentanil por esta via bastante seguro. LIEGTHON, (1989) destaca a ausência de analgesia perineal quando o fentanil foi administrado pela via intratecal em parturientes.

CHRUBASIK et al., (1988) confirmaram que após a administração epidural de fentanil em parturientes houve uma concentração sérica baixa desta droga demonstrando seu efeito espinhal direto.

DUKE, et. al., (1994) trabalhando com fentanil na dose de 4 µg/kg em gatos submetidos à uma anestesia epidural e mantidos com isoflurano 1,5 CAM encontraram uma diminuição significativa da FC e PAM.

Como cita KEEGAN , (1995) há poucos relatos dos efeitos cardiovasculares de opióides administrados pela via epidural em cães.

2.2.6. Associação de drogas.

KO et al., (1993) procurando um novo caminho para promover analgesia e imobilização em porcas submetidas a cesariana, administraram pela via epidural, xilazina na dose de 1 mg/kg com 10 ml de lidocaína a 2% no espaço lombosacral e obtiveram os seguintes resultados: relaxamento muscular e analgesia excelente nos membros posteriores e abdome , anestesia por 105 min sem significantes alterações de frequência cardíaca, respiratória, ou pressão arterial média durante este período. Os leitões eram sadios e não apresentaram sinais de depressão ou sedação. Demonstraram assim que a associação de alfa dois agonista adrenérgicos e anestésico local caracteriza uma técnica anestésica regional alternativa em suínos.

A administração de clonidina e medetomidina demonstrou que tem propriedades antinociceptivas ou potencializam as propriedades analgésicas dos opióides como a morfina em várias espécies animais (YAKSH & REDDY, 1981; GAUMANN et al., 1990).

MEERT & KOCK, (1994) relataram existir um sítio de ação espinal para efeitos de ação analgésica intrínseca e potencialização dos opióides com as drogas alfa dois agonistas adrenérgicos, levando a hipótese que estas são mais efetivas após administração espinal e , que este sinergismo pode ser auferido em termos de redução da quantidade de opióide necessária para alcançar um nível particular de analgesia e em termos de maior duração desta com uma dose fixa de opióide.

FLACKE, (1990) relata uma série de trabalhos destacando a importância da associação de clonidina e medetomidina com opióides.

Os resultados obtidos por KEEGAN et al., (1995) indicaram que administração epidural de morfina na dose de 0,1 mg/kg ou morfina-xilazina na dose de 0,1 mg/kg e 0,02 mg/kg em 5 ml de solução isotônica não estão associados com efeitos cardiovasculares significativos durante a anestesia mantida com isoflurano em cães. SAMENPERA et al., (1994) também citaram que há uma interação positiva, aditiva ou sinérgica entre dexmedetomidina e fentanil com respeito a redução da CAM do enflurano em cães, permitindo profundidade anestésica com baixas dosagens das três drogas, limitando a intensidade de seus efeitos colaterais individuais. Do mesmo modo BRANSON et al., (1993) utilizando morfina em associação com medetomidina, via epidural em cães, relataram uma maior duração da analgesia com as drogas em associação do que em doses clínicas isoladas de cada agente.

JONES et al. (1989); LIRZIN et al., (1989) ; e BADNER et al. (1994) descreveram que a combinação de fentanil com bupivacaína em parturientes, aumenta a duração da analgesia em relação ao agente isolado.

De modo semelhante AMINKOV, (1996) relatou que a associação de lidocaína 2% com epinefrina associado ao fentanil na técnica epidural em cães resultou num efeito de menor tempo de latência, e maior tempo de duração da analgesia em relação aos agentes de modo isolado.

3. MATERIAL E MÉTODOS.

3.1. Animais.

No presente experimento foram utilizados trinta e seis cães sem raça definida de ambos os sexos com idade média de 02 anos e peso médio de 10 kg. Estes animais eram provenientes do Canil Municipal de Curitiba.

Após serem submetidos à exames físicos e não tendo sido constatadas alterações que pudessem comprometer o experimento, estes passavam por um período de adaptação de três dias no canil do Hospital Veterinário da UFPr, para então realizar-se o protocolo experimental que ocorreu no Centro Cirúrgico desta instituição.

Os animais foram divididos em seis grupos experimentais (tratamentos), sendo cada grupo (n=6) submetido a anestesia com um dos protocolos a serem estudados, os quais serão referidos como tratamentos:

- Tratamento 1= T1 : ROMIFIDINA¹ isolada
- Tratamento 2= T2 : BUPIVACAÍNA² isolada.
- Tratamento 3= T3 : FENTANIL³ isolado.
- Tratamento 4= T4 : associação de BUPIVACAÍNA e FENTANIL.
- Tratamento 5= T5 : associação de BUPIVACAÍNA e ROMIFIDINA.
- Tratamento 6= T6 : associação de FENTANIL e ROMIFIDINA.

¹ Sedivet® : Boehringer

² Neocaína ® : Cristália

³ Fentanila ® : Cristália

As dosagens das drogas utilizadas foram: romifidina isolada: 60 µg/kg, bupivacaína isolada: 1,0 mg/kg, fentanil isolado: 5,0 µg/kg. Para romifidina em associação a dose foi de 30 µg/kg, bupivacaína em associação dose de 0,5 mg/kg e fentanil em associação dose de: 2,5 µg/kg ou seja, em associação as drogas sofreram uma diminuição em 50% da dose isolada.

3.2. Protocolos anestésicos.

3.2.1. Medicação Pré Anestésica (MPA).

A MPA foi realizada após avaliação dos parâmetros físicos e as drogas foram administradas (0,1 mg/kg de acepromazina⁵ e 1,0 mg/kg de diazepam⁶) pela via IV na veia cefálica, com seringa de plástico⁴ de 3 ml, provida de agulha⁴ 25 x 7 mm.

3.2.2. Medicação Anestésica.

Após a MPA foi feita a depilação da região dorsal limitando-se à um retângulo de aproximadamente 20 cm² a partir das tuberosidades ilíacas. Em seguida procedeu-se a lavagem com água e sabão da região a ser trabalhada, e anti-sepsia usando iodo polivinilpirrolidona⁷, após realizou-se o bloqueio da musculatura epaxial pelo botão cutâneo com 2 ml de lignocaína⁸. Com o

⁵ Acepran® : Univet

⁶ Diazepam® : Cristália

⁴ Jeringa desechable® : Rymco; Colômbia.

⁴ Precision Glide® : Becton & Dickinson.

⁷ IodoPovidine:

⁸ Xylestesin ®: Cristália

⁹ Insyte ® : catéter intravenoso periférico, Becton & Dickinson

animal posicionado em decúbito lateral direito procedeu-se à anestesia intratecal utilizando como agulha o mandril de um catéter intravenoso periférico⁹ 18 G no caso de animais maiores (FIGURA 01) e, agulhas descartáveis¹⁰ 40 x 08 para animais menores (FIGURA 02).

A agulha foi introduzida com uma angulação de 45° em relação a linha mediana dorsal lombar no espaço entre L₆ e L₇ até que se penetrasse no espaço subaracnóide, confirmado pela saída de líquido céfalo-raquidiano. A isto seguiu-se com a homogeneização da droga utilizada e realizou-se a injeção lenta (em torno de 01 ml por minuto).

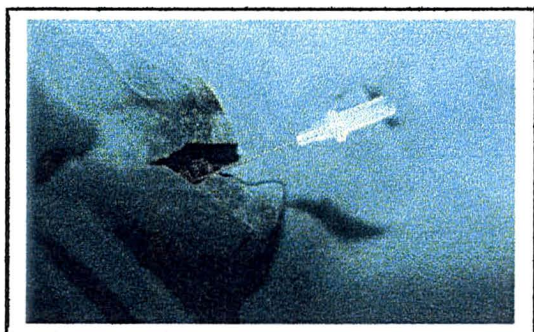


Figura 01. Mandril de catéter 18 G. Aplicação intratecal confirmada pela presença de líquido céfalo-raquidiano.

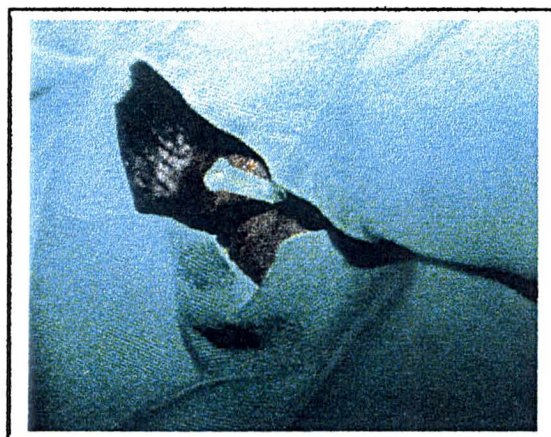


Figura 02. Agulha descartável 40 x 08. Aplicação intratecal confirmada pela presença de líquido céfalo-raquidiano.

¹⁰ Agulha descartável ®: Indústrias Cirúrgicas e Ópticas SA

3.3. Avaliação Paramétrica.

Os procedimentos de avaliação paramétrica e os respectivos momentos em que foram realizados encontram-se resumidos na TABELA 1.

A frequência cardíaca (FC) foi auferida em batimentos por minuto (bpm) com auxílio de estetoscópio¹¹ no hemitórax esquerdo.

A frequência respiratória (f) em movimentos respiratórios por minuto (mpm), por observação da caixa torácica.

A temperatura retal (T) em graus centígrados (°C), utilizando-se termômetro de mercúrio¹².

A oximetria (OX) em porcentagem de saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂) utilizando-se oxímetro de pulso¹³ com sensor colocado no pavilhão auricular.

As pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) em (mmHg) utilizando-se oscilometria com manguito inflável eletrônico¹⁴ colocado na região femural.

¹¹ Estetoscópio Tycos ®: Welch Allyn Company

¹² Termômetro de mercúrio Becton & Dickinson

¹³ Biox 3700 Pulse Oximeter: Ohmeda

¹⁴ Biomonitor 4 Bese Brasil..

TABELA 1 – Momentos de avaliação dos parâmetros durante o experimento:

TEMPOS	antes	MPA	5 min. após	20 min.	35 min.	50 min.	65 min.	80 min.	95 min.	110 min.	
PARÂMETROS	med. subarac.										
FC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OX	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PAS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PAM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PAD	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
REFLEXOS:											
-anal			X	X	X	X	X	X	X	X	X
-interdigital			X	X	X	X	X	X	X	X	X
sensibilidade cutânea à dor			X	X	X	X	X	X	X	X	X
miorrelaxamento			X	X	X	X	X	X	X	X	X

FC- frequência cardíaca; f – frequência respiratória; T – temperatura retal; Ox – oximetria de pulso; PAS, PAM e PAD – pressões arteriais: sistólica, média e diastólica respectivamente.

3.3.1. Antes e após a MPA.

Estes parâmetros foram mensurados imediatamente antes e 15 min após aplicação da medicação pré-anestésica.

3.3.2. Momentos de 01 ao 08.

Decorridos 5 min da aplicação intratecal (M1), procedeu-se a mensuração dos parâmetros físicos e dos reflexos anal e interdigital e das qualidades de analgesia e miorelaxamento que posteriormente foram verificados num intervalo de 15 min durante um período de 110 min compreendidos entre o M2 ao M8.

O reflexo anal foi avaliado pelo pinçamento do esfíncter anal, com a utilização de uma pinça dente-de-rato.

O reflexo interdigital foi avaliado pelo pinçamento de uma das membranas interdigitais, por meio de uma pinça dente-de-rato, no membro posterior.

Os reflexos foram classificados conforme os seguintes valores: 0 (*ausente*), 1 (*presente*).

A qualidade de analgesia foi considerada de acordo com a sensibilidade cutânea à dor. A avaliação deste parâmetro foi realizada por estímulos dolorosos provocados pelo pinçamento da pele, com pinça dente-de-rato, na região inguinal e perineal. A resposta aos estímulos foi classificada utilizando a seguinte escala de valores: 0 (*ausente*) , 1 (*moderada*, com discreta movimentação da cabeça da região estimulada e/ou do(s) membro(s)), 2 (*intensa*, com animal debatendo-se ao ser estimulado).

As alterações como presença de sialorréia, sedação, emese, e micção foram anotadas na ficha de acompanhamento do paciente.

A qualidade de miorelaxamento foi avaliada de acordo com a intensidade de relaxamento da musculatura abdominal e dos membros. Tal relaxamento foi verificado por palpação abdominal e através da flexão e extensão dos membros, obedecendo a seguinte escala de valores: 0 (*ausente*, com a presença de tônus muscular ou movimentação voluntária), 1 (*moderada*, sendo observada discreta rigidez muscular) e, 2 (*intensa*, pela perda total do tônus muscular).

3.4. Análise estatística.

Utilizou-se um teste não paramétrico o Teste U de Mann-Whitney para comparar se houve diferença entre o período antes e após a tranquilização dos animais em relação as variáveis físicas. A escolha deste, deve-se ao fato dos resíduos não apresentarem uma distribuição normal. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

A técnica utilizada durante o período anestésico foi a análise de dados longitudinais através do ajuste de modelos polinomiais com efeitos aleatórios, isto por se tratar de fenômenos observados ao longo do tempo.

