

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS, AMBIENTAIS E BIOLÓGICAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

SAULO CUNHA DA SILVA

**AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA IMEDIATA DO SISTEMA GENITAL DE
CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOSALPINGOHIISTERECTOMIA**

Cruz das Almas – Bahia
Fevereiro de 2017

SAULO CUNHA DA SILVA

**AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA IMEDIATA DO SISTEMA GENITAL DE
CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

Trabalho de conclusão submetido ao Colegiado de Graduação de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Médico Veterinário.

Orientadora: Ana Karina da Silva Cavalcante

**Cruz das Almas – Bahia
Fevereiro de 2017**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho àqueles cujos esforços me ajudaram a chegar até aqui.
Que eu possa retribuir a todos vocês, me dedicando, sempre, de corpo e alma
nessa amada profissão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente, ao grande Deus onipotente, onipresente e onisciente que rege, guarda, governa e ilumina minha vida. A cada dia vejo a tua fidelidade em minha vida.

À minha mãe Lande, por ser exemplo de mãe, carinhosa, atenciosa e minha fonte de inspiração para seguir a vida, quero ser sempre sua cópia. Ao meu pai Tote, sinônimo de dignidade, honestidade e trabalho. As suas vidas sempre me guiaram. Amo vocês e agradeço por tudo o que sou e tudo o que conquisei.

À minha querida irmã Emanuelle, por tudo e principalmente por trazer água e suco!!!

À família Cunha, por ser meu pilar, sempre me receber de braços abertos nas chegadas à Conceição do Coité. Por me mostrar o significado de saudade e onde sempre vou ter pessoas que se importam e que, independente de qualquer coisa, me amam, pelo que sou. Amo todos vocês.

À minha parceira, Brenda Ingrid. Obrigado pela paciência e dedicação, toda caminhada seria mais difícil sem você, principalmente no início dela.

À minha querida Gêssica Maykilene, por ter entrado em minha vida e me ajudado no momento em que mais precisei, obrigado por todo amor, paciência, carinho e companheirismo.

Ao meu primo Rafael Mota, por ser um irmão todo esse tempo, pelos conselhos, pela confiança e pela parceira. Obrigado irmão.

À minha segunda família, Anunciação, por todo carinho e amor, durante todos esses anos.

A todos amigos de infância e adquiridos ao longo da vida, em especial Vanessa Santana e Indiana Gomes, por fazerem sentido a palavra amigo. Ter vocês, sempre ao meu lado, é muito bom.

Ao pessoal do camarote 381, Caio Freitas, Caio Pereira, Darlan Macedo, Edivan Ferreira, Henrique Paz, José Eduardo, Manoel Diran, Maycon Campos, Rodrigo Machado, Cid Pereira e Walber Varjão. Valeu pessoal por fazer essa caminha ter sentido e ser muito mais divertida.

À galera da república Papa-jaca, Almir Somália, Djalma Santana, José Neto. Obrigado por me acolherem quando cheguei em Cruz das Almas. Admiro cada um de vocês.

À equipe da república Sisaleira, tudo foi mais fácil, divertido e aceitável graças a cada um de vocês.

Às minhas queridas mães, a quem tive o privilégio de escolher. Minha querida orientadora, Dra. Ana Karina da Silva Cavalcante. Muito obrigado pelos ensinamentos, pelos auxílios, pela confiança desde o segundo semestre, por fazer às vezes o impossível quando precisei e por acreditar em mim. Às minhas orientadoras de vida, Dra. Flavia Santin e Dra. Veridiana Fernandes, por toda paciência, carinho, pelas oportunidades, atenção, direcionamentos e pelos sim e não.

Ao professor Luciano Pimentel pela ajuda importantíssima na leitura das lâminas histológicas, sem sua contribuição este projeto não teria sido concluído.

Ao Médico Veterinário Reuber Cardoso por ter sempre me aceitado como seu estagiário, amigo e ter dividido seus grandes conhecimentos.

À família AnimalMed, onde fiz o estágio curricular e fui recebido de braços abertos. Obrigado pela oportunidade, por dividir comigo os conhecimentos, por proporcionar uma experiência única. Fico na dívida com todos. Aos Veterinários Bruno Lemos, Rafael Figueiredo e Yunes Souto, o privilégio de dividir meus dias com vocês, mostrando-me como agir e ser um profissional e como não esquecer o que é ser humano. Tainá Coutinho e Helena Rahy pelo carinho, paciência, atenção, ensinamentos e pela amizade verdadeira. A Rosilane Santos por tornar tudo isso possível, pelo supervisionado cheio de conhecimento, por sanar dúvidas, como se portar, como agir e como ser

alguém melhor profissionalmente. Aos funcionários Adriano, Carlos, Cleiton, Fabiano, Iaron, Karine, Lúcia e Renato, por serem sempre prestativos e por toda ajuda sempre que precisei.

Aos Médicos Veterinários José pereira, Manoel Rosa e Rafael Anias, pela força, pelo companheirismo, pela dedicação e por confiar e acreditar em mim.

À Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, por todos os ensinamentos e desenvolvimento cívico e humano. Desejo honrar seu nome para onde quer que eu vá.

À FAPESB (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia) pelas bolsas de pesquisa que viabilizaram a execução desse experimento.

À todos os colegas e professores que direta ou indiretamente contribuíram para a chegada desta grande vitória.

EPÍGRAFE

“A gratidão é o maior princípio do reconhecimento”

SILVA, Saulo Cunha. **Avaliação histológica imediata do sistema genital de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia.**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, Cruz das Almas, 2017.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Karina da Silva Cavalcante

RESUMO

A Medicina Veterinária passa por um grande avanço no que se diz respeito ao desenvolvimento de técnicas que visam o controle da dor nos procedimentos cirúrgicos, no qual destacam-se a anestesia multimodal, que consiste na utilização de fármacos analgésicos de diversas categorias em doses reduzidas. O propofol é o fármaco mais utilizado em Medicina Veterinária como agente hipnótico, no entanto sabe-se que o seu uso isolado em infusão contínua causa depressão cardiorrespiratória, porém quando associado a agentes analgésicos como opioides de ultracurta duração (morfina ou fentanil), cetamina e lidocaína é possível diminuir sua taxa de administração e os efeitos colaterais sobre o tempo de cirurgia e hemostasia, que podem levar a maiores injúrias teciduais e vasculares no sistema genital. Essas injúrias podem significar maior desconforto pós-operatório. Para avaliar esses parâmetros realiza-se cortes histológicos dos fragmentos teciduais de ovários, cornos e corpo uterino retirados das cadelas. Sendo assim, o presente estudo teve como finalidade avaliar histologicamente alterações do sistema genital de cadelas submetidas à cirurgia eletiva de ovariosalpingohisterectomia e anestesiadas com propofol e infusão contínua de morfina ou fentanil, associados com cetamina e lidocaína. Foram selecionadas vinte cadelas, adultas, híginas, com idades entre 3-6 anos e peso médio de 12,4kg; provenientes da Associação Protetora dos Animais de Feira de Santana, divididas em 2 grupos, GFLK (fentanil, lidocaína e cetamina) e GMLK (morfina, lidocaína e cetamina). Após cada cirurgia foram coletados os ovários, cornos e corpo uterino, que passaram pelas fases de fixação, desidratação, clarificação, impregnação, inclusão e emblocamento em parafina, confecção de corte em micrótomo, coloração e finalização com montagem da lâmina histológica. Os dados foram analisados pelo programa de análises estatística Sisvar[®]. Finalizada a avaliação histológica do sistema reprodutor de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia, observou-se que no GFLK um menor número de animais apresentou injúrias (índice de prevalência) e em menor intensidade (grau de severidade) quando comparado ao GMLK, tendo como parâmetros: hemorragia (70% e 100%), edema (10% e 60%) e sofrimento tecidual (70% e 80%), respectivamente. Sendo assim, dentro das condições deste experimento, sugere-se que protocolo GFLK apresenta maior porcentagem no controle da dor, baseando-se nos parâmetros avaliados.

Palavras chave: genital, histologia, morfina, fentanil, cadelas, cirurgia

SILVA, Saulo Cunha. **Histological evaluation of the genital system of, submitted to ovarian aldosteronectomy.**

Federal University of the Recôncavo of Bahia, Cruz das Almas, 2017.

Advisor: Dr. Ana Karina da Silva Cavalcante

ABSTRACT

Veterinary Medicine goes through a great advance in the development of techniques that aim to control pain in surgical procedures, in which multimodal anesthesia, that consists of the use of analgesic drugs of several categories at reduced doses, is highlighted. Propofol is the drug most commonly used in veterinary medicine as a hypnotic agent. However, it is known that its isolated use in continuous infusion causes cardiorespiratory depression, but when it is associated with analgesic agents such as ultra short duration opioids (morphine or fentanyl), ketamine and lidocaine it is possible to decrease its rate of administration and the side effects on surgery time and hemostasis, which can lead to further tissue and vascular injuries in the genital system. These injuries can mean more postoperative discomfort. Evaluate these parameters, histological sections of the tissue fragments of ovaries, horns and uterine body removed from bitches are performed. Therefore, the present study had as purpose to evaluate histologically alterations of the genital system of bitches submitted to elective ovarian resection and anesthetized with propofol and continuous infusion of morphine or fentanyl, associated with ketamine and lidocaine. Twenty adult healthy dogs were selected, aged 3-6 years and middle weight of 12.4kg; from the Animal Protection Association of Feira de Santana-Bahia, divided into two groups FLK (fentanyl, lidocaine and ketamine) and MLK (morphine, lidocaine and ketamine). After each surgery, the ovaries, horns and uterine body were collected, which were submitted to fixation, dehydration, clarification, impregnation, inclusion and paraffin embedding, microtome cutting, staining and finishing with histological slide assembly. The data were analyzed by the statistical analysis program Sisvar™. At the end of the histological evaluation of the reproductive system of bitches submitted to ovariussalpingohysterectomy, it was observed that in the GFLK a smaller number of animals presented injuries (prevalence rate) and less intensity (level of severity) when compared to GMLK, having as parameters: hemorrhage (70% and 100 %), edema (10% and 60%) and tissue distress (70% and 80%), respectively. Thus, within the conditions of this experiment, it is suggested that GFLK protocol is more efficient in the control of pain, based on the parameters evaluated.

