

Analgesia epidural com clonidina ou sufentanil epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia geral inalatória

Epidural Analgesia with Clonidine or Sufentanil in Dogs Submitted to Ovariohysterectomy under General Anesthesia

Claudio Correa Natalini¹, Fernando Silvério Ferreira da Cruz² & Simone Bopp³

ABSTRACT

Background: Epidural administration of opioids and α_2 -adrenergic agonists allows the use of smaller doses when administered by other routes, providing analgesia during trans and post-anesthetic periods, reducing side effects and postoperative stress. Sufentanil in higher doses caused minimal hemodynamic changes in dogs. When given epidurally, clonidine produces analgesia without motor block by a non-opioid mechanism of action. The aim of this study was to evaluate the quality and duration of analgesia as well the cardiorespiratory changes resulting from administration of epidural clonidine or sufentanil in dogs anesthetized with halothane.

Materials, Methods & Results: Twenty adult health dogs were used divided into two groups, clonidine (CLO) group and sufentanil (SUF) receiving 150 μg and 50 μg respectively epidural. After induction with thiopental and propofol in a mixture of equal parts (0.8 mg/kg), general anesthesia was maintained with halothane in a Bain circuit for further epidural administration of drugs. Heart rate and cardiac rhythm, respiratory rate, tidal volume, min volume, systolic arterial pressure, body temperature, oxygen saturation of oxyhemoglobin, halothane vaporization were evaluated at times T0 (baseline) and every 15 min until the end of the procedure (T1, T2, T3, T4). The arterial blood gas analysis was performed at T0G (baseline) and 30 min and 2 h after epidural (T1G, T2G) evaluating pH, PaO₂, PaCO₂, BE, HCO₃⁻ and TCO₂. Postoperative analgesia was assessed by the scale of Firth & Haldane (1999) every hour for five hours, starting one hour after the surgery. All parametric variables were analyzed by use of a 1-way ANOVA for repeated measures, followed by a Dunnett test to compare all sample collection times with baseline data (0 min). For comparisons among groups, for each time, test t was used. Differences were considered significant when $P < 0.05$. The results showed a significant reduction in heart rate after 15 min lasting for 60 min with a reduction in SAP, but no signs of hypotension. A reduction in respiratory rate was also observed in the SUF group and vaporization of halothane in both groups with increase in SpO₂. There was no difference in cardiac rhythm and tidal volume, there was only an increase in minute volume at 60 min in the SUF group. Body temperature also decreases at all times.

Discussion: The reduction in heart rate was observed since sufentanil have discrete sympatholytic and vagotonic activity and α_2 -adrenergic agonists may also cause bradycardia by vagomimetic effect. The drugs used can also cause a reduction in blood pressure, but hypotension was not observed in this study, corroborating with several authors. The lipophilic opioids suffer greater absorption by the blood vessels in the epidural region resulting in peak plasma concentration and early respiratory depression, while the α_2 -adrenergic agonists cause respiratory depression secondary to central nervous system depression. The observed reduction in vaporization is due to potentiation of drugs used. Analgesia in the intraoperative period can be proved since tachycardia, tachypnea, or hypertension during clamping of the ovarian pedicles was not observed and in the immediate postoperative period, both drugs proved effective with Firth & Haldane numerical scale. The doses employed by epidural reduced the need for halothane demonstrating intra-operative analgesic effect. Furthermore, sufentanil caused severe respiratory depression, however it is suggested greater efficacy when compared to clonidine in the immediate postoperative period.

Keywords: clonidine, sufentanil, bitches, epidural, analgesia.

Descritores: clonidina, sufentanil, cadelas, epidural, analgesia.

INTRODUÇÃO

A ovariosalpingohisterectomia (OSH) causa dor moderada a severa no pós-operatório em cães [18,37]. A administração epidural de opióides e agonistas α -2- adrenérgicos permite o uso de doses inferiores as administradas por outras vias, proporcionando analgesia nos períodos trans e pós-anestésicos, reduzindo os efeitos colaterais [6,9,41].

O sufentanil é um análogo do agonista morfina, com meia vida plasmática $T_{1/2}$ de 2 - 2.5 h e 11 vezes mais potente, possuindo rápida absorção e distribuição pela medula espinhal [40] com curto período de latência (5 - 10 min) e de ação (2 - 4 h) quando administrado pela via subaracnóidea [32]. Quando administrado em cães em altas doses, promoveu mínimas alterações hemodinâmicas [11].