Para os valores de pesquisa de reflexos interdigital e anal, qualidade de miorelaxamento e sensibilidade cutânea à dor optou-se pela análise descritiva em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

Os pacotes computacionais utilizados foram “Statistica 5.0” e “Carl”.

4. RESULTADOS

4.1. MPA.

A associação de acepromazina e diazepam produziu uma tranquilização com prostração significativa caracterizada pelo abaixamento da cabeça com postura de esfinge, exposição da terceira pálpebra e conjuntiva palpebral inferior, bom relaxamento muscular permitindo a manipulação para a administração das drogas no espaço intratecal (FIGURAS 03 e 04).



Figura 03. Exposição da terceira pálpebra



Figura 04. Prostração com miorelaxamento

4.2. Medicação Anestésica.

Os animais apresentaram uma resposta rápida à aplicação intratecal das drogas nos diferentes tratamentos assumindo a postura de uma “rã” (FIGURA 05).

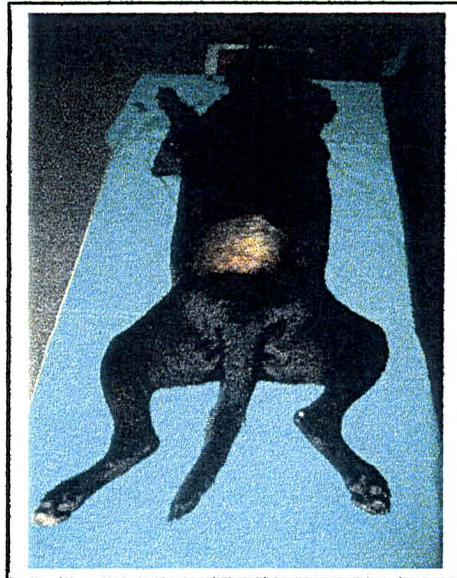


Figura 05. Posição de “rã” assumida pelos cães após a aplicação intratecal das drogas.

Foi observado um efeito sistêmico da romifidina isolada ou em associação, com uma latência de 3 minutos da aplicação intratecal, com presença de sedação, emese, e sialorréia em 04 animais do T1, 06 animais do T5 e 04 animais do T6 (FIGURAS 06 e 07).



Figura 06. Animal com intensa sedação com o uso romifidina pela via intratecal.

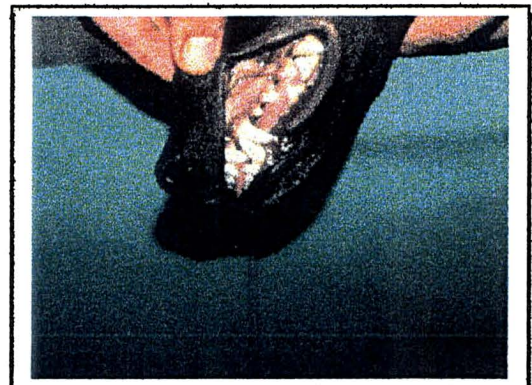


Figura 07. Animal com intensa sialorréia com o uso de romifidina pela via intratecal.

Cinco animais do T3 adotaram uma postura de estação decorridos 65 min da aplicação intratecal.

4.3. Avaliação Paramétrica.

4.3.1. Frequência cardíaca.

Os valores da FC não apresentaram diferenças significativas antes e após a tranquilização. Nos tratamentos 1, 5 e 6 verificou-se uma bradicardia que permaneceu durante todos os momentos pesquisados. No tratamento 2 ocorreu uma taquicardia no M2 com predisposição aos valores basais. No tratamento 3 houve um aumento da FC a partir de M3. O tratamento 4 apresentou um padrão de comportamento similar aos tratamentos 1, 5 e 6, porém com índices de FC bem superiores. As figuras 08 e 09 mostram as médias para FC, bem como, o modelo final ajustado em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

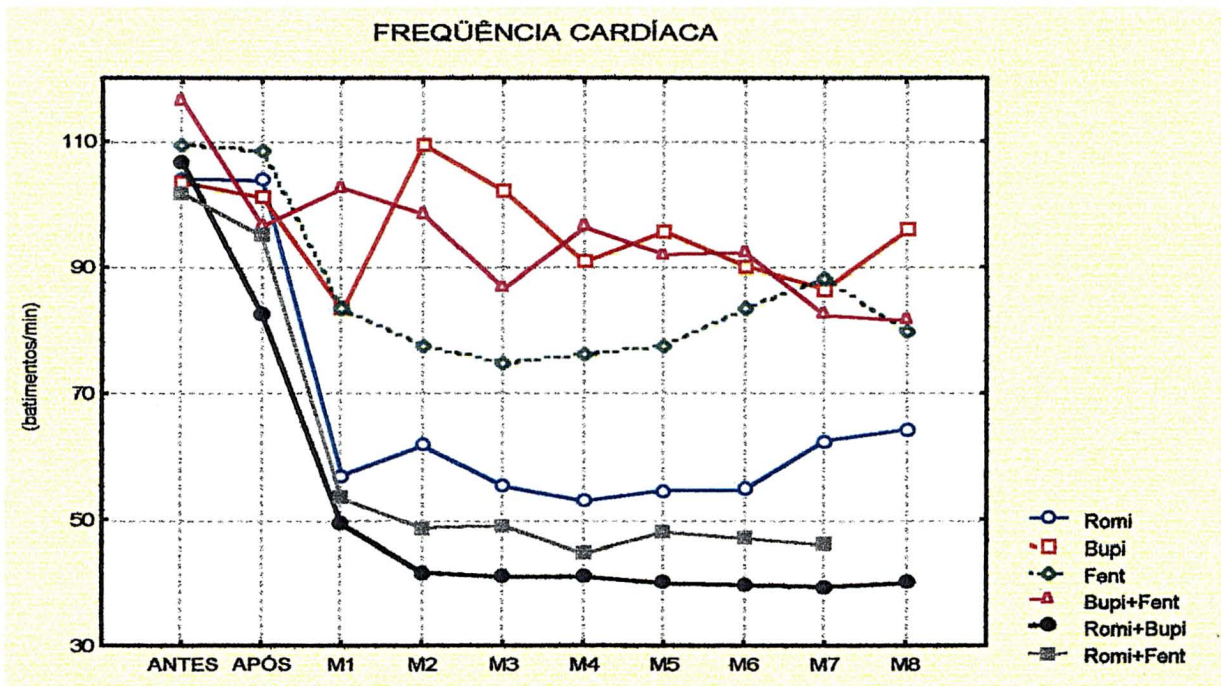


Figura 08. Gráfico das médias para a variável frequência cardíaca em função dos diversos tratamentos e dos momentos.

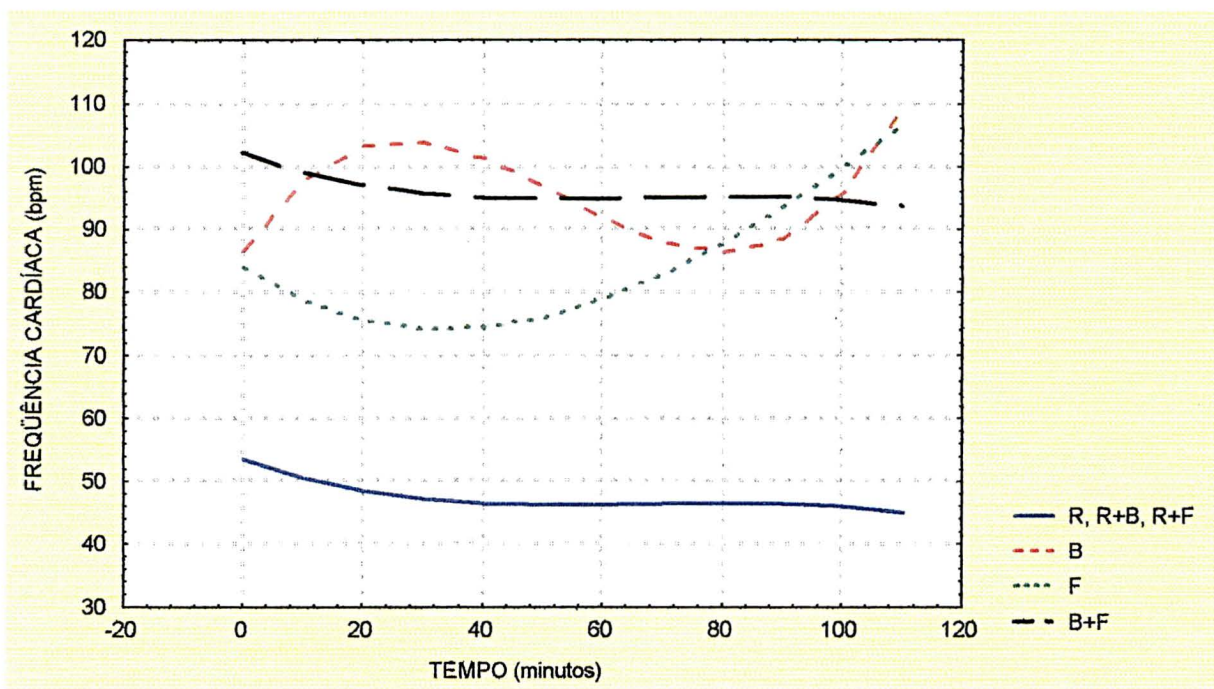


Figura 09. Modelo ajustado para frequência cardíaca em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

4.3.2. Frequência respiratória.

Os valores de f não apresentaram diferenças significativas antes e após a tranquilização. Nos tratamentos 1, 5 e 6 houve um decréscimo da f com início em M1, persistindo em todos momentos pesquisados; sendo de maior intensidade no T5. O tratamento 4 apresentou oscilações durante a pesquisa, mas que se mantiveram dentro dos parâmetros fisiológicos. Durante o tratamento 2 ocorreu uma leve diminuição da f em M1 com estabilidade durante todo experimento. No tratamento 3 verificou-se uma diminuição gradativa da f , a partir de M2. As figuras 10 e 11 demonstram as médias para f , bem como, o modelo final ajustado em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

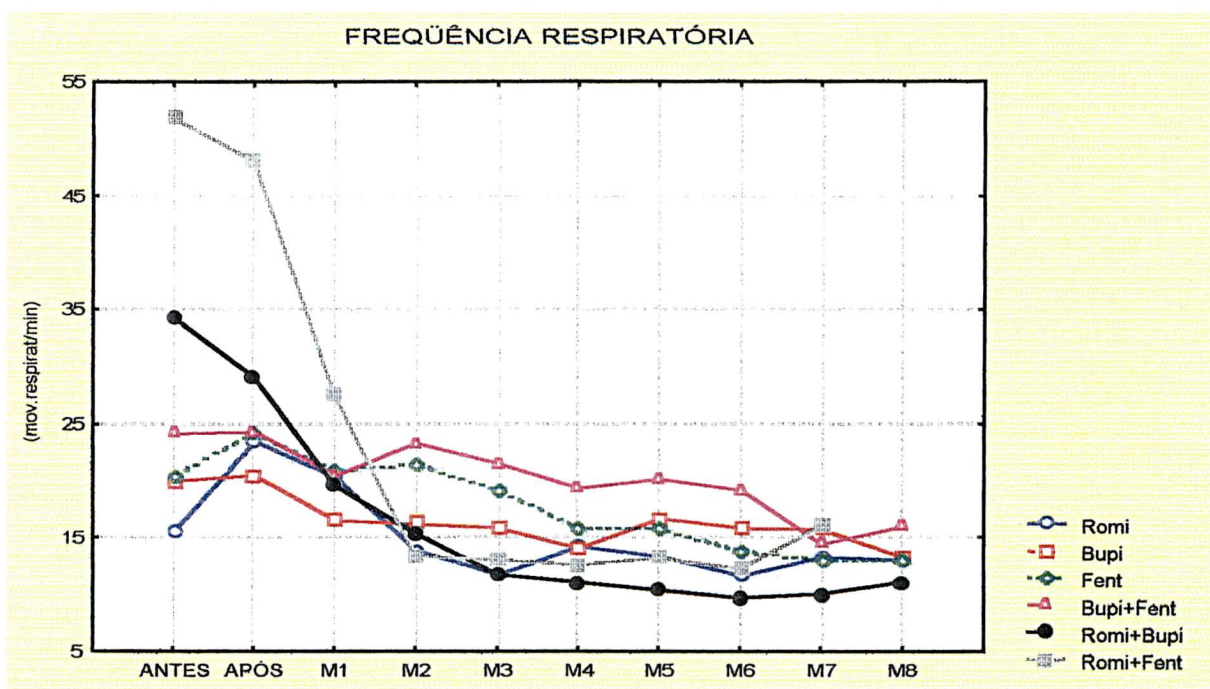


Figura 10. Gráfico das médias para a variável frequência respiratória em função dos diversos tratamentos e dos momentos.