Key words: genital, histology, morphine, fentanyl, bitches, surgery

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 – Fisiologia da dor	17
Figura 2 – Fármacos que atuam na modulação da dor	19
Figura 3 – Sistema genital (ovários, corno e corpo uterinos) após OSH eletiva	28
Figura 4 – Cortes histológicos: A – Edema e leucócitos na luz do vaso; B – Hemácias em lâmina própria; C – Edema em corno uterino; D – Folículo com células da granulosa (picnose e cariólise)	39

LISTA DE TABELAS, QUADROS E GRÁFICOS

	Página
Tabela 1 – Presença de edema em fragmentos do sistema genital de cadelas submetidas a OSH eletiva e anestesiadas com morfina/lidocaína/cetamina ou fentanil/lidocaína/cetamina	36
Tabela 2 – Presença de hemorragia em fragmentos do sistema genital de cadelas submetidas a OSH eletiva e anestesiadas com morfina/lidocaína/cetamina ou fentanil/lidocaína/cetamina	37
Tabela 3 – Sofrimento tecidual em fragmentos do sistema genital de cadelas submetidas a OSH eletiva e anestesiadas com morfina/lidocaína/cetamina ou fentanil/lidocaína/cetamina	38
Gráfico 1 – Índice de prevalência observadas nos grupos MLK e FLK, baseando-se nos parâmetros hemorragia, edema e sofrimento tecidual	38
Gráfico 2 – Grau de severidade das injúrias observadas nos grupos MLK e FLK, baseando-se na classificação da gravidade dos parâmetros hemorragia, edema e sofrimento tecidual	40

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

μ – Mu

μg – Micrograma

μm – Micrómetro

α – Alfa

κ – Kappa

% – Porcentagem

ALT – Alanina aminotransferase

APA – Associação Protetora dos Animais

AST – Aspartato aminotransferase

BPM – Batimentos por minuto

CAM – Concentração alveolar mínima

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

EDTA – Etilenodiaminotetracético

FA – Fosfatase Alcalina

FC – Frequência Cardíaca

FLK – Solução contendo a associação fentanil, lidocaína e cetamina

FR – Frequência Respiratoria

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GFLK – Grupo fentanil, lidocaína e cetamina

GMLK – Grupo morfina, lidocaína e cetamina

h – Hora

IASP – Associação Internacional par Estudo da Dor

IM – Intramuscular

IV – Intravascular

kg – Quilograma

mg – Miligrama

min – minuto

ml – Mililitros

MLK – Solução contendo a associação morfina, lidocaína e cetamina

MPA – Medicação pré-anestésica

mpm – Movimentos por minuto

NaCL – Cloreto de Sódio

NK – Neurocinina

NMDA – N-metil D-Aspartato

O₂ – Oxigênio

OSH – Ovariosalpingohisterectomia

PaCO₂ – Pressão arterial do dióxido de carbono

PAM – Pressão arterial média

PaO₂ – Pressão arterial do oxigênio

pH – Potencial de hidrogênio

SC – Subcutânea

SNA – Sistema nervoso autônomo

SNC – Sistema nervoso central

SPO₂ – Saturação da hemoglobina por oxigênio

TC – Temperatura corporal

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 FISILOGIA DA DOR.....	16
2.2 ANESTESIA MULTIMODAL.....	19
2.3 FÁRMACOS.....	20
2.3.1 Acepromazina.....	20
2.3.2 Morfina	20
2.3.3 Fentanil.....	22
2.3.4 Propofol.....	23
2.3.5 Lidocaína.....	25
2.3.6 Cetamina.....	26
2.4 OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA.....	27
2.4.1 Anatomia topográfica.....	28
2.4.2 Técnica cirúrgica.....	29
2.5 HISTOLOGIA.....	30
3 OBJETIVOS.....	32
4 METODOLOGIA.....	33
4.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	33
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
6 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A população animal cresce indiscriminadamente a cada dia, sendo necessárias campanhas educativas e controle populacional através de esterilização cirúrgica, cujas técnicas empregadas são a ovariosalpingohisterectomia (OSH) para fêmeas e a orquiectomia em machos, que devem ser de fácil acesso, seguras e efetivas, possibilitando assim o controle populacional (LIMA et al., 2010).

Os processos dolorosos causam grande transtorno para o bem estar animal, por provocar uma experiência emocional e sensorial desagradável. Para minimizar os efeitos associados às dores em pequenos animais, utiliza-se diversos tipos de fármacos analgésicos que podem ser utilizados com segurança, desde que o Médico Veterinário esteja atento ao mecanismo de ação, indicação e possíveis efeitos colaterais (BORGES, 2009).

A anestesia multimodal é assim designada pela associação de fármacos de diferentes categorias, que resulta na potencialização de ambos em doses reduzidas, diminuindo efeitos colaterais. No entanto deve-se conhecer a fisiologia do processo doloroso, no qual é dividido em fases: transdução, transmissão, modulação e percepção. Sendo assim a anestesia multimodal objetiva o bloqueio das diferentes etapas deste processo, por meio do sinergismo farmacológico (BELMONTE, 2013).

Histologia é o estudo das células e como estas se organizam para formação dos diversos tecidos e órgãos (JUNQUIERA; CARNEIRO, 2004) A técnica de coloração por Hematoxilina e Eosina permite a identificação microscópica de matriz extracelular, citoplasma e núcleo (FISHER et al., 2006). Essa técnica permite o reconhecimento dos mais diversos tecidos e alterações morfológicas que possam vir acontecer, sendo base para diversos diagnósticos (WERNER, 2010).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISIOLOGIA DA DOR

A dor é descrita como uma sensação desagradável inerente uma experiência emocional, que pode ser desde uma lesão tecidual a estímulos ambientais - Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP).

Ocorrendo injúria tecidual, o conteúdo das células extravasa, com isso a liberação de mediadores inflamatórios é estimulada, os mais comuns são a bradicinina e histamina que ativam mastócitos, linfócitos e macrófagos, instalando assim o processo inflamatório (BASSO et al., 2008). Os mediadores inflamatórios são ativadores de receptores da dor e sensibilizadores dos nociceptores, que transformam estímulos inócuos em dor (OTERO, 2005).

Os mediadores agem nos nociceptores periféricos de alto limiar à dor, que passam a ter um limiar reduzido, e assim responder a estímulos de menor intensidade (MASTROCINQUE; FANTONI 2009). Todo esse processo é chamado de transdução de sinal, que transforma estímulo doloroso em atividade elétrica (TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT, 2005).

Após ocorrer a propagação dos impulsos até a medula espinhal, ou seja, fase de transmissão, ocorre a modulação (BORGES, 2009). Na fase de modulação ocorre a supressão ou aumento da resposta a um estímulo específico. Ocorre então a liberação de mediadores como neurocinina e glutamato que interagem com os receptores N-metil-d aspartato (NMDA) e neurocinina (NK) (FANTONI; KRUMENERI; GALEGO, 2000).

A fase de percepção é também o processo final do estímulo à dor, que produz consciência subjetiva e emocional da dor (TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT, 2005).



Figura 1 – Fisiologia da dor. Fonte: Borges (2009).

A dor é uma resposta do organismo frente um incentivo doloroso, capaz de lesionar órgãos e tecidos, com consciência e percepção de tal ocorrência. As reações de dor nos animais domésticos são perceptíveis através de ações como: uivos, grunhidos, relutância em movimentar-se, elevação de membro, mudança de comportamento, agressividade, ou outros tipos de alteração nos padrões comportamentais. Verbalmente os animais não são capazes de se expressarem em relação a dor, por isso utiliza-se destas alterações para interferimos com a finalidade de sanar dor, possibilitando melhor qualidade de vida (BORGES, 2009).

Para Almeida et al. (2006), é de extrema importância o reconhecimento de alterações principalmente comportamentais, adotadas pelos animais frente a algo nocivo, que cause sensação dolorosa, sendo método auxiliar no diagnóstico e prognóstico, clínico e cirúrgico.

Frequentemente o processo doloroso diminui o bem-estar animal, tendo alto índice de morbidade sobre a sobrevivência. As mudanças de comportamento são respostas na intenção de alívio em resposta à dor ou ameaça, e quando tais respostas são ineficientes, o sistema nervoso autônomo (SNA) e o neuroendócrino, são acionados, levando a mudanças dos parâmetros fisiológicos, bioquímicos e hormonais, sempre em ocasiões de estresse, dor e/ou sofrimento (BORGES, 2009; DUBAL et al., 2007).

A técnica de OSH é considerada um processo cirúrgico doloroso, devido a processo inflamatório local que se inicia com a liberação de prostaglandinas, que estimulam nociceptores, sendo que a manipulação excessiva de órgãos

abdominais, contribuem para uma sensação dolorosa algumas horas após o término da cirurgia (RODRIGUES et al., 2002; BORGES, 2009).

Parâmetros fisiológicos devem ser avaliados no controle de dor dos animais, submetidos a intervenções cirúrgicas, no entanto algumas variações clínicas podem ocorrer em decorrência as liberações de cortisol, decorrentes do estresse, respostas metabólicas, hormonais e comportamentais, devem compor o exame físico pós-operatório dos pacientes (TRANQUILLI; GRIMM; LAMONT, 2005).