A clonidina é um agonista α -2 adrenérgico com seletividade de 200:1 (α_2 : α_1) [26] e mais lipofílico, produzindo analgesia segmentar por mecanismos similares a xilazina [13]. Além de ser usado como sedativo em cães, é usada como analgésico durante o transoperatório sem alterações como depressão respiratória, bradicardia ou hipotensão por via epidural [6,33].

O objetivo deste estudo foi avaliar de forma comparativa a qualidade e a duração da analgesia além das alterações cardiorrespiratórias decorrentes da administração epidural de clonidina ou sufentanil em cães anestesiados com halotano.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram utilizadas 20 cadelas adultas sem raça definida, clinicamente saudáveis e pesando entre 10 e 20 kg. Os animais foram oriundos da rotina hospitalar da Universidade Federal de Santa Maria, encaminhados para OSH, após consentimento dos proprietários.

Delineamento Experimental

Os animais foram dispostos em dois grupos, sendo grupo clonidina (CLO), recebendo 150 μ g de clonidina¹ e grupo sufentanil² (SUF), os quais receberam 50 μ g de sufentanil, ambos por via epidural padronizando um volume final de 1 mL/4,5kg, sendo quando necessário completado o volume com solução salina.

Após jejum hídrico e sólido prévio de 12 h, foi realizada a cateterização da veia cefálica com

cateter intravenoso periférico de calibre adequado e infusão de solução Ringer Lactato com fluxo de 10 mL/kg/h para posterior indução anestésica com uma mistura de Tiopental Sódico³ e Propofol⁴ em partes iguais na dose de 0,8 mL/kg da mistura. Ato contínuo realizou-se a intubação endotraqueal com sonda de tamanho adequado ao animal e manutenção do plano anestésico com halotano⁵ utilizando vaporizador calibrado iniciado a 2% diluído em 100% de oxigênio no fluxo de 150 mL/kg/min e reduzido 0,5% a cada avaliação, caso o animal estivesse em plano profundo seria reduzido até 1% a cada momento, em sistema não reinalatório de Bain.

Posteriormente, os animais foram posicionados em decúbito esternal para realização da punção epidural no espaço lombo-sacro, posterior a tricotomia e antisepsia, com agulha espinhal⁶ para a administração dos fármacos. Para a confirmação da administração correta dos fármacos foi realizado teste de perda de resistência com a administração de ar (2 - 3 mL) ou solução salina e posterior aspiração a fim de descartar a presença de liquor ou sangue, indicando uma punção inadequada. Após a realização da administração epidural o animal foi posicionado em decúbito dorsal, iniciando o procedimento cirúrgico após 10 min.

Parâmetros Fisiológicos

Os parâmetros foram avaliados antes de qualquer procedimento (T0) e a cada 15 min após a epidural até o final do procedimento (T1; T2; T3 e T4). A hemogasometria também foi realizada no T0 (T0G), com 30 min após a epidural (T1G) e depois de 4 h (T2G). Avaliou-se frequência cardíaca (FC) e ritmo cardíaco por meio de monitor cardíaco utilizando a derivação II, frequência respiratória (f), volume corrente (Vt) e volume minuto (Vm), com auxílio de ventilômetro, pressão arterial sistólica (PAS), com Doppler vascular ultrassônico com manguito de 40-50% da circunferência do membro. A temperatura corpórea (TC), foi avaliada utilizando termômetro digital inserido no reto e a saturação de oxigênio na oxihemoglobina (SpO₂) foi avaliada por meio de oxímetro de pulso, com o sensor posicionado na língua. Avalio-se ainda a concentração de halotano vaporizada (V%) e hemogasometria. A coleta de sangue arterial foi realizada por punção percutânea na artéria femoral com seringa de insulina previamente heparinizada e posteriormente vedada e acondicionada em gelo até o momento da análise, em um período máximo de 2

h. Foram avaliados pH, pressão parcial arterial de O₂ (PaO₂), pressão parcial arterial de CO₂, excesso de base (BE), bicarbonato (HCO₃) e CO₂ total (TCO₂).