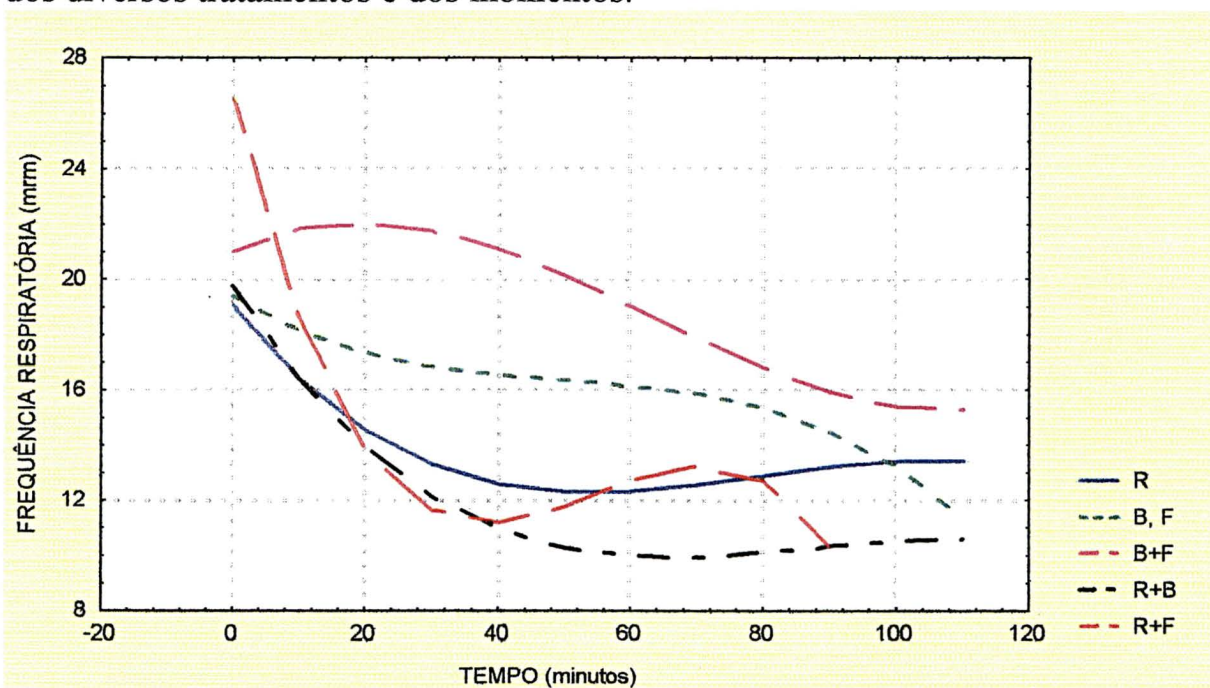


Figura 11. Modelo ajustado para frequência respiratória em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

4.3.3. Pressão Arterial Sistólica.

Os valores da PAS apresentaram-se significativamente menores após a tranquilização. Houve uma hipertensão transitória com diminuição da PAS a partir de M5 no tratamento 1. No tratamento 2 ocorreu uma pequena elevação de PAS seguida de hipotensão que persistiu até o M4 e retornando após aos valores basais. O tratamento 3 apresentou-se com oscilações ao longo do experimento. No tratamento 4 obteve-se uma diminuição em M1 com elevação a partir de M2. As figuras 12 e 13 relatam as médias e o modelo final ajustado em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

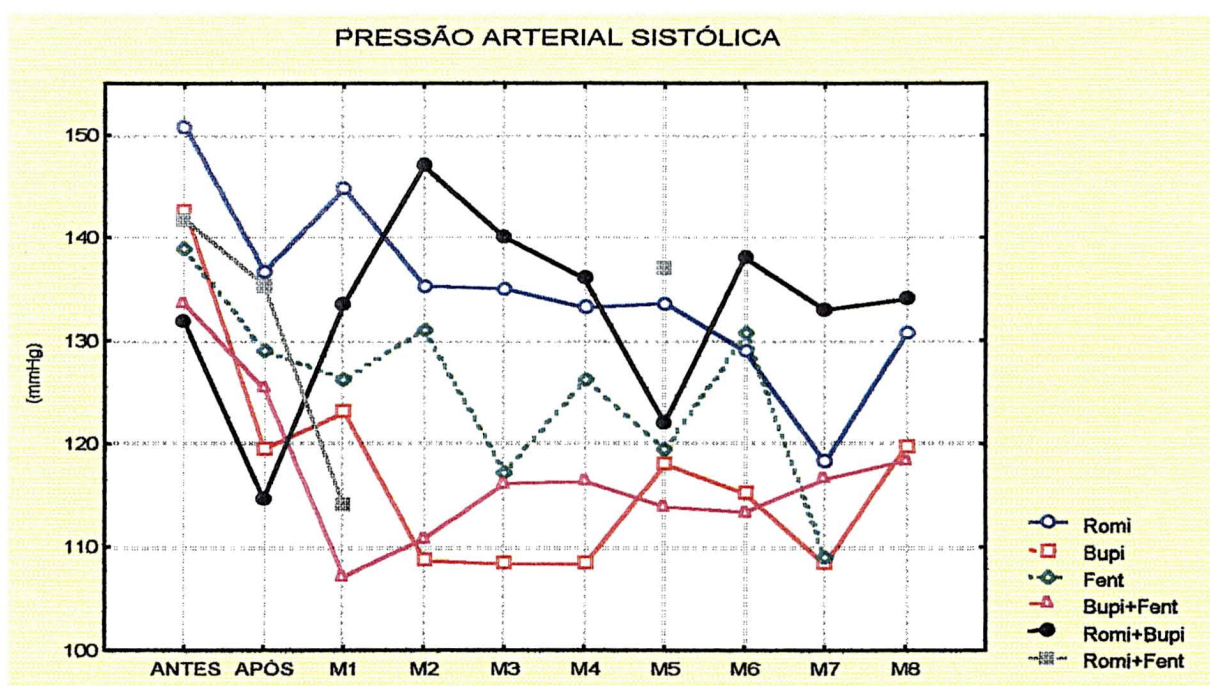


Figura 12. Gráfico das médias para a variável pressão sistólica em função dos diversos tratamentos e dos momentos.

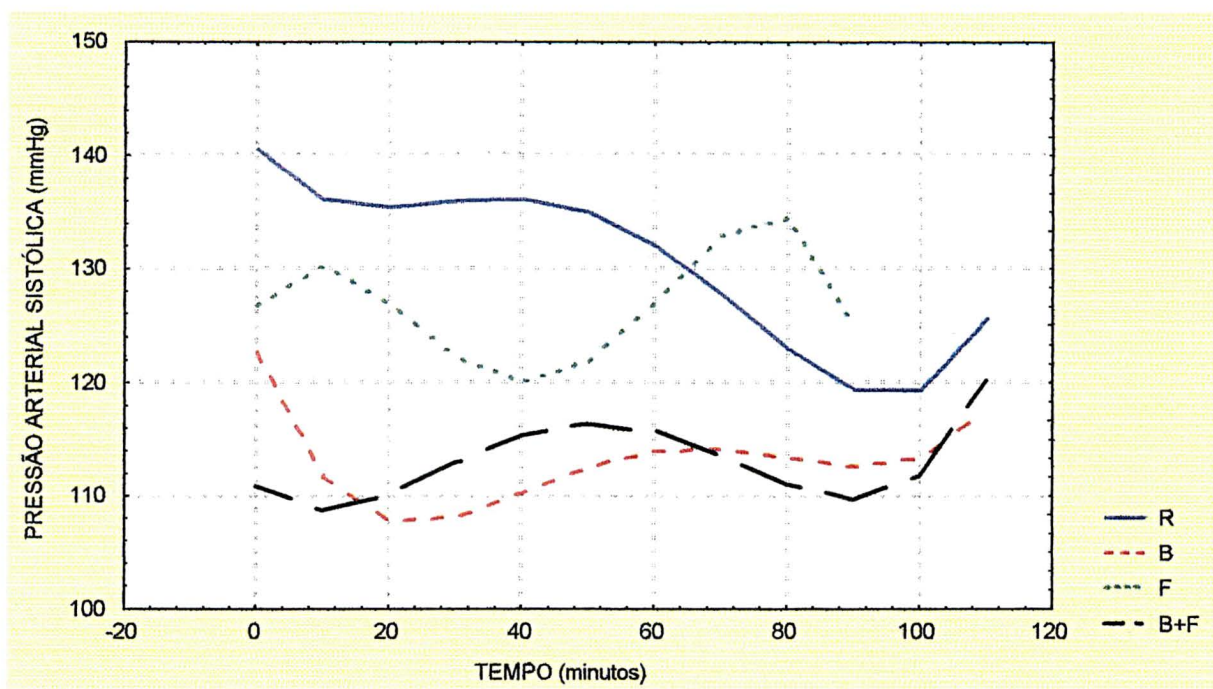


Figura 13. Modelo ajustado para pressão sistólica em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

4.3.4. Pressão Arterial Média.

Os valores da PAM apresentaram-se significativamente menores após a tranquilização. Houve uma hipertensão transitória com diminuição a partir de M5 no tratamento 1. No tratamento 2 ocorreu uma pequena elevação de PAM seguida de hipotensão e retorno aos valores basais com ascendência a partir de M4. O tratamento 3 apresentou-se com oscilações ao longo do experimento. No tratamento 4 obteve-se uma diminuição em M1 com elevação desta a partir de M2. As figuras 14 e 15 relatam as médias e o modelo final ajustado em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

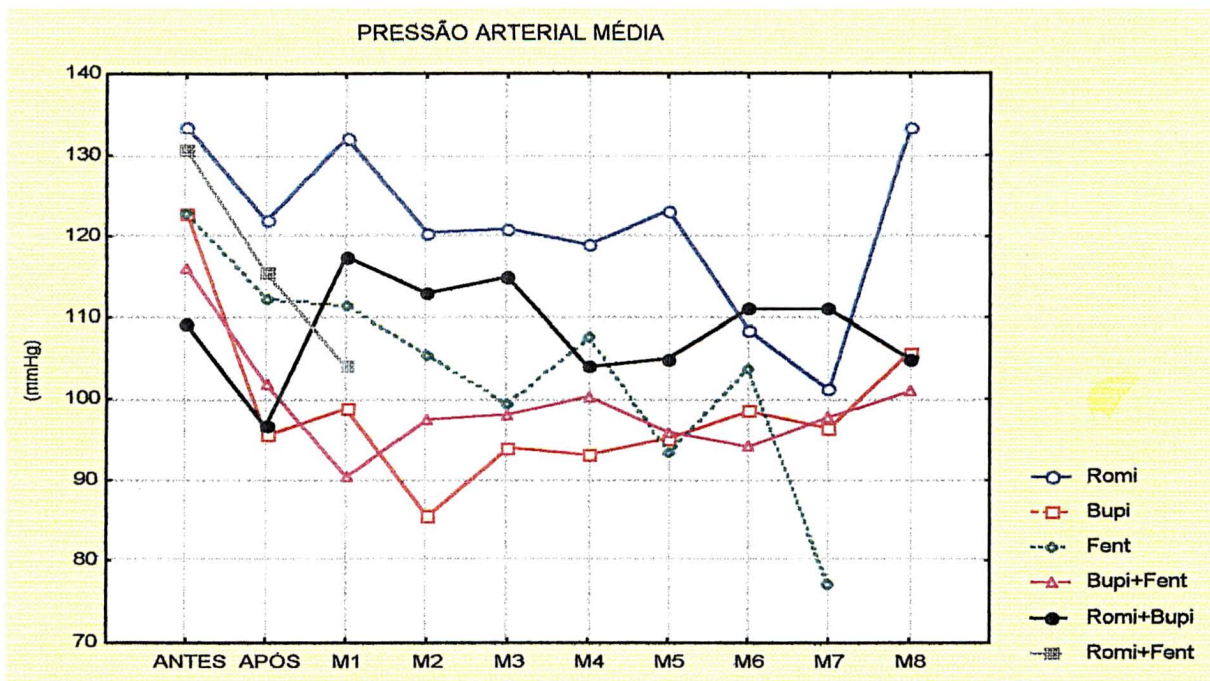


Figura 14. Gráfico das médias para a variável pressão média em função dos diversos tratamentos e dos momentos.

