

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DA INJEÇÃO EPIDURAL DE CETAMINA OU
DA SUA ASSOCIAÇÃO COM IFENPRODIL NA
MEDIÇÃO NOCICEPTIVA SOMÁTICA E VISCERAL EM
EQUINOS**

Fabíola Niederauer Flôres
Médica Veterinária

2013

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DA INJEÇÃO EPIDURAL DE CETAMINA OU
DA SUA ASSOCIAÇÃO COM IFENPRODIL NA
MEDIÇÃO NOCICEPTIVA SOMÁTICA E VISCERAL EM
EQUINOS**

Fabíola Niederauer Flôres

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão
FCAV – UNESP

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Campus de Jaboticabal, como requisito para obtenção do título de Doutor em Cirurgia Veterinária.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

FABÍOLA NIEDERAUER FLÔRES – nascida em Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil, no dia 23 de julho de 1980. Médica Veterinária formada pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS em 2003 e Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Lages, SC em 2006. Foi professora colaboradora da disciplina de Anestesiologia Veterinária do Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV) na UDESC/Lages de 2006 a 2008. Em março de 2009 iniciou o curso de doutorado pelo programa de pós-graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FCAV/UNESP). Atualmente é professora colaboradora de Anestesiologia Veterinária no CAV/UDESC.

HOMENAGEM PÓSTUMA

Às vidas que se perderam em um embalo de sábado à noite...

Santa Maria,

Rogai por eles...

Caminha e chegarás.
Encontrarás pedra sob os teus passos: olha e
tira-as tu mesmo; nós te daremos a força
necessária, se a quiseres empregar.
(O Livro dos Médiuns, cap.XXVI)

DEDICATÓRIA

Minha mãe

Zely Maria Niederauer Flôres

“...enquanto houver você do outro lado aqui do outro eu
consigo me orientar...”

OTM

Meu pai

Luíz Antônio Feldmann Flôres

in memoriam

“...só enquanto eu respirar vou me lembrar de você...”

OTM

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, por ter estado sempre presente e ter me dado força e discernimento para enfrentar as muitas horas difíceis. Por ter colocado no meu caminho pessoas com as quais eu pude verdadeiramente contar.

À minha mãe Zely, por ser o alicerce ao qual sempre recorro, quando preciso renovar minha força e fé. Não poderei jamais agradecer toda dedicação e todos os exemplos...Eu te amo muito!

Aos meus irmãos e minha família peço desculpas pelas ausências e por ter perdido tantos momentos singulares. Agradeço o apoio incondicional.

Ao meu orientador e amigo Carlos Augusto Araújo Valadão, pela confiança, pelos desafios, e por ter sido sempre muito mais que um orientador. Tenha certeza que hoje sou uma pessoa muito melhor do que aquela que iniciou todo esse processo.

À família Valadão pelo carinho e amizade. Gostaria de incluir aqui também as “meninas de quatro patas”.

Aos colegas que auxiliaram de algum modo para a realização deste trabalho, não teria sido possível sem vocês. Maristela Lopes, André Escobar, Paulo Canola, Cássia Coelho, Alanna Lima, Cristina Hernandez, Rodrigo Norberto, Jiancarlo Tortoza, Ruiney Carneiro, Dárcio Zangilorami Filho, Vitor Cibiac, Vitor DelaBarba... o meu muito obrigada!!

As estagiárias do Colégio Técnico Agrícola (CTA), especialmente a Beatriz Queiroz pela sua dedicação ao trabalho e principalmente aos cavalos. Obrigada por todo o zelo e amizade. Agradeço a família Queiroz por tudo!

Ao Sassá, Daniel Souza Ferreira, professor do CTA, por toda a ajuda com os animais e “nossos problemas de espaço”.

Aos funcionários do Hospital Veterinário, especialmente do Setor de Grandes Animais, por terem estendido a mão sempre que foi necessário.

À turma do Setor de Reprodução e Animais Silvestres, pela convivência saudável do dia-a-dia e dos inúmeros experimentos.

Aos funcionários do Laboratório do Departamento de Clínica e Cirurgia, pelo auxílio, pelo café e pela descontração.

Ao Edson Giangrecco pela amizade e por toda a ajuda com os cavalos.

À querida amiga Roberta Basile, por todo o seu empenho em reestabelecer o “09”, pela sua amizade. Parabéns, nós conseguimos!!!

As colegas de pós-graduação Denise Tavares, Lúgia Myiazato, Marina Munerato e as colegas de moradia Eliane e Priscila, junto com o Fernando e a pequena Elysa...vou guardá-los no coração.

À senhora Maria de Lourdes Alcântara e sua família pela acolhida.

Ao seu Nino e dona Dirce e toda a família Scaduto (da qual eu também faço parte), as minhas irmãs Carol, Clau e Carla e ao meu querido Leandro “Scaduto”...pelos excelentes momentos, pelas risadas, pelos almoços de domingo, pela “mel amburana”, pelos filmes, pelos shows, pela água “quente e borbulhante”...enfim, agradecer é muito pouco. Vocês estarão sempre nas minhas orações.

À minha amiga Neida Bortoluzzi que me recebeu em Jaboticabal quando eu cheguei, e que me ajudou a superar a fase mais difícil. Tua amizade é ouro pra mim.

Ao Ricardo e a toda a equipe do “Bezerra de Menezes”...pela acolhida, pelos ensinamentos e pelo apoio fundamental.

Ao professor Zé Henrique da UFSM que muito gentilmente auxiliou nas análises estatísticas do experimento.

Ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária (UNESP/Jaboticabal) pela oportunidade.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de doutorado (2009/08462-8) e auxílio pesquisa (2010/11899-6).

Aos “meus” cavalos que me ensinaram muito mais do que eu sou capaz de expressar nesta tese. Serei eternamente grata!! Não esquecerei jamais...

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XI
LISTA DE FIGURAS.....	XIII
LISTA DE TABELAS.....	XVI
CAPÍTULO 1: DOR E ANALGESIA.....	1
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	2
1. Considerações Gerais.....	3
2. Revisão de Literatura.....	4
2.1. Conceito e Classificação da Dor.....	4
2.2. Fisiopatologia da Dor.....	4
2.3. Mecanismos de Modulação da Dor.....	9
3. Analgesia.....	11
3.1. Cetamina.....	12
3.1.1. Características Farmacológicas.....	13
3.1.2. Mecanismo de Ação.....	14
3.1.3. Principais Efeitos Farmacológicos.....	15
3.1.4. Usos Clínicos.....	16
3.2. Ifenprodil.....	16
CAPÍTULO 2: INFLUÊNCIA DA ADMINISTRAÇÃO DE CETAMINA OU DE SUA ASSOCIAÇÃO AO IFENPRODIL POR VIA EPIDURAL NOS PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS E COMPORTAMENTAIS, EM EQUINOS.....	19
RESUMO.....	19
ABSTRACT.....	20
1. Introdução.....	21
2. Material e Métodos.....	24
2.1. Comitê de Ética e Bem Estar dos Animais.....	24
2.2. Animais.....	24
2.3. Procedimento Experimental.....	25
2.4. Delineamento Experimental.....	26