Caso houvesse sinais de dor durante o procedimento como aumento da FC, *f*, PAS acima de 20% seria realizado resgate administrando fentanil⁷ na dose de 0,002 mg/kg, e se houvesse bradicardia (FC < 50 bpm) seria utilizado sulfato de atropina⁸ na dose de 0,025 mg/kg, ambos por via intravenosa.

Analgesia pós-operatória

A avaliação da analgesia pós-operatória foi realizada a cada hora durante cinco h, iniciando uma hora após o término do procedimento cirúrgico através da escala numérica modificada de Firth & Haldane, apresentada na tabela 2 [17]. A pontuação máxima que poderia ser obtida seria 23 pontos, sendo considerada dor moderada acima de 10 pontos. Decorrido o período de avaliação os animais receberam flunixin meglumine⁹ e foram liberados.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa GraphPad Instat 3.02. Realizou-se análise de variância de uma via (ANOVA) para amostras não pareadas, com posterior teste de Dunnett para comparações de médias dentro de cada grupo, em relação ao basal. Para comparações entre os grupos, em cada momento, realizou-se teste t. As diferenças foram consideradas significantes quando *P* < 0,05. Todos os resultados foram expressos em média ± desvio padrão.

RESULTADOS

Em relação aos parâmetros avaliados, a FC e a temperatura apresentaram diferença significativa em ambos os grupos. Observa-se na tabela 1 que em ambos os grupos CLO e SUF tanto a FC como a temperatura reduziram em relação ao valor basal a partir do T1 até o final das avaliações. No grupo CLO a PAS apresentou diferença significativa do T1 em diante quando comparado com T0, enquanto no grupo SUF

Tabela 1. Avaliação das variáveis pré e trans-operatórias de cadelas submetidas a OSH após analgesia epidural com clonidina 150 mg (CLO) e sufentanil 50 mg (SUF) associados à anestesia com halotano. Valores dispostos em média ± desvio padrão.

Variável	Grupo	Tempos				
		0	15	30	45	60
FC (bpm)	CLO	137+18 ^a	108+17 ^{**a}	99+14 ^{**a}	88+11 ^{**a}	85+12 ^{**a}
	SUF	130+31 ^a	96+22 ^{**a}	97+16 ^{**a}	94+20 ^{**a}	98+24 ^{*a}
PAS (mmHg)	CLO	151+19 ^a	102+29 ^{**a}	101+28 ^{**a}	101+29 ^{**a}	96+21 ^{**a}
	SUF	173+47 ^a	123+50 ^a	125+51 ^a	109+43 ^{*a}	138+58 ^a
T (°C)	CLO	39,1+0,6 ^a	38,2+0,5 ^{**a}	37,8+0,5 ^{**a}	37,5+0,5 ^{**a}	37,2+0,7 ^{**a}
	SUF	39,0+0,4 ^a	37,7+0,5 ^{**a}	37,3+0,5 ^{**b}	36,7+0,5 ^{**b}	36,5+0,6 ^{**b}
<i>f</i> (mpm)	CLO	30+08 ^a	23+22 ^a	23+11 ^a	22+0,8 ^a	25+09 ^a
	SUF	41+20 ^a	11+7 ^{**a}	13+9 ^{**b}	15+12 ^{**a}	13+3 ^{**b}
SpO ₂ (%)	CLO	94+3 ^a	97+1 ^{**a}	97+1 ^{**a}	97+1 ^{**a}	97+1 ^{**a}
	SUF	95+2 ^a	98+0,8 ^{**b}	98+1 ^{**b}	97+1 ^{**a}	97+1 ^{**a}
VT	CLO	-	163+99 ^a	156+75 ^a	164+61 ^a	173+63 ^a
	SUF	-	179+78 ^a	220+119 ^a	213+107 ^a	249+83 ^b
VM	CLO	-	3147+2246 ^a	3270+1749 ^a	3848+2571 ^a	4251+1827 ^a
	SUF	-	1917+740 ^a	2187+660 ^a	2633+1141 ^a	3053+514 ^{**a}
Halatano %	CLO	-	2,0+0,0 ^a	1,4+0,1 ^{**a}	0,9+0,1 ^{**a}	0,6+0,1 ^{**a}
	SUF	-	1,9+0,2 ^a	1,4+0,2 ^{**a}	1,0+0,2 ^{**a}	0,75+0,2 ^{**a}

Médias significantes: **P* < 0,05; ***P* < 0,01 para comparações intra-grupo, segundo teste de Dunnett. Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si, para comparações intergrupos, segundo teste t.

