

**FISIOLOGIA DA DOR VISCERAL: OS ANTICOLINÉRGICOS PODEM SER ÚTEIS?***(Visceral pain physiology: can anticholinergics be useful?)***FONTANELA, Marco Aurélio Camargo<sup>1</sup>; BORGES, Ana Luisa Custódio<sup>2</sup>; TAFFAREL, Marilda Onghero<sup>3\*</sup>**

1. Mestrando em Produção Sustentável e Saúde Animal - Universidade Estadual de Maringá

2. Graduanda em Medicina Veterinária – Universidade Estadual de Maringá

3. Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Medicina Veterinária

\*Autor para correspondência: [mtafarel@yahoo.com.br](mailto:mtafarel@yahoo.com.br)

Artigo enviado em: 28/02/2018, aceito para publicação em 07/11/2018

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v6i1.41894>**RESUMO**

Conhecer os aspectos anatômicos da dor, assim como os seus mecanismos básicos é fundamental para o entendimento da manifestação do quadro doloroso. A inervação visceral é mediada principalmente por fibras C, de condução lenta que possuem a Substância P como principal neurotransmissor. No entanto a inervação sensitiva das membranas parietais é mediada pelas fibras A-δ, de condução rápida que possuem o glutamato como principal neurotransmissor. Os tecidos lesionados liberam vários mediadores inflamatórios que possuem capacidade de ativar as terminações nervosas dessas fibras, além de levar a outras alterações locais que geram dor, como é o caso de espasmos da musculatura lisa. A escopolamina pode ser classificada como antagonista colinérgico muscarínico, também denominada antiespasmótico. Dessa forma, este trabalho teve por objetivo realizar levantamento bibliográfico sobre o uso da escopolamina como adjuvante analgésico em cães em procedimentos com dor visceral, especialmente para ovariosalpingohisterectomia. Apesar de haverem estudos limitados sobre o uso para este fim, a escopolamina pode ser útil para o controle algico no pós-operatório de ovariosalpingohisterectomia, reduzindo o espasmo visceral. No entanto se fazem necessários mais estudos sobre o correto uso desse fármaco em animais e o real benefício analgésico.

**Palavras-chave:** Analgésico; Escopolamina; Ovariosalpingohisterectomia.**ABSTRACT**

Knowing the anatomical aspects of pain, as well as its basic mechanisms is fundamental for understanding the manifestation of pain. Visceral innervation is mediated primarily by slow-conducting C-fibers that have Substance P as the major neurotransmitter. However, the sensory innervation of the parietal membranes is mediated by the fast-conducting A-δ fibers that have glutamate as the main neurotransmitter. Injured tissues release several inflammatory mediators that have the ability to activate the nerve endings of these fibers, in addition to leading to other local changes that generate pain, as in the case of smooth muscle spasms. Scopolamine can be classified as muscarinic cholinergic antagonist, also called antispasmodic. Thus, this study aimed to perform a bibliographic survey on the use of scopolamine as an adjuvant analgesic in dogs in procedures with visceral pain, especially for ovariohysterectomy. Although there are limited studies on its use for this purpose, scopolamine may be useful for postoperative ovarian allopurinol control, reducing visceral spasm. However, further studies are needed on the correct use of this drug in animals and the real analgesic benefit.

**Key-words:** analgesic; Scopolamine; Ovariosalpingohysterectomy.

## INTRODUÇÃO

A dor é considerada como sendo o quinto sinal vital, juntamente com a função cardíaca, respiratória, térmica e pressão arterial (FREITAS *et al.*, 2009; LUNA, 2006; HELLEBREKERS, 2002). Sendo assim, conhecer os aspectos anatômicos da dor, assim como os seus mecanismos básicos, é fundamental para o entendimento da manifestação do quadro doloroso (FERNANDES e GOMES, 2011).

Contudo, o desenvolvimento de estratégias racionais e efetivas para o tratamento antiálgico requer conhecimento básico sobre fisiologia, vias nervosas envolvidas na resposta ao estímulo nociceptivo, resposta do sistema nervoso diante de repetidos estímulos, e consequências sistêmicas da dor, como por exemplo, de catabolismo proteico, perda de apetite, oligodipsia, hiperalgesias e alterações de comportamento que levam a uma diminuição na qualidade de vida do paciente. Dessa maneira é possível a seleção de agentes farmacológicos e técnicas capazes de promover um tratamento adequado (ANDRADE *et al.*, 2008).