No passado, o uso de fármacos que visam controle de dor, as vezes não eram utilizados por Médicos Veterinários, por não acreditarem nos benefícios fisiológicos a analgesia, pela não familiarização com agente analgésicos ou pelo pensamento errôneo de estes levaram à dependência química ou efeitos colaterais (FANTONI; KRUMENERI; GALEGO, 2000). Contudo o cenário vem se transformando, o que se observa atualmente é que o tratamento da dor passou a ser de caráter ético, se tornando uma questão central na rotina (BORGES, 2009).

É coerente instituir tratamentos que visem combater a dor em pequenos animais submetidos a intervenções cirúrgicas ou que sofram algum tipo de dor, porque não existe mais dúvida sobre os benefícios da terapia analgésica, isso estimula o mercado a produzir medicamentos mais eficazes (CARROLL, 2005).

Todos os autores citados têm algo em comum, a necessidade no tratamento da dor dos animais, mas não só pelo fato que há diversos fármacos para auxiliar, como opioides, analgésicos e antiinflamatórios, mas também por ter se transformado em uma questão ética. Há um consenso de que a percepção da dor em animais é algo difícil, uma vez que a forma de demonstrar não é como os humanos.

2.2 ANESTESIA MULTIMODAL

É tido como anestesia multimodal, a associação de fármacos com características sinérgicas, ou seja, fármacos potencializadores do efeito de outros, visando a diminuição das doses e consequentemente os efeitos adversos. A associação de fármacos pode produzir risco de morte ao paciente, pois possibilita a ação de um agente sobre o outro, que pode levar a efeitos ou concentrações variáveis, de forma imprevisível, acarretando respostas inesperadas (BELMONTE, 2013).

O propofol é um anestésico que causa no animal estado de inconsciência, dose dependente, tendo curto período de ação e baixo tempo/efeito. Sua associação é muito comum com a acepromazina, um fenotiazínico, pois ocorre sinergismo entre ambos, tornando seus efeitos hipnóticos potencializados, além de melhorar o miorelaxamento (PIRES et al., 2000; HALL; CLARKE; TRIM, 2001).

Opioides são fármacos bastante utilizados na Medicina Veterinária, tendo como finalidade principal a analgesia que causam, porém são utilizados na anestesia multimodal como agentes sinérgicos também (BELMONTE, 2013) em associação com diversas classes de fármacos, com propriedades analgésicas, sendo os mais utilizados a cetamina e a lidocaína (WAGNER et al., 2002 e LAURETTI, 2008).

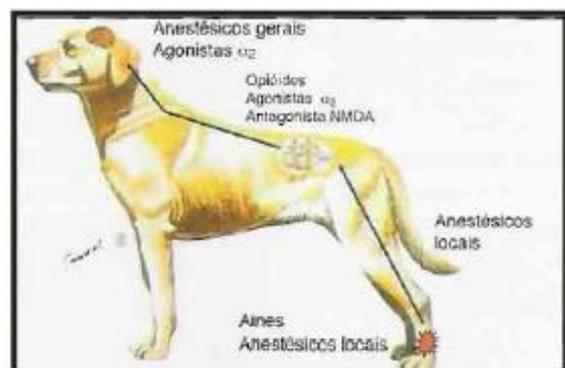


Figura 2 – Fármacos que atuam na modulação da dor. Fonte: Borges (2009).

2.3 FÁRMACOS

2.3.1 Acepromazina

Pertencente à família dos fenotiazínicos, é um fármaco que promove leve tranquilização, muito utilizado na Medicina Veterinária como medicação pré-anestésica (MPA), porém é também o fármaco de escolha para tranquilização de animais agressivos. Promove diminuição dos reflexos motores, possui ação anti-histamínica, antissialagoga, antiarrítmica, antiemética, antiespasmódica, adrenolítica, levando a hipotonia muscular. É um fármaco bastante utilizado na anestesia multimodal como sinérgico, pois tem a capacidade de potencializar os efeitos dos anestésicos gerais diminuindo a dose, sejam eles empregados por via parenteral ou inalatória (NUNES et al., 1999).

Como mecanismo de compensação devido vasodilatação, o organismo responde com taquicardia, que contribui com a perda de calor para o ambiente, levando a um quadro de hipotermia, pois esta é agravada devido a depressão dos centros termorreguladores presentes no hipotálamo (MEYER, 1997).

A acepromazina atua como coadjuvante na potencialização de outros agentes depressores, como os anestésicos gerais, pois sua ação causa diminuição da sensibilidade por parte dos quimiorreceptores de dióxido de carbono (MASSONE, 2003).

2.3.2 Morfina

A morfina é um opioide que há muito tempo vem sendo utilizado na Medicina Veterinária, que tem como características propriedades sedativas e hipnóticas, no entanto sua principal utilização é devido sua grande capacidade de produzir analgesia (MASSONE, 2003). Ela é o opioide mais comparado com os outros analgésicos e opioides (FANTONI; MASTROCINQUE, 2004).

Os opioides são oriundos do resíduo do exsudato da cápsula da semente, não madura, da papoula (*Papaver somniferum*). A morfina tem seus efeitos atribuídos à ligação aos quimiorreceptores neurais de forma reversível pré e pós-sinápticos, sendo utilizada no tratamento de dor aguda e crônica, promovendo alteração na percepção da dor (nocicepção), servindo como base para um controle da dor somática e visceral de forma eficiente (MASSONE, 2003; VALADÃO; DUQUE; FARIAS, 2002).

A morfina se liga aos receptores do tipo μ (mu), distribuídos ao longo de toda medula espinhal, atuando na medula e mesencéfalo através das vias nociceptivas descendentes, modulando a nocicepção. Alteram os componentes relacionados à dor, pois age no sistema límbico (VALADÃO; DUQUE; FARIAS, 2002).

Utilizada como medicação pré-anestésica e pós cirúrgica, costumeiramente associada a um sedativo. Induz elevação rápida na síntese de serotonina, neurotransmissor, vasoconstritor e regulador da atividade dos músculos lisos, relacionada ao efeito analgésico (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 1996).

Quando se quer um efeito analgésico de médio a longo prazo, a morfina se faz necessária, por ser um fármaco de dose efeito, quanto maior sua dose, maior a analgesia (HAMMOND; CHRISTIE; NICHOLSON, 2010). É o opioide mais utilizado por via epidural quando se busca analgesia (MASSONE, 2003).

A morfina tem ação nos centros respiratórios, levando depressão respiratória, pois diminui a capacidade de resposta ao dióxido de carbono no tronco cerebral. Isto ocorre porque há uma grande quantidade de receptores com os quais a morfina faz ligação nas regiões bulbares. Tal acontecimento leva à diminuição da frequência respiratória e tensão aumentada, no final da expiração, ao dióxido de carbono (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 1996; FANTONI; GAROFALO, 2011).

A morfina leva a liberação de histamina (FANTONI; GAROFALO, 2011), que contribui para alguns sinais clínicos, como: hipotensão, broncoconstrição, colapso cardiovascular e prurido no pós-operatório (SHEPHERD, 2003), porém

estes efeitos são minimizados ou evitados quando a aplicação é feita por infusão contínua (FANTONI; MASTROCINQUE, 2004).

Guedes; Rude; Ride (2006) não registraram liberação de histamina, de forma significativa, em cães recebendo infusão contínua de morfina na dose de 0,17mg/Kg/h, após *bolus* de 0,3mg/Kg. No entanto, efeitos adversos como: vocalização, vômito, disforia e excitação foram observados, indicando que o uso desse medicamento deve ser feito com cautela em cães. Quando administrada em cães, tanto por via intravenosa, como por via intramuscular, a morfina levou a uma importante diminuição da FC, temperatura retal e concentrações séricas de sódio e potássio (LUCAS et al., 2001).

2.3.3 Fentanil

O fentanil é um fármaco sintético derivado da morfina, que foi sintetizado em 1960, possui característica analgésica cerca de 100 vezes maior do que a morfina (CHIU; WHITE, 2004; BODNAR; KLEIN, 2004).

Este opioide possui alta solubilidade, o que favorece ele atravessar a barreira hematoencefálica com maior facilidade e promover suas características sedativas e analgésicas com maior rapidez (MASSONE, 2003).

Quando administrado por via intravenosa possui curto período para início de ação, em torno de um a cinco minutos, meia vida por cerca de 45 minutos ligado a proteínas plasmáticas e meia vida de eliminação de 3 a 12 horas (PASERO, 2005).

Devido tais características é bastante utilizado em protocolos pré-anestésicos para controle da dor e sedação. No momento operatório é utilizado em infusão contínua por meio de bomba, associado a outros fármacos, pois possui características sinérgicas, ou seja, potencializa o efeito de anestésicos gerais inalatórios e intravenosos (HELLEBREKERS, 2002; MASSONE, 2003; PASERO, 2005).

O fentanil é utilizado na Medicina Veterinária no tratamento de dor aguda e crônica, por ser eficiente como analgésico (PASERO, 2005). Quando administrado pela via IV, a sua dose varia de 2-5µg/kg, e pode ser repetida a cada 15-20 minutos. Por infusão contínua a dose fica entre 0,4-0,7µg/kg/min, como é por via IV, a liberação de histamina é nula (HAMMOND; CHRISTIE; NICHOLSON, 2010).

Sabe-se que seus efeitos podem ser antagonizados pela naloxona (CAFIERO; MASTRONARDI, 2000; MASSONE, 2003).

O fentanil possui curto período de ação, mas mesmo assim pode levar a um quadro de apneia transitória, pois o fármaco que, devido a sua alta lipossolubilidade encontra-se distribuído pelo tecido adiposo, podendo ser redistribuído. A severidade dos efeitos adversos causado pelo fentanil está intimamente ligada à concentração plasmática deste fármaco, a forma de administração e velocidade administrada, mais pronunciada por via intravenosa (MANZKE, 2003; PASERO, 2005).

