

Avaliação pós-cirúrgica do impacto analgésico do tramadol epidural, quando associado à levobupivacaína, em cadelas submetidas à mastectomia e à ovariectomia

Post-surgical Evaluation of the Analgesic Impact of Epidural Tramadol, when Associated with Levobupivacaine, in Bitches Undergoing Mastectomy and Ovariectomy

Ravena de Oliveira Mangabeira¹, Herbert Aragão dos Reis¹, Ana Paula Góes Coelho², Laís Pereira Silva², Alessandra Estrela da Silva Lima³ & Vivian Fernanda Barbosa³

ABSTRACT

Background: Mammary tumors are the most common neoplasms in female dogs. Surgical removal of the mammary gland chain is considered the standard treatment and is usually performed along with ovariectomy (OH) to suppress ovarian hormonal influence. Mastectomies cause moderate to severe pain and require preferential multimodal analgesic protocols. The aim of this study was to compare the postoperative analgesic efficacy and the recovery times on female dogs undergoing mastectomies and OH between those treated with epidural levobupivacaine alone and those treated with associated doses of tramadol and anesthetized with propofol.

Materials, Methods & Results: Eighteen female dogs were pretreated with acepromazine (0.03 mg/kg), using propofol (4 mg/kg) for induction and anesthesia maintenance. The dogs were randomly divided into three groups (n = 6) treated with epidural anesthesia with levobupivacaine alone at 1.5 mg/kg (GL) or associated with tramadol at doses of 2 mg/kg (GLT2) or 4 mg/kg (GLT4). After anesthesia, the mean propofol infusion rate for each group were calculated. During the postoperative period, the degree of analgesia according to the University of Melbourne Pain Scale for 6 hours were determined, considering seven time points for evaluation (M30, M60, M90, M120, M180, M240, and M360). Supplemental analgesia with morphine (0.5 mg/kg) to those dogs with scores ≥ 13 were provided. During the recovery period, the time intervals between the end of anesthesia, and the following events: extubation (EX), the first head movement (MC), and the establishment of sternal (PE) and quadrupedal (PQ) positions were measured. Data were subjected to the Friedman test for analysis of non-parametric variables within the same group and to the Mann-Whitney test for independent variables, comparing the mean scores between groups (statistical significance was set at $P < 0.05$). In the GL group, a higher mean propofol infusion rate than in either the GLT2 or GLT4 groups were found. The EX, PE, and PQ times were similar between the groups with a lower MC interval ($P = 0.041$) for dogs in the GLT2 group. The pain assessment revealed higher scores for dogs in the GL group than for those in the GLT4 group (M30 to M120 and M360). Over time, the initial scores increased after M90 (GL group) and after M120 (in all groups) and additional analgesia were required only in GL dogs.

Discussion: Mammary tumors were more frequent in middle-aged and elderly female dogs, corroborating current literary data. Regarding anesthesia recovery, no differences in the time for extubation and sternal and quadrupedal positions were found, probably due to similar propofol infusion times and to similar metabolism among the dogs, independent of the higher mean infusion rates used in the group treated only with the local anesthetic. The post-surgical analgesic evaluation revealed lower pain scores in the groups in which tramadol was associated with levobupivacaine, in agreement with studies reporting its analgesic potential to approach surgical pain at doses ranging from 1 to 4 mg/kg. However, even lower scores with the highest dose of the proposed opioid were detected, suggesting improved effectiveness for occupying opioid and monoaminergic pathway receptors. Considering the results, epidural anesthesia with levobupivacaine and tramadol seems to provide adequate post-surgical analgesia for a minimum period of 6 h, and the best comfort is obtained with a dose of 4 mg/kg of opioid.

Keywords: locoregional anesthesia, dogs, pain, opioids.

Descritores: anestesia locoregional, cães, dor, opioides.