Tabela 2. Escala de Firth & Haldane modificada utilizada para avaliação da dor pós-operatória de cadelas submetidas à OSH após analgesia epidural com clonidina 150 mg (CLO) e sufentanil 50 mg (SUF) associados à anestesia com halotano.

Parâmetro Avaliado	Pontuação
Dados fisiológicos da faixa de referência	0
FC - acréscimo em relação ao basal	
< 10%	0
10 a 30%	1
30 a 50%	2
> 50%	3
<i>f</i> - acréscimo em relação ao basal	
< 10%	0
10 a 30%	1
30 a 50%	2
> 50%	3
PAS - acréscimo em relação ao basal	
< 10%	0
10 a 30%	1
30 a 50%	2
> 50%	3
Nível de consciência	
Alerta	0
Levanta-se quando estimulado	1
Reage a estímulos mas permanece deitado	2
Não reage a estímulos	3
Palpitação na área da incisão	
Sem dor	0
Leve desconforto (eleva o dorso quando palpa)	1
Reage a manipulação com leve movimentação	2
Apresenta ganido	3
Vocalização	
Não vocaliza	0
Vocaliza quando tocado	1
Vocalização intermitente	2
Vocalização contínua	3
Pupilas dilatadas	2
Salivação	2
Temperatura retal acima da faixa de referência(39,9°)	1
Total	23 pontos

apenas no T3 houve diferença estatística. Não foram observadas alterações no ritmo cardíaco.

A *f*, V_T e V_M não apresentaram diferença estatística no grupo CLO, mas a *f* reduziu-se durante o período intra-operatório em relação ao valor basal. Já no grupo SUF houve diferença estatística significativa na *f* e V_M . A *f* reduziu significativamente do T1 a T4 em relação ao T0 e o V_M apresentou diferença estatística

apenas em T4. Na avaliação intergrupos, a *f* apresentou diferença significativa no T2 e T4, encontrando-se menor no grupo SUF (Tabela 1).

Na avaliação da *V*% houve redução significativa em ambos os grupos a partir do T2 quando comparados com T1. Quanto aos valores da hemogasometria arterial pH, PaCO₂, PaO₂ e BE apresentaram diferença estatística significativa no T1G em relação ao T0G,

enquanto na avaliação intergrupos CLO diferiu de SUF no T1G quanto ao pH e no T2G na avaliação da PaO₂. O HCO₃ e TCO₂ apresentaram diferença significativa apenas no grupo SUF, onde o HCO₃ e o TCO₂ diferiram estatisticamente no T1G em relação ao T0G, não apresentando diferença estatística no T2G. Não houve diferença estatística na avaliação intergrupos.

Em relação à avaliação da analgesia pós-operatória, o grupo SUF apresentou escores menores durante as cinco h de avaliação, denotando diferença estatística em relação ao grupo CLO na segunda, terceira e quarta hora de avaliação (Figura 1). Nenhum animal necessitou de resgate nos períodos intra e pós-operatório.

DISCUSSÃO

A redução na frequência cardíaca observada se deve principalmente a redução no tônus do sistema nervoso simpático, visto que o sufentanil possui discreta atividade simpatolítica e vagotônica [5] e os agonistas α 2-adrenérgicos também podem causar bradicardia por uma atuação vagomimética direta [29,31], corroborando com outros autores [6,8,9,16], os quais também observaram redução na frequência cardíaca com o emprego de clonidina e sufentanil em cães. No presente estudo observaram-se menores valores da frequência cardíaca no grupo SUF, que pode ser pelo efeito potencializador do halotano, que possui efeito cronotrópico negativo [22]. Ademais, o