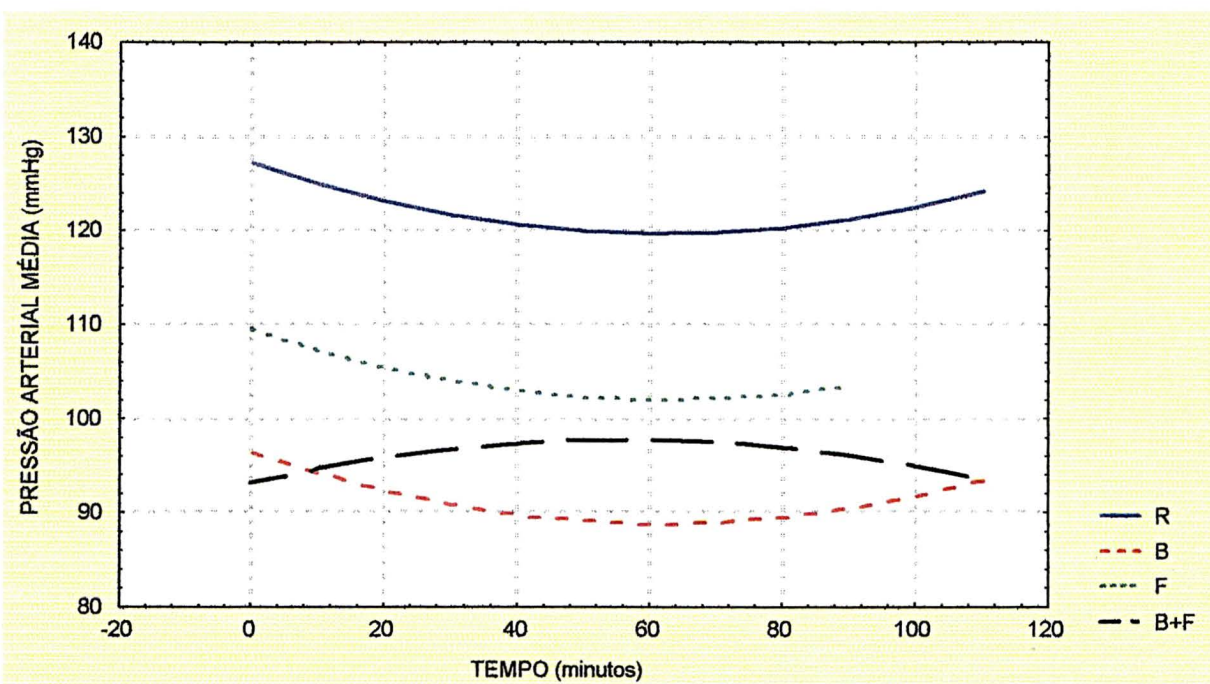


Figura 15. Modelo ajustado para pressão média em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

4.3.5. Pressão Arterial Diastólica.

Os valores da PAD apresentaram-se significativamente menores após a tranquilização. Houve uma hipertensão transitória com diminuição da PAD a partir de M5 no tratamento 1. No tratamento 2 ocorreu uma pequena elevação seguida de diminuição e retorno aos valores basais com ascendência a partir de M4. No tratamento 3 constatou-se oscilações ao longo do experimento. No tratamento 4 obteve-se uma diminuição da PAD em M1 com elevação desta a partir de M2. As figuras 16 e 17 relatam as médias e o modelo final ajustado em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

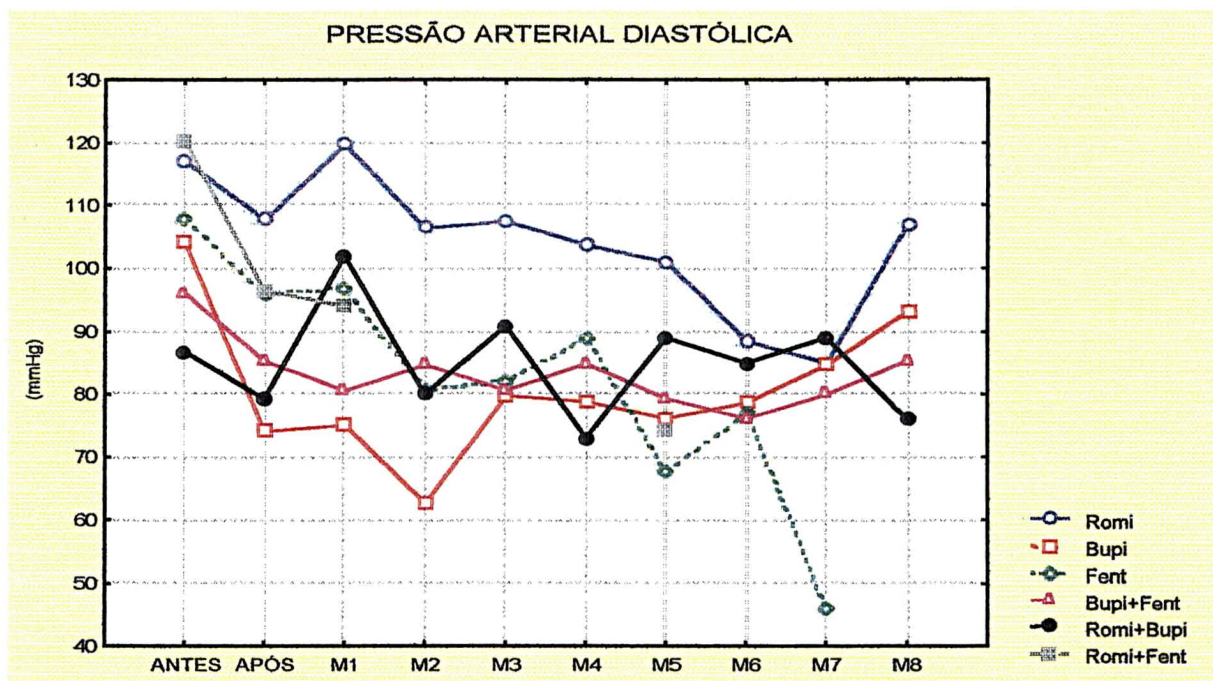


Figura 16. Gráfico das médias para a variável pressão diastólica em função dos diversos tratamentos.

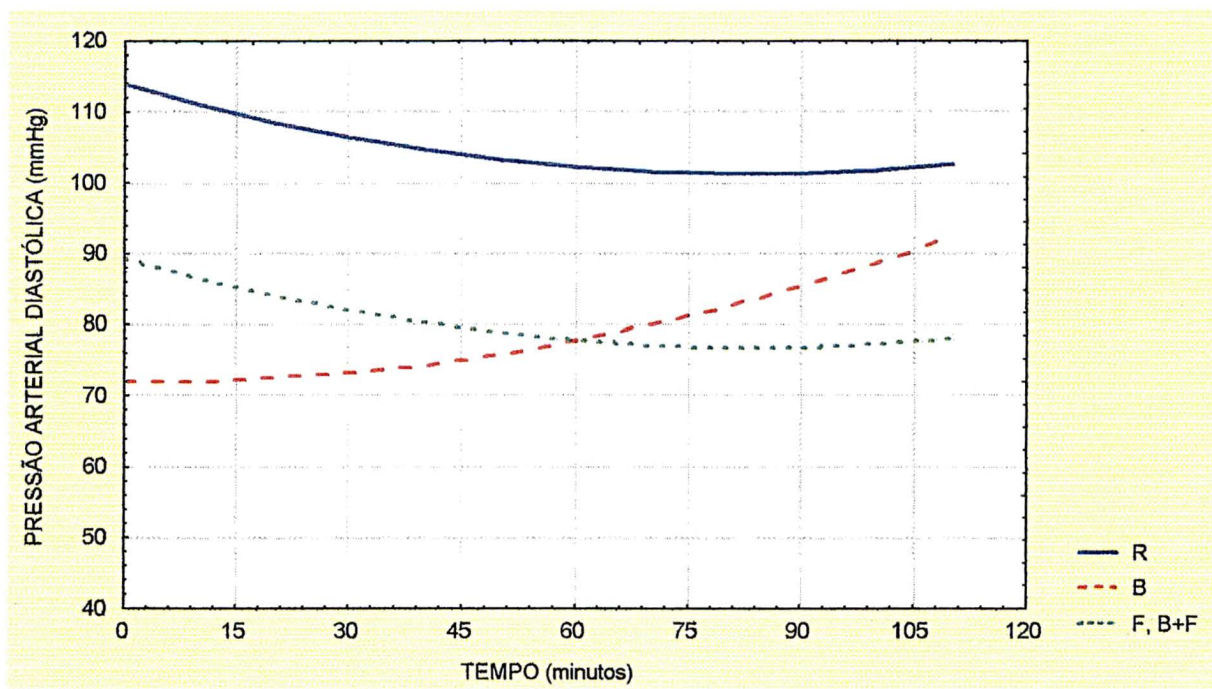


Figura 17. Modelo ajustado para pressão diastólica em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

4.3.6. Oximetria de Pulso.

Os valores da OX não apresentaram diferenças significativas antes e após a tranquilização. Observou-se o mesmo padrão de comportamento com as variações ocorrendo dentro do limite fisiológico. As figuras 18 e 19 relatam as médias para OX, bem como, o modelo final ajustado em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

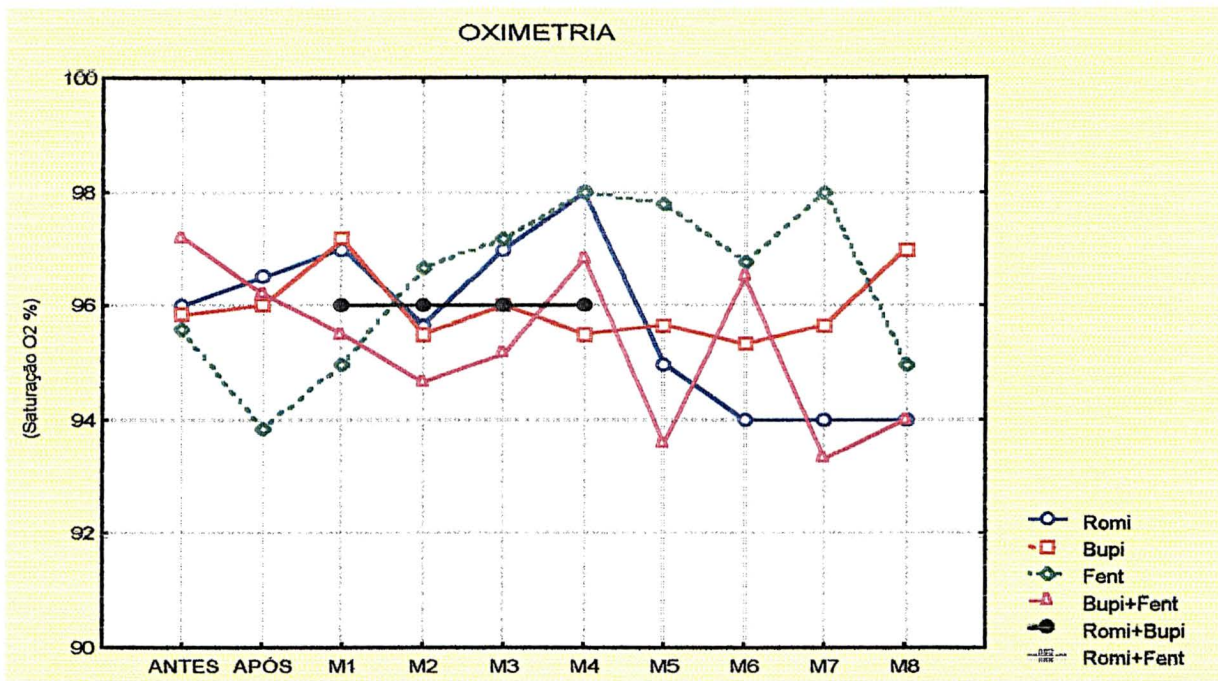


Figura 18. Gráfico das médias para a variável oximetria em função dos diversos tratamentos.

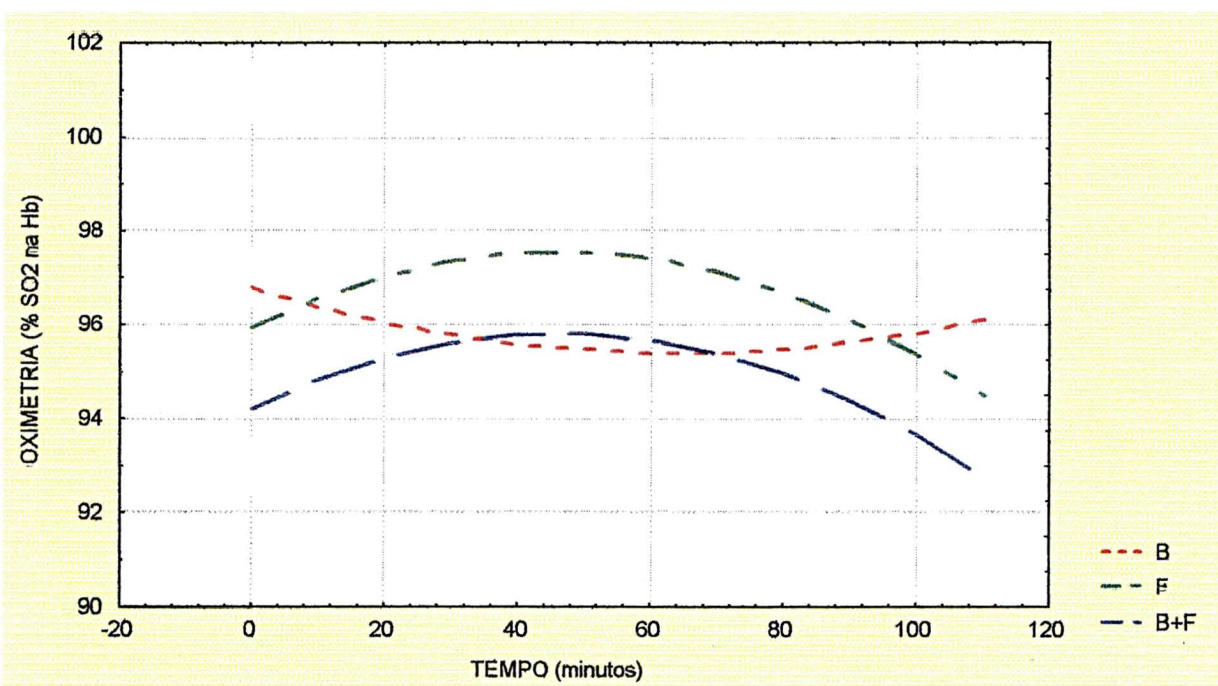


Figura 19. Modelo ajustado para oximetria em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