DOI: 10.22456/1679-9216.90861

Received: 27 October 2018

Accepted: 6 March 2019

Published: 24 March 2019

¹Bolsista PIBIC; ²Pós-graduanda em Ciência Animal dos Trópicos (PPGCAT) & ³Departamento de Anatomia, Patologia e Clínica Veterinárias. (DEA-PAC), Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMEVZ), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil. CORRESPONDENCE: V.F. Barbosa [vivian.fernanda@ufba.br - Tel.: +55 (71) 3283-6701]. Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMVZ), UFBA. Avenida Adhemar de Barros n. 500. Bairro Ondina. CEP 40170-110, Salvador, BA, Brazil.

INTRODUÇÃO

O tumor mamário é a neoplasia mais comum em fêmeas caninas não castradas. Embora a prevalência diminua com a realização da ovariectomia (OH), tais cânceres mantêm incidência expressiva na medicina veterinária [21]. A mastectomia, considerada tratamento padrão ouro, está associada à dor severa, cujo manejo inadequado pode atrasar a recuperação, aumentar os custos assistenciais cirúrgicos e incrementar as chances de cronicidade do processo alérgico [8,12,21].

O uso clássico de anestésicos locais pela via epidural permanece em evidência por fatores como segurança e economia; diminuição do consumo de anestésicos gerais; analgesia trans e pós-cirúrgica e baixo índice de complicações cardíacas e pulmonares relacionadas à técnica [4]. A levobupivacaína, enantiômero S (-) da bupivacaína, é um anestésico local de alta potência e longa duração, com menor incidência de efeitos adversos cardíacos e neurológicos em relação à mistura racêmica, mostrando-se adequada para uso clínico em diversas espécies [2,3,20].

Para dores intensas, a associação epidural de anestésicos locais com opioides mostra-se promissora, ao evidenciar melhor e mais duradouro controle alérgico pós-cirúrgico [7,23]. O tramadol destaca-se como opioide atípico com atividade monoaminérgica, além de fraca ação agonista μ [6], promovendo menor incidência de efeitos adversos como anorexia, hiporexia e vômito, quando comparado a agonistas μ puros [18].

Desta forma, objetivou-se avaliar os efeitos analgésicos e sob a recuperação pós-cirúrgica da levobupivacaína isolada ou associada a diferentes doses de tramadol, por via epidural, em cadelas submetidas à mastectomia e à ovariectomia (OH) e anestesiadas com propofol.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram selecionadas 18 cadelas portadoras de neoplasia mamária provenientes da rotina de atendimento clínico-cirúrgico do Hospital Veterinário (HOS-PMEV), da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, de raças variadas, adultas, classificadas segundo a *American Society of Anesthesiology* (ASA) em I ou II de acordo com a categoria de risco anestésico, com médias de peso e idade de $6,02 \pm 2,95$ kg

e $9,39 \pm 2,52$ anos, respectivamente. Animais com metástases e tumores em outros sistemas, inflamados, ulcerados ou aderidos e maiores que 5 cm de diâmetro foram excluídos da pesquisa.

Delineamento Experimental

As cadelas foram submetidas a jejum alimentar e hídrico de 12 e 2 h, respectivamente. Após medicação pré-anestésica (MPA) com 0,03 mg/kg de maleato de acepromazina¹, por via intramuscular (IM), procedeu-se a tricotomia das regiões torácica ventral, abdominal, lombossacral e sobre as veias safena e cefálica, sendo esta última cateterizada para administração de fluidoterapia a base de ringer com lactato de sódio² (10 mL/kg/h), além de cefalotina sódica³ (30 mg/kg).

Decorridos 20 min da MPA, induziu-se a anestesia com propofol⁴ (4 mg/kg) iniciando-se a manutenção com o mesmo fármaco (0,4 mg/kg/min), por meio de bomba de infusão⁵. Os animais foram intubados e mantidos em ventilação espontânea com fração inspirada de oxigênio a 100% ($FiO_2 = 1,0$).