2.4.1. Avaliação Clínica e Comportamental.....	26
2.5. Análises Estatísticas.....	28
3. Resultados.....	28
3.1. Frequência Cardíaca (FC).....	28
3.2. Frequência Respiratória (<i>f</i>).....	28
3.3. Temperatura Retal (TR).....	29
3.4. Pressão Arterial Sistólica (PAS).....	29
3.5. Pressão Arterial Diastólica (PAD).....	29
3.6. Pressão Arterial Média (PAM).....	29
3.7. Altura da Cabeça em Relação ao Solo (AC).....	37
3.8. Motilidade Intestinal (MI).....	38
3.9. Ataxia.....	39
3.10. Demais Parâmetros.....	41
4. Discussão	44
5. Conclusões	52
CAPÍTULO 3: AVALIAÇÃO DA NOCICEPÇÃO SOMÁTICA E VISCERAL EM EQUINOS APÓS A INJEÇÃO EPIDURAL DE CETAMINA ISOLADA OU ASSOCIADA AO IFENPRODIL.....	53
RESUMO.....	53
ABSTRACT.....	54
1. Introdução.....	55
2. Material e Métodos.....	57
2.1. Comitê de Ética e Bem Estar dos Animais.....	57
2.2. Animais.....	57
2.3. Procedimentos Experimentais.....	57
2.3.1. Implantação da Cânula.....	58
2.3.1.1. Fixação do ceco à parede abdominal – Tiflopexia.....	58
2.3.1.2. Tiflostomia (Tm) para implantação da cânula.....	59
2.3.2. Modelo de dor pós-incisional.....	60
2.3.3. Modelo de dor por meio de distensão cecal.....	62
2.4. Delineamento Experimental.....	65
2.4.1. Avaliação de dor pós incisional.....	65
2.4.2. Avaliação de dor visceral.....	66

2.5. Análises Estatísticas.....	67
3. Resultados.....	67
3.1. Avaliação do limiar nociceptivo ao estímulo mecânico (LNEM) cutâneo.....	67
3.1.1. Comparação do LNEM cutâneo cumulativo nos Lados Incindidos.....	67
3.1.2. Comparação do LNEM cutâneo cumulativo nos Lados não Incindidos.....	68
3.1.3. Comparação do LNEM cutâneo cumulativo entre os Lados Incindidos e não Incindidos.....	68
3.2. Avaliação do limiar nociceptivo sob estímulo de distensão visceral.....	74
3.2.1. Escore total para dor visceral.....	74
3.2.2. Pressão do balão cecal (em mmHg) empregado para estímulo de dor visceral.....	76
3.2.3. Apresentação do animal mediante distensão cecal.....	77
3.2.4. Postura dos animais mediante distensão cecal.....	78
4. Discussão	79
5. Conclusões	89
APÊNDICE A.....	90
REFERÊNCIAS.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Altura de cabeça em relação ao solo
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
Ca ⁺⁺	Íon cálcio
CetSAL	Grupo Cetamina e solução salina
CetIFE	Grupo Cetamina e ifenprodil
cm	Centímetro
Co1	Primeira Vértebra coccígea
Co2	Segunda Vértebra coccígea
°C	Grau Celsius
f	Frequencia respiratória
FC	Frequência cardíaca
g	Gramma
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GMPc	Guanosina monofosfato cíclica
H ⁺	Íon hidrogênio
h	hora
IV	Intravenoso
Ka	Cainato
Kg	Quilograma
K ⁺	Potássio
L	Litro
LNEM	Limiar Nociceptivo ao Estímulo Mecânico
Mg ⁺⁺	Magnésio
mg	Miligramma
mmHg	Milímetro de mercúrio
mL	Mililitro
mm	Milímetro
Na	Sódio
NaCl	Cloreto de sódio
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido Nítrico

PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PO	Via oral
SNC	Sistema Nervoso Central
TM	Tiflostomia
TP	Tifloplexia
TR	Temperatura Retal
VAS	Visual Analog Scale
µg	Micrograma
μ	Letra grega mi
κ	Letra grega kappa
δ	Letra grega delta
%	Porcentagem

LISTA DE FIGURAS

	Página
1. Variação da frequência cardíaca ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em equinos. * Difere de CetlFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).....	31
2. Variação da frequência respiratória ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em equinos. * Difere de CetlFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).....	32
3. Variação da temperatura retal ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em equinos. * Difere de CetlFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).....	33
4. Variação da pressão arterial sistólica ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em equinos. * Difere de CetlFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).....	34
5. Variação da pressão arterial diastólica ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em equinos. * Difere de CetlFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).....	35
6. Variação da pressão arterial média ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em equinos. * Difere de CetlFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).....	36
7. Variação da altura de cabeça em relação ao solo ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em equinos. * Difere de CetlFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).....	37
8. Variação da motilidade intestinal ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em equinos. * Difere de CetlFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).....	38

9. Representação das avaliações com filamentos de von Frey. D: dorsal; V: ventral; e: esquerdo; d: direito; 1: 1cm; 3: 3cm; 5: 5cm..... 61
10. **A:** Balão confeccionado para promover distensão cecal em modelo de dor visceral; **B:** Dispositivo com esfigmomanômetro e pêra, que conectados ao balão cecal promoviam mensuração da pressão (em mmHg) e insuflação do balão, respectivamente; **C:** animal submetido a insuflação do balão cecal posicionado no interior do ceco através da cânula cecal..... 63
11. Valores cumulativos médios e respectivos desvios-padrão da força (gramas) exercida pelos filamentos de von Frey, 1, 3 e 5cm da linha de incisão nos lados incindidos, observados após administração de cetamina isolada ou associada ao ifenprodil via epidural em equinos. # significativamente diferente de M-30 (Kruskal Wallis, $p \leq 0,05$)..... 70
12. Valores cumulativos médios e respectivos desvios-padrão da força (gramas) exercida pelos filamentos de von Frey, 1, 3 e 5cm da linha de incisão nos lados não incindidos, observados após administração de cetamina isolada ou associada ao ifenprodil via epidural em equinos. # significativamente diferente de M-30 (Kruskal Wallis, $p \leq 0,05$)..... 71
13. Valores cumulativos médios e respectivos desvios-padrão da força (gramas) exercida pelos filamentos de von Frey, 1, 3 e 5cm da linha de incisão nos lados incindidos e não incindidos, observados após administração de cetamina e solução de NaCl a 0,9% via epidural em equinos. * Significativamente diferente de CetSAL LNI, # significativamente diferente de M-30 (Kruskal Wallis, $p \leq 0,05$)..... 72
14. Valores cumulativos médios e respectivos desvios-padrão da força (gramas) exercida pelos filamentos de von Frey, 1, 3 e 5cm da linha de incisão nos lados incindidos e não incindidos, observados após administração de cetamina e ifenprodil via epidural em equinos. * Significativamente diferente de CetIFE LNI, # significativamente diferente de M-30 (Kruskal Wallis, $p \leq 0,05$)..... 73
15. Soma de escores para avaliação de dor visceral por distensão cecal em equinos submetidos a administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e desvios-padrão da média. * Significativamente diferente de CetIFE # significativamente diferente de M-30 ($p \leq 0,05$)..... 74

16. Pressão média do balão utilizado para promover distensão cecal em equinos submetidos a administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e desvios-padrão da média..... **76**
17. Média de escores para apresentação dos equinos submetidos a distensão cecal sob administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e desvios-padrão da média..... **77**
18. Média de escores para postura dos equinos submetidos a distensão cecal sob administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e desvios-padrão da média. # significativamente diferente de M-30 ($p \leq 0,05$)... **78**
19. Resposta da aplicação dos filamentos de Von Frey, expressos em logaritmo, no membro incindido após tratamento epidural com cetamina ou solução salina em cavalos (média \pm EP). (*) difere do grupo salina Mann–Whitney test, $p \leq 0.05$. (#) difere do 0 (SNK test, $p \leq 0.05$). Fonte: Rédua et al. (2002)..... **81**

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Valores dos parâmetros fisiológicos ($x \pm EPM$) em equinos submetidos à administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos.....	30
2. Ocorrência de ataxia em equinos submetidos à administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil.....	40
3. Ocorrência de relaxamento do esfíncter anal em equinos submetidos à administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil.....	42
4. Ocorrência de perda de tônus de cauda em equinos submetidos à administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil.....	43
5. Avaliação comportamental de equinos submetidos a distensão cecal sob administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil.....	64
6. Avaliação comportamental de equinos submetidos a distensão cecal que receberam por via epidural cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. (Modificado de VAN LOON et al., 2010).....	64
7. Valores cumulativos do LNEM cutâneo (1 + 3 + 5cm) obtidos a partir da aferição de sensibilidade cutânea em equinos, expressos em grama, nos lados incindidos e não incindidos nos grupos cetamina e solução de NaCl a 0,9% (CetSal) e cetamina e ifenprodil (CetIFE) via epidural.....	69
8. Avaliação da dor visceral por distensão cecal em equinos submetidos a administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e erro padrão da média.....	75