Redução da frequência cardíaca e arritmias são os principais efeitos do fentanil sobre o sistema cardiovascular, pois a atividade vagal é aumentada, como bloqueios atrioventriculares de segundo grau. Entretanto, estes efeitos podem ser minimizados com a administração prévia de sulfato de atropina, na dose de 0,044mg/Kg, por via subcutânea (MASSONE, 2003). Possui pouco efeito sobre a pressão arterial, mesmo quando associado ao propofol em intervenções cirúrgicas (BELMONTE et al., 2013).

2.3.4 Propofol

O propofol possui alto grau de ligação com proteínas plasmáticas, tem rápida distribuição, e por esta característica a indução e recuperação de pacientes se dá de forma rápida (FANTONI; CORTOPASSI; BERNADI, 1996).

Não apresenta efeito analgésico e nem interfere na função hepática (McKELVEY; HOLLINGSHEAD, 1998; ROHM et al., 2005). Em torno de 20 a

40 segundos, após ser administrado, já se observa perda da consciência (DUKE, 1995).

Os efeitos sedativos e hipnóticos são o resultado de sua ação direta no SNC, devido a interação íntima com o sistema neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), que é o principal neurotransmissor inibitório presente no sistema nervoso central (AUGUSTO, 2010).

O propofol, nas doses de 0,2 a 0,4 mg/kg/min, em infusão contínua, para manutenção anestésica, em cães pré-medicados com levomepromazina, levou a um relaxamento muscular acentuado, no entanto, não indicado para a realização de procedimentos cirúrgicos (PIRES, 2000). Tal achado também foi relatado por Ferro et al. (2005), que utilizou propofol em animais que não receberam medicação pré-anestésica nas doses entre 0,2 e 0,8mg/kg/min.

Após ser administrado, o propofol leva a depressão respiratória, semelhante ao tiopental, com diminuição da frequência e do volume respiratório, com aumento da pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) e uma diminuição da pressão arterial de oxigênio (PaO_2) e apneia transitória, sendo esses efeitos dose dependentes (CONCEIÇÃO, 2006).

A velocidade e o tipo de associação são fatores que influenciam os efeitos indesejáveis do propofol (ANDALUZ; TRASSERAS; GARCIA, 2005). A utilização em *bolus* junto a lidocaína e/ou cetamina, acarretam em concentrações variáveis do fármaco no plasma, podendo ocorrer subdosagem e sobredosagens durante o processo anestésico. Nos casos de sobredosagens, os animais têm uma recuperação anestésica um pouco mais prolongada, podendo ocorrer apneia concomitante; nas ocasiões de subdosagens, o plano anestésico ideal não é atingido (MANNARINO et al., 2012).

Segundo Conceição (2006), a velocidade de administração do propofol na indução deve ocorrer entre 90 a 120 segundos. A ação depressora do propofol é devida a efeitos diretos sobre o miocárdio, levando a redução da frequência cardíaca, sendo ele assim, de caráter inotrópico e cronotrópico negativo.

Porém, Ferro et al. (2005) relataram que decorridos 20 minutos de anestesia, se tem o aumento da frequência cardíaca e a diminuição da pressão arterial. Fantoni; Krumeneri; Galego (2000) relataram que podem ocorrer bradicardia e taquicardia em animais anestesiados com propofol.

A farmacodinâmica do propofol, em relação sua ação depressora do sistema nervoso central, está relativamente ligada à sua concentração plasmática, pois ocorre potencialização da transmissão GABA-érgica já que atuam nos receptores GABA-A, ocorrendo inibição de transmissão sináptica e liberação de glutamato. Todo esse processo leva à diminuição do metabolismo cerebral, da pressão intracraniana e da pressão na perfusão cerebral (CONCEIÇÃO, 2006; KAWAGUCHI; FURUYA; PATEL, 2005).

O propofol não apresenta propriedades analgésicas, devido a isto, nos protocolos anestésicos, utiliza-se a associação com agentes analgésicos, como o fentanil (BEIER, 2007).

Em estudo, Lima et al. (2014) concluíram que a associação de propofol com morfina ou fentanil, cetamina e lidocaína, por infusão contínua, são protocolos anestésicos eficientes, pois apresentam níveis de segurança para pressão arterial sistólica, sem causar arritmias e mudanças no perfil eletrocardiográfico.

2.3.5 Lidocaína

A lidocaína foi descoberta em 1943 por Löfgren e utilizada na rotina médica em 1948 (BROWN et al., 1999). Está sob a forma de cloridrato hidrossolúvel, tem alto poder de penetração, potência e duração moderadas quando utilizada como anestésico local (MASSONE, 2003).

Em baixas doses, este fármaco é capaz de minimizar a sensibilidade local e hiperalgesia. Em cães anestesiados com halógenos, utilizou-se em baixas doses e associado com cetamina (10µg/Kg/min) e morfina (3,3 µg /Kg/min) em infusão contínua na modalidade de anestesia multimodal. A associação entre estes fármacos promove sinergismo entre ambos, fazendo com que se tenha

um melhor efeito analgésico, diminuindo a dose de ambos e efeitos colaterais (MUIR et al., 2003).

A lidocaína é muito eficaz como antiarrítmico. Vem sendo bastante utilizada como terapia das arritmias ventriculares quando administrada por via intravenosa, porque ao ser utilizada em pacientes com suspeita de infarto do miocárdio, a fibrilação ventricular diminuiu. A lidocaína desacelera a condução elétrica do miocárdio, prolongando a onda P, interferindo na despolarização atrial (THOMPSON; BALSER, 2004).

Este fármaco causa depressão do miocárdio, no entanto este fenômeno é de importância quando são utilizadas altas doses ou quando são registrados valores acima de 150 e 200 batimentos por minuto (BPM) na frequência cardíaca. É descrito que em concentrações terapêuticas, a lidocaína pouco interfere na condução atrioventricular, duração do potencial de ação e frequência sinusal (BELMONTE, 2013).

É o fármaco mais utilizado pela via epidural, por possuir baixo custo, alta disponibilidade e pelas características analgésicas, proporcionada aos pacientes durante todo o procedimento cirúrgico (FANTONI; GAROFALO, 2011).

2.3.6 Cetamina

Este fármaco é uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos (R – e S +) em associação com conservantes de cloreto de benzetônio e clorbutanol (SILVA et. al., 2010). Introduzida na prática médica hospitalar em 1960, tem peso molecular de 338 daltons e pKa de 7,5. É tido como anestésico dissociativo porque promove amnésia, paralisação de movimentos, analgesia e perda momentânea sensorial, porem sem perda total de reflexos (OLIVEIRA et al., 2004).

Ao atuar em células do sistema imune como macrófagos e leucócitos e reduzir a liberação de citocinas, a cetamina se mostra bastante eficiente como agente antiinflamatório (SLINGSBY; WATERMANPEARSON, 2000). Os principais

efeitos observados com o uso de cetamina são caracterizados por estimulação cardiovascular, aumentando o débito cardíaco, pressão arterial e força de contração (AUGUSTO, 2010).

No sistema respiratório, causa depressão moderada, no entanto progressiva e sendo dose dependente. Sendo assim, a cetamina tem aspecto similar aos opioides, porque exerce interação nos mesmos receptores destes agentes analgésicos (BELMONTE, 2013). Segundo Booth (1992), é o fármaco anestésico que tem menor efeito depressivo na frequência respiratória.

A cetamina é principalmente utilizada como anestésico, no entanto estudos mostram que em baixas doses, ela é capaz de bloquear os receptores NMDA, atuando como agente analgésico. O efeito analgésico oriundo da administração de cetamina em doses menores que 2mg/kg/IM, é tido atualmente como analgesia multimodal (ALMEIDA et al., 2013).

Este fármaco possui característica dopaminérgica, analgesia seletiva e estado cataleptóide, com efeitos nos receptores somáticos (BELMONTE, 2013).

2.4 OVARIOSSALPINGOHISTERECTOMIA

As técnicas mais utilizadas na Medicina Veterinária para realização de OSH eletiva em cadelas, com o intuito de esterilização reprodutiva, visando controle da natalidade, prevenção de neoplasias mamárias, tratamento de desordens ovarianas, uterinas e vaginais, partos distócicos e estro prolongado, são por incisão mediana pré-retroumbilical em linha alba, abordagem pelo flanco e via laparoscópica (HEDLUND, 2002).

Técnicas minimamente invasivas são ideais para campanhas de castração, uma vez que o proprietário ou responsável pode retornar com o animal para casa logo após se recuperar da anestesia, evitando tempo prolongado de hospitalização, mão de obra e uso de fármacos no internamento, tornando assim um procedimento mais acessível e causando menor estresse ao

paciente. Contudo estas técnicas de caráter invasivo baixo têm suas desvantagens, no que diz respeito à equipe cirúrgica, que deve ter treinamento associado à experiência, para minimizar ou suprir eventualidades nas manobras utilizadas, tornando uma cirurgia rápida ou demorada (HEDLUND, 2002; MALM et al., 2005).

2.4.1 Anatomia topográfica

O conhecimento anatômico é de fundamental importância para o cirurgião, sendo possível identificação das estruturas reprodutivas, ligamentos, meios de inserção, artérias e veias. Portanto, o cirurgião tem que identificar, com precisão, órgãos e estruturas vizinhas, para que seja possível uma abordagem segura e eficiente à qual se destina o procedimento cirúrgico (QUESSADA et al., 2009).

Segundo Previato et al. (2005), o sistema genital de cadela é formado pelos ovários, ovidutos, útero, vagina, vulva e glândulas mamárias. Anatomicamente, os ovários encontram-se caudalmente a cada polo renal, sendo o direito mais cranial devido o rim direito também ser mais cranial em comparação ao rim e ovário esquerdos. O ligamento próprio do ovário junto ao ligamento suspensório do ovário, são os responsáveis por fixarem estes órgãos aos cornos uterinos e ao polo caudal do rim, respectivamente (MALM et al., 2005).