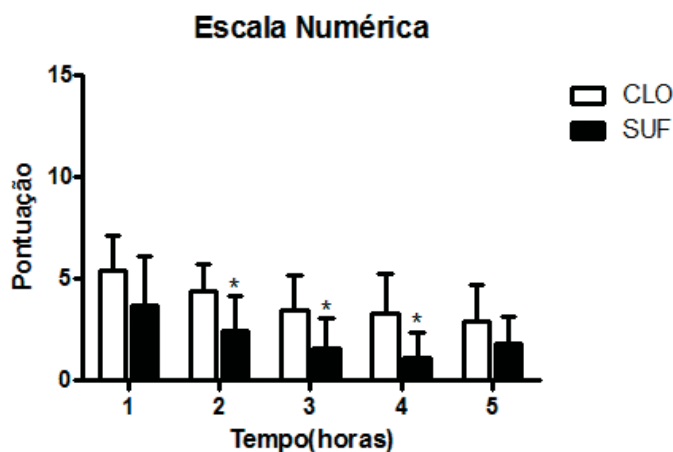


Figura 1. Escala numérica para avaliação da analgesia pós-operatória de cadelas submetidas à OSH após analgesia epidural com clonidina 150 mg (CLO) e sufentanil 50 mg (SUF) associados à anestesia com halotano.

sufentanil possui ação direta no nodo sino-atrial [28] e aumento no potencial de ação nas fibras de Purkinje [4,28], que também pode contribuir para a redução na frequência cardíaca.

Os agonistas α -2 adrenérgicos possuem um efeito dose-dependente e complexo sobre a pressão arterial. Por possuir ação tanto espinal quanto supraespinal, a clonidina resulta em redução na pressão arterial, entretanto a atuação em receptores alfa adrenérgicos periféricos nos vasos sanguíneos causa vasoconstrição [15]. Alguns autores não observaram alterações significativas nos parâmetros cardiopulmonares avaliados em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (OSH) quando administrado fentanil por via epidural; entretanto, a dose administrada foi de 2 μ g/kg associado à bupivacaína [2]. As doses utilizadas de 150 μ g de clonidina e 50 μ g de sufentanil causaram mínimas alterações na PAS, efeito também verificado em cadelas submetidas à OSH, as quais tiveram mínimas alterações cardiorrespiratórias após anestesia

epidural com 5 μ g/kg de fentanil associado a 6,5 mg/kg de lidocaína [10] e em outro estudo, onde avaliou-se a analgesia da clonidina (150 μ g) em cães submetidos a cirurgia coxofemoral administrada por via epidural [6]. A administração epidural de sufentanil associado à bupivacaína por via epidural também não causou alterações hemodinâmicas em cadelas [20]. Diferentemente de Freitas *et al.* (2008), os quais observaram hipotensão com a administração epidural de fentanil em cães anestesiados com halotano.

Embora as médias de FC e PAS tenham diminuído entre os tempos, estas permaneceram dentro dos limites considerados fisiológicos para a espécie, não sendo necessária nenhuma intervenção farmacológica, como aplicação de atropina, durante o procedimento.

A frequência respiratória diminuiu em ambos os grupos, sendo de maior intensidade no grupo SUF. Os opióides lipofílicos parecem ter menor efeito sobre a frequência respiratória em relação aos hidrofílicos [35], mas possibilita uma maior absorção pelos vasos

sanguíneos na região epidural resultando em um pico na concentração plasmática e uma depressão respiratória precoce [23], explicando os valores encontrados nos animais tratados com sufentanil. Em cães e gatos, a administração epidural de fentanil promoveu bradipnéia intensa [30], como observado no presente trabalho. O uso de agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos ira causar depressão respiratória secundária a depressão do sistema nervoso central que é originada pela estimulação de receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos [36]. Em cabras foi observada redução da frequência respiratória sendo atribuída à absorção sistêmica da clonidina causando sedação e depressão central da ventilação [38]. Em bovinos, foi observado redução na frequência respiratória apenas na dose de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de clonidina administrada por via epidural, e os autores concluíram que a clonidina não causa depressão respiratória [33], alteração também referida em cães [7]. A depressão observada não pode ser creditada somente aos fármacos administrados, visto que os anestésicos inalatórios causam depressão respiratória, diminuindo a resposta ao CO_2 , podendo o halotano levar a depressão acentuada [42].

Na hemogasometria observou-se redução no pH e aumento da PaCO_2 no T1G, durante o período intra-operatório resultando em acidose respiratória, caracterizando o quadro de depressão respiratória mas não podendo ser atribuída a clonidina ou sufentanil isoladamente, sendo necessário maiores investigações sobre a atuação dos fármacos empregados.