CAPÍTULO 1: DOR E ANALGESIA

RESUMO - A dor é reconhecidamente um dos componentes do trauma com repercussão sistêmica potencialmente prejudicial. A aplicação de anestésicos por via espinhal apresenta vantagens, como emprego de doses reduzidas, além de facilitar o acesso dos fármacos aos seus locais de ação. Os fármacos bloqueadores dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) têm sido indicados para o controle da hiperalgesia pós-trauma, sendo eficazes mesmo em doses subanestésicas. A cetamina, empregada por via epidural foi eficaz na prevenção da dor somática pós-incisional em equinos sem efeitos adversos. Contudo a eficácia antinociceptiva dessa substância em dores viscerais tem sido pouco avaliada e permanece controversa. O ifenprodil, um antagonista do sítio das poliaminas, localizado no complexo receptor NMDA, já demonstrou ação antinociceptiva quando associado à cetamina racêmica em cães, porém, seu uso em equinos ainda não foi relatado. Desta forma, em virtude da escassez de informações sobre o efeito analgésico desses bloqueadores do receptor NMDA, aplicados por via espinhal, especialmente na dor visceral nos equinos, propõe-se este estudo para avaliar se existem benefícios no uso da cetamina racêmica isolada ou associada ao ifenprodil na prevenção da dor visceral e somática em equinos.

Palavras-chave: nocicepção, cetamina, ifenprodil

CHAPTER 1: PAIN AND ANALGESIA

ABSTRACT - Pain is recognized as one of the components of trauma with potentially harmful systemic impact. The application of anesthetics on spinal pathway has advantages, such as the use of reduced dosages, besides the access facility of drugs to their action sites. The drugs NMDA receptor blockers have been indicated for the control of hyperalgesia following trauma, effective even at under-anesthetic dosages. Ketamine employed by epidural via was effective in preventing post-incisional somatic pain in equine without adverse effects. Nevertheless the anti-nociceptive efficacy of that substance in visceral pain has been poorly evaluated and remains controversial. The ifenprodil, a polyamines site antagonist in the NMDA receptor complex, has already demonstrated anti-nociceptive action when associated with racemic ketamine in dogs; however its use in horses has not been reported. Due to the lack of information on the analgesic effect of NMDA receptor blockers applied via spinal cord, especially in visceral pain in horses, the purpose of this study is to evaluate whether there are benefits in the use of racemic ketamine alone or associated with ifenprodil to prevent somatic and visceral pain in horses.

Keywords: nociception, ketamine, ifenprodil

1. Considerações Gerais

A dor serve de advertência orgânica aguda frente a uma injúria tecidual que, quando continuada, pode desencadear alterações fisiológicas múltiplas relacionadas à persistência da lesão tornando-a prolongada, sendo de difícil reconhecimento, avaliação e tratamento em animais. O termo antinocicepção relaciona-se ao efeito contrário à manifestação da dor (JONES, 1992; HELLEBREKERS, 2002).

Apesar do reconhecimento da sensação dolorosa, pelos animais, estar relacionado com a sobrevivência, a forma mórbida ou clínica pode ocasionar por sua persistência (hiperalgesia e alodinia) e alterações homeostáticas potenciais (DA SILVA e RIBEIRO FILHO, 2006). O surgimento do processo álgico pode ocasionar mudanças de comportamento na tentativa de aliviar uma condição de ameaça, podendo ocorrer ativação do sistema nervoso autônomo e neuroendócrino, acarretando alterações em vários parâmetros fisiológicos e bioquímicos (MALM et al., 2005). A dor mórbida ou clínica pode ser classificada, conforme sua origem, em somática, visceral e neuropática (THURMON et al., 1999), produzindo hipersensibilidade no local da injúria e em tecidos adjacentes às lesões teciduais provocadas por doença ou procedimento cirúrgico (PADDLEFORD, 2001; OLIVEIRA et al., 2004).

Promover analgesia efetiva em cavalos com injúria ortopédica ou em tecidos moles permanece um desafio, devido à eficácia baixa dos agentes disponíveis ou por efeitos adversos associados ao uso de determinadas substâncias (CLARK e CLARK, 1999).

A analgesia tem como objetivo a redução da percepção da sensação dolorosa (CARSTENS, 1987), sendo a analgesia preventiva importante para impedir a sensibilização (OLIVEIRA et al., 2004). As lesões teciduais desencadeiam processos dinâmicos que alteram o processamento das informações nociceptivas na medula espinhal bem como nos centros superiores que, sem intervenção terapêutica precoce, implicam em alterações plásticas dos neurônios nociceptivo devido à estimulação repetida das fibras nervosas polimodais não mielinizadas, levando ao quadro de sensibilização central. Este estado é caracterizado por disparos espontâneos devido à redução do limiar neuronal ou aumento na resposta aos impulsos aferentes,

descargas prolongadas após estímulos repetidos e expansão dos campos receptivos periféricos de alguns neurônios do corno dorsal da medula espinal (OLIVEIRA et al., 2004).

2. Revisão de Literatura

2.1. Conceito e Classificação da Dor

A dor foi conceituada, em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável que é associada a lesões reais ou potenciais ou descrita em termos de tais lesões”. A dor é sempre subjetiva. Cada indivíduo aprende a utilizar este termo através das suas experiências (TEIXEIRA e PIMENTA, 1994).

Como o conceito de dor envolve um componente emocional, esse termo é melhor aplicado a seres humanos do que a animais, mesmo assim, vem sendo utilizado tanto pra humanos quanto para animais (HELLEBREKERS, 2002).

Estímulos potencialmente capazes de causar lesões teciduais desencadeiam ativação de receptores específicos para dor (nociceptores) e respostas neurais (ANDRADE e CASSU, 2008). A dor pode ser classificada quanto a sua duração em aguda ou crônica, também chamadas de dor rápida ou lenta (GUYTON, 2002), sendo a dor aguda considerada o sinal de alguma doença e crônica a própria doença. A informação processada ainda pode ser classificada como dor fisiológica (reflexo protetor do organismo) ou dor patológica (somática, visceral ou neuropática) (KLAUMANN et al, 2008; FANTONI e MASTROCINQUE, 2010).

2.2. Fisiopatologia da Dor

O tratamento e reconhecimento dos processos algícos é um dever moral e ético. Apesar dos enormes avanços ocorridos nas últimas décadas, os animais continuam sem receber analgesia de forma adequada.

A dor faz parte do processo biológico, sendo um mecanismo de proteção corporal que pode desencadear consequências decorrentes de estresse,

imunossupressão, retardo no processo cicatricial dos tecidos e aceleração de processos patológicos (GUYTON, 2002; FANTONI e MASTROCINQUE, 2010).

A dor aguda ocorre em decorrência de processos traumáticos, cirúrgicos ou infecciosos, tem início rápido de ação e normalmente é de curta duração. A dor crônica é persistente, sendo associada a enfermidades de longa duração, podendo estender-se por meses ou anos (ANDRADE e CASSU, 2008).

A dor fisiológica induz respostas protetoras, com a intenção de interromper a exposição ao estímulo nocivo. Este sinal é típico de dor aguda produzida por estímulos intensos na superfície cutânea.

A dor visceral e a dor somática profunda apresentam respostas adaptativas específicas, geralmente são subagudas e vêm acompanhadas de respostas autonômicas ou comportamentais (HELLEBREKERS, 2002). A ocorrência de dor persistente ou estados dolorosos prolongados estimulam continuamente os aferentes nociceptivos, induzindo alterações que aumentam os efeitos deletérios da dor crônica, introduzindo a denominada dor patológica (HELLEBREKERS, 2002, KLAUMANN et al., 2008).