O ovário tem como fonte de suprimento sanguíneo a artéria ovariana, oriunda da aorta, no entanto ramos da artéria uterina possui função parecida. O ovário direito tem sua drenagem venosa para a veia cava caudal e o esquerdo para veia renal esquerda (HEDLUND, 2002).

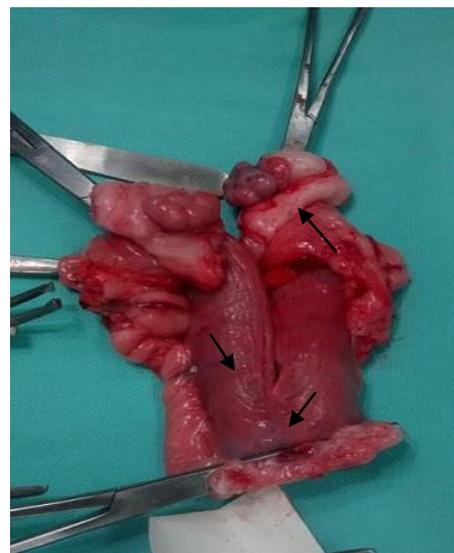


Figura 3 – Sistema genital (ovários, corno e corpo uterinos) após OSH eletiva. Fonte: Acervo pessoal.

2.4.2 Técnica cirúrgica

A incisão na cadela é realizada retro umbilical, no terço cranial, em referência à distância entre o umbigo e o púbis; porque seus ovários estão dispostos craniais e dorsais à cicatriz umbilical e são mais difíceis de serem exteriorizados, em comparação ao corpo do útero, que fica dorsal a vesícula urinária (OLIVEIRA; OLESCOVICS; MORAES, 2007).

A técnica das três pinças modificada, para realizar a OSH, consiste em posicionar o paciente em decúbito dorsal, abordar o abdômen através de incisão caudal na linha mediana, posicionar duas pinças curvas grandes próximas ao ovário e ao complexo artéria-veia ovarianas, enquanto a terceira pinça é colocada entre o ovário e o corno uterino. Procede-se a incisão entre as duas pinças proximais ao ovário, e a ligadura, por laçada, próxima ao clampe mais proximal, com fio de sutura sintético, absorvível com o calibre de 2-0 a 0 (zero), dependendo do tamanho do pedículo, ao final recoloca-se o pedículo na cavidade abdominal, na ausência de sangramento, o fio é cortado; repetindo-se as manobras do outro lado (GALERA, 2005).

Quando ambos os pedículos forem ligados, os ligamentos largo e redondo são rompidos em ambos os lados. O corpo do útero é ligado por sutura contínua padrão Cushing e seccionado cranial à cérvix, por transfixação, incluindo a artéria e veia uterinas. O fechamento da parede muscular é feito com padrão sultan, sintético absorvível (0 a 2-0), seguido de redução do espaço morto com sutura contínua em zig zag, com mesmo fio. A pele é fechada com pontos simples contínuo ou Wolf, por meio de fio de Nylon (GALERA, 2005).

2.5 HISTOLOGIA

Histologia é o estudo da estrutura dos tecidos e como estes se organizam para a formação de órgãos. São reconhecidos quatro tecidos fundamentais: tecido

epitelial, tecido conjuntivo, tecido muscular e tecido nervoso, que são constituídos por células e matriz extracelular. Cada um dos tecidos fundamentais é formado por vários tipos celulares e por combinações específicas de células e matriz extracelular. Estas combinações são geralmente características e facilitam o reconhecimento dos muitos tecidos. A maioria dos órgãos é formada por uma combinação organizada de vários tecidos que permite o funcionamento de cada órgão e do organismo como um todo. O tamanho das células torna a histologia dependente do uso de microscópios (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A coloração por Hematoxilina e Eosina tem sido utilizada há pelo menos um século e ainda é essencial para o reconhecimento de diversos tipos de tecidos e as alterações morfológicas que formam a base para o diagnóstico correto. A técnica foi inalterada por muitos anos porque responde bem a uma variedade de fixadores e revela aspectos do citoplasma, núcleo e da matriz extracelular (FISHER et al., 2006).

O edema possui características morfológicas que permitem seu diagnóstico. Histologicamente se observa afastamento de células, com formação de espaços entre elas. Dependendo da quantidade de proteína em seu conteúdo, ele se cora em rosa claro nos cortes histológicos corados por hematoxilina e eosina (WERNER, 2010).

Hemorragia é o extravasamento de conteúdo sanguíneo em consequência uma ruptura vascular. Em casos de congestão, pode ocorrer por diapedese. Em cortes histológicos se cora em vermelho por eosina, e é descrita como hemácias fora do lúmen de um vaso (WERNER, 2010).

É tido como necrose, as alterações morfológicas decorrentes da morte celular em tecido ou órgão vivo, em consequência após lesão irreversível. A célula sofre alterações morfológicas decorrentes de autodigestão e degranulação de seus componentes. Histologicamente se observa picnose, onde o núcleo diminui de tamanho, mais arredondado e torna-se mais basofílico, corando-se intensamente com hematoxilina. Cariólise é o processo final, onde a basofilia nuclear desaparece e a cromatina é destruída (WERNER, 2010).

As estruturas dos órgãos reprodutores de cadelas são classificadas histologicamente em túnicas muito bem delimitadas, sendo: endométrio composto por tecido epitelial simples colunar e lâmina própria com glândulas tubulares; o miométrio constituído por duas porções definidas de músculo liso, a interna circular e a externa longitudinal; e a serosa de tecido conjuntivo frouxo e mesotélio (MONTEIRO; KOIVISTO; SILVA, 2006).

3 OBJETIVOS

O presente experimento foi realizado no intuito de avaliar os efeitos adversos produzidos através da associação de propofol com infusão contínua de morfina ou fentanil, associados a cetamina e lidocaína, por meio dos achados histológicos no sistema genital de cadelas, submetidas à cirurgia eletiva de ovariosalpingohisterectomia.

4 METODOLOGIA

Para realização deste estudo, o delineamento experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, campus de Cruz das Almas, sob o protocolo 23007.002887/2015-09.

4.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Foram selecionadas 20 cadelas sem raça definida, adultas, com idade entre 3-6 anos, peso médio de 12,4kg, provenientes da Associação Protetora de Animais (APA), situada no município de Feira de Santana-Bahia. Todos os animais foram submetidos a exames prévios para verificar o estado físico e corpóreo, além de exames laboratoriais, como hemograma, dosagem sérica de ureia, creatinina, enzimas alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA), e ultrassonografia para descartar possível prenhez.

As cadelas selecionadas foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos de 10 animais, os quais foram denominados de Grupo MLK (GMLK), que recebeu infusão contínua de morfina/lidocaína/cetamina e Grupo FLK (GFLK), que recebeu a infusão com fentanil/lidocaína/cetamina.

As cadelas selecionadas foram encaminhadas para uma clínica particular, ficaram contidas em canis e submetidas a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 4 horas, antes do procedimento cirúrgico. Durante este período, foi feita a tricotomia prévia em membro anterior direito e região ventral do abdômen para venóclise e realização da cirurgia respectivamente.

Como medicação pré-anestésica (MPA), os animais de ambos os grupos receberam acepromazina na dose de 0,03mg/kg por via IM. O GMLK recebeu 0,5mg/kg de morfina e o GFLK recebeu 0,05mg/kg de fentanil, aplicados

juntamente com a acepromazina na mesma seringa, 10 minutos antes da indução anestésica geral.

Decorridos 10 minutos da aplicação da MPA, os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e receberam solução fisiológica a 0,9%.

Em seguida, foi feita a indução anestésica geral utilizando propofol na dose 5mg/kg por via IV e passagem da sonda endotraqueal conectada ao circuito circular valvular, ligado ao aparelho de anestesia inalatória, pelo qual foi fornecido oxigênio a 100% na taxa de 10ml/min/kg, com a manutenção deste sendo mantida por respiração espontânea.

Após a indução anestésica geral, foi fornecido em *bolus* e na mesma seringa a associação de 1,5mg/kg de lidocaína e 1mg/kg de cetamina, por via IV, em ambos os grupos.

Os animais foram transferidos para calha cirúrgica e foi iniciada a manutenção da anestesia com a infusão de propofol (0,2mg/kg/min) em ambos os grupos, utilizando bomba de infusão contínua de seringa, e administração da solução MLK ou FLK, através de bomba de infusão contínua de soro, para os respectivos grupos. Ambos receberam 50µg/Kg/min de lidocaína e 10µg/Kg/min de cetamina, o GMLK recebeu ainda 3,3µg/Kg/min de morfina e o GFLK 0,03µg/Kg/min de fentanil.

Imediatamente após a retirada de cada sistema genital, o material foi fixado em formol tamponado a 10%, durante 72 horas, e, após este período, foi acondicionado e mantido em álcool 70% até o processamento. Foram coletadas amostras do ovário e tuba bem como dos ligamentos, vasos e nervos pelo qual foram mantidas em cassetes plásticos identificados.

Os fragmentos foram colocados no processador automático de tecidos, onde passaram pelas fases de: desidratação, imerso em solução alcoólica de concentrações crescentes (70%, 80%, 90% e 95%) até a total remoção da água do tecido por banho em álcool absoluto; em seguida fez-se a diafanização, por meio da substituição do álcool da desidratação por xilol, solvente específico para parafina. Este solvente é miscível, tanto em parafina

como em álcool e tem ação clarificante; e por fim, a infiltração, que consistiu em impregnar os tecidos com parafina, que é uma substância de consistência firme e confere rigidez ao material, possibilitando o corte. Após serem retirados do processador automático junto dos cassetes plásticos, os fragmentos foram colocados nos moldes inox e mergulhados em parafina na central automática de inclusão, essa etapa é denominada inclusão. Ao final desse processo, os moldes foram levados ao refrigerador por 24h. Decorrido esse tempo, as amostras foram desenformadas, o excesso de parafina foi removido e a partir dos blocos parafinados, confeccionou-se cortes de 7 μ m no micrótomo semiautomático, que foram distendidos em banho-maria histológico e depositados sobre lâminas histológicas.