Quanto a redução observada na vaporização, o mesmo sugere uma potencialização dos fármacos utilizados, resultado similar ao encontrado em outro estudo, onde a clonidina reduziu a concentração alveolar mínima (CAM) do halotano em animais de experimentação [34], efeito também encontrado com o sufentanil administrado por via epidural em humanos [27]. Os animais puderam ser mantidos em plano anestésico superficial, especialmente ao final das avaliações (T4) onde houve uma maior redução na CAM, ficando os valores da mesma abaixo dos valores determinados para a CAM do halotano para cães, sendo $0,6 \pm 0,1$ no grupo CLO e $0,75 \pm 0,2$ no SUF.

Durante anestesia geral foi observada redução gradual na temperatura retal, em todos os tempos de avaliação. Entretanto nenhum animal apresentou hipotermia grave. Em humanos a administração epidural de opióides tem como um dos principais efeitos

colaterais a hipotermia. Diminuição da temperatura corpórea tem sido relatada após a administração de agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos, sendo relacionada à diminuição na produção de calor, devido à reduzida atividade muscular [39], bem como pela interferência nos mecanismos termorreguladores. Existem outros fatores que podem contribuir para a perda de temperatura durante a cirurgia como exposição da cavidade abdominal, perda sanguínea e as baixas temperaturas no centro cirúrgico [10].

No período intra-operatório pode-se comprovar a analgesia proporcionada pela clonidina e pelo sufentanil pelo fato de não ter sido necessário nenhum resgate durante o período cirúrgico, não sendo observada taquicardia, taquipnéia e ou hipertensão, principalmente no tempo T2 que correspondia à tração e pinçamento dos pedículos ovarianos, momento de maior intensidade dolorosa. A origem da inervação dos ovários é proveniente do terceiro e quarto nervos lombares [3] e quando da utilização de anestésicos locais isoladamente por via epidural, os mesmos não são suficientes para permitir a realização de OSH [25]. A associação de anestésicos locais com agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos ou opióides permite a realização de OSH em cães, provavelmente devido a extensão cranial no bloqueio anestésico [10,21].

A escala de Firth & Haldane (1999) é uma escala que se baseia em respostas fisiológicas e comportamentais específicas, além de incluir descritores múltiplos em seis categorias, limitando a interpretação e propensão do observador, avaliando ainda mudanças comportamentais ou na conduta o que aumenta a sensibilidade da escala, se mostrando eficiente na avaliação pós operatória no presente estudo, corroborando com outros trabalhos que também relatam sucesso no uso dessa escala [1,12,24]. Na avaliação pós-operatória houve menor pontuação no grupo SUF na escala de Firth & Haldane, sugerindo uma superioridade como analgésico pós-operatório, quando comparado à clonidina, embora em nenhum dos grupos fosse necessário a administração de analgésico complementar. O sufentanil é altamente lipossolúvel possuindo rápida absorção e distribuição pela medula, possuindo curto período de ação [32,40], assim como a clonidina [14], confirmando os resultados encontrados onde ambos os fármacos se mostraram eficientes no período pós operatório imediato.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os dois fármacos nas doses empregadas por via epidural reduziram a necessidade de halotano, demonstrando efeito analgésico intra-operatório. Ademais, o sufentanil promoveu intensa depressão respiratória, entretanto sugere-se maior eficácia analgésica quando comparado a clonidina no pós-operatório imediato.

NOTAS INFORMATIVAS

¹Clonidin® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA - Itapira, SP, Brasil.

²Fastfen® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA - Itapira, SP, Brasil.

³Tiopentax® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA - Itapira, SP, Brasil.

⁴Propovan® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA - Itapira, SP, Brasil.

⁵Halothano® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA - Itapira, SP, Brasil.

⁶BD spinal 22G 11/2 - Becton Dickinson Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

⁷Fentanest® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA - Itapira, SP, Brasil.

⁸Atropion® - Ariston Inds. Quim. e Farms. LTDA - São Paulo, SP, Brasil.