Os antagonistas colinérgicos são fármacos que agem seletivamente na

atividade parassimpática nos receptores muscarínicos, reduzindo ou bloqueando a ação da acetilcolina. São agentes também chamados de espasmolíticos ou antiespasmóticos porque reduzem os espasmos, principalmente no trato gastrointestinal (VITAL e ACCO, 2017; OLIVEIRA, 2008). A escopolamina compete com a acetilcolina, produzindo um efeito antagonista de todos os receptores muscarínicos dos nervos colinérgicos pós-ganglionares do sistema parassimpático e também nos receptores centrais da acetilcolina (VITAL e ACCO, 2017; BROWN *et al.*, 2012; ROACH *et al.*, 2001; CITTADINI *et al.*, 1998), já suas conjugações definem a capacidade de atravessar as barreiras do organismo e assim produzir os efeitos (RANG *et al.*, 2011).

A técnica de ovariossalpingohisterectomia (OSH) convencional possui capacidade de ativar tanto a via da dor visceral, quanto da dor somática. Devido diversos fatores como, inervação local, manipulação visceral durante o procedimento (leva a liberações de mediadores inflamatórios), isquemia por ligaduras, entre outras (KÖNIG e LIEBICH, 2012; HEDLUND, 2008) o que é melhor discutido no decorrer do texto.

Este trabalho teve por objetivo realizar levantamento bibliográfico sobre a fisiologia da dor visceral, e o possível uso da escopolamina como adjuvante analgésica, especialmente para procedimentos de OSH.

## FISIOLOGIA DA DOR VISCERAL

Fisiologicamente a dor é deflagrada por estímulos intensos e potencialmente lesivos que ativam os nociceptores e desencadeiam reação inflamatória com liberação de mediadores químicos (substâncias algogênicas), bradicinina, serotonina, histamina, íons potássio, acetilcolina, interleucina-1, óxido nítrico e enzimas proteolíticas. Além disso, as prostaglandinas e a substância P aumentam a sensibilidade das terminações nervosas, mas não as excitam diretamente (FERNANDES e GOMES, 2011; ANDRADE *et al.*, 2008). Estas culminam em alterações vasculares e imunológicas inflamatórias, ativação dos nociceptores ou redução do seu limiar de excitabilidade, tornando-os assim mais sensíveis aos estímulos (OLIVEIRA, 2001). Atualmente é proposto que a substância P seja o principal neurotransmissor central envolvido na dor relacionada com as fibras do Tipo C, devido à sua liberação mais lenta, o que caracteriza dor crônica (HALL e GUYTON, 2011).

De acordo com diâmetro, mielinização e velocidade de condução elétrica das fibras sensitivas, estas se dividem em três grupos principais: A $\beta$ , A $\delta$  e C (FERNANDES e GOMES, 2011). Os receptores específicos para a dor estão localizados nas terminações de fibras nervosas A $\delta$  e C (ROCHA *et al.*, 2007). A velocidade de condução dessas fibras é de 14 a 17 ms<sup>-1</sup> nas fibras A $\delta$ , enquanto que na fibra C é de 1,4 a 1,5 ms<sup>-1</sup>. Geralmente as vísceras têm receptores sensoriais exclusivos para dor (ANDRADE *et al.*, 2008).

A inervação visceral é mediada principalmente por fibras C, tendo proporção de 1:8 a 1:10, enquanto na pele a proporção é de 1:2. Sendo assim as vísceras tendem a transmitir o tipo crônico-persistente de dor (SOBRINHO, 2000). Já nas superfícies parietais há extensa inervação somática, originada dos nervos espinhais periféricos, portanto a dor da parede parietal geralmente é aguda. Mantendo-se o caráter somático de, por exemplo, uma incisão é extremamente dolorosa, mas também somado a isso estímulos químicos, como a inflamação, e bacterianos também realizam ativação nociceptiva da porção parietal do peritônio (HALL e GUYTON, 2011; SOBRINHO, 2000).

Danos viscerais focalizados raramente causam dor grave e,

inversamente proporcional a isso, qualquer estímulo difuso dessas terminações nervosas causa dor grave (HALL e GUYTON, 2011). Já é consenso na literatura que compressão, isquemia, inflamação, espasmos ou dilatação são estímulos normalmente difusos. Já queimaduras, pinçamentos ou incisão são considerados estímulos pontuais e assim não resultam em processo álgico visceral (ANDRADE *et al.*, 2008).