4.3.7. Temperatura corpórea retal.

Os valores da T apresentaram-se significativamente menores após a tranquilização. Nos tratamentos 2, 3, 4, 5 e 6 notou-se o mesmo comportamento com uma diminuição da temperatura nos diferentes momentos, sendo mais acentuada no tratamento 2. O tratamento 1 demonstrou ser o mais estável, com uma tendência a elevação da temperatura a partir de M6. As figuras 20 e 21 relatam as médias para T, bem como, o modelo final ajustado em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

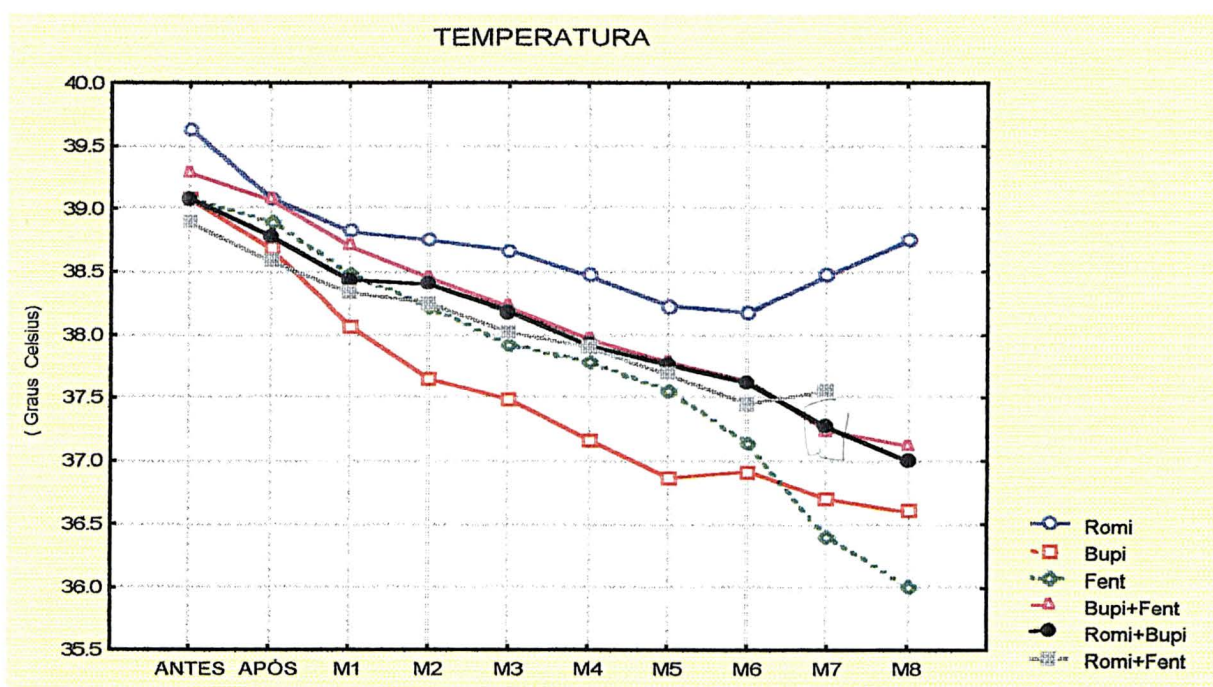


Figura 20. Gráfico das médias para a variável temperatura em função dos diversos tratamentos e dos momentos.

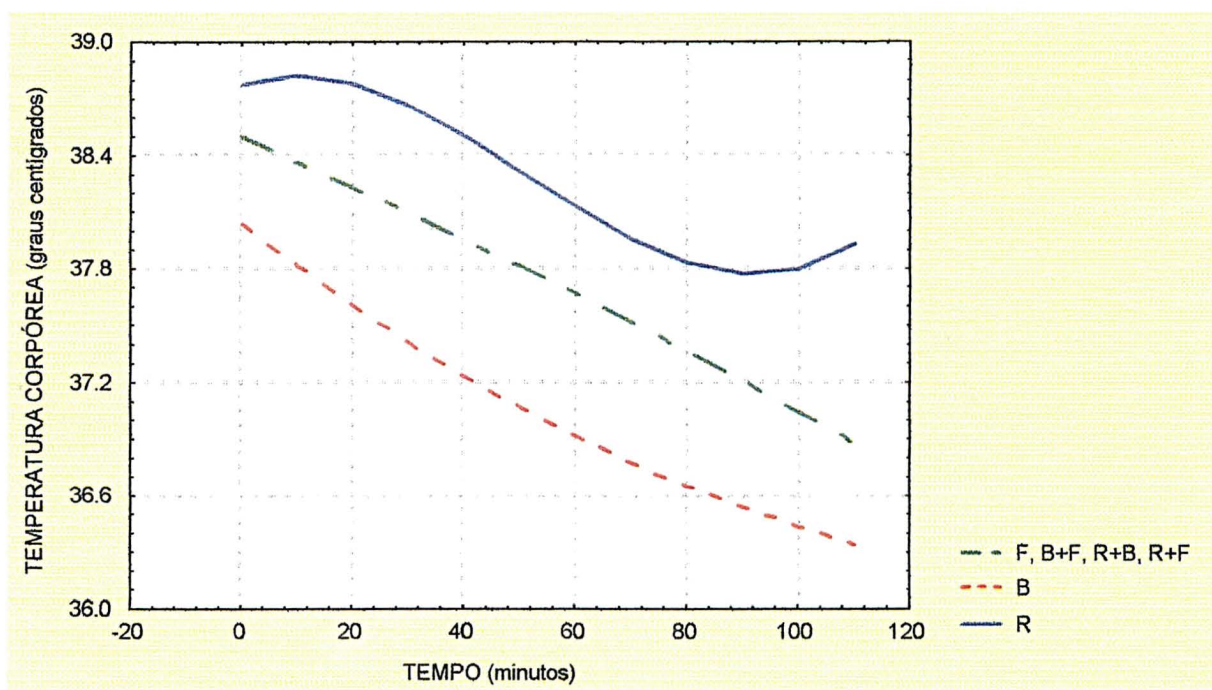


Figura 21. Modelo ajustado para temperatura em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

4.3.8. Reflexos interdigital e anal.

Nos diversos tratamentos constatou-se de um modo geral a ausência do reflexo interdigital dos cães durante o experimento. A TABELA 2 representa os resultados obtidos em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

Nos tratamentos 1, 3 e 6 observou-se o mesmo comportamento com a presença do reflexo anal. No tratamento 2 houve uma ausência completa deste em todos os momentos. Quanto ao tratamento 4 houve um equilíbrio com 56% dos animais apresentando o reflexo, enquanto que, no tratamento 5, observam-se 31%. A TABELA 03 relata os resultados obtidos em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

4.3.9. Grau de Miorrelaxamento.

Para a variável miorrelaxamento os animais dos tratamentos 1, 2, 4 e 5 apresentaram comportamentos semelhantes indicando um grau intenso de relaxamento caracterizado pela perda de tônus muscular. Nos tratamentos 3 e 6 o grau foi moderado revelando discreta presença de tônus . A TABELA 04 apresenta os resultados obtidos em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

TABELA 02 - Pesquisa de reflexo interdigital nos diversos tratamentos em função dos intervalos de tempo.

Tempo	5 min.	20 min.	35 min.	50 min.	65 min.	80 min.	95 min.	110 min.
Tratamentos								
Romifidina	0	0	0	0	0	1	1	1
Romifidina	1	0	0	1	1			
Romifidina	0	0	0	0	0	1		
Romifidina	0	0	0	0	1	1	1	1
Romifidina	0	0	0	0	0	0	0	0
Romifidina	0	0	0	0	0	1	1	1
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	
Fentanil	0	0	0	0	0	1	1	1
Fentanil	0	0	0	0	1	1		
Fentanil	1	1	1	1	1	1		
Fentanil	0	0	1	1				
Fentanil	0	0	0	1	1			
Fentanil	0	0	0	0	0			
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Fent	0	0	0	0	1	1	1	1
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	1	1	1	1	1
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Romi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	1
Romi+Fent	0	0	1	1	1	1		
Romi+Fent	0	0	0	0	0	0		
Romi+Fent	0	0	0	0	0	0		
Romi+Fent	0	0	0	0	0	0	1	
Romi+Fent	0	0	0	0	0	0		

Grau 0 - significa ausência de reflexo interdigital; Grau 1 - significa presença de reflexo interdigital.

TABELA 03 - Pesquisa de reflexo anal nos diversos tratamentos em função dos intervalos de tempo.

Tempo	5 min.	20 min.	35 min.	50 min.	65 min.	80 min.	95 min.	110 min.
Tratamentos								
Romifidina	1	1	1	1	1	1	1	1
Romifidina	1	1	1	1	1			
Romifidina	1	1	1	1	1	1		
Romifidina	1	1	1	1	1	1	1	1
Romifidina	1	1	1	1	1	1	1	1
Romifidina	1	1	1	1	1	1	1	1
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	
Fentanil	0	0	0	1	1	1	1	1
Fentanil	1	1	1	1	1	1		
Fentanil	1	1	1	1	1	1		
Fentanil	0	1	1	1				
Fentanil	1	1	1	1	1			
Fentanil	1	1	1	1	1			
Bupi+Fent	0	1	1	1	1	1	1	1
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	1
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	1	1	1
Bupi+Fent	1	1	1	1	1	1	1	1
Bupi+Fent	1	1	1	1	1	1	1	1
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	1	1
Bupi+Romi	0	0	1	1	1	1	1	1
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	1	1	1	1	1	1	1
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1	1	1
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1		
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1		
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1		
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1	1	
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1		

Grau 0 - significa ausência de reflexo anal; Grau 1 - significa presença do reflexo anal

Tabela 04 – Pesquisa da Qualidade de miorelaxamento nos diversos tratamentos em função dos intervalos de tempo.

Tempo	5 min.	20 min.	35 min.	50 min.	65 min.	80 min.	95 min.	110 min.
Tratamentos								
Romifidina	2	2	2	2	2	2	2	2
Romifidina	2	2	2	2	2	2	2	2
Romifidina	2	2	2	2	2	2	2	2
Romifidina	2	2	2	2	2	2	2	2
Romifidina	2	2	2	2	2	2	2	2
Romifidina	2	2	2	2	2	2	1	1
Bupivacaína	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupivacaína	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupivacaína	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupivacaína	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupivacaína	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupivacaína	2	2	2	2	2	2	2	2
Fentanil	1	1	1	1	1	1	1	1
Fentanil	1	1	1	1	0	1	0	0
Fentanil	1	1	1	1	0	0	0	0
Fentanil	1	1	1	1	0	0	0	0
Fentanil	1	1	1	1	0	0	0	0
Fentanil	1	1	1	1	0	0	0	0
Bupi+Fent	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupi+Fent	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupi+Fent	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupi+Fent	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupi+Fent	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupi+Fent	2	2	2	2	1	1	0	0
Bupi+Romi	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupi+Romi	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupi+Romi	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupi+Romi	2	2	2	2	2	2	2	2
Bupi+Romi	2	2	2	2	2	2	2	1
Bupi+Romi	2	2	2	2	2	2	2	2
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1	1	0
Romi+Fent	2	2	1	1	0	0	0	0
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1	0	0
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1	0	0
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1	1	0
Romi+Fent	1	1	1	1	1	1	0	0

Grau 0 - ausência de miorelaxamento, com presença de tônus muscular ou movimentação voluntária; Grau 1 - moderada, quando observada discreta rigidez muscular; Grau 2 - intensa, pela perda total do tônus muscular.

4.3.10. Grau de Analgesia.

Para a variável analgesia os tratamentos 1, 2, 4 e 5 apresentaram comportamento semelhantes indicando uma ausência de respostas aos estímulos dolorosos em todos os momentos. No tratamento 3 este comportamento persistiu até o M5, sendo que 18% dos animais apresentaram respostas moderadas a sensibilidade cutânea à dor. No tratamento 6 o padrão permaneceu até o M6 sendo que 8% dos animais demonstraram moderadas respostas aos estímulos dolorosos. A TABELA 05 representa os resultados obtidos em função dos diversos tratamentos e dos intervalos de tempo.

Tabela 05 – Pesquisa da Sensibilidade cutânea à dor nos diversos tratamentos em função dos intervalos de tempo.