A dor patológica tem como característica principal a ocorrência de hipersensibilidade que é resultado de alterações na plasticidade do sistema nervoso, tal fenômeno ocorre periféricamente, com a redução do limiar de ativação dos nociceptores, e centralmente, pela responsividade aumentada da medula espinhal aos estímulos (LAMONT e TRANQUILLI, 2000). Mediadores químicos liberados por células lesadas e fibras aferentes primárias, assim como mediadores inflamatórios liberados, geram um ambiente complexo que desencadeia resposta para a ativação das fibras A δ (A-delta) e C (LAMONT e TRANQUILLI, 2000).

A sensibilização central é resultado da estimulação repetida dos neurônios do corno dorsal na medula espinhal. Uma série de alterações nos neurônios do corno dorsal são promovidas pela quantidade de estímulos que chegam até a medula espinhal, principalmente relacionadas à ativação dos receptores NMDA, alterando a resposta aos estímulos, tornando os neurônios hipersensíveis mesmo após o término no processo álgico (KLAUMANN, 2010).

A ativação e modulação do receptor NMDA pelos neurotransmissores excitatórios é importante para o desenvolvimento da sensibilização central, além de processos de hiperalgesia secundária, alodinia e conseqüentemente

amplificação da resposta álgica. O canal do receptor NMDA, quando em repouso, encontra-se bloqueado pelo magnésio (Mg^{++}), necessitando haver despolarização para que o glutamato ative o receptor. A despolarização pode ser induzida por receptores tipo Alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). A remoção do magnésio, expondo o receptor NMDA à ativação pelo glutamato e glicina, é responsável, parcialmente, pela alteração na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal (KLAUMANN, 2010). A ativação de receptores NMDA resulta em abertura do canal iônico a este acoplado e influxo de cálcio e ativação da proteína cinase C, que modifica estruturalmente o canal de NMDA, aumentando sua sensibilidade ao glutamato (LAMONT e TRANQUILLI, 2000).

Quando neurônios espinhais são submetidos a aumento progressivo de excitabilidade, ocorre o fenômeno de “windup”, levando a aumento da excitabilidade neuronal, podendo acarretar aumento da eficiência sináptica e mudanças não adaptativas, como a transformação de sinapses silenciosas em ativas, recrutando as fibras que respondiam apenas a sensações inócuas. Sendo assim o antagonismo dos receptores NMDA parece prevenir a ocorrência do estado de hiperexcitabilidade, quando antagonistas NMDA são utilizados antes do surgimento da injúria tecidual, são capazes de inibir a sensibilização periférica e o “windup” na medula espinhal (KLAUMANN, 2010).

Os nociceptores são terminações nervosas livres de fibras aferentes e estão amplamente distribuídos nas camadas superficiais da pele e também em outros tecidos internos, podendo ser estimulados por estímulos mecânicos, térmicos e químicos (PISERA, 2005; ANDRADE e CASSU, 2008).

A maior parte das fibras dolorosas pode ser excitada por múltiplos tipos de estímulos, enquanto algumas são mais específicas (GUYTON, 2002), conhecidas como nociceptores mecânicos, térmicos e químicos, que agem transformando o estímulo em impulso nervoso (ANDRADE e CASSU, 2008).

A dor aguda é geralmente evocada pelos nociceptores mecânicos e térmicos, entretanto, a dor lenta pode resultar dos três tipos de nociceptores (GUYTON, 2002).

Os nociceptores mecânicos são compostos de fibras A-delta e respondem apenas a estímulos nociceptivos mecânicos de intensidade moderada, embora possam ser sensibilizados por repetidos estímulos térmicos.

Os nociceptores polimodais, representados por fibras C, respondem a estímulos mecânicos de alta intensidade, térmicos (45 a 53°C) e frequentemente a químicos. A proporção de fibras A:C presentes na pele é de 1:2, enquanto na inervação visceral esta relação é de 1:8 a 1:10, sendo assim, a atividade nociceptiva visceral é mediada principalmente por meio de nociceptores polimodais representados por fibras C. Compressão mesentérica, isquemia, inflamação, espasmo ou dilatação resultam em dor intensa, enquanto queimaduras, pinçamento ou incisão não estimulam a dor visceral (ANDRADE e CASSU, 2008). A sensibilidade do tecido visceral a estímulos térmicos, químicos e mecânicos difere significativamente. Os mecanorreceptores existentes na musculatura lisa de todas as vísceras ocas são do tipo A δ e C, e respondem a estímulos mecânicos leves, tensão aplicada ao peritônio, contração e distensão da musculatura lisa. O trato gastrointestinal possui receptores químicos e mecânicos de adaptação lenta e rápida que correspondem aos receptores de alto limiar para estímulos mecânicos leve, e os de baixo limiar para estímulos mecânicos que responde a estímulos agressivos e não agressivos (LAMONT e TRANQUILLI, 2000).

Os sinais de dor aguda são transmitidos nos nervos periféricos em direção à medula espinhal por fibras de pequeno diâmetro tipo A-delta, pouco mielinizadas, com velocidade de 6 a 30m/s, já a dor crônica é transmitida por fibras C, muito finas, não mielinizadas e com velocidade de transmissão entre 0,5 a 2m/s (GUYTON, 2002).

Os tecidos lesionados por traumatismo, isquemia ou inflamação liberam substâncias algogênicas no fluido extracelular, tais como, bradicininas, serotonina, prostaglandinas, substância P, íons H⁺ e K⁺, entre outras (ANDRADE e CASSU, 2008).

Os corpos celulares das fibras aferentes encontram-se nos gânglios sensitivos. As divisões proximais dos axônios que se originam destes estão agrupadas em radículas que penetram, sobretudo, pelas raízes dorsais na medula espinhal. Onde ocorre a bifurcação desses aferentes primários em ramos ascendentes e descendentes, participando do trato de Lissauer e realizando sinapses na substância cinzenta do corno dorsal da medula espinhal. O corno dorsal também recebe projeções originadas do córtex cerebral nas estruturas subcorticais e no tronco cerebral, as quais fazem parte

do mecanismo de modulação segmentar da atividade sensitiva (PISERA 2005; ANDRADE e CASSU, 2008).

A substância cinzenta da medula espinhal é dividida em lâminas, das quais as seis primeiras correspondem ao corno dorsal, as lâminas de VII a IX representam o corno ventral e as lâmina X corresponde às células circundantes ao canal central (ANDRADE e CASSU, 2008). Os aferentes primários do grupo de fibras C projetam-se nas porções profundas da lâmina I e superficiais na lâmina II, enquanto os aferentes A-beta e A-delta alcançam as lâminas IV, V, VI e IX. A substância gelatinosa (lâmina II) é formada quase que exclusivamente por interneurônios, tanto inibitórios quanto excitatórios (TEIXEIRA, 1994; PISERA, 2005). As projeções dos aferentes nociceptivos viscerais e musculares somam-se aos tegumentares na lâmina V. A substância cinzenta da medula espinhal é uma estação de coleta de informações transmitidas pelos aferentes primários e também contém interneurônios que interferem no processamento das informações sensitivas, inibindo ou facilitando a transmissão dos aferentes primários para os sistemas de projeção supra-segmentares (TEIXEIRA, 1994).

A comunicação da informação nociceptiva entre neurônios ocorre por inúmeros neurotransmissores (mediadores químicos) que estão presentes nas terminações dos nervos aferentes primários, que podem exercer, além de ação neurotransmissora, efeito neuromodulatório (ANDRADE e CASSU, 2008). Os principais aminoácidos excitatórios são o glutamato e o aspartato, porém, existe uma variedade de neuropeptídeos como a substância P, em fibras aferentes do tipo C (LAMONT e TRANQUILLI, 2000; ANDRADE e CASSU, 2008).

Os receptores onde os neurotransmissores dos aferentes primários interagem na substância cinzenta da medula espinhal são de diversas categorias. Os receptores envolvidos no mecanismo de ação dos aminoácidos (ácido glutâmico), das taquicininas (substância P) e os receptores tipo AMPA (ativados pelo ácido 2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasole-propiónico) e cainato, fazem parte do grupo de receptores chamados não-NMDA (TEIXEIRA, 1994).