Os estímulos nociceptivos viscerais podem causar forte dilatação ou contração de um órgão e também resultam em liberação de mediadores químicos resultantes de inflamação, isquemia e manipulação do órgão (KLEIN e CUNNINGHAM, 2013). Os espasmos causam dor pela estimulação mecânica dos nociceptores ou também pela diminuição do fluxo sanguíneo em combinação com o aumento da necessidade metabólica do tecido. Essa dor ocorre em forma de cólicas intermitentes. Supõe-se que a dor resultante de isquemia seja devida a estímulos químicos de mediadores inflamatórios nos nociceptores (HALL e GUYTON, 2011).

Na medula espinhal há basicamente duas vias ascendentes para condução da dor até o cérebro, que constituem a via espinotalâmica; a) a via neoespinotalâmica, que conduz dor somática, bem localizada, por meio de poucas sinapses, e b) a via

paleoespinotalâmica, que possui localização pobre e conduz a dor visceral de forma lenta por várias sinapses (ANDRADE *et al.*, 2008).

A via paleoespinotalâmica pode ser subdividida quanto à sua transmissão em via visceral verdadeira – que age por meio dos feixes nervosos autônomos simpáticos e em que se relatam as sensações em superfícies corporais geralmente longe do órgão afetado – e via parietal, que conduz diretamente para os nervos espinhais locais e a sensação se localiza sobre a lesão. Essas duas vias muitas vezes são ativadas simultaneamente. Por exemplo, inicialmente a dor de um órgão lesionado não cirurgicamente é transmitida pela via de dor visceral verdadeira e essa dor, persistente e espasmótica, induz liberação de mediadores inflamatórios sobre a superfície parietal, ocasionando a ativação da via parietal, que culmina em dor pontual e aguda, já cirurgicamente a dor via parietal é inicialmente ativada, no entanto ocorre mais tardiamente ativação da visceral verdadeira devido ao procedimento (HALL e GUYTON, 2011).

Após a percepção da dor pelo cérebro, são transmitidas informações pela via descendente, relacionada com as fibras C, que induzem liberação de opióides endógenos a fim de modular a liberação de substância P, diminuindo a estimulação álgica. Também existe evidência da

participação da serotonina, noradrenalina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e acetilcolina neste processo (ANDRADE *et al.*, 2008).

No sistema nervoso central (SNC), mais especificamente na medula, os receptores muscarínicos realizam uma alteração no eixo noradrenérgico-colinérgico aumentando as concentrações de acetilcolina nesses sítios para diminuir a hiperalgesia (MCKUNE *et al.*, 2017). O uso de agonistas colinérgicos ou de anticolinesterásicos é capaz de realizar também a modulação da dor nesses pacientes (BREIVIK, 2017; JONES e DUNLOP, 2007). Também existem evidências que o uso de escopolamina impede o desenvolvimento da memória recente, dentre elas a memória relacionada à dor (ORTEGA-LAGASPI *et al.*, 2002). No entanto não existe literatura sobre o possível desenvolvimento de hiperalgesia com o uso de anticolinérgicos.

## FARMACOLOGIA DA ESCOPOLAMINA

A escopolamina, também conhecida como hioscina, possui apresentações moleculares diferentes (RANG *et al.*, 2011). Na conjugação brometo de N-butilescopolamida (forma comercial), ou brometo de metilescopolamina possui pouco ou quase

nenhum efeito sobre o SNC, uma vez que não atravessa a barreira hematoencefálica (JAKUBÍK *et al.*, 2017; RANG *et al.*, 2011). É uma amônia quaternária derivada de um alcalóide produzido pelas plantas da família *Solanaceae*, com ação anticolinérgica (PEREIRA *et al.*, 2012). A escopolamina, quando não apresentada na forma comercial tem suas ações e efeitos mais pronunciados no sistema nervoso central e após sua administração pode ocorrer sedação. Ela apresenta também o efeito de bloquear a memória recente (WONDERLIN, 2004).

Assim como a atropina, sua fórmula se difere pela presença de um átomo de oxigênio a mais, localizado entre os carbonos seis e sete da molécula (VITAL e ACCO, 2017, BROWN *et al.*, 2012). Os antagonistas muscarínicos competem com a acetilcolina e suas estruturas químicas geralmente contêm grupos éster e grupos básicos na mesma proporção que os encontrados no neurotransmissor, porém apresentam grupo aromático no lugar do grupo acetil (RANG *et al.*, 2011).