Após estabilização do plano anestésico, as cadelas foram posicionadas em decúbito esternal estendendo-se os membros pélvicos cranialmente realizando-se, após antisepsia, punção do espaço epidural lombossacral (L7-S1). De acordo com o protocolo epidural testado, formaram-se aleatoriamente três grupos (n = 6) designados: grupo GL, tratado com 1,5 mg/kg de levobupivacaína⁴ e os grupos GLT₂ e GLT₄ que receberam o mesmo tratamento acrescido de cloridrato de tramadol⁶ nas doses de 2,0 mg/kg e 4,0 mg/kg, respectivamente. O volume total das soluções administradas foi completado com solução de NaCl 0,9%², padronizando-se, para todos os animais, o volume final de 0,38 mL/kg.

Decorridos 20 min, as cadelas foram posicionadas sob colchão térmico ativo e submetidas à mastectomia unilateral e à ovariectomia (OH). Os parâmetros fisiológicos foram monitorados durante todo o protocolo experimental com o auxílio de monitor multiparamétrico⁷ e os procedimentos anestésico e cirúrgico foram realizados por uma única equipe, estipulando-se para tal um tempo médio cirúrgico de 50 min.

A taxa de propofol foi ajustada durante o período transoperatório de modo a permitir plano cirúrgico anestésico (estágio 3, plano 2) com base em mudanças na pressão arterial e/ou frequência cardíaca (baseando-se no aumento ou diminuição de 20%), bem como nos

sinais convencionais de anestesia profunda (perda do reflexo palpebral avaliado pelo toque suave dos cílios com o dedo e posicionamento do globo ocular) [13,22].

Determinação da taxa média de propofol

A determinação da taxa média de infusão do propofol (mg/kg/min) foi calculada a partir da média aritmética do consumo do fármaco (mg) em cada grupo, considerando-se para tal o peso de cada animal (kg) e os respectivos tempos de infusão (min).

Avaliação pós-operatória

A avaliação analgésica foi realizada aos 30 (M30), 60 (M60), 90 (M90), 120 (M120), 180 (M180), 240 (M240) e 360 min (M360) após o término do procedimento cirúrgico, utilizando-se como instrumento a Escala de dor da Universidade de Melbourne – EDUM, na qual parâmetros fisiológicos e comportamentais são pontuados com somatória entre 0 (ausência de dor) e 27 pontos (a pior dor possível). Animais que obtiveram pontuação acima de 13 receberam analgesia suplementar com sulfato de morfina⁶ (0,5 mg/kg/IM).

A recuperação anestésica foi caracterizada mensurando-se os tempos decorridos entre o término da cirurgia e: a extubação (EX); o primeiro movimento de cabeça (MC) e o estabelecimento dos posicionamentos esternal (PE) e quadrupedal (PQ). Todos os avaliadores foram considerados cegos para os protocolos testados.

Decorridas 6 h de avaliação pós-cirúrgica, todos os animais receberam, por via intravenosa, meloxicam⁸ (0,2 mg/kg) e dipirona⁹ (25 mg/kg), os quais foram prescritos por cinco dias consecutivos juntamente com o cloridrato de tramadol (2,0 mg/kg 8/8h), por via oral.

Análise estatística

Para análise estatística das variáveis foi utilizado o software SAS 9.2 (Statistical Analysis System,

Carolina do Norte, EUA). Foram considerados o teste de Friedman para a análise de variância não paramétrica dentro de um mesmo grupo e o teste Mann-Whitney, análogo ao teste t, para amostras independentes, comparando-se a média de escore entre grupos. O nível de significância adotado foi de 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Foram admitidas para a pesquisa cadelas com idade média de $10,33 \pm 1,21$; $9,17 \pm 3,49$ e $8,67 \pm 2,5$ anos e com peso médio de $5,5 \pm 2,15$; $6,13 \pm 4,05$ e $6,42 \pm 2,81$ kg para os grupos GL, GLT₂ e GLT₄, respectivamente.