Os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) são ativados por neurotransmissores excitatórios (ácido glutâmico) e modulados por

neuropeptídeos como a substância P, atuando centenas de milissegundos após a chegada do estímulo. Tais receptores estão relacionados com o mecanismo de sensibilização dos neurônios da substância cinzenta da medula espinhal, com a geração da dor crônica e com a modulação da nocicepção (TEIXEIRA, 1994).

A sensibilização de neurônios da substância cinzenta da medula espinhal e a ativação dos receptores NMDA inativos é uma das causas de hiperalgesia secundária, que é interpretada como a ocorrência de dor em pontos distantes daquele que sofreu lesão. Ocorrência de estímulo algico persistente torna os neurônios sensibilizados devido a modificação dos sistemas de segundos-mensageiros, à fosforilação dos receptores e dos canais iônicos, resultando na interpretação de estímulos não-nocivos em nocivos. Este mecanismo de sensibilização dos neurônios é um dos possíveis responsáveis pelo surgimento da dor crônica. O emprego de fármacos antagonistas de receptores NMDA pode bloquear o fenômeno de sensibilização e da cronificação do processo algico (TEIXEIRA, 1994).

A transmissão das informações nociceptivas da medula espinhal para as estruturas encefálicas é realizada mediante os tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, espinocervical pós-sináptico do funículo posterior e tratos intercornuais. Como vias ascendentes para a condução do estímulo doloroso partindo da medula espinhal até o cérebro existem basicamente a via neoespinotalâmica, que conduz a dor somática, bem localizada, por meio de poucas sinapses, cujas fibras se projetam no córtex somatossensorial, e a via paleoespinotalâmica que conduz a dor visceral, de localização pobre, por meio de várias sinapses com projeções de diferentes pontos do tálamo, ambas são subdivisões da via espinotalâmica (CERVELLÓ e CHICOTE, 2006; ANDRADE e CASSU, 2008).

2.3. Mecanismos de Modulação da Dor

Somente após o Renascimento é que se reconheceu o papel do sistema nervoso central (SNC) no mecanismo das sensações e da nocicepção e depois de algumas teorias introduzidas por Descartes e seus seguidores nos séculos XVI, XVII e XIX.

Em 1965, Melzack e Hall apresentaram a “Teoria da Comporta”. Esta teoria propõe que o estímulo conduzido pelo sistema nervoso periférico até o sistema nervoso central sofre atuação de sistemas moduladores, antes que haja percepção dolorosa. A substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinhal atua como moduladora dos estímulos aferentes e os tratos dos funículos posteriores ativam estruturas encefálicas que, por meio de fibras descendentes, alcançam o cordão medular onde ocorre a modulação. Do balanço entre a atividade dos aferentes primários e a atividade inibitória das vias segmentares e supra-segmentares resulta a sensação dolorosa (TEIXEIRA e PIMENTA, 1994).

De acordo com Andrade e Cassu (2008) a partir de estudos com animais observou-se que estímulos periféricos conduzidos por fibras mielinizadas de grande calibre A (alfa, beta e gama) determinavam potencial negativo na raiz dorsal, enquanto o mesmo estímulo sobre fibras de menor calibre (A-delta e C) produzia potencial positivo na raiz dorsal, sendo assim, impulsos transmitidos por fibras sensitivas de maior calibre não promovem abertura do portão, já a transmissão por fibras finas facilita a transmissão. Normalmente o portão permanece fechado para bloquear a dor mas, pode abrir-se facilitando a transmissão de impulsos nocivos em direção aos centros nervosos superiores (THURMON et al., 1999).

A teoria do portão ou da comporta continua válida em muitos aspectos; a coluna dorsal, apesar de influenciar ações moduladoras, não é a principal via de ativação do sistema de controle do limiar da dor, que parece ser ativado pelas fibras espinoreticulares (TEIXEIRA, 1994).

A transmissão sináptica no corno dorsal da medula espinhal é influenciada pelos sistemas supra-espinhais, assim como a transmissão ao longo de todo o sistema de projeção sensorial ascendente. O sistema inibitório descendente envolve o sistema cortical e diencefálico, substância cinzenta periaquedutal mesencefálica e substância cinzenta periventricular, as quais são ricas em encefalinas e receptores opióides, áreas da medula rostroventral, sobretudo a rafe do núcleo magno e núcleo adjacente e corno dorsal da medula espinhal (LAMONT e TRANQUILLI, 2000; ANDRADE e CASSU, 2008). Os interneurônios opioidérgicos, que expressam encefalinas e dinorfina, inibem pré-sinápticamente a liberação de glutamato, substância P e o peptídeo

relacionado com o gene da calcitonina, a partir de aferentes nociceptores primários interagindo com receptores OP3 (μ), OP2 (δ) e OP1 (κ) (PISERA, 2005). Os axônios mesencefálicos são serotoninérgicos, promovendo inibição seletiva sobre os neurônios e interneurônios nociceptivos das projeções dos tratos espinotalâmicos, espinomesencefálico e espinorreticular. Os neurônios noradrenérgicos contribuem para ativação do sistema inibitório endógeno (ANDRADE e CASSU, 2008). Esta estimulação das vias descendentes, inibe os neurônios nociceptores na medula espinhal por conexões excitatórias com neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos, que descem até o corno dorsal onde se conectam, com ação inibitória, aos neurônios das lâminas I, II e V (PISERA, 2005).

As projeções descendentes originadas no tronco encefálico podem inibir a descarga de neurônios nociceptivos de projeção, inibindo interneurônios excitatórios ou estimulando interneurônios inibitórios. Atuam também estabelecendo sinapses com terminais de aferentes próprios reduzindo a liberação de glutamato, aspartato e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina. Os peptídeos opióides participam da ativação do sistema de inibição descendentes, atuando principalmente na substância cinzenta periaquedutal, onde existe grande quantidade de receptores OP3, assim como, ativam as vias descendentes inibindo a descarga de neurônios GABAérgicos inibitórios (PISERA, 2005).

3. Analgesia

O manejo da dor em medicina veterinária tem avançado consideravelmente nas últimas décadas, mas a analgesia em cavalos ainda tem sido negligenciada ou subtratada em muitos casos (SPADAVECCHIA, 2006). Muitas doenças comuns em cavalos causam condições de dor e inflamação. A inflamação é resultado dos tecidos corporais traumatizados pelo trabalho ou exercício, por acidentes, pelo tamanho corporal, peso ou velocidade do animal. O cavalo é o mamífero mais sensível a distúrbios abdominais agudos que causam dor e inflamação, e frequentemente apresenta sinais de dor e sofrimento (SCHATZMANN, 2002)

A analgesia consiste principalmente na inibição da percepção dolorosa (ANDRADE e CASSU, 2008) e estão disponíveis muitas estratégias terapêuticas para o controle efetivo e seguro dos processos álgicos em animais, algumas previnem a sensibilização dos neurônios da medula espinhal desencadeados por estímulos nocivos que resultam estado de hiperalgisia, como é o caso da analgesia profilática, em que se administra o tratamento antes que o dano tecidual ocorra. Nos casos de procedimentos cirúrgicos em que já ocorreu lesão, emprega-se analgesia preventiva para que o animal não se recupere do procedimento com sinais de dor (FANTONI e MASTROCINQUE, 2010). A analgesia preventiva tem a capacidade de reduzir ou interromper a sensibilização central e a dor mórbida provocadas por incisão cirúrgica e processo inflamatório pós-operatório, desta forma, visa controlar processos de hiperalgisia e alodinia nos animais (OLIVEIRA et al, 2004). A analgesia multimodal é caracterizada pela administração de diferentes fármacos associados, com intenção de facilitar o bloqueio das diversas vias de transmissão do estímulo doloroso (FANTONI e MASTROCINQUE, 2010).