Muitos dos efeitos desses fármacos são praticamente os mesmos, no entanto, a sedação causada pela escopolamina era utilizada como coadjuvante em medicações pré-anestésicas (conjugação hidrobrometo de escopolamina). Todavia em pacientes com dor intensa, doses normais ou baixas

podem causar excitação, agitação, alucinações e delírios (VITAL e ACCO, 2017, BROWN et al, 2012; RANG *et al.*, 2011).

O sistema nervoso parassimpático participa ativamente da regulação de algumas funções do organismo (KLEIN e CUNNINGHAM, 2013). Os principais efeitos adversos apresentados pelos anticolinérgicos se dão pelo bloqueio dessas funções. É observada boca ressecada, taquicardia, distúrbios oculares como visão turva, e hipomotilidade gastrointestinal. Não é indicado o uso de anticolinérgicos em pacientes que apresentem quadro de glaucoma, obstrução gastrintestinal e do trato urinário (VITAL E ACCO, 2017; BROWN *et al.*, 2012).

Algo importante a se considerar com o uso terapêutico dos antagonistas muscarínicos é o fato de que as funções fisiológicas dos diferentes órgãos variam de acordo com sua sensibilidade ao bloqueio dos receptores. Em doses baixas esses medicamentos reduzem as secreções brônquicas, salivares e sudoríparas; em doses mais altas as pupilas dilatam, a lente acomoda-se e os efeitos vagais no coração são bloqueados. Somente em doses mais altas ocorre controle parassimpático na bexiga e no trato gastrointestinal (BROWN *et al.*, 2012), no entanto não existe na literatura consenso em relação ao uso de

escopolamina e o acontecimento desses eventos.

## **DOR NA**

### **OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA**

A técnica de OSH convencional possui capacidade de ativar tanto a via da dor visceral quanto da dor somática. O caráter somático da dor neste procedimento se refere a tração do ligamento suspensório e do pedículo ou mesovário, seguido de pinçamento do mesmo proximal ao ovário, além de ligaduras com fio cirúrgico (HEDLUND, 2008). Faz-se necessário notar que o mesovário é uma prega peritoneal dupla, parte cranial do ligamento largo que fixa o ovário à região dorsolateral da parede abdominal, e por ele vasos sanguíneos e nervos alcançam os ovários. A raiz do mesovário é innervada pelos nervos ventrais originados da segunda e terceira vértebras lombares, e por esse motivo sua tração é reconhecida pelo SNC como dor somática. Contudo, esta mesma região recebe innervação simpática, proveniente dos gânglios mesentérico caudal e pélvico, e parassimpática, proveniente da porção abdominal do nervo vago e dos nervos pélvicos, com origem sacral, e constituem um dos componentes viscerais da dor neste procedimento (KÖNIG E LIEBICH, 2012; BUDRAS et al, 2012). Assim, a dor no

trans e pós-cirúrgico de cadelas submetidas à OSH é devida a vários fatores, incluindo instrumentação na cérvix, distensão uterina e peritoneal. Além disso, manipulação e distensão das vísceras podem liberar prostaglandinas locais que intensificam a transdução no pós-operatório, e nesse momento a dor é reconhecida pelo SNC como sendo somática e visceral (JAIN *et al.*, 2016).

### USO ANALGÉSICO DA ESCOPOLAMINA

Antes do desenvolvimento de anestésicos gerais inalatórios não irritantes para as vias aéreas, os anticolinérgicos eram utilizados para redução das secreções traqueobrônquicas. A escopolamina possuía também função sedativa e reversora de quadros de bradicardia. Assim, com o desenvolvimento de fármacos menos irritantes e mais seguros, a escopolamina caiu em desuso; contudo ainda é a primeira escolha na linha contra náusea e êmese associados com a cinetose (VITAL e ACCO, 2017; RANG *et al.*, 2011).