Ao longo do período trans anestésico detectou-se maior taxa média de infusão de propofol (mg/kg/min) no grupo GL ($0,70 \pm 0,12$) em relação ao GLT₂ e ao GLT₄, cujos consumos foram idênticos ($0,50 \pm 0,19$) [$P = 0,015$].

Na avaliação de recuperação pós-operatória (Tabela 1) constatou-se menor tempo para movimentação da cabeça no grupo GLT₂ seguido dos grupos GL e GLT₄ ($P = 0,041$). Para os tempos decorridos entre o término da cirurgia e a extubação ou para os estabelecimentos das posições esternal e quadrupedal, não foram evidenciadas diferenças significativas entre tratamentos.

Na análise dos escores, obtidos conforme a escala de dor (Tabela 2), em M30 ($P = 0,042$), M60 ($P = 0,021$), M90 ($P = 0,018$) e M120 ($P = 0,033$) foram registradas maiores médias para o GL em relação ao GLT₄, havendo, para o GL, a necessidade de suplementação analgésica em M90 (1 animal) e M120 (1 animal). Em M360 foram evidenciadas menores médias para o GLT₄ em relação ao GL ($P = 0,028$) e ao GLT₂ ($P = 0,0143$). Ao longo do tempo houve aumento das médias iniciais (M30) em M90 ($P = 0,014$) para o GL e em M120 para o GL ($P = 0,037$), o GLT₂ ($P = 0,021$) e o GLT₄ ($P = 0,042$).

Tabela 1. Valores médios (\bar{X}) e desvios padrão ($\pm\sigma$) do tempo (min) decorrido entre o término da anestesia e extubação (EX), movimentação da cabeça (MC) e estabelecimentos das posições esternal (PE) e quadrupedal (PQ), em cadelas submetidas à mastectomia e à ovariosterectomia, anestesiadas com propofol e tratadas com levobupivacaína epidural isolada (GL) ou associada a diferentes doses de tramadol (GLT₂ e GLT₄).

EVENTO	GRUPOS		
	GL	GLT ₂	GLT ₄
Extubação (EX)	24,1 ± 6,0	16,0 ± 4,2	19,5 ± 9,3
Movimento de Cabeça (MC)	36,6 ± 10,1 ^A	24,5 ± 10,7 ^B	45 ± 16,3 ^C
Posição Esternal (PE)	81,8 ± 40,9	96,8 ± 28,7	90,5 ± 50,6
Posição Quadrupedal (PQ)	125,8 ± 61,1	126,5 ± 26,1	135,8 ± 55,5

Letras maiúsculas diferentes, nas linhas, indicam variação entre grupos.

Tabela 2. Valores médios (\bar{x}) e desvio padrão ($\pm\sigma$) dos escores de dor nos momentos de avaliação pós-operatórios em cadelas submetidas à mastectomia e à ovariectomia, anestesiadas com propofol e tratadas com levobupivacaína epidural isolada (GL) ou associada a diferentes doses de tramadol (GLT₂ e GLT₄).

GRUPO	MOMENTOS						
	M30	M60	M90	M120	M180	M240	M360
GL	5,67 ± 1,8 ^{Aa}	7,50 ± 1,8 ^A	7,17 ± 3,6 ^{Ab*}	8,60 ± 3,6 ^{Ab*}	8,00 ± 3,1	7,00 ± 2,7	6,25 ± 2,3 ^{Aab}
GLT ₂	5,33 ± 1,5 ^a	6,33 ± 1,0	6,83 ± 1,1	7,33 ± 1,0 ^b	6,5 ± 2,0	6,83 ± 1,1	6,33 ± 0,5 ^{Aa}
GLT ₄	2,67 ± 2,8 ^{Ba}	4,33 ± 3,4 ^B	4,83 ± 2,9 ^B	4,33 ± 2,0 ^{Bb}	6,33 ± 2,3 ^b	5,17 ± 1,4	4 ± 1,5 ^{Ba}

*Resgate analgésico com morfina (0,5 mg/kg IM) realizado em um animal. Letras maiúsculas diferentes, nas colunas, indicam variação entre grupos. Letras minúsculas diferentes, nas linhas, indicam variação entre momentos.