Uma classe de fármacos que vem ganhando destaque é a dos antagonistas de receptores NMDA, visto seu envolvimento no controle dos fenômenos hiperalgésicos e alodínicos que acompanham dores agudas e crônicas. Os receptores NMDA são tetrâmeros compostos por uma combinação de subunidades de diferentes famílias de proteínas, subunidades GluN1 (NR1), GluN2 (NR2) e GluN3 (NR3) (DINGLELINE et al. 1999; ALEXANDER et al., 2008). A descoberta de antagonistas específicos para a subunidade NR2B tem sido estudada como proposta de minimizar os efeito colaterais sobre o sistema nervoso central (RONDON, 2009; KLAUMANN, 2010).

3.1. Cetamina

A cetamina é uma ciclohexamida sintetizada a partir da fenciclidina, tendo sido empregada pela primeira vez em anestesiologia humana em 1965 e na veterinária em 1970 (PADDLEFORD, 2001). A cetamina age através de bloqueio do canal iônico do receptor NMDA aberto, reduzindo o seu tempo de

abertura, também atua no canal fechado diminuindo sua frequência de abertura (ORSER et al., 1997).

A partir dela surgiu o termo anestesia dissociativa, descrito por Corssen e Domino (1966) como uma sensação de desconexão com o ambiente. Os anestésicos dissociativos induzem anestesia por interrupção seletiva dos estímulos aferentes sensitivos no tálamo e que, estimulam concomitantemente as regiões límbicas responsáveis pela estimulação psicomotora. Os efeitos depressores da cetamina têm sede no núcleo central do tálamo, no eixo neurocorticotalâmico e nas vias nociceptivas aferentes na região medial da formação reticular.

A anestesia dissociativa caracteriza-se por estados de depressão e estimulação do sistema nervoso central (SNC), não seguindo a apresentação clássica dos anestésicos gerais descrita por Guedel (VALADÃO, 2011).

3.1.1. Características Farmacológicas

A cetamina possui fórmula $C_{13}H_{17}Cl_2NO$, se apresenta como cloridrato de 2-[(O) clorofenil]-2-metilaminociclohexanona, de peso molecular de 237,74, pKa de 7,5 e alta solubilidade lipídica (STEWART, 1999).

Ela apresenta biodisponibilidade plasmática elevada, por quaisquer das vias de administração. Por possuir pH baixo (3,5) pode produzir dor e irritação dependendo da via de administração. A cetamina é biotransformada no fígado, ocorrendo biodegradação principalmente por meio de N-desmetilação pelo citocromo P450 (principalmente CYP3A4) formando a norcetamina como um metabolito ativo (1/3 da potência da substância original), provavelmente, o responsável pelo efeito anestésico prolongado. A norcetamina é hidroxilada (hidroxinorcetamina) e conjugada com ácido glicurônico sendo excretada na urina (90%) e bile. O início da fase de redistribuição é rápido, variando de 2 a 3 minutos seguindo-se por uma fase de eliminação mais lenta variando entre 42 a 70 minutos. Pelo menos 40% da dose inicial de cetamina permanece de forma inalterada no organismo do animal após a recuperação da anestesia (VALADÃO, 2011).

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é diferente entre espécies, ocorrendo em proporção maior que 50% em cavalos, o período de latência depende da via de administração, produzindo efeitos de 0,5 a 5 minutos e duração de ação de 30 a 45 minutos. A meia-vida de distribuição, no homem, varia de 7 a 11 minutos e de eliminação 2 a 3 horas, com depuração de 1,2 a 1,4 L/minuto para um volume de distribuição de 200 a 250L (HEMELRIJCK et al., 1993; VALADÃO, 2011).

3.1.2. Mecanismo de Ação

A cetamina é um antagonista de receptores do tipo N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (sítio de ação dos aminoácidos excitatórios) e parece ser efetiva na prevenção da sensibilização central em determinadas situações (HELLEBREKERS, 2002), reduzindo a resposta de neurônios centrais aos aminoácidos excitatórios. Estes desempenham um papel importante no processamento nociceptivo espinhal. O glutamato é o aminoácido excitatório endógeno mais importante e pode atuar tanto nos receptores ionotrópicos (inclusive no receptor NMDA) como nos receptores metabotrópicos (HELLEBREKERS, 2002).

Os estudos de Anis et al (1983) demonstraram que a cetamina produz antagonismo da ação excitatória do glutamato e da glicina nos receptores do tipo NMDA, tanto na medula espinhal como nas áreas cerebrais mais altas. Os efeitos farmacológicos da cetamina parecem ter relação com a interação, mediada pela ligação dos aminoácidos excitatórios glutamato, glicina e aspartato, de cálcio e, com menor importância, do sódio e potássio com os receptores do tipo NMDA.

Os receptores de glutamato não-NMDA, denominados ionotrópicos (relacionados aos canais de Na⁺), são representados pelos receptores dos tipos AMPA e cainato que respondem pela transmissão excitatória imediata (rápida) mediada pela entrada de Na⁺, devido à abertura dos canais iônicos induzida pelo estímulo. Por sua vez, os receptores do tipo NMDA (relacionados aos canais de Ca⁺⁺) estão diretamente relacionado aos potenciais pós-sinápticos excitatórios tardios (lentos).

Os estímulos aferentes primários ativam, inicialmente, os receptores pós-sinápticos para glutamato do tipo AMPA promovendo a abertura dos canais iônicos favorecendo o influxo de íons monovalentes (Na^+) que despolarizam a membrana celular. A entrada continuada ou sustentada de íons sódio eliciam a elevação do limiar elétrico intracelular deslocando os íons Mg^{+2} , responsáveis pelo bloqueio do canal iônico (portão de voltagem) do receptor NMDA, que em consonância à interação simultânea do glutamato e do co-agonista glicina em sítios específicos no complexo receptor NMDA, promove a abertura do canal iônico do cálcio. A abertura do canal iônico do Ca^{++} permite a entrada de cálcio e em menor extensão de sódio, despolarizando o neurônio pós-sináptico. Alterações metabólicas são induzidas na célula após ativação dos receptores metabotrópicos, que são acoplados a segundo mensageiros (adenilato ciclase ou fosfolipase C) (VALADÃO, 2011).

O canal iônico dos receptores NMDA localizados na membrana neuronal, são bloqueados pela ação da cetamina, evitando o aumento de permeabilidade ao cálcio. O antagonismo da cetamina se dá por bloqueio não competitivo a partir da sua ligação com o sítio da fenciclidina localizado no interior do canal, também age em sítios externos do receptor NMDA, por meio de sua porção hidrofóbica, diminuindo a frequência de abertura do canal (VALADÃO, 2011).

A cetamina também antagoniza os receptores AMPA e KA através do sistema glutamato/NO/GMPc, bloqueia os receptores muscarínicos dos neurônios centrais e pode potencializar os efeitos inibitórios do GABA e bloqueia o processo de transporte neuronal da serotonina, dopamina e noradrenalina, potencializando seus efeitos através do bloqueio da recaptação desses neurotransmissores. Quando usado em doses anestésicas parece haver afinidade (agonismo) por receptores opióides (VALADÃO, 2011).

3.1.3. Principais Efeitos Farmacológicos

A administração de cetamina promove aumento do débito cardíaco, da pressão arterial, da pressão da artéria pulmonar e da pressão venosa central. Exerce efeito inotrópico positivo na musculatura cardíaca, doses elevadas

administradas por via intravenosa podem causar depressão profunda no sistema cardiovascular.