Quando se tratando de controle analgésico, em equinos a escopolamina mostrou-se superior ao butorfanol no controle da dor visceral devido à síndrome cólica (BOATWRIGHT *et al.*, 1996). O uso desse fármaco se demonstrou eficaz para o

tratamento da dor visceral em humanos (SAS e GRINEVICH, 2012). No entanto GANEM *et al.* (2005) demonstraram que escopolamina e a dipirona associadas ao cetoprofeno não foram eficientes na prevenção da dor pós-operatória de pacientes submetidas à laqueadura por laparoscopia pela técnica de pinçamento das tubas uterinas com anéis. Porém, para oclusão das tubas uterinas com diatermia a analgesia foi satisfatória. Também no homem, observou-se que o uso de escopolamina após prostatectomia foi capaz de diminuir apenas a dor referida como contrações, além de reduzir o consumo de opioides no pós-operatório. Contudo, sua administração não foi suficiente para controlar a dor considerada aguda, nem do desconforto abdominal (GREENSTEIN *et al.*, 1992). Ainda nesta espécie, a escopolamina se mostrou um bom adjuvante analgésico ao tramadol para o controle pós-operatório da dor em cesarianas, prolongando em uma hora o período de conforto algico, sem aumentar os riscos de efeitos adversos (ALPHONSE e VARGHESE, 2017).

Não há consenso na literatura consultada em relação as doses de escopolamina recomendadas para cães. Andrade (2017) e Viana (2014) recomendam a dose de 0,3-1,5 mg por animal, enquanto que Spinoso (2017) recomenda a dose de 0,03 mg/kg em cães.

Já Tytgat (2007) relata que a partir da dose de 12,3 µg/kg a motilidade é reduzida em cães, e na dose de 50 mg/kg é totalmente cessada. Também existem relatos em animais que o uso prévio de morfina reduz a dose de escopolamina para iniciar o efeito, contudo, o uso prévio da escopolamina aumenta a dose necessária da morfina (LI *et al.*, 2010), possivelmente pela alteração colinérgica realizada nas vias descendentes da dor.

O efeito antiespasmótico da escopolamina citado por Oliveira (2008) e Vital e Acco (2017) pode ser efetivo para certo controle analgésico pós-OSH, uma vez que segundo Hall e Guyton (2011) os espasmos viscerais podem causar dor grave, possivelmente pela estimulação mecânica dos nociceptores ou também pela diminuição do fluxo sanguíneo. A apresentação encontrada comercialmente não possui dose capaz de atingir o SNC (RANG *et al.*, 2011). Assim, não são observadas hiperalgesia, que poderia ocorrer pelo bloqueio dos receptores muscarínicos medulares, ou sedação causadas pela formula hidrobrometo de escopolamida (MCKUNE *et al.*, 2017).

Nesta revisão de literatura, o único estudo sobre o uso da escopolamina em cadelas após OSH indica a associação de brometo de N-butilescopolamida e dipirona como uma alternativa para o

controle da dor pós-operatória de OSH pela técnica cirúrgica convencional, desde que sejam planejadas avaliações contínuas do paciente e terapia de intervenção analgésica sempre que necessário. A autora também conclui que a associação proporciona analgesia adequada em cadelas submetidas à OSH videoassistida em técnica com dois portais (OLIVEIRA, 2013).

## CONCLUSÕES

A escopolamina pode ser útil como adjuvante para analgesia pós-operatória em cadelas submetidas OSH, contudo para comprovar seu real efeito são necessários mais ensaios farmacocinéticos e farmacodinâmicos para definir a dosagem correta em cães, além dos possíveis riscos. Os estudos sobre o assunto são escassos e existe a necessidade de realização de mais pesquisas para definição sobre o real benefício analgésico desse fármaco para uso em Medicina Veterinária.

## REFERÊNCIAS

ALPHONSE, S.C.; VARGHESE, A.P., Efficacy Of Hyoscine Butyl Bromide Suppository For Postoperative Pain Relief. **Journal of Evidence Based Medicine and Health care**, v. 55, n. 4, 2017.