Tempo	5 min.	20 min.	35 min.	50 min.	65 min.	80 min.	95 min.	110 min.
Tratamentos								
Romifidina	0	0	0	0	0	0	0	0
Romifidina	0	0	0	0	0	0	0	0
Romifidina	0	0	0	0	0	0	0	0
Romifidina	0	0	0	0	0	0	0	0
Romifidina	0	0	0	0	0	0	0	0
Romifidina	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupivacaína	0	0	0	0	0	0	0	0
Fentanil	0	0	0	0	0	0	0	0
Fentanil	0	0	0	0	1			
Fentanil	0	0	0	1	2			
Fentanil	0	1	1					
Fentanil	0	0	0	0				
Fentanil	0	0	0	0				
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	1
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	1
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	1
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Bupi+Romi	0	0	0	0	0	0	0	0
Romi+Fent	0	0	0	0	0	0	0	1
Romi+Fent	0	0	0	1	1	2		
Romi+Fent	0	0	0	0	0			
Romi+Fent	0	0	0	0	0			
Romi+Fent	0	0	0	0	0	0		
Romi+Fent	0	0	0	0	0			

Grau 0 - ausência de sensibilidade cutânea à dor; Grau 1 - moderada, com discreta movimentação de cabeça, região estimulada e/ou do (s) membro (s) ; Grau 2 - intensa, com o animal debatendo-se ao ser estimulado.

5. DISCUSSÃO.

5.1. MPA.

As reações posturais produzidas pela associação de acepromazina e diazepam foram significativas nos cães, sugerindo um efeito sinérgico. Os animais apresentaram um estado de tranquilização com prostração bastante acentuada, caracterizada pelo abaixamento de cabeça e adoção de uma postura de esfinge, houve protrusão da terceira pálpebra e da conjuntiva palpebral inferior, bom relaxamento muscular, e resposta diminuída a estímulos visuais, sonoros ou táteis facilitando o exame físico, e permitindo a manipulação para a administração das drogas no espaço intratecal, compatível com os achados de BROCK, 1994; MASSONE, 1994; PADDLEFORD, 1995; LUMB & JONES 1996.

A dose de 0,1 mg/kg de acepromazina e de 1 mg/kg de diazepam, via IV, utilizada neste estudo foi consoante aos relatos de MUIR & HUBBELL, 1989; MASSONE, 1994; PADDLEFORD, 1995; LUMB & JONES 1996.

5.2. Medicação Anestésica.

Como relataram LEVY et al., (1985); MANCHIKANTI et al., (1987) e TARKKILA, (1991) há necessidade premente do conhecimento anatômico e fisiológico da medula espinhal para que haja um domínio da técnica anestésica intratecal. No presente estudo a posição de decúbito lateral foi considerada a mais adequada para a punção lombar, principalmente em animais obesos como descrevem HEATH et al., (1989) e HENDRIX et al., (1996). Diferindo de PASCOE, (1997) que descreve o decúbito esternal e com pernas fletidas para frente, sugerindo uma maior abertura do espaço intervertebral.

Durante o experimento utilizou-se o mandril de um catéter intravenoso periférico 18 G no caso de animais maiores e, agulhas descartáveis 40 x 8 para animais menores. Observou-se que estes materiais serviram aos propósitos, permitindo a administração de drogas nos diferentes tratamentos, mesmo contrariando o que descrevem HEAT, (1992); LUMB & JONES (1996), PASCOE, (1997) que sugerem a utilização de agulhas espinhais 20, 22 e 25 G. Apesar de não terem sido realizados exames complementares na medula espinhal dos cães, durante o período de uma semana em que foram observados após a punção lombar, não observou-se nenhum sinal nervoso que sugerisse meningite e/ou mielite iatrogênica.

Realizou-se a administração lenta das drogas pela via intratecal na velocidade de 1ml da droga por minuto, concordante com os relatos de HEAT,

(1992) e SOUSA, (1992) que descreveram que a administração rápida promove um exagerado turbilhonamento próximo ao local de punção causando uma distribuição e dispersão aleatórias da droga.

5.3. Avaliação Paramétrica.

5.3.1. Frequência Cardíaca.

Não houve diferença significativa em relação aos valores basais para FC obtidos aos 15 min após a MPA, em todos os seis tratamentos. Apesar de uma discreta diminuição destes valores, os resultados concordam com (MUIR & HUBBEL, 1989; BROCK, 1994; MASSONE, 1994).

Os animais do tratamento 1 (Romifidina isolada) apresentaram uma bradicardia acentuada que persistiu durante todos os momentos pesquisados condizente com os efeitos dos alfa dois agonistas, como resultado do reflexo baroreceptor compensatório à hipertensão primária, bem como pela depressão simpática e central como descrevem (MUIR & PIPER, 1977; CLARKE & TAYLOR, 1986; SABBE, 1994).

De acordo com relatos de SKARDA & MUIR, (1993) que utilizaram a detomidina pela via epidural e intratecal em éguas, SABBE et. al., (1994) que trabalharam com a dexmedetomidina pela via intratecal em cães e constataram que a redistribuição da droga leva a alterações dos parâmetros cardiorrespiratórios.

No tratamento 2 (bupivacaína isolada) acredita-se que a taquicardia ocorrida no M2, seria uma resposta reflexa ao bloqueio simpático lombar promovido pela aplicação da droga. LUNA 1998¹

No tratamento 3 (fentanil isolado) observou-se diminuição da FC durante 35min , consoante com o relato de DUKE, (1994) que encontrou uma diminuição significativa da FC em gatos submetidos à uma anestesia epidural com fentanil na dose de 4 µg/kg. Como cita KEEGAN , (1995) há poucos relatos dos efeitos cardiovasculares de opióides administrados pela via epidural em cães.

O tratamento 4 (bupivacaína + fentanil) constatou-se estabilidade de FC que persistiu durante todos os momentos pesquisados.

O tratamento 5 (bupivacaína + romifidina) e o tratamento 6 (romifidina + fentanil) apresentaram um padrão de comportamento similar ao tratamento 1, ou seja, bradicardia acentuada em todos os momentos pesquisados. Credita-se tal fato ao uso da romifidina, que mesmo sendo utilizada com a metade da concentração quando em associação promoveu efeitos consistentes sobre o sistema cardiovascular.

Deve-se salientar que KO et. al., (1993) utilizaram xilazina e lidocaína pela via epidural em porcas e não encontraram alterações significativas de parâmetros físicos. Do mesmo modo KEEGAN et. al., (1995) que trabalharam com a morfina + xilazina pela via epidural de cães e não constataram efeitos cardiovasculares significativos durante a anestesia mantida com isoflurano.

¹ {COMUNICAÇÃO PESSOAL}

5.3.2. Frequência Respiratória.

Não houve diferença significativa em relação aos valores basais para f obtidos aos 15 min após a MPA, em todos os seis tratamentos como descrevem (MUIR & HUBBEL, 1989; BROCK, 1994; LUMB & JONES, 1996).

Os animais do tratamento 1 (Romifidina isolada) caracterizaram-se pela bradipnéia que ocorreu no M2 e persistiu até o M4 adquirindo uma estabilidade com um aumento de f no final do experimento. Segundo LUMB & JONES, (1996) ocorre uma diminuição na frequência respiratória com doses clinicamente recomendadas, apesar dos valores de pH, PaO₂, e PaCO₂ permanecerem aparentemente inalterados nos cães. Esta redução na frequência respiratória é acompanhada por um aumento no volume corrente para manutenção da ventilação alveolar (MASSONE, 1988; CARTER et al., 1990; HASKINS, 1992; LAVOIE et al, 1992).

No tratamento 2 (Bupivacaína) observou-se uma estabilidade de frequência respiratória. Nenhum dos animais recebeu qualquer tipo de assistência ventilatória após o experimento.

LOMESSY (1984) encontraram uma diminuição da f em parturientes recebendo 200 µg de fentanil pela via epidural assim como BROCKWAY (1994) utilizando 50 µg encontraram um padrão similar e descreveram que apesar de suas características de alta lipossolubilidade, sugerem sua dispersão

cranial que caracteriza-se de forma suave de pouco significado clínico. Resultado compatível com os achados nesse experimento dos animais do tratamento 3 (Fentanil) que apresentaram uma diminuição de f a partir de M2. Nenhum dos animais recebeu qualquer tipo de assistência ventilatória após o experimento.

No tratamento 4 (Bupivacaína + Fentanil) verificou-se o efeito benéfico desta associação representado pelo comportamento de f nitidamente superior aos demais tratamentos.

O tratamento 5 (bupivacaína + romifidina) e o tratamento 6 (bupivacaína + fentanil) apresentaram-se com um padrão de comportamento similar ao tratamento 1 (romifidina) porém com f bem inferiores, mesmo utilizando a metade de concentração de cada agente isolado.

5.3.3. Pressão Arterial Média.

PA não é uma medida de fluxo cardíaco, porém é um método útil de se estimar a função cardiovascular e perfusão tissular. Pode ser auferido via fluxo Doppler ou técnicas oscilométricas.

Uma alteração na PAM é considerada mais fácil de se interpretar do que alterações na PAS ou PAD, porque esta combina num único número, os valores bem como o formato da curva de pressão sistólica e diastólica (JONES, 1996).

SPIESS, (1992) apud JONES, (1996) descreve que em vários trabalhos as técnicas oscilométricas podem subestimar a pressão arterial média, relatando um erro tão grande quanto 20%. Embora os dados nem sempre atinjam acurácia para os valores absolutos, estes tendem a refletir a pressão sangüínea.

HASKINS, (1992) apud JONES, (1996) cita que todas as técnicas externas são menos precisas quando os vasos sangüíneos são pequenos, quando a pressão sangüínea está baixa e/ ou na presença de vasoconstrição.

A acepromazina induz uma hipotensão resultante do potente bloqueio dos receptores alfa periféricos e depressão dos centros vasomotores centrais descritos por (MUIR & HUBBEL, 1989; BROCK, 1994, LUMB & JONES, 1996) fato constatado pela diferença significativa em relação aos valores basais para PAS, PAM e PAD obtidos aos 15 min após a MPA, em todos os seis tratamentos desse experimento

No tratamento 1 (Romifidina) notou-se um padrão de resposta condizente com o efeito sistêmico de um alfa dois agonista adrenérgico, caracterizado pela hipertensão transitória em função do estímulo alfa dois pós-sináptico na musculatura lisa vascular, causando vasoconstrição como os citados por (DOHERTY, 1988; BOTTH, 1992b). A bradicardia, como resultado do reflexo vagal, depressão simpática e central, com uma subsequente hipotensão decorrente do estímulo em receptores pré-sinápticos centrais e periféricos também descritos por (MUIR & PIPER, 1977; CLARKE & TAYLOR, 1986; KLEIN & KLIDE, 1989; SABBE, 1994) foram verificados. Destaca-se porém que os valores de pressão arterial neste tratamento mostraram-se nitidamente superiores aos demais.

Em relação ao tratamento 2 (Bupivacaína) observou-se uma suave elevação da PAM, seguida de hipotensão durante 15 min e restabelecimento aos valores basais, consoante com o relato de (FRANQUELO, 1995).

No tratamento 3 (Fentanil) constatou-se diminuição da PAM durante os primeiros 35 min consoante com o relato de DUKE, (1994) que encontrou uma diminuição significativa da PAM em gatos submetidos à anestesia epidural com fentanil na dose de 4 µg/kg. Como cita KEEGAN, (1995) há poucos relatos dos efeitos cardiovasculares de opióides administrados na via epidural.

No tratamento 4 (Bupivacaína + Fentanil) verificou-se um padrão de resposta sugerindo o efeito positivo desta associação, ou seja, uma hipotensão inicial transitória com o pronto restabelecimento aos valores basais.

No tratamento 5 (bupivacaína + romifidina) e tratamento 6 (romifidina + fentanil) não foi possível a detecção da PA pela técnica oscilométrica.

Credita-se o fato da não detecção da PA nos tratamentos 5 e 6, ao efeito sinérgico acentuado quando da combinação das drogas.

5.3.4 Oximetria.

A leitura dos valores de saturação parcial de oxigênio na hemoglobina não puderam serem obtidos nos tratamentos onde fazia-se presente a romifidina. É sabidamente conhecido a vasoconstrição periférica promovida pela ação destes alfa dois-agonistas. LUMB & JONES (1996) relataram justamente que a leitura da oximetria poderá estar afetada pelos sinais pulsáteis que podem ser super , sub ou até não estimados (no caso de vasoconstrição) na presença de hipotensão, severa taquicardia, presença de pigmentação escura na pele ou espessura do tecido onde coloca-se o sensor.

As oscilações da oximetria apresentadas nos tratamentos foram consideradas satisfatórias para animais mantidos sem assistência ventilatória.

5.3.5. Temperatura corpórea retal.

Houve diferença significativa em relação aos valores basais para T obtidos aos 15 min após a MPA, em todos os seis tratamentos. Segundo BROCK, (1994) e LUMB & JONES, (1996) a acepromazina produz um estado de tranquilização, relaxamento muscular e diminuição da atividade espontânea que associado a depressão do centro termorregulatório no hipotálamo e a vasodilatação periférica conduzirá a uma hipotermia. Tudo isto ainda combinado com o efeito de atividade relaxante de musculatura esquelética e ansiolítica do diazepam permite que a diminuição de temperatura se instale.

Os cães do tratamento 1 (Romifidina) apresentaram-se com a maior estabilidade de temperatura retal, apesar da diminuição da mesma durante o tempo pesquisado, descrito pelos relatos de (GLEED, 1987 ; MASSONE, 1994; KELAWALA, 1996).