⁹Banamine® - Schering Plough Veterinária - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERÊNCIAS

- 1 Almeida R.M., Escobar A. & Maguilnik S. 2010. Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchietomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 37(6): 542-549.
- 2 Almeida T.F., Fantoni D.T., Mastrocinque S., Tatarunas A.C. & Imagawa V.H. 2007. Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 230(1): 45-51.
- 3 Bailey C.S., Kitchell R.L., Haghghi S.S. & Johnson R.D. 1988. Spinal nerve root origins of the cutaneous nerves of the canine pelvic limb. *American Journal of Veterinary Research*. 49(1): 115-119.
- 4 Blair J.R., Pruet J.K., Introna R.P., Adams R.J. & Balser J.S. 1989. Cardiac electrophysiology effects of fentanyl and sufentanil in canine cardiac purkinje. *Anesthesiology*. 71(4): 565-570.
- 5 Bovill J.G. 1993. Os opióides na anestesia intravenosa. In: Dundee J.W. & Wyant G.M. (Eds). *Anestesia intravenosa*. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, pp.192-229.
- 6 Brondani J.T., Natalini C.C., Raiser A.G., Mazzanti A. & Prati L. 2004. Analgesia epidural com clonidina ou romifidina em cães submetidos à cirurgia coxofemoral. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 56(2): 175-182.
- 7 Campagnol D., Monteiro E.R., Luna S.P.L., Lopes M.D. & Prestes N.C. 2002. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da clonidina e do tramadol associados à lidocaína, em anestesia peridural de cães. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*. 9(1): 286-288.
- 8 Carareto R., Souza M.G., Zacheu J.C., Aguiar A.J.A. & Camacho A.A. 2007. Variabilidade da frequência cardíaca em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e sufentanil. *Ciência Rural*. 59(2): 329-332.
- 9 Cassu R.N., Melchert A., Machado G.M. & Meirelles C.C. 2010. Anestesia peridural com lidocaína isolada ou associada a clonidina: efeito cardiorrespiratório e analgésico em cães. *Ciência Rural*. 40(10): 2129-2134.
- 10 Cassu R.N., Stevanin H., Kanashiro C., Menezes L.M.B. & Laposy C.B. 2008. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de ovariosalpingo-histerectomia em cadelas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 60(4): 825-831.
- 11 De Castro J., Van der Water A., Wouters L., Xhonneaux R., Reneman R. & Kay B. 1979. Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side-effects of eight narcotics in dogs. *Acta Anaesthesiologica Belgica*. 30(1): 71-90.
- 12 Conzemius M.G., Hill, C.M., Sammarco J.L. & Perkowski S.Z. 1997. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 210(11): 1619-1622.
- 13 Dória R.G.S., Valadão C.A.A., Duque J.C., Farias A. Almeida R.M. & Netto A.C. 2008. Comparative study of epidural xylazine or clonidine in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 35(2): 166-172.