- ANDRADE S.F.; FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; NETO, J.P.A.; KANASHIRO, G.P., Terapêutica do Sistema Nervoso. In: ANDRADE, S.F., **Manual de terapêutica veterinária**. Roca, v.3, 2008. Cap.17, p.97-114,
- ANDRADE, S. F., **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida**. 1.ed. – Rio de Janeiro: Roca, 2017. 476 p.
- BOATWRIGHT, C.E.; FUBINI, S.L.F.; GROHN, Y.T.; GOOSSENS, L.A. A comparison of N-butylscopolammonium bromide and butorphanol tartrate for analgesia using a balloon model of abdominal pain in ponies. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.60, p.65-68, 1996.
- BREIVIK, H., The burden of central anticholinergic drugs in creas espain and cognitive dysfunction. More knowled ge about drug-interactions need ed. **Scandinavian Journal of Pain**, v.17, p.186-188, 2017. <DOI:10.1016/j.sjpain.2017.09.022>.
- BROWN, J.H.; LAIKEN N., Agonistas e antagonistas dos receptores muscarínicos. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C., **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: AMGH, 2012. Cap.9, p.219-238.
- BUDRAS, K.; MCCARTHY, P.H.; FRICKE, W.; RICHTER, R.; HOROWITZ, A.; BERG, R., **Anatomia do Cão**. Barueri: Editora Manole, 5 ed., 2012, p. 219.
- CARVALHO, M.M.M.J.. Prefácio. In: CARVALHO, M.M.M.J. (Org.). **Dor: Um estudo multidisciplinar**. São Paulo, SP: **Summus**, 1999. p.7-8.
- CITTADINI, G.; SARDANELLI, F.; DE CICCIO, E. Compared effect of a genetically engineered glucagon and hyoscine N-butylbromide on double-contrast barium meal study. **European Radiology**, v.8, p. 449-453, 1998.<DOI:10.1007/s003300050411>.
- FERNANDES, B.H.P. e GOMES, C.R.G. Mecanismos e aspectos anatômicos da dor. **Revista Saúde e Pesquisa**, v.4, n.2, p.237-246, 2011.
- FREITAS, C.C.; VIEIRA, P.R.; TORRES, G.B.; PEREIRA, C.R.A., **Revista da dor**, v.10, n.1, p.56-62, 2009.
- GANEM, E.M.; SALEM, I.C.F.; FUKUSHIMA F.B.; NAKAMURA, G.; DIAS, R.; FONTANA, A.L.; LEITE, N.J., Eficácia da N-Butilescopolamina e Dipirona Sódica Associadas ao Cetoprofeno no Alívio da Dor Pós-Operatória de Pacientes Submetidas a Duas Técnicas Diferentes de Laqueadura por Laparoscopia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.55, n.4, p.397-404, 2005.
- GREENSTEINS, A.; CHEN, J.; MATZKIN H.; WASSWERMANN, I.; BRAF, Z., Transdermal Scopolamine In

- Prevention Of Post Open Prostatectomy Bladder Contractions. **Urology**, v.39, n3, 1992.
- HALL, J.E. e GUYTON, A.C., Sensações somáticas: II. Dor, Cefaleia e Sensações Térmicas. In: HALL, J.E.; GUYTON, A.C., **Guyton e Hall Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Cap.48, p.617-630.
- HEDLUND, C.S., Cirurgia dos Sistemas Reprodutivo e Genital. In: FOSSUM, T.W.; HEDLUND, C.S.; JOHNSON, A.L.; SCHULZ, K.S.; SEIM, H.B.; WILLARD, M.D.; BAHR, A.; CARROLL, G.L., **Cirurgia de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. Cap.26, p.702-774.
- HELLEBREKERS, L.J. Dor em Animais. São Paulo: **Manole**, 2002. p.69-79.
- JAIN, S.; INAMDAR, D.B.; MAJUMBAR, A.; JAIN, D.K., Eficácia do bloqueio paracervical para alívio da dor em mulheres submetidas à histerosalpingografia. **Journal of Human Reproductive Sciences**, v.9, n.4, p.230-235, 2016.
- JAKUBPIK, J.; RANDÁKOVÁ, A.; ZIMCIK, P.; EL-FAKAHANY, E.; DOLEZAL, V. Binding of N-methylscopolamine to the extracellular domain of muscarinic acetylcholine receptors. **Scientific Reports**, v. 7, 2017. Doi: 10.1038/srep40381
- JONES, P.G. e DUNLOP, J., Targeting The Cholinergic System As A Therapeutic Strategy For The Treatment Of Pain. **Neuropharmacology**, v.53, p.197-206, 2007. <DOI:10.1016/j.neuropharm.2007.04.002>.
- KLAUMANN, P.R.; WOUK, A.F.P.F; SILLAS, T., Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v.13, n.1, p.1-12, 2008.
- KLEIN, B.G. e CUNNINGHAM, J., O Sistema Nervoso Autônomo. In: KLEIN, B.G., **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. Cap.16, p.118-128.
- KÖNIG, H.E. e LIEBICH, H., Órgãos Genitais Femininos. In: KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H., **Anatomia dos Animais Domésticos**. Porto Alegre: Artmed, 2012. Cap.12, p.443-460.
- LI, X.; LI, J. e FRANCE, C.P., Interactions between morphine, scopolamine and nicotine: Schedule-controlled responding in rats. **Pharmacology. Biochemistry and Behavior**, v.96, p.91-95, 2010. <DOI:10.1016/j.pbb.2010.04.011>.
- LUNA, S.P.L. Dor, analgesia e bem estar animal. **ANAIS - I Congresso Internacional de Conceitos em Bem-estar Animal**, p.16-18, 2006.
- MCKUNE, C.M.; MURRELL, J.C.; NOLAN, A.M.; WHITE, K.L.; WRIGHT, B.D., Nociceção e Dor. In: GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S. A .; ROBERTSON, S.A., **Lumb& Jones Anestesiologia e**