No tratamento 2 (Bupivacaína) ocorreu uma diminuição acentuada da temperatura retal em todos animais. CLUTTO et al., (1989), KUSHNER et al., (1995) descreveram a hipotensão resultante do bloqueio autonômico e, como decorrência a hipotermia. THOMPSON et al., (1991) e STOBIE et al., (1995) relataram hipotermia em cães submetidos à administração intercostal de bupivacaína.

Nos cães dos tratamentos 3 (fentanil), 4 (Bupivacaína + Fentanil), 5 (Bupivacaína + Romifidina) e 6 (Romifidina + Fentanil) observou-se uma diminuição da temperatura durante os intervalos de tempo pesquisados.

5.3.6. Reflexos Interdigital e Anal.

Nos cães do tratamento 1 (Romifidina) observou-se ausência de RI, como relataram EISENAHCH et al., (1994) que a dexmedetomidina produziu uma potente ação antinociceptiva, demonstrando a alta densidade de sítios ligantes de alfa dois adrenérgicos no corno dorsal superficial da medula espinhal.

A completa ausência de RI no tratamento 2 (bupivacaína) resultante do potente bloqueio nervoso na medula espinhal, está de acordo com os relatos de (HEAT et al., 1989 e PASCOE, 1997).

Inferiu-se a ausência de RI no tratamento 4 (bupivacaína + fentanil) e tratamento 5 (bupivacaína + romifidina) pela presença do anestésico local.

Os animais do tratamento 6 (romifidina + fentanil) apresentaram-se com um comportamento ligeiramente superior em relação ao efeito isolado de cada agente, sugerindo um efeito aditivo de alfa dois agonista mais opióide em relação ao efeito antinociceptivo como verificado por (LIRZIN et al., 1989 ; JONES et al., 1989; BRANSON et al., 1993 ; BADNER et al. , 1994; SAMENPERA et al., 1994; MEERT & KOCK, 1994; KEEGAN et al., 1995 e AMINKOV, 1996).

Destacou-se no tratamento 1 (Romifidina) a presença de RA, presume-se então, o bloqueio seletivo promovido pelo alfa dois agonista adrenérgico.

Notou-se no tratamento 2 (Bupivacaína) os efeitos consistentes sobre a medula espinhal com ausência completa de RA também verificado por (HEAT et al., 1989 e PASCOE, 1997).

LUMB & JONES (1996) citaram que a ação sistêmica do fentanil (Tratamento 3) produz uma ausência de RA, situação esta não constatada nesse experimento. LIEGTHON (1989) destaca a ausência de analgesia perineal quando o fentanil foi administrado pela via intratecal em parturientes.

No tratamento 4 (Bupivacaína + Fentanil) observou-se um equilíbrio nesta associação com a metade dos animais respondendo com uma presença de RA. Sugere-se aumentar o número da amostra para constatar se haverá predominância do reflexo pesquisado.

Os cães do tratamento 5 (bupivacaína + Romifidina) caracterizaram-se pela ausência de RA. Inferiu-se tal fato, a presença do anestésico local.

Nos animais do tratamento 6 (romifidina + fentanil) constatou-se a presença de RA, é importante dizer que no experimento conduzido tanto a romifidina quanto o fentanil não apresentaram um efeito direto sobre o Reflexo Anal.

5.3.7. Qualidade de Miorrelaxamento

Constatou-se um excelente miorrelaxamento com o uso da romifidina (tratamento 1) também verificado por (SHORT, 1987; BOOTH, 1992b; MASSONE, 1994; SABBE et al., 1994; FLACKE, 1990; EISENACH et al., 1994; LUMB & JONES 1996).

No tratamento 2 (Bupivacaína) também observou-se um padrão excelente de miorrelaxamento relacionado ao potente bloqueio espinal como citados por (HEAT et al., 1989 e PASCOE, 1997).

Com o uso do fentanil (tratamento 3) observou-se a presença de tónus muscular, uma vez que, as drogas opióides não interferem com este sistema como citaram (FLACK, 1990; SALMENPERA et. al., 1994, HENDRIX et al., 1996 e QUANDT et al., 1996).

Nos animais do tratamento 4 (bupivacaína + fentanil) observou-se um excelente padrão de miorrelaxamento mesmo utilizando a bupivacaína com a metade de sua concentração, ratificando seu potente bloqueio espinal (HEAT et al., 1989 e QUANDT et al., 1996).

Destaca-se o intenso miorrelaxamento promovido pela associação da bupivacaína + romifidina (tratamento 5) uma vez que, ambas promovem a perda do tónus muscular (HEAT et al., 1989, BOOTH, 1992b; SHORT, 1992; MASSONE, 1994; SABBE et al., 1994; FLACKE, 1990; EISENACH et al., 1994; LUMB & JONES 1996 e QUANDT et al., 1996).

KO et al., (1993) administraram pela via epidural, xilazina na dose de 1 mg/kg com 10 ml de lidocaína a 2% no espaço lombosacral e obteve os seguintes resultados: relaxamento muscular e analgesia excelente nos membros posteriores e abdome , anestesia por 105 min, demonstrando assim, que a associação de alfa dois agonista adrenérgicos e anestésico local caracteriza uma técnica anestésica regional alternativa em suínos.

A romifidina quando em associação com o fentanil (tratamento 6) não conseguiu abolir na sua totalidade o tônus muscular.

5.3.8. Grau de Analgesia

Nos animais do tratamento 1 (Romifidina) observou-se ausência de sensibilidade cutânea à dor, condizente com a atividade de alfa dois agonista que proporciona uma excelente analgesia (BOOTH, 1992b; SHORT, 1992; MASSONE, 1994; SABBE et al., 1994; FLACKE, 1990; EISENACH et al., 1994; LUMB & JONES 1996).

Destacam-se ainda os relatos de SKARDA & MUIR, (1993), EISENACH et al., (1994) SABBE et al., (1994), HARNAM et al., (1997) OTTO et al., (1997) que utilizaram diversos alfa dois agonistas em várias espécies para analgesia segmentar e obtiveram um excelente padrão de analgesia.

A bupivacaína também promoveu uma ausência de sensibilidade cutânea à dor ,devido ao seu potente bloqueio espinhal como citam (HEAT et al., 1989 , FRANQUELO et al., 1995 e PASCOE, 1997) e similar aos relatos de HEATH et al., (1989) que administraram a bupivacaína na dose de 0.22 ml/kg com a técnica epidural lombosacra e constataram uma analgesia cirúrgica de 4,5 a 6 horas e CRUZ et. al., (1997) que na associação de lidocaína e bupivacaína pela via epidural observaram uma analgesia de 110 min .

No tratamento 3 (fentanil) constatamos uma ausência de sensibilidade cutânea à dor, com a particularidade que esta analgesia é de curta duração, consoante com os relatos de (LAMM et al., 1983; LUCCHESI et al., 1983 LOMESSY et al., 1984; NAULTY et. al., 1985; MUIR & HUBBEL, 1989; BROCKWAY et al., 1990; MASSONE, 1994; LUMB & JONES, 1996).

Constatamos uma excelente analgesia promovida pela associação de bupivacaína + fentanil (tratamento 4) e bupivacaína + romifidina (tratamento 5) similar aos resultados de LIRZIN et al., (1989) ; JONES et al., (1989) e BADNER et al, (1994) que descreveram a eficiência da combinação de fentanil com bupivacaína em parturientes, tanto na qualidade como no aumento da duração da analgesia em relação ao agente isolado. De modo semelhante AMINKOV, (1996) relatou na sua associação de lidocaína 2% com epinefrina mais fentanil na técnica epidural em cães e KO et al., (1993) que administraram pela via epidural, xilazina na dose de 1 mg/kg com 10 ml de lidocaína a 2% no espaço lombosacral e obtiveram uma analgesia excelente nos membros posteriores e abdome.

Os animais do tratamento 6 (romifidina + fentanil) apresentaram-se com um padrão de analgesia superior (15 min a mais em relação ao fentanil isolado) Ficando evidente neste protocolo experimental o padrão comportamental promovido pelo alfa dois agonista mais o opióide como sugerem MEERT & KOCK, (1994) que relataram existir um sítio de ação espinhal para efeitos de ação analgésica intrínseca e potencialização dos opióides com alfa dois agonistas adrenérgicos, levando a hipótese que estas drogas são mais efetivas após administração espinhal e que este sinergismo pode ser auferido em termos de redução da quantidade de opióide necessária para alcançar um nível particular de analgesia e em termos de maior duração desta com uma dose fixa de opióide.

Nosso experimento ainda é consoante com os resultados encontrados por YAKSH & REDDY, (1981); WATERMAN et al., (1988); GAUMANN et al., (1990) que demonstraram que a administração de clonidina e medetomidina tem

propriedades antinociceptivas ou potencializam as propriedades analgésicas dos opióides como a morfina em várias espécies animais

SAMENPERA et al., (1994) também citaram que há uma interação positiva, aditiva ou sinérgica entre dexmedetomidina e fentanil com respeito a redução do CAM do enflurano em cães, permitindo profundidade anestésica com baixas dosagens das três drogas, limitando a intensidade de seus efeitos colaterais individuais. Do mesmo modo BRANSON et al., (1993) utilizando morfina em associação com medetomidina, via epidural em cães, relataram uma maior duração da analgesia com as drogas em associação do que em doses clínicas isoladas de cada agente.

6. Conclusões.

Com base nos resultados obtidos e nas condições do presente experimento permitiu-se concluir que:

A associação de acepromazina e diazepam consistiu num excelente protocolo de contenção química, permitindo a administração das drogas no espaço intratecal.

O mandril do catéter intravenoso periférico 18 G e as agulhas descartáveis 40 x 8, permitiram a administração de drogas no espaço intratecal nos animais do experimento.

A Romifidina tanto isolada quanto em associação produziu um potente efeito antinociceptivo com efeitos cardiorrespiratórios de ação central.

A aplicação de bupivacaína produziu um excelente estado de miorelaxamento e analgesia.

O fentanil por via intratecal produziu poucas alterações cardiorrespiratórias, boa analgesia de curta duração e manutenção do tônus muscular.

A associação de bupivacaína e fentanil produziu excelente padrão anestésico com analgesia e miorelaxamento e mínima interferência nos parâmetros físicos.

Sugere-se que os protocolos anestésicos propostos neste estudo, sejam pesquisados com procedimentos cirúrgicos, para conhecer-se a qualidade e a duração da analgesia frente ao estímulo doloroso, duradouro e em diferentes estruturas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

- AMINKOV, B. Y. Comparison between lidocaine alone and fentanyl with lidocaine for epidural anaesthesia in dogs. **Revue de Medicine Veterinaire**, v.11, p. 819-824, 1996.
- BADNER, N.H.; BHANDARI, R.; KOMAR, W.E. Bupivacaine 0,125% improves continuous postoperative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. **Can. J. Anaesth.**, v. 41, p. 387-392, 1994.
- BOOTH, N.H. Analgésicos não narcóticos. In: BOOTH, N.H.; McDONALD, L.E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992b. cap. 16, p.262-288.
- BOOTH, N.H. Agentes psicotrópicos. In: BOOTH, N.H.; McDONALD, L.E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992a. cap. 17, p.287-314.
- BRANSON, K.R.; KO, J.C.H.; TRANQUILLI, W.J. et al. Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v. 16, n. 3, p. 369-372, 1993.
- BROACKWAY, M.S.; NOBLE, D.W.; SHARWOOD, S. et al. Profound respiratory depression after extradural fentanyl. **Brit. J. Anaesth.**, v. 64, p. 243-245, 1990.
- BROCK, N. Acepromazine revisited. **Can. Vet. J.**, v. 35, p. 458-459, 1994.
- CARPENTER, R.L.; CAPLAN, R.A.; BROWN, D.L. Incidence and risk factors for side effects os spinal anesthesia. **Anesthesiology**, v. 76, p. 906-916, 1992.

* BIBLIOTECA CENTRAL-UFPR. Normas para apresentação de trabalhos/Universidade Federal do Paraná, **Biblioteca Central**, 4 ed. Curitiba: Ed da UFPR, 1994. v. 6 : Referências bibliográficas. BIOSIS. Serial sources for the BIOSIS previews database. Philadelphia, 1991. 451 p.