Os agentes dissociativos de forma geral aumentam a pressão intracraniana e a pressão do líquido cerebrospinal, isso ocorre como consequência do aumento da concentração arterial de dióxido de carbono induzida por uma pausa respiratória, aumentando o fluxo de sangue para o cérebro e o consumo de oxigênio. Alguns estudos demonstram que a cetamina pode promover ação neuroprotetora e anticonvulsivante, embora possa ocorrer desenvolvimento de posturas bizarras e contrações musculares espásticas (VALADÃO, 2011)

Ocorre depressão moderada da função respiratória, os reflexos protetores, oculares, faríngeos e laringeos são mantidos. Tem-se relatado efeito broncodilatador, aumento de secreções salivares e elevação de pressão intraocular (PADLEFORD, 2001; VALADÃO, 2011)

3.1.4. Usos Clínicos

A cetamina é um fármaco amplamente empregado em medicina veterinária, podendo ser utilizado em associação com outros fármacos para contenção química, indução e manutenção de anestésias de curta duração e, ainda, podem ser empregados como coadjuvante da anestesia geral inalatória, administrados em *bolus* ou por infusão contínua (PADLEFORD, 2001)

Ela é um bom analgésico contra a dor isquêmica e somática quando utilizada em baixas doses (0,1-0,2mg/kg). Doses mais elevadas proporcionariam maior duração de analgesia, porém, induziriam anestesia dissociativa. Os distúrbios alucinatorios e outros distúrbios limitam a utilidade da cetamina como analgésico (HELEBREKERS, 2002).

3.2. Ifenprodil

O ifenprodil-2-(4-benzilpiperidino)-1-(4-hidroxifenil)-1-propanol é comercializado na forma de tartarato com mistura de diastereoisomeroseritro e treo (MIZUSAWA e SAKAKIBARA, 1975; CHENARD e MENNITI, 1999; BREW

et al, 2005). Estudos moleculares tem revelado uma variedade de subunidades de receptores NMDA, existindo duas famílias de subunidades, NR1 e NR2 (A, B, C e D), e a expressão de NR1 juntamente com diferentes subunidades de NR2 produz receptores com características farmacológicas distintas (SUZUKI et al., 1999).

O ifenprodil é um antagonista do receptor NMDA que inibe seletivamente receptores contendo a subunidade NR2B (GLUN2B) (WILLIAMS, 1993; PERIN-DUREAU et al., 2004). Tem sido estudado como uma ferramenta para identificar diferentes subtipos de receptores NMDA tanto *in vitro* como *in vivo*, e como uma ferramenta para estudos moleculares das propriedades e regulamento do receptor NMDA. Estas propriedades são partilhadas por análogos ou derivados do ifenprodil, esses fármacos antagonistas têm potencial como neuroprotetores, anticonvulsivantes, analgésicos e no tratamento da doença de Parkinson e outros distúrbios do sistema nervoso (CHIZH et al., 2001; WILLIAMS, 2001; ZHANG et al., 2009).

Tem ação anti-hipertensiva, é antagonista seletivo do GluN2B (CHENARD e MENNITI, 1999) agindo de forma voltagem-independente e não competitiva ao glutamato. Interage com o sítio das poliaminas aumentando a sensibilidade da GluN2B a inibição promovida por prótons (PERIN-DUREAU et al., 2002; ALEXANDER et al., 2008). Esta seletividade do ifenprodil pode explicar a diferença dos efeitos analgésicos e também na prevenção de efeitos colaterais observados em outros antagonistas NMDAs (CHIZH et al, 2001).

Receptores de N-metil D-aspartato da coluna vertebral desempenham um papel importante na patogênese da dor neuropática, e administração de antagonistas dos receptores de N-metil-D-aspartato pode atenuar a hiperalgesia. Diversas pesquisas têm relatado a analgesia eficaz de ifenprodil em modelos animais de dor neuropática, em estudos com ratos observou-se expressão diminuída da subunidade NR2B na medula espinhal em animais submetidos a compressão crônica do gânglio da raiz dorsal após a administração intratecal de ifenprodil, comprovando a importância das subunidades NR2B no desenvolvimento de dor neuropática (ZHANG et al, 2009). Em modelo de dor inflamatória em ratos, a ação analgésica do ifenprodil parece estar relacionada com estruturas supraespinhais (CHIZH et al., 2001), e

este, quando administrado pela via intratecal apresenta melhor efeito analgésico quanto comparado a cetamina (XU e YANG, 2006).

Receptores NMDA contribuem para o edema cerebral provocado pela isquemia e reperfusão cerebral focal, o ifenprodil, como um antagonista desses receptores, pode atenuar o tamanho do edema e a lesão cerebral, tendo sido observado que o ifenprodil intraperitoneal (10mg/kg) reduziu o edema cerebral provocado por parada cardiorrespiratória, em contrapartida, se observou significativas alterações hemodinâmicas (XIAO et al., 2004).

CAPÍTULO 2 - INFLUÊNCIA DA ADMINISTRAÇÃO DE CETAMINA OU DE SUA ASSOCIAÇÃO AO IFENPRODIL POR VIA EPIDURAL NOS PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS E COMPORTAMENTAIS, EM EQUINOS

RESUMO - Os fármacos antagonistas dos receptores NMDA têm sido empregados como analgésicos via sistêmica ou espinhal. Neste estudo avaliaram-se, por 24 horas, os efeitos comportamentais e cardiorrespiratórios após injeção epidural de cetamina ou da associação cetamina-ifenprodil em equinos tratados via epidural. Foram utilizados seis equinos adultos, hígidos, sem raça definida, com peso variando entre 300 e 400 kg, machos castrados e fêmeas, alocados, por sorteio, (estudo cego), em dois grupos: CetSAL (cetamina 1mg/kg + solução de NaCl a 0,9%) e CetIFE (cetamina 1mg/kg + ifenprodil 0,015mg/kg), respeitando-se intervalo de 15 dias entre tratamentos. Empregaram-se ANOVA e teste SNK, ou, ainda, a avaliação descritiva e teste qui-quadrado, na análise dos dados. Não se observaram diferenças significativas entre os grupos em FC, *f* foi maior em M480 e M720 no CetIFE. PAS, PAD e PAM foram maiores em CetSAL e AC, motilidade intestinal e ataxia foram semelhantes nos dois grupos. Conclui-se que a administração epidural de cetamina isolada ou associada ao ifenprodil não altera as variáveis cardiorrespiratórias ou comportamentais em equinos.

Palavras-chave: cetamina, ifenprodil, cardiorrespiratório, comportamental

CHAPTER 2- INFLUENCE OF KETAMINE OR ITS ASSOCIATION WITH IFENPRODIL ADMINISTRATION BY EPIDURAL ROUTE ON THE CARDIORESPIRATORY AND BEHAVIORAL PARAMETERS IN EQUINE

ABSTRACT -The NMDA receptor antagonist drugs have been employed as systemic or spinal analgesics. In this study, for 24 hours, behavioral and cardiorespiratory effects were evaluated after epidural injection of ketamine or ketamine-ifenprodil association in horses. Six healthy adult horses without defined breed were used, weighing between 300 and 400 kg, castrated males and females, allocated by lot (blind study) into two groups: CetSAL (ketamine 1mg/kg + NaCl 0.9%) and CetIFE (ketamine 1mg/kg + ifenprodil 0.015mg/kg), in conformity with a 15-day interval between treatments. To analyze the data, ANOVA, SNK-test, or even descriptive evaluation and chi-square test were employed. No significant differences were observed between groups in FC, *f* was higher in M480 and M720 at CetIFE. PAS, PAD and PAM were higher in CetSAL and AC, intestinal motility and ataxia were similar in both groups. It is concluded that epidural administration of ketamine alone or associated with ifenprodil does not induce changes in cardiorespiratory or behavioral variables in horses.

Keywords: ketamine, ifenprodil, cardiorespiratory, behavioral

1. Introdução

A cetamina tem sido utilizada comumente como parte de protocolos anestésicos em diversas espécies, apresenta efeito analgésico em doses subanestésicas para dores neuropáticas e nociceptivas, não demonstrando os efeitos adversos das doses que produzem anestesia dissociativa, como tremores, espasticidade tônica e ataques convulsivos (VALVERDE e GUNKEL, 2005). Alguns destes efeitos provocados pela cetamina sobre o sistema nervoso central tornam sua utilização menos abrangente na clínica, como o estado cataléptico e a manutenção dos reflexos protetores, nistagmo, pupilas dilatadas, salivação e lacrimejamento (SILVA et al., 2010). Sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, observam-se aumento da frequência respiratória, débito cardíaco, pressão arterial sistêmica, pressão venosa central e pressão da artéria pulmonar, embora apresente mínima depressão respiratória (SILVA et al., 2010; VALADÃO, 2011).