**Analgesia em Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5 ed., 2017. Cap.29, p.576-619.

OLIVEIRA, E.A.S., Fármacos Antagonistas Colinérgicos, **EASO**, 2008. Acesso em: 01/10/2016, Disponível em: <<http://www.easo.com.br/Downloads/Farmacos%20Antagonistas%20colinergicos.pdf>>

OLIVEIRA, L.F.. Atualização em mecanismos e fisiopatologia da dor. In: PRIMER SIMPOSIO VIRTUAL DE DOLOR. **Medicina Paliativa y Avances en Farmacologia Del Dolor**, 2001.

OLIVEIRA, M.T., Analgesia da dipirona e escopolamina pós ovariectomia convencional ou videoassistida em cadelas. **Universidade Federal de Santa Maria**, Santa Maria, 2013.

ORTEGA-LEGASPI, J.M.; LÓPEZ-AVILA, A.; COFFEEN, U.; ANGEL, R.; PELLICER, F., Scopolamine in the anterior cingulate cortex diminishes nociception in a neuropathic pain model in the rat: the interruption of nociception-related memory acquisition?. **European Journal**, v.7, p.425-429, 2002.

PEREIRA, R.N.; ALESSI, A.C.; VALADÃO, C.A.A., Avaliação da analgesia visceral e da segurança da infusão contínua da hioscina em equinos. **Repositório Institucional Unesp**, 2012.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON,

G., Transmissão Colinérgica. In: **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Cap.19, p.151-173.

ROACH, S.C.; MARTIN O.J., OWEN, A. Blood pressure changes during barium enema. **Clinical Radiology**, v.56, p.393-396, 2001. <DOI:10.1053/crad.2000.0664>.

ROCHA, A.P.C.; KRAYCHETE, D.C.; LEMONICA, L.; CARVALHO L.R.; BARROS, G.A.M.; GARCIA, J.B.S.; SAKATA, R.K., Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.57, n.1, p.94-105, 2007.

SAS, E.I. e GRINEVICH, V., Using Hyoscine Butylbromide in IBS-a Patients With a Pain Syndrome. **Gastroenterology**, v.142, n.5, p.804, 2012. <DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(12\)63123-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)63123-0)>.

SOBRINHO, G.B.L., Fisiopatologia da Dor Abdominal. **Bibliomed**, 2000. Disponível em: <<https://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/cirurgia/livro4/cap/sec02-02.htm>>, Acesso em: 29/08/2017.

SPINOSA, H.S., Medicamentos Que Interferem Nas Funções Gastrointestinais. In: Spinosa, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M., **Farmacologia Aplicada À Medicina Veterinária**. 6. ed.

- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

Cap.33, p.393-403.

TYTGAT, G.N., Hyoscine Butylbromide  
A Review of its Use in the Treatment of  
Abdominal Cramping and Pain.  
**Academisch Medisch Centrum**, v.67, n.9,  
p.1343-1357, 2007.

VIANA, F.A.B., **Guia Terapêutico  
Veterinário**. Lagoa Santa: Gráfica e  
Editora CEM, 3 ed. 2014, 560 p.

VITAL, M.A . B. F.; ACCO, A., Agonistas  
e Antagonistas Colinérgicos. In:  
SPINOSA, H.S.; GÓRDIK, S. L.;  
BERNARDI, M.M., **Farmacologia  
Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de  
Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Cap.6,  
p.81-84.

WONDERLIN, W.F., Muscarinic  
Blocking Drugs. Modern Pharmacology  
with Clinical Applications. **Lippincott  
Williams e Wilkin**, v.6, 2004.