DISCUSSÃO

Cabe considerar inicialmente que os tumores mamários caninos desenvolvem-se principalmente em cadelas na meia-idade e idosas, com ocorrência predominante entre 8 a 10 anos [21], o que de fato corrobora as médias etárias encontradas no estudo. Vale salientar ainda que a proximidade das médias de peso dos animais avaliados torna as amostras ainda mais homogêneas.

Optou-se pela determinação da taxa média de consumo do anestésico geral utilizado, a fim de identificar possíveis interferências da variável no tempo de recuperação dos animais. Desta forma, registrou-se no grupo tratado apenas com levobupivacaína uma taxa de infusão média maior que naqueles tratados com o tramadol. Contudo, não foi possível estabelecer uma correlação direta entre tal consumo e as variáveis relacionadas ao período de recuperação, constatando-se tempos similares para extubação e estabelecimento das posições esternal e quadrupedal, apesar da significância estatística entre grupos para os tempos necessários à movimentação da cabeça (Tabela 1). Desta forma, mediante tempos de infusão similares, depreende-se que a variação de taxas de infusão necessárias à manutenção anestésica foi incapaz de interferir de forma significativa no perfil farmacológico do propofol em cada grupo sugerindo-se, com base na recuperação, metabolismos semelhantes. Dentre as características que favorecem o uso do propofol para anestesia total intravenosa, destacam-se as múltiplas vias de metabolização com a formação de metabólitos inativos, proporcionando rápida recuperação, sem efeitos cumulativos [14,16,19]. Complementarmente, a inclusão do opioide, independente da dose utilizada, não retardou de forma importante os eventos de recuperação avaliados [5,17].

No que concerne à avaliação analgésica (Tabela 2), foram detectados maiores escores algícos no GL

em comparação ao GLT₄ ao longo de todo o estudo, havendo significância estatística nos momentos relativos aos 120 min iniciais de recuperação e aos 360 minutos. Vale ressaltar ainda a necessidade de resgate analgésico em 33% (2/6) dos animais no grupo tratado apenas com levobupivacaína em oposição aos que receberam opioide, cuja analgesia complementar pôde ser descartada.

Sabe-se que a via epidural é útil para oferta analgesia ao tórax, abdome e membros posteriores e que a associação de anestésicos locais com opioides proporciona, usualmente, excelente antinocicepção intra-operatória e analgesia pós-operatória prolongada [12]. Nesse âmbito, a literatura refere para a levobupivacaína isolada efeito analgésico por um período médio de 79 ± 55 min, com bloqueio motor mais prolongado em relação ao sensitivo [20]. Deste modo, pode-se atestar resultados superiores face à necessidade de resgate analgésico nos animais do GL em média 105 ± 21,21 min pós-cirúrgicos, revelando aumento significativo dos escores iniciais aos 90 e 120 min de observação.

Em contrapartida, a inclusão do opioide proporcionou ao GLT₂ e ao GLT₄ menores escores não correlacionados à dor, o que corrobora a assertiva de que o tramadol pela via epidural diminui a resposta algíca produzida pela manipulação cirúrgica [23] reportando-se efeito analgésico favorável nas doses de 1, 2 e 4 mg/kg em cadelas submetidas a OH, quando igualmente descartou-se a necessidade de suplementação analgésica [15]. No entanto, no presente estudo foram registrados escores significativamente menores com a utilização epidural de 4 mg/kg de tramadol associado à levobupivacaína, aventando-se a hipótese de maior efetividade na ocupação de receptores opioides e monoaminérgicos [1] com a dosagem maior. Contudo, vale salientar a ocorrência de sialorreia em todos os animais tratados apenas para o GLT₄, excluindo-se, durante o período avaliado e para todos os protocolos