As lâminas foram submersas, de forma sequencial, em recipientes contendo: xilol 1, por três minutos; xilol 2, por três minutos para completa remoção da parafina; álcool absoluto 1, álcool absoluto 2, álcool 80% e álcool 70%, por dois minutos cada, para reidratar, ficando aptas para serem coradas com Hematoxilina e Eosina.

A coloração foi feita mergulhando as lâminas em Hematoxilina, por três minutos, passando em água corrente por mais três minutos para retirada do corante; Eosina, por dois minutos; álcool 70%, álcool 80%, álcool absoluto 1 e álcool absoluto 2, por mais dois minutos cada.

Ao final os cortes foram mergulhados no xilol, cobertos com bálsamo do Canadá e finalizados com lamínula.

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião, seguindo a mesma técnica para ambos os grupos, sendo que este não sabia qual protocolo anestésico estava sendo utilizado.

Os parâmetros avaliados nos cortes foram: presença de edema, sinais de trauma (hemorragia) ou sofrimento tecidual (picnose e cariólise).

Utilizou-se como programa de análises estatística Sisvar[®] para determinar o índice de prevalência e o grau de severidade causado pelos procedimentos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tempo médio de cirurgia foi 12,7min e 10,4min, para GMLK (grupo morfina/lidocaína/cetamina e GFLK (grupo fentanil/lidocaína/cetamina), respectivamente.

Foram avaliados histologicamente fragmentos de ovários, cornos e corpo uterinos, sendo analisado se há ou não presença de edema, trauma e/ou sofrimento tecidual. Esses achados foram classificados de acordo com a gravidade, de forma subjetiva, por um técnico que desconhecia qual o protocolo utilizado nas amostras, e atribuiu: grau 1, para mínimas alterações, grau 2, para discreta alteração; e grau 3, para maiores alterações.

Tabela 1 – Presença de edema em fragmentos do sistema genital de cadelas submetidas a OSH eletiva e anestesiadas com morfina/lidocaína/cetamina ou fentanil/lidocaína/cetamina.

Protocolo	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Total por grupo
GMLK	5	1	0	6(60%)
GFLK	1	0	0	1(10%)
Total geral	6	1	0	7(35%)

No GMLK cinco animais apresentaram edema de grau 1 e apenas um animal teve presença de edema em grau 2. No GFLK apenas um animal apresentou presença de edema, sendo este achado classificado em Grau 1.

Segundo Nelson (2015), o edema é oriundo do aumento da permeabilidade vascular por fármacos, agentes inalados (fumaça, aspiração de ácido gástrico e intoxicação por oxigênio), toxinas (veneno de cobra), eletrocussão, sepse, pancreatite, uremia, coagulação intravascular disseminada; redução da pressão oncótica, secundária a traumas (contusões pulmonares e multissêmicas), hipoalbuminemia (perda gastrointestinal, glomerulopatia, hepatopatia, hiperidratação iatrogênica e inanição); sobrecarga vascular de

origem cardiogênica (insuficiência cardíaca esquerda, desvios, *shunts* da esquerda para direita e hiperidratação); e obstrução linfática, sendo muito rara, por neoplasia.

Tabela 2 – Presença de hemorragia em fragmentos do sistema genital de cadelas submetidas a OSH eletiva e anestesiadas com morfina/lidocaína/cetamina ou fentanil/lidocaína/cetamina.

Protocolo	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Total por grupo
GMLK	3	5	2	10(100%)
GFLK	3	3	1	7(70%)
Total geral	6	8	3	17(85%)

Todos os dez animais do GMLK apresentaram algum grau de hemorragia. Na observação microscópica foi notada presença de hemácias no ápice da mucosa de oito animais; a presença de hemácias por toda lâmina própria foi um achado em sete animais. Sendo que, três animais apresentaram hemorragia Grau 1, cinco animais Grau 2 e dois animais Grau 3.

No GFLK sete animais demonstraram algum grau de hemorragia. Na observação microscópica foi notada presença de hemácias no ápice da mucosa em seis animais; a presença de hemácias por toda lâmina própria foi encontrada em dois animais. Classificando a hemorragia encontrada neste grupo, três animais apresentaram Grau 1, três com Grau 2 e um animal Grau 3.

Segundo Conceição (2006), o fentanil apresenta efeito aditivo sobre a vasodilatação causada pelo propofol. Os dois grupos receberam propofol como agente anestésico em bomba de seringa. A Vasodilatação possibilita que ocorra hemorragia com maior facilidade.

Tabela 3 – Sofrimento tecidual em fragmentos do sistema genital de cadelas submetidas a OSH eletiva e anestesiadas com morfina/lidocaína/cetamina ou fentanil/lidocaína/cetamina.

Protocolo	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Total por grupo
GMLK	2	4	2	8(80%)
GFLK	4	2	1	7(70%)
Total geral	6	6	3	15(75%)

Outro parâmetro analisado microscopicamente foi o sofrimento tecidual, tendo como parâmetro a presença de células da granulosa com condensação, picnose e cariólise de aspecto laminar, congestão e presença de leucócitos. No GMLK oito cadelas apresentaram algum indício de sofrimento tecidual, pois 2 animais apresentaram Grau 1, quatro com Grau 2, e dois, Grau 3. No grupo GFLK foram observados os mesmos achados em sete animais, quatro com Grau 1, dois para o Grau 2 e um para Grau 3.

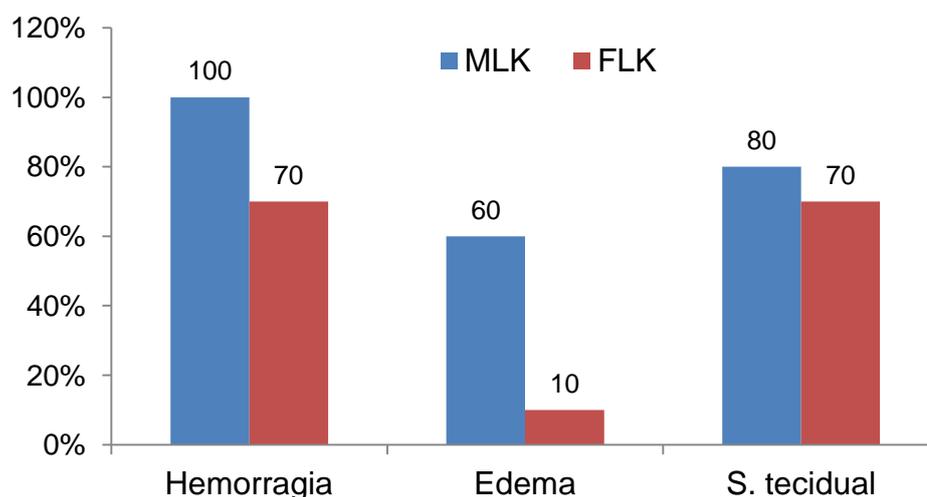


Gráfico 1 – Índice de prevalência observadas nos grupos MLK e FLK, baseando-se nos parâmetros hemorragia, edema e sofrimento tecidual.

Após análises dos dados no programa de análises estatística Sisvar[®], confeccionou-se o Gráfico 1, no qual é possível observar o índice de prevalência em relação aos parâmetros observados de cada grupo: hemorragia, edema e sofrimento tecidual. O grupo MLK possuiu a maior porcentagem em todas as categorias, de animais acometidos, em relação ao grupo FLK.

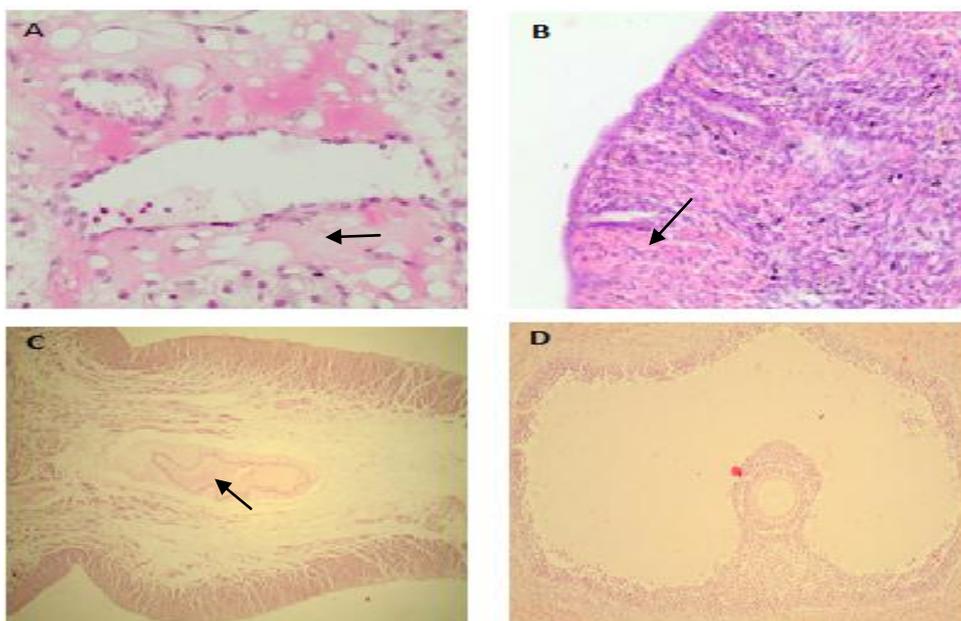


Figura 4 – Cortes histológicas de fragmentos de ovário, corno e corpo do útero de cadelas submetidas a OSH eletiva e anestesiadas com morfina/lidocaína/cetamina (GMLK) ou fentanil/lidocaína/cetamina (GFLK): A – Edema e leucócitos na luz do vaso; B – Hemácias em lâmina própria; C – Edema em corno uterino; D – Folículo com células da granulosa (picnose e cariólise).