- CARTER, S.W.; ROBERTSON, S.A.; STEEL, C.J. Cardiopulmonary effects of xylazine sedation in the foal. **Equine Vet. J.**, v. 2, n. 6, p. 384-388, 1990.
- CHRUBASIK, J.; WÜST, H.; MÖNTING, J.S. et al. Relative analgesic potency of epidural fentanil, alfentanil, and morphine in treatment of postoperative pain. **Anesthesiology**, v. 68, p. 929-933, 1988.
- CLARKE, K.W.; TAYLOR, P.M. Detomidine: a new sedative for horses. **Equine Vet. J.**, v. 18, n. 5, p. 366-370, 1986.
- CLUTTO, R.E.; BOYD, C.; WARD, J.L. et al. Fatal body positioning during epidural anesthesia in a ewe. **Can. Vet. J.**, v. 30, p. 748-750, 1989.
- COLLINS, V.J. **Principles of anesthesiology: general and regional anesthesia**, 3 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. v. 1, p. 734-786.
- CRUZ, M.L.; LUNA, S.P.L.; CLARCK, R.M.O. et al. Epidural anaesthesia using lignocaine, bupivacaine or a mixture of lignocaine and bupivacaine in dogs. **JVA.**, v. 24, n. 1, p. 30-32, 1997.
- DAUNT, D.A.; MAZE, M. Alpha two adrenergic agonist receptors, sites, and mechanisms of action. In : SHORT, C.E. **Animal pain**. New York: Churchill Livingstone, 1992. chap. 8. p. 155-180.
- DOHERTY, T.J. Physiologic effects of alpha two adrenergic receptors. **JAVMA**, v. 192, n. 11, june 1, 1988.
- DOUGLAS, M.J.; McMORLAND, G.H.; JANZENJ, A. Influence of bupivacaine as an adjuvant to epidural morphine for analgesia after cesarean section. **Anesth. Analg.**, v. 67, p. 1138-1141, 1988.
- DUKE, T; KOMULAINEN, A.; REMEDIOS, A. et al. The analgesic effects of administering fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of cats. **J. Vet. Surg.**, v. 23, p.237-248, 1994.
- DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Segunda Edição. Guanabara Koogan.1997. Cap. 8 pag. 214 – 218 e 238-241.

- EISENACH, J.C. Epidural clonidine: Analgesia in obstetrics. Sheep studies. **Anesthesiology**, v. 35, p. 458-459, 1993.
- EISENACH, J.C.; SHAFER, S.L.; BUCKLIN, B.A. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intraspinal dexmedetomidine in sheep. **Anesthesiology**, v. 80, p. 1349-1359, 1994.
- FLACKE, J. Opioid anesthesia and the alpha two agonists. **Anesth. Analg.**, v.70, p. 407-413, 1990.
- FRANQUELO, C.; TOLEDO, A.; MANUBENS, J. et al. Bupivacaine disposition and pharmacologic effects after intravenous and epidural administrations in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 56, p. 1087-1091, 1995.
- GASTHUYS, F.; HENDE, C.V.D.; MOOR, A.D. Biochemical changes in blood and urine during halothane anaesthesia with detomidine premedication in the horse. **J. Vet. Med. A.**, v. 35, p. 655-664, 1988.
- GAUMANN, D.; YAKSH, T.; TYCE, G. Effects of intrathecal morphine, clonidine, and midazolam on the somatosympathoadrenal reflex response in halothane-anesthetized cats. **Anesthesiology**, v. 73, p. 425-432, 1990.
- GEISER, D.R. Chemical restraint and analgesia in the horse. **Vet. Clin. North Am. Equine Practice.**, v. 6, n. 3, p.495-512, 1990.
- GLEED, R.D. Tranquilizer and sedatives, In: SHORT, C.E. (EDITOR). **Principles & practice of veterinary anaesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. chap. 3. p. 16-27.
- GREENE, S.A. Cardiovascular effects of epidurally administered xylazine in isoflurane-anesthetized dogs. In: AMERICAN COLLEGE of VETERINARY ANESTHESIOLOGISTS MEETING, **Scientific Abstracts....**, 1993.
- HALL, L.W.; CLARKE, K.W. **Anestesia veterinária**, 8 ed. São Paulo: Manole, 1987.

- HARNAM, S.; AMRESH, K.; CHAUDHARY, S. et al. Effect of epidural administration of detomidine with diazepam premedication in dogs. **Indian Veterinary Journal**, V. 74, p. 241-245, 1997.
- HARVEY, S.C. Hipnóticos sedativos. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W.; MURAD, F. **Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**, 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. cap. 17.
- HASKINS, S.C. Injectable anesthetics. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, v.22, n. 2, p.245-260, 1992.
- HEAT, R.B. Lumbosacral management. in: HASKINS, S.C. & KLIDE, A.M.(eds). **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, Philadelphia W.B. Saunders Co., p. 417 – 419, 1992.
- HEAT, R.B.; BROADSTONE, R.V.; WRIGHT, M. et al. Using bupivacaine hydrochloride for lumbosacral epidural analgesia. **The Compend. Cont. Educat. Pract. Vet.**, v. 11, p. 50-55, 1989.
- HENDRIX, P.K.; RAFFE, M.R.; ROBINSON, E.P. et al. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. **JAVMA**, n. 3, p. 598-607, 1996.
- JONES, D. J.; STEHLING, L.C.; ZAUDER, H. L. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. **Anesthesiology**, v. 51, n. 5, p. 430-434, 1979.
- JONES, G.; PAUL, D.L.; ELTON, R.A. et al. Comparison of bupivacaine and bupivacaine with fentanyl in continuous extradural analgesia during labour. **Brit. J. Anaesth.**, v. 63, p. 254-259, 1989.
- JONES, L. J. Noninvasive monitoring techniques in anesthetized animals. **Veterinary Medicine**, v. 3, p. 326 –336, 1996.
- KEEGAN, R.D.; GREENE, S.A.; WEIL, A.B. Cardiovascular effects of epidurally administered morphine and a xylazine-morphine combination in isoflurane-anesthetized dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 56, p. 496-500, 1995.

- KELAWALA, N. H.; AMRESH, K. CHAUDARY, S. et al. effects of epidural xylazine with diazepam premedication in dogs. **Indian Veterinary Journal**, v. 5, p. 552-557, 1996.
- KLIDE, A.M. Anatomy of the spinal cord and how the spinal cord is affected by local anesthetics and other drugs in HASKINS, S.C. & KLIDE A. M. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, WB Saunders, p. 413-416, 1992.
- KO, J.C.H.; THURMON, I.C.; BENSON, G.J. et al. A new drug combination for use in porcine cesarean sections. **Veterinary Medicine**, v. 88, p. 466-472, 1993.
- KUSHNER, L.I.; TRIM, C.M.; MADHUSUDHAN, S. et al. Evaluation of the hemodynamic effects of interpleural bupivacaine in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 24, p. 180-187, 1995.
- LAM, A.; KNILL, R.L.; THOMPSON, W.R. et al. Epidural fentanyl does not cause delayed respiratory depression. **Can. Anaesth. Soc. J.**, v. 30, p. 578, 1983.
- LAVOIE, J.P.; PASCOE, J.R. KURPERSHOEK, C.J. Effects of xylazine on ventilation in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 53, p. 1652-1657, 1992.
- LEE, J.A.; ATKINSON, R.S.; WATT, M.J. et al. **History. Lombar puncture and spinal analgesia**. New York: Churchill Livingstone, 1985. p. 4-37.
- LEVY, J.H.; ISLAS, J.A.; GHIA, J.N. et al. A retrospective study of the incidence and causes of failed spinal anesthetics in a university hospital. **Anesth. Analg.**, v. 66, p. 705-710, 1985.
- LIRZIN, J.D.; JACQUINOT, P.; DAILLAND, P. et al. Controlled trial of extradural bupivacaine with fentanyl, morphine or placebo for pain relief labour. **Brit. J. Anaesth.**, v. 62, p. 641-644, 1989.
- LOMESSY, A.; MAGNINS, C.; VIALE, J.P. et al. Clinical advantages of fentanil given epidurally for postoperative analgesia. **Anesthesiology**, v. 61, p. 466-469, 1984.

- LUCCHESI, M.R.; LEITÃO, F.B.P.; SARAIVA, P.A.P. et al. Efeito analgésico do fentanil administrado no espaço peridural de pacientes politraumatizados. **Rev. Bras. Anest.**, v. 33, p. 265-273, 1983.
- LUMB, W.V.; JONES, E.W. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: _____(EDITOR). **Veterinary Anesthesia**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1996. chap. 8. p. 183-209.
- MACDONALD, E.; VIRTAGEN, R. Chemistry and pharmacokinetics of the alpha two adrenoceptors agonists. In: **Animal pain**, New York: Churchill Livingstone, 1992. chap. 9. p. 181-191.
- MANCHIKANTI, L.; HADLEY, C.; MARKWELL, S.J. et al. A retrospective analysis of failed spinal anesthetic attempts in a community hospital. **Anesth. Analg.**, v. 66, p. 363-366, 1987.
- MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**, 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 252 p.
- MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, v.74, n. 5, p.581-605, 1991.
- MEERT, T.F.; KOCK, M. Potentiation of the analgesic properties of fentanyl-like opioids with alpha two adrenoceptor agonists in rats. **Anesthesiology**, v. 81, p. 677-688, 1994.
- MORGAN, M. The rational use of intrathecal and extradural opioids. **Br. J. Anaesth.**, v. 63, p. 165-168, 1989.
- MAZE, M.; TRANQUILLI, W. Alpha two adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. **Anesthesiology**, v. 74, p. 581-605, 1991.
- MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Handbook of veterinary anesthesia**. Toronto: C.V. Mosby Company. 1989. 339 p.
- MUIR, W.W.; PIPER, F.S. Effect of xylazine on indices of myocardial contractility in the dog. **Am. J. Vet. Res.**, v. 38, p. 1421-1429, 1977.

- NAULTY, J.S.; DATTA, S.; JONHSON, M.D. et al. Epidural fentanyl for postcesarean delivery pain management. **Anesthesiology**, v. 63, p. 694-698, 1985.
- OLIVA, V.N.L.S. Agonistas e antagonistas em anestesiologia veterinária. In: ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 1 **Resumos...** Botucatu: {s/ed.}, p. 59-64, 11-13 nov., 1994.
- OTTO, K.A.; PIEPENBROCK, S.; RISCHKE, B. et al. Effects of epidural xylazine on EEG responses to surgical stimulation during isoflurane anesthesia in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**. v. 24, p. 33-38, 1997.
- PADDLEFORD, R.R. **Anesthesia** . chapter 21, p. 365-370, 1995.
- PASCOE, P. Local and Regional Anesthesia and Analgesia. **Veterinary Medicine**. v. 12, n. 2, p. 94-105, 1997.
- PHELAN, D.M.; MACEVILLY, M. A comparison of hyper and isobaric solutions of bupivacaine for subaracnoid block. **Anesth. Intens. Care.**, v. 12, p. 101-107., 1984.
- QUANDT, J. E.; RAWLINGS, C. R. Reducing Postoperative pain for dogs: Local anesthetic and analgesic techniques. **Continuing Education**, v. 18, p. 101-111, 1996.
- SABBE, M.B.; PENNING, J.P.; OZAKI, G. et al. Spinal and systemic action of the alpha two receptor agonist dexmedetomidine in dogs. **Anesthesiology**, v. 80, p. 1057-1072, 1994.
- SAMENPERA, M.T.; SZLAM, F.; HUG, C.C. Anesthetic and hemodynamic interactions of dexmedetomidine and fentanyl in dogs. **Anesthesiology**, v. 80 p. 837-846, 1994.
- SHEKESKEY, M.C. A dose-response study of bupivacaine for spinal anesthesia. **Anesth. Analg.**, v. 62, p. 931-935, 1983.

- SHORT, C. E. Neurolepanalgesia and alpha-adrenergic receptor analgesia. In: _____. (EDITOR). **Principles & practice of veterinary anaesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. chap. 5. p. 47-57.
- SHORT, C.E. Introduction. In: _____.(EDITOR). **Alpha₂ – agents in animals**. California: Veterinary Practice Publishing Company, 1992. chap. 1. p. 3-19.
- SKARDA, R.T.; MUIR, W.W. Caudal analgesia induced by epidural or subarachnoid administration of detomidine hydrochloride solution in mares: A comparative study. In: AMERICAN COLLEGE of VETERINARY ANESTHESIOLOGISTS MEETING, **Scientific Abstracts**.... , 1993.
- SOUSA, M.L.M. Bloqueio subaracnóideo com bupivacaína ou lidocaína: Conceitos e peculiaridades. **Rev. Bras. Anest.**, v. 42, p. 225-230, 1992.
- STIENSTRA, R.; POORTEN, J.F. Pain or hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia. **Anesth. Analg.**, v. 66, p. 171-176, 1987.
- STOBIE, D.; CAYWOOD, D. D.; ROZANKY, E. A. et al. Evaluation of pulmonary function and analgesia in dogs after intercostal thoracotomy and use of morphine administered intramuscularly or intrapleurally and bupivacaine administered intrapleurally. **Am. J. Vet. Res.**, v. 56, p.1098-1109, 1995.
- TARKKILA, P.J. Incidence and causes of failed spinal anesthetics in a university hospital. A prospective study. **Regional Anesthesia**, v. 16, p. 48-51, 1991.
- THOMPSON, S.E.; JOHNSON, J.M. Analgesia in dogs after intercostal thoracotomy. A comparison of morphine, selective intercostal nerves block, and interpleural regional analgesia with bupivacaine. **Veterinary Surgery**, v. 20, p. 73-77, 1991.

WOLLMAN, H.; MARSHALL, B.E. Anestésicos gerais. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W.; MURAD, F. **Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**, 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. cap. 14.

YAKSH, T.L.; REDDY, S.V.R. Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha two agonists, and baclofen. **Anesthesiology**, v. 54, p. 451-467, 1981.