- 14 Eisenach J.C., Castro M.I., Dewan D.M. & Rose J.C. 1989. Epidural clonidine analgesia in obstetrics: sheep studies. *Anesthesiology*. 70(1): 51-56.
- 15 Eisenach J.C., Dewan D.M., Rose J.C. & Angelo J.M. 1987. Epidural clonidine produces antinociception but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology*. 66(4): 496-501.
- 16 Fantoni D.T., Ambrosio A.M., Futema F., Migliati E.R. & Tamura E.Y. 1999. Utilização de alfentanil, sufentanil e fentanil em cães anestesiados com halotano. *Ciência Rural*. 29(4): 681-688.
- 17 Firth A.M. & Haldane S.L. 1999. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 214(5): 651-659.
- 18 Fox S.M., Mellor D.J., Stafford K.J., Lowoko C.R. & Hodge H. 2000. The effects of ovariohysterectomy plus different combinations of halothane anaesthesia and butorphanol analgesia on behavior in the bitch. *Research Veterinary Science*. 68(3): 265-274.
- 19 Freitas G.C., Carregaro A.B., Lopes C., Tamiozzo F.S., Cruz F.S.F., Festugatto R. & Mazzanti A. 2008. Analgesia trans e pós-operatória da morfina ou fentanil por via epidural em cães submetidos à biópsia atlanto-axial. *Ars Veterinária Jaboticabal*. 24(2): 103-109.
- 20 Futema F. 2002. Avaliação hemodinâmica do emprego da associação de sufentanil e bupivacaína no espaço epidural de cães. 141f. São Paulo, SP. Tese (Doutorado em Cirurgia). Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, Universidade de São Paulo.
- 21 Gasparini S.S., Luna S.P.L., Cassu R.N., Uiechi E. & Crocci A.J. 2007. Anestesia epidural com ropivacaína, lidocaína ou associação de lidocaína e xilazina em cães. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico. *Ciência Rural*. 37(2): 418-424.
- 22 Glenski J.A., Friesen R.H., Lane G.A., Young S. & Glascock J. 1988. Low-dose sufentanil as a supplement to halothane/N₂O anaesthesia in infants and children. *Canadian Journal of Anesthesia*. 35(4): 379-384.
- 23 Gozzane J.L. 1997. Opióides espinhais em obstetrícia. In: Yamashita A.M. & Gozzane J.L. (Eds). *Anestesia em obstetrícia*. São Paulo: Atheneu, pp.33-42.
- 24 Grisneaux E., Pibarot P., Dupuis J. & Blais D. 1999. Comparison of ketoprofen and carprofen prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 215(8): 1105-1110.
- 25 Ishiy H.M., Luna S.P.L., Gonçalves R.C. & Cruz M.L. 2002. Uso da lidocaína isolada ou associada à quetamina ou ao butorfanol, em anestesia epidural em cadelas submetidas à ovariopalingohisterectomia. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*. 9(1): 134-136.
- 26 Khan Z.P., Ferguson C.N. & Jones R.M. 1999. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 54(2): 146-165.
- 27 De Kock M., Famenne F., Deckers G. & Scholtes J.L. 1995. Epidural clonidine or sufentanil for intraoperative and postoperative analgesia. *Anesthesia and Analgesia*. 81(6): 1154-1162.
- 28 Liu W., Bidwai A.V., Stanley T.H. & Isern-Amaral J. 1976. Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl and fentanyl plus N₂O in the dog. *Anesthesia and Analgesia*. 55(2): 168-172.
- 29 Mantz J. 2000. Alpha₂-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. *Bailliere's Clinical Anesthesiology*. 14(2): 433-448.
- 30 Naganobu K., Maeda N., Miyamoto T., Hagio M., Nakamura T. & Takasaki M. 2004. Cardiorespiratory effects of epidural administration of morphine and fentanyl in dogs anesthetized with sevoflurane. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 224(1): 67-70.
- 31 Pypendop B.H. & Verstegen J.P. 2001. Cardiovascular effects of romifidine in dogs. *American Journal Veterinary Research*. 62(4): 490-495.
- 32 Rathmell J.P., Lair T.R. & Nauman B. 2005. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesthesia and Analgesia*. 101(Suppl 55): 30-43.
- 33 De Rossi R., Ferreira J.Z., Benites A.P., Hermeto L.C. & Neto J.M. N.2003. Perineal analgesic actions of epidural clonidine in cattle. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 30(2): 63-70.
- 34 Simonetti M.P.B., Valinetti E.A. & Ferreira F.M.C. 1997. Clonidina: de descongestionante nasal a analgésico potente. Considerações históricas e farmacológicas. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 47(1): 37-47.
- 35 Sinatra R.S. 1993. Spinal and epidural opioids. In: Rogers M.C., Tink J.H., Covino B.G. & Longnecker D.E. (Eds). *Principles and practice of anesthesiology*. St Louis: Mosby-Year Book, pp.1425-1443.

- 36 Sinclair M.D. 2003.** A review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Canadian Veterinary Journal*. 44(11): 885-897.
- 37 Slingsby L.S. & Waterman-Pearson A.E. 2000.** The postoperative effects of ketamine after canine ovariohysterectomy - a comparison between pre or postoperative administration. *Research Veterinary Science*. 69(2): 147-152.
- 38 Smith B.D., Baudendistel L.J., Gibbons J.J. & Schweiss J.F. 1992.** A comparison of two epidural α 2-agonists, guanfacine and clonidine, in regard to duration of antinociception, and ventilator and hemodynamic effects in goats. *Anesthesia and Analgesia*. 74(5): 712-0718.
- 39 Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. & Lumb W.V. 1996.** Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. & Lumb W.V. (Eds). *Lumb & Jones' veterinary anesthesia*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp.183-209.
- 40 Ummenhofer W.C., Arends R.H., Shen D.D. & Bernardis C.M. 2000.** Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology*. 92(3): 739-753.
- 41 Valadão C.A.A., Duque J.C. & Farias Anderson. 2002.** Administração epidural de opióides em cães. *Ciência Rural*. 32(2): 347-355.