testados, outras reações adversas comuns aos opioides como sedação, sinais de hipoventilação e constipação [9]. Tais achados confirmam a efetividade dos protocolos considerando-se que as doses de opioides eleitas devam proporcionar estabilidade anestésica e recuperação breve, com o animal alerta, sem dor e ventilando-se de forma espontânea e suficiente [11].

Cabe mencionar, por fim, que houve aumento significativo dos escores para todos os tratamentos aos 120 minutos pós-cirúrgicos em relação ao inicial. Para os animais tratados apenas com o anestésico local, tal evento coincide com o término do seu efeito farmacológico conforme relatado. Para as fêmeas que receberam o opioide, a relevância estatística pode ser atribuída à variação individual de limiar doloroso, a qual, no entanto, é desprovida de significado clínico face aos baixos escores detectados. Desta forma, pode-se inferir que os achados estão de acordo com a literatura que refere meia-vida de 4 a 6 h para tramadol pela via proposta, atestando adicional participação analgésica do seu principal metabólito, o O-desmetil-tramadol [10].

CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados conclui-se que o tramadol associado à levobupivacaína proporcionou analgesia pós-cirúrgica satisfatória por no mínimo 6 h,

sem interferência no tempo de recuperação, havendo melhores resultados com a dose de 4 mg/kg. A anestesia epidural com levobupivacaína isolada garantiu menor analgesia, recomendando-se complementação analgésica pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia e à OH.

MANUFACTURERS

¹Syntec do Brasil Ltda. Santana de Parnaíba, SP, Brazil.

²Fresenius Kabi Brasil Ltda. Aquiraz, CE, Brazil.

³BioChimico. Itatiaia, RJ, Brazil.

⁴Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos. Itapira, SP, Brazil.

⁵Samtronic Indústria e Comércio Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁶Hipolabor Farmacêutica. Belo Horizonte, MG, Brazil.

⁷Delta Life. São José dos Campos, SP, Brazil.

⁸Ouro Fino Saúde Animal Ltda. Cravinhos, SP, Brazil.

⁹Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda. Campinas, SP, Brazil.

Acknowledgements. Ao CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo fomento em forma de bolsa de estudo, por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação científica - PIBIC.

Ethical approval. Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética no uso de animais da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia (EMEVZ-UFBA), sob o protocolo de número 15/2017.

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

REFERENCES

- 1 Arakawa R., Takano A. & Halldin C. 2019. Serotonin and norepinephrine transporter occupancy of tramadol in nonhuman primate using positron emission tomography. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 22(1): 53-56.
- 2 Athar M., Ahmed S.M., Ali S., Doley K., Varshney A. & Siddiqi M.M.H. 2016. Levobupivacaína o ropivacaína: un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con dosis equipotentes en la anestesia espinal. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 44(2): 97-104.
- 3 Bajwa S.J.S. & Kaur J. 2013. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*. 29(4): 530-539.
- 4 Bodenham A.R. & Howell S.J. 2009. General anaesthesia vs local anaesthesia: an ongoing story. *British Journal of Anaesthesia*. 103(6): 785-789.
- 5 Borges P.A., Nunes N., Barbosa V.F., Conceição E.D.V., Nishimori C.T.D., Paula D.P., Carareto R., Thiesen R. & Santos P.A.C. 2008. Variáveis cardiorrespiratórias, índice bispectral e recuperação anestésica em cães anestesiados pelo isoflurano, tratados ou não com tramadol. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 60(3): 613-619.
- 6 Duvall A. 2017. Tramadol. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 26: 74-77.
- 7 El-Aqoul A., Obaid A., Yacoub E., Al-Najar M., Ramadan M. & Darawad M. 2017. Factors associated with inadequate pain control among postoperative patients with cancer. *Pain Management Nursing*. 19(2): 130-138.
- 8 Faria S.S. & Gomez R.S. 2015. Aplicação clínica do bloqueio anestésico paravertebral torácico em operações de mama. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 65(2): 147-154.