A morfina e o fentanil, ao serem administrados, levam à liberação de histamina, que por sua vez, acarreta em vasodilatação e conseqüentemente ao aumento de sobrecarga vascular (FANTONI; GAROFALO, 2011)

Em trabalho realizado por Guedes; Rude; Ride (2006), observou-se que a morfina administrada por infusão contínua, tem liberação de histamina quase nula, na dose de 2,8 μ g/Kg/min e Hammond; Christie; Nicholson (2010) afirmaram que a liberação de histamina por infusão de fentanil é quase nula na dose de 0,4-0,7 μ g/Kg/min.

Neste trabalho, a dose de morfina por infusão (3,3 μ g/Kg/min) foi maior, que aquela recomendada por Guedes; Rude; Ride (2006), e a dose de fentanil por infusão (0,03 μ g/Kg/min) foi praticamente 10 vezes menor do que a indicada

por Hammond, Christie, Nicholson (2010), na tentativa de minimizar a liberação de histamina.

Porém, os resultados mostraram, que a morfina e o fentanil, ao serem administrados na MPA junto com acepromazina, podem ter estimulado a liberação de histamina, assim como descrito por Fantoni; Garofalo (2011), levando à vasodilatação e conseqüentemente, ao aumento de sobrecarga vascular com diminuição da permeabilidade dos vasos, causando edema e principalmente hemorragia.

Esse achado foi mais pronunciado no GMLK, que recebeu morfina como opioide. Isso pode explicar porque todos os animais apresentaram hemorragia e em maior grau, assim como sofrimento tecidual.

Nota-se com este experimento, que mesmo administrando os fármacos em bomba de infusão, a fim de minimizar a liberação de histamina, não foi possível amenizar todos os efeitos colaterais indesejáveis, sendo que estes achados foram mais pronunciados no GMLK, grupo que recebeu morfina como opioide.

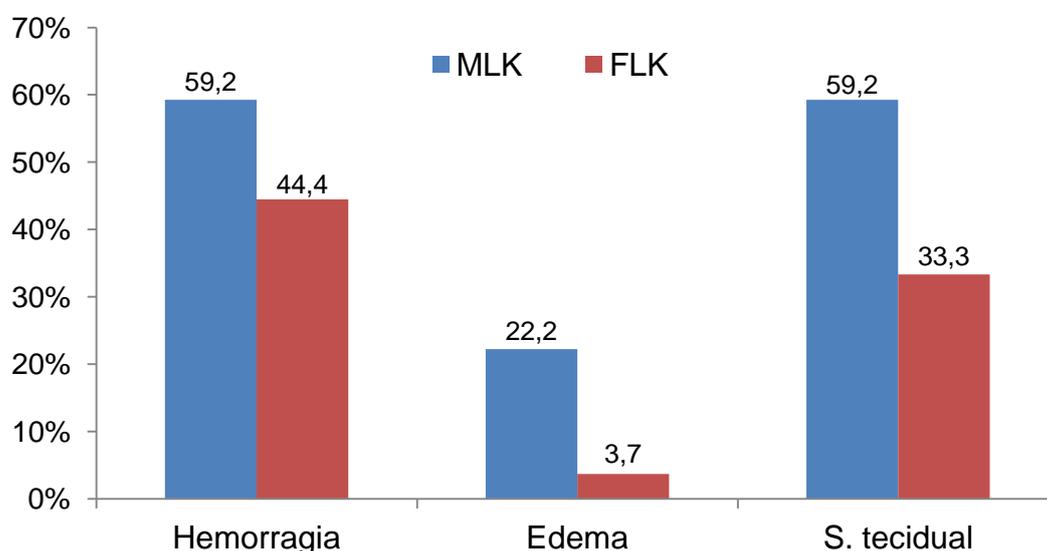


Gráfico 2 – Grau de severidade das injúrias observadas nos grupos MLK e FLK, baseando-se na classificação da gravidade dos parâmetros hemorragia, edema e sofrimento tecidual.

De acordo com o Gráfico 2, o GFLK foi o grupo com menor número de animais com injúrias e em menor intensidade, quando comparado ao GMLK, tendo como base os graus de severidade.

A proposta deste trabalho como método para avaliação de protocolos anestésicos e eficiência de fármacos, ainda é um trabalho de vanguarda, não tendo muitas informações disponíveis. Sendo necessários mais estudos e experimentos utilizando a histologia de tecidos como meio de seleção de protocolos anestésicos e elucidação de efeitos adversos dos fármacos utilizados nos procedimentos cirúrgicos.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo se mostrou como uma opção para correlacionar os achados histológicos do sistema reprodutor de cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia e os efeitos adversos produzidos através da associação de fármacos de diferentes classes e em baixas doses, onde foi demonstrando que o uso do fentanil pode minimizar as injurias teciduais, quando comparado à morfina, dentro da metodologia desse experimento.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C. D. B.; PINTO, V. M.; PULZ, R. S.; RODRIGUES, P. R. C. Classificação dos Processos Dolorosos em Medicina Veterinária- revisão de literatura. **Veterinária em Foco**, v. 3, n. 2, p. 107-118, jan/jun 2006.
- ANDALÚZ, A.; TRASSERAS, O.; GARCÍA, F. Maternal and fetal effects of propofol anaesthesia in the pregnant ewe. **The Veterinary Journal**, London, v. 170, p.77-83, 2005.
- AUGUSTO, M. M. **Anestesia intravenosa total**. 2010. Disponível em: <http://www.ccmv.ufpr.br/2010/MARILIA2010.pdf>. Acesso em: 01 Nov. 2016.
- BASSO, P.C.; RAISER, A.G.; CARREGARO, A.B.; MÜLLER, D.C.M. Analgesia transoperatória em cães e gatos. **Clínica Veterinária**, v. 13, n.77, p. 62-68, 2008.
- CARROLL, G. L. Tratamento da dor Periooperatória. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 2. ed. Roca: São Paulo, Cap. 12, p. 90-100, 2005, 1640p.
- CHIU, J. W. WHITE, P. F. Anestesia intravenosa não-opioide. In. BARASH, P. G.; CULEN, P. G.; STOELTING, R. K. **Anestesia clínica**. 4 ed. São Paulo: Manole, p. 227-243, 2004, 1058p.
- BEIER, S. L. **Infusão alvo-controlada com propofol e remifentanil: estudo experimental em cães**. 2007. Disponível em: http://base.repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/105646/beier_sl_dr_bot_fm.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 01 Nov. 2016.
- BELMONTE, E. A.; NUNES, N.; THIESEN, R.; LOPES, P. C. F.; COSTA, P. F.; BARBOSA, V. F.; MORO, J. V.; BATISTA, P. A. C. S.; BORGES, P. A. Infusão contínua de morfina ou fentanil, associados à lidocaína e cetamina, em cães anestesiados com isoflurano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 4, p. 1075-1083, 2013.
- BODNAR, R.; KLEIN, G. E. Endogenous opiates and behavior: 2003. **Peptides**, v. 25, n. 12, p. 2205-2256, 2004.
- BOOTH, N. H. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 13, p. 168-218, 1992, 1048p.
- BORGES, E. M. M. **Dor e analgesia em pequenos animais**. 2009. Disponível em: https://www.equalis.com.br/arquivos_fck_editor/monografia_37.pdf. Acesso em: 15 Nov. 2016.

- BROWN, D. L.; ROSENQUIST, R. W.; SITES, B. D.; SPENCE, B. C. Local anesthetics and regional anesthesia. In: **Atlas of regional anesthesia**. 2 ed. Philadelphia: Saunders, p. 3-16, 1999, 391p.
- CAFIERO, T.; MASTRONARDI, P. Sufentanyl in balanced anesthesia for neurosurgery. Comparative study with fentanyl. **Minerva Anestesiologica**, Torino, v. 66, n. 11, p.787-791, 2000.
- CEREJO, S. A.; MATTOS JÚNIOR, E.; NISHIMURA, L. T.; QUARTERONE, C.; FRANCO, L. G. Efeitos da infusão intravenosa contínua de fármacos anestésicos ou analgésicos sobre a anestesia geral com isoflurano: estudo retrospectivo em 200 cães. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n. 4, p. 1807-1822, 2013.
- CHOHAN, A. S. Anesthetic considerations in orthopedic patients with or without trauma. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 107-119, 2010.
- CONCEIÇÃO, E. D. V. **Infusão contínua de propofol associado ao fentanil ou sufentanil em cadelas submetidas a ovariosalpingo-histerectomia**. 2006. Disponível em: repositorio.unesp.br/handle/11449/101135. Acesso em: 01 Dez. 2016.
- CORLETTI, F. Multimodal and balanced analgesia. **Veterinary Research and Communications**, Netherland, v. 31, n. 1, p. 59-63, 2007.
- DUBAL, V. S.; MAIA, J. N.; PINTO, V. M.; RODRIGUES, P. R. C.; KOSACHENCO, B. G. Analgesia pós-operatória em descompressão medular cervical em cães - revisão. **Veterinária em Foco**, v. 5, n. 1, p. 28-37, 2007.
- DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. **Canadian Veterinary Journal**, v. 36, p. 181-183, 1995.
- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.11, p.114-124, 1996, 848p.
- FANTONI, D.T.; KRUMENERI, J.L.; GALEGO, M. P. Utilização de analgésicos em pequenos animais. **Clínica Veterinária**, v. 5, n. 28, p. 23-33, 2000.
- FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Analgesia preemptiva: mito ou fato. **Clínica Veterinária**, v. 49, n. 9, p. 24-32, 2004.
- FANTONI, D. T.; GAROFALO, N. A. Fármacos Analgésicos Opioides. In: **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 109-126, 2011, 538p.
- FERRO, P. C.; NUNES, N.; PAULA, D. P.; NISHIMORI, C. T.; CONCEIÇÃO, E. D. V.; GUERRERO, P. N. H.; ARRUDA, L. M. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. **Ciência Rural**, v. 35, n. 5, p.1103-1108, 2005.

FISCHER, A. H.; JACOBSON, K. A.; ROSE, J.; ZELLER, R. **Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections**. In: Preparation of Cells and Tissues for Fluorescence Microscopy, Chapter 4, In Basic Methods in Microscopy (eds. Spector and Goldman). Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2006. Disponível em: <http://cshprotocols.cshlp.org/cgi/content/abstract/2008/6/pdb.prot4986>. Acesso em 01 de Nov. 2016.

GALERA, P. D. Apostila de técnica cirúrgica. **Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária**. p.137-139, 2005, 150 p.

GUEDES, A. G. P.; RUDE, E. P.; RIDER, M. A. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 33, n. 1, p. 28-35, 2006.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. Principles of sedation, analgesia and premedication. In: HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. **Veterinary anaesthesia**. 10 ed. London: WB Saunders, p. 75-112, 2001, 966 p.

HAMMOND, R.; CHRISTIE, M.; NICHOLSON, A. Analgésicos Opioides. In. Farmacologia **clínica de pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 305-315, 2010, 582p.

HEDLUND, S. C. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: Fossum W.T. **Cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, p.571-637, 2002,1640p.

HELLEBREKERS, L. J. A dor em animais. In. **Dor em animais**. Barueri: Manole, p. 11-16, 2002, 166p.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004.

KAWAGUCHI, M. FURUYA, H; PATEL, P. M. Neuroprotective effects of anesthetic agents. **Journal of Anesthesia**, v. 19, n. 2, p. 150-156, 2005.

LAURETTI, G. R. Mecanismos envolvidos na analgesia da lidocaína por via venosa. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 3, p. 1-7, 2008.

LIMA, E. A. B.; TARRAGA, K. M.; GOMES, R. P.; PEREZ, G. **Avaliação eletrocardiográfica e da pressão arterial da associação de morfina ou fentanil a cetamina e lidocaína em cães anestesiados em infusão contínua com propofol**. 2014. Disponível em: <http://ptdocz.com/doc/132893/avalia%C3%A7%C3%A3o-eletrocardiogr%C3%A1fica-e-da-press%C3%A3o-arterial-da-as>. Acesso em: 01 Jan. 2017.

LIMA, A. F. M.; LUNA, S. P. L.; RODRIGUES, M. M. P.; QUITZAN, J. G. Avaliação histológica e videolaparoscópica de ligaduras dos pedículos ovarianos realizados com mononáilon agulhado ou abraçadeiras auto-estáticas de náilon em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia pela técnica do gancho. **Ars Veterinária**, v. 26, n. 2, p. 066-070, 2010.

LUCAS, A. N.; FIRTH, A. M.; ANDERSON, G. A.; VINE, J. H.; EDWARDS, G. A. Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 218, n. 6, p. 884-891, 2001.

MALM, C.; SAVASSI, R. P. R.; GHELLER, A. V.; OLIVEIRA, P. H., LAMOUNIE, R. A.; FOLTYNEK, V. Ovariohisterectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina - III. Estresse pela análise do cortisol plasmático. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. n. 57, p. 584-590, 2005.

MANNARINO, R.; LUNA, S. P. L.; MONTEIRO, E. R.; BEIER, S. L.; CASTRO, V. B. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofollidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, n. 39, p. 160-173, 2012.

MANZKE, T. 5-HT₄(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. **Science**, v. 301, n. 5630, p. 226-229, 2003.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, 475p.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 4, p. 220-228, 2009.

McKELVEY, D., HOLLINGSHEAD, W.K. **Small Animal Anesthesia & Analgesia**. 2 ed. St Louis: Mosby, p. 252-300, 1998, 584p.

MEYER, E. K. Rare, idiosyncratic reaction to acepromazine in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 8, p. 1114-1115, 1997.

MONTEIRO, C. M. R.; KOIVISTO, M. B.; SILVA, A M. Histological features of uterus and ovaries of female cats submitted to ovariohysterectomy. **ARS Veterinária**, v. 22, n. 3, 236-241, 2006.

MOREY, T. E.; MODELL, J. H.; SHEKHAWAT, D.; SHAH, D. O.; KLATT, B.; THOMAS, G. P.; KERO, F. A.; BOOTH, M. M.; DENNIS, D. M. Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 103, n. 4, p. 882-887, 2006.

MUIR, W. W.; WIESE, A. J.; MARCH, E. A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, p. 1155-1160, 2003.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015, 1474p.

- NUNES, N.; MASSONE, F.; POMPERMAYER, L. G.; JOSMARI, P.; CAMACHO, A. A. Atividade antiarritmogênica da levomepromazina em cães submetidos à anestesia pela cetamina. **Ciência Rural**, v. 29, n. 2, p. 291-295, 1999.
- OLESKOVICS, N; TAMANHO, R. B. Analgesia em obstetrícia. In. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 331-342, 2011, 538p.
- OLIVEIRA, F. A.; OLESCOVICS, N.; MORAES, A. N. Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 6, n. 2, p. 170-178, 2007.
- OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GARCIA, J. B. S. Cetamina e analgesia preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 5, p. 739-752, 2004.
- OTERO, P.E.; Papel dos anestésicos locais na terapêutica da dor. In: OBTER, P.E. **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, p. 168-191, 2005.
- PASERO, C. Fentanyl for acute pain management. **Journal of Perianesthesia Nursing**. Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 279-284, 2005.
- PIRES, S. P.; CAPELLO, R. A. V.; FARIA, R. X.; GUEDES, A. G. P. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. **Ciência Rural**, v. 30, n. 5, p. 829-834, 2000.
- PREVIATO, P.F.G.P.; NETO, A.P.; WERNER, P.R., ACCO, A., MOTA, M.F.; SILVA, A.V., FONSECA5, J.F. Alteracoes morfológicas nos órgãos genitais de cães e gatos provenientes de Vilas Rurais da região de Umuarama-PR. **Arq. Ciên. Vet. Zool.**, v. 8, n. 2, p.105-110, 2005.
- QUESSADA, A. M.; SOUSA, A. A. R.; COSTA, A. P. R.; SOUSA, A. A. S; ROCHA, R. R. C. Comparação de técnicas de ovariosalpingohisterectomia em cadelas. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 3, p. 253-258, 2009.
- RODRIGUES, M. C.; COELHO, M. C. O. C.; QUESSADA, A. M.; LIMA, D. A. S. D.; Sousa, J. M.; CARVALHO, C. D. Ovariosalpingohisterectomia em cadelas: comparação entre a técnica de tração uterina por via vaginal associada à celiotomia pelo flanco e a abordagem ventral mediana. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias** v. 107, p.165-172, 2002.
- ROHM, K. D.; SUTTNER, S. W.; BOLDT, J.; SCHOLLHORN, T. A.; PIPER, S. N. Insignificant effect of desflurane-fentanyl-thiopental on hepatocellular integrity: a comparison with total intravenous anaesthesia using propofol-remifentanyl. **European Journal of Anaesthesiology**, Cambridge, v. 22, n. 3, p. 209-214, 2005.
- SHEPHERD, G. M. Hypersensitivity reactions to drugs: evaluation and management. **The Mount Sinai Journal of Medicine**. New York, v. 70, n. 2, p. 113-125, 2003.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy - a comparison between pre- or post-operative administration. **Research in Veterinary Science**, v. 69, n. 2, p. 147-152, 2000.

SILVA, F. C. C.; DANTAS, R. T.; CITÓ, M. C. O.; SILVA, M. I. G.; VASCONCELOS, S. M. M.; FONTELES, M. M. F.; VIANA, G. S. B. M.; SOUZA, F. C. F. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. **Revista Neurociência**, v. 18, n. 2, p. 227-237, 2010.

SKARDA, R. T.; TRANQUILLI, W. J. Local anesthetics. In: **Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia**. 4 ed. Oxford: Blackwell Publishing, p. 395-418, 2007, 1057p.

THOMPSON, A.; BALSER, J. R. Perioperative cardiac arrhythmias. **British Journal of Anaesthesia**. Oxford, v. 93, n. 1, p. 86-94, 2004.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, N. J.; BENSON, G. J. Injectable anesthetics. In: **Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia**, 3 ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, p. 210-240, 1996, 1057p.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Local anesthetic and analgesic techniques. In: **Essentials of small animal anesthesia & analgesia**. Philadelphia: Williams & Wilkins, p. 192-224, 1999.

TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A. Terminologia, fisiologia, reconhecimento e estratégias clínicas para tratamento da dor. In: _____. **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, p. 1-12, 2005, 560p.

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

VALVERDE, A.; DOHERTY, T. J.; HERNANDEZ, J. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, n. 4, p. 264-271, 2004.

VILANI, R. G. D'O. O. **Utilização do propofol em coelhos com insuficiências hepática, pulmonar e renal agudas**. 2012. Disponível em: <http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/28812/D%20-%20RICARDO%20GUILHERME%20D%27OTAVIANO%20DE%20CASTRO%20VILANI.pdf?sequence=1>. Acesso em: 01 Jan. 2017.

WAGNER, A. E; WALTON, J. A.; HELLYER, P. W.; GAYNOR, J.S.; MAMA, K. R.; Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 221, n. 1, p. 72-75, 2002.

WERNER, P. R. **Patologia geral veterinária aplicada**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2010, 525 p.

YAMAZAKI, M. S.; MAIA FILHO, A.; NARDO, C. D. D.; AZEVEDO, R. A.
Analgesia e anestesia em procedimentos ortopédicos de pequenos animais.
Veterinária Notícias, v. 17, n. 2, p. 77-89, 2011.