- 9 Grubb T. 2010. What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain? *Topics in Companion Animal Medicine*. 25(1): 10-19.
- 10 Giudice E., Barillaro G., Crinò C., Alaimo A., Macrì F. & Pietro S.D. 2017. Postoperative pain in dogs undergoing hemilaminectomy: Comparison of the analgesic activity of buprenorphine and tramadol. *Journal of Veterinary Behavior*. 19: 45-49.
- 11 Lemmens H.J.M. 1995. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic relationships for opioids in balanced anaesthesia. *Clinical Pharmacokinetics*. 29(4): 231-242.
- 12 MacFarlane P. 2018. Managing perioperative pain in dogs and cats. *In Practice*. 40(4): 130-140.
- 13 Mastrocinque S., Almeida T.F., Tatarunas A.C., Imagawa V.H., Otsuki D.A., Matera J.M. & Fantoni D.T. 2012. Comparison of epidural and systemic tramadol for analgesia following ovariohysterectomy. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 48(5): 310-319.
- 14 McIntosh M.P. & Rajewski R.A. 2012. Comparative canine pharmacokinetics pharmacodynamics of fospropofol disodium injection, propofol emulsion, and cyclodextrin enabled propofol solution following bolus parenteral administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 101(9): 3547-3552.
- 15 Paolozzi R.J., Cassu R.N., Cruz F.S.F. & Parrila L.R. 2011. Diferentes doses de tramadol em cães: ações analgésicas, sedativas e sobre o sistema cardiorrespiratório. *Ciência Rural*. 41(8): 1417-1423.
- 16 Paula D.P., Nunes N., Nishimori C.T.D., Lopes P.C.F., Carareto R. & Santos P.S.P. 2010. Efeitos da infusão contínua de propofol ou etomidato sobre variáveis intracranianas em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 62(2): 302-308.
- 17 Rigueira F.D.L., Fonseca N.M., Lima C.A.P., Pignaton W. & Lana L.M. 2008. Efeitos do tramadol na extensão cranial e no tempo de bloqueios motor e sensitivo da anestesia epidural com lidocaína em cadelas. *Veterinária Notícias*. 14(1): 29-35.
- 18 Ripplinger A., Aiello G., Chaves R.O., Andrades A.O., Beckmann D.V., Polidoro D., Soares A.V. & Mazzanti A. 2018. Efeitos adversos da morfina, metadona e tramadol no pós operatório de cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral: 180 casos (2011-2016). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 38(7): 1431-1437.
- 19 Schraag S., Pradelli L., Alsaleh A.J.O., Bellone M., Ghetti G., Chung T.L., Westphal M. & Rehberg S. 2018. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and inpatient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology*. 18(1): 162.
- 20 Segura I.A.G., Menafro A., Garcia-Fernández P., Murillo S. & Parodi E.M. 2009. Analgesic and motor blocking action of epidurally administered levobupivacaine or bupivacaine in the conscious dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 36(5): 485-494.
- 21 Sleenckx N., Rooster H., Kroeze E.J.B.V., Ginneken C.V. & Brantegem L.V. 2011. Canine mammary tumours, an overview. *Reproduction in Domestic Animals*. 46(6): 1112-1131.
- 22 Suarez M.A., Dziki B.T., Stegmann F.G. & Hartman M. 2012. Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 39(3): 236-244.
- 23 Valadão C.A.A., Duque J.C. & Farias A. 2002. Administração epidural de opióides em cães. *Ciência Rural*. 32(2): 347-355.