O tartarato de ifenprodil é um novo antagonista do receptor NMDA, seletivo para a subunidade NR2B, esta seletividade pode explicar a menor incidência de efeitos adversos que tem sido atribuída ao fármaco em comparação com outros antagonistas de receptores NMDA. Apresenta ação neuprotetora, anticonvulsivante, analgésica (CHENARD e MENNITI, 1999; WILLIAMS, 2001) e anti-hipertensiva (ALEXANDER et al., 2008).

A anestesia epidural caudal é uma técnica utilizada em equinos para induzir anestesia regional de vísceras pélvicas e genitália sem a perda da função motora dos membros pélvicos. A técnica apropriada deve dessensibilizar o nervo caudal e os três últimos pares de nervos sacrais no local em que eles emergem das meninges. Os nervos envolvidos são o caudal (inerva a cauda), caudal retal (inervação para o ânus, base da cauda, e músculos coccígeo e elevador do ânus), médio retal (inervam o períneo, escroto e vulva), pudendo (inervando o pênis e a vulva) e glúteo cranial e caudal (superfície lateral e caudal do quadril e da coxa). O bloqueio de fibras sensoriais resulta em perda de sensibilidade na pele da cauda e garupa na região sacral média, ânus, períneo, vulva e aspecto caudal da coxa, bloqueio

das fibras nervosas parassimpáticas originadas do segundo, terceiro e quarto segmentos sacrais da medula espinhal resulta no relaxamento e dilatação do reto, cólon distal, bexiga e os órgãos reprodutivos. O bloqueio das fibras motoras provoca flacidez da cauda e abolição das contrações abdominais e pode causar fraqueza dos membros pélvicos (SKARDA et al., 2009).

O acesso ao canal epidural de equinos é realizado com agulha de Tuohy no primeiro espaço intercoccígeo (Co1-Co2). Após a área ter sido identificada por palpação, tricotomizada e preparada antissépticamente, realiza-se um bloqueio anestésico local na região subcutânea sobre a região Co1-Co2, quando então uma pequena incisão é feita sobre o espaço para facilitar o acesso da agulha espinhal. A agulha espinhal é introduzida perpendicularmente na pele e com o bisel direcionado cranialmente, sendo avançada lentamente até o ligamento flavo, uma perda de resistência é sentida ao se ultrapassar este ligamento, acessando-se o canal epidural. Para a confirmação do correto posicionamento da agulha, pode-se realizar o teste da gota pendente, quando uma gota de solução de NaCl a 0,9% estéril é colocada no canhão da agulha antes de se ultrapassar o ligamento flavo, quando este é rompido a gota é aspirada para o interior do canal devido a pressão negativa existente no espaço epidural, outro teste que pode ser feito para a confirmação é o teste da perda da resistência á injeção de ar ou solução de NaCl a 0,9% esteril no canal epidural (NATALINI e DRIESSEN, 2007; SKARDA et al., 2009).

A anestesia e analgesia espinhal epidural têm sido utilizadas em diversas espécies (OLESKOVICZ et al., 2001; MORAES, 2003; GUIRRO, 2005; OLESKOVICZ et al., 2006), devido as vantagens existentes sobre a administração sistêmica, principalmente pela facilidade de acesso do fármaco ao seu local de ação, pelo emprego de doses reduzidas, menores efeitos deletérios, menor risco de toxicidade, efeito prolongado, sendo que o fármaco atua na transmissão do impulso na medula espinhal (SKARDA e MUIR, 1996; SKARDA, 1999; CARVALHO e LUNA, 2007). Com a anestesia epidural tem-se a vantagem da realização de procedimentos com o animal em posição quadrupedal, evitando o decúbito lateral pelo inconveniente da alta pressão intra-abdominal do animal e da perda de referências anatômicas importantes (MASSONE e MARQUES, 2011).

Absorção sistêmica da cetamina foi observada, após administração epidural em equinos, causando sedação e ataxia, porém sem efeitos cardiorrespiratórios relevantes (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998). Cetamina racêmica e cetamina S+ administradas via epidural promoveram analgesia semelhante em modelo pós-incisional com sensibilidade cutânea avaliada por estímulos mecânicos dos filamentos de vonFrey, sem ocasionar alterações nos parâmetros cardiorrespiratórios em equinos (GUIRRO, 2005; OLESKOVICZ et al, 2006), e em cães (DUQUE et al, 2004). A analgesia epidural com cetamina é indicada como analgésico para o período pós-operatório, com mínimos efeitos cardiorrespiratórios (MUIR e WOOLF., 2001).

Estudos de Mizusawa e Sakakibara (1975) e Brew et al., (2005) revelaram que ifenprodil causa uma redução na pressão arterial. O uso do ifenprodil resultou em diminuição da pressão arterial sistêmica de maneira dose-dependente em associação com aumento da frequência cardíaca e da força de contração do miocárdio em cães, enquanto em coelhos conscientes observou-se taquicardia após sua administração intravenosa (MIZUSAWA e SAKAKIBARA, 1975). Alterações hemodinâmicas foram atribuídas ao ifenprodil quando administrado via intraperitoneal em ratos submetidos experimentalmente à ressuscitação cardiorrespiratória e avaliação do efeito do fármaco sobre o edema cerebral gerado (XIAO et al., 2004).

Na literatura consultada verificou-se uma escassez de informações quanto ao uso clínico do ifenprodil por via epidural na medicina veterinária e também em humanos, sendo assim, não estão claras as influências que estes fármacos antagonistas de receptores NMDA causam nos sistemas cardiovascular e respiratório de animais.

Seguindo a hipótese de que existam efeitos aditivos ao se administrar cetamina associado ao ifenprodil nesses animais, provavelmente o grupo CetIFE apresentará maiores alterações cardiorrespiratórias e comportamentais em comparação ao grupo tratado com cetamina.

Portanto, objetivou-se avaliar as alterações cardiorrespiratórias e comportamentais em equinos submetidos a administração de cetamina ou sua associação ao ifenprodil administrados pela via epidural.

2. Material e Métodos

2.1. Comitê de Ética e Bem Estar dos Animais

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal, da Universidade Estadual Paulista. (Protocolo CEBEA 017381/09)

Durante a elaboração deste estudo buscou-se minimizar o número de animais necessários, assim como seu desconforto durante a concretização do ensaio clínico.

2.2. Animais

Foram utilizados seis equinos adultos, hípidos, sem raça definida, com peso variando entre 300 e 400 kg, três machos castrados e três fêmeas. No caso de fêmeas, foram selecionadas apenas aquelas que não estivessem em estro ou gestação.

Previamente ao experimento os animais foram submetidos a um período de adaptação mínimo de 15 dias, permanecendo em piquetes no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Campus de Jaboticabal (latitude 21°15'17” S e longitude 48°19'20” W, altitude 605m), da Universidade Estadual Paulista. Neste período os equinos foram desverminados (ivermectina, 200µg/kg, PO) e receberam cinco quilos de feno (*Cynodondactilon L.*) e dois quilos de ração comercial¹ por animal ao dia, além de água *ad libitum*.

Foram condicionados e submetidos a uma fase de adaptação e manejados conforme a rotina a ser adotada no experimento, inclusive no interior do tronco de contenção.

Exames clínicos foram realizados uma vez por semana (frequência e ritmo cardíaco, frequência e qualidade respiratória, temperatura retal, coloração de membranas, hidratação e tempo de preenchimento capilar).

¹TecHorse - Purina — Paulínia – SP – Brasil.

2.3. Procedimento Experimental

Para a realização do estudo cada um dos seis animais teve o cateter epidural implantado previamente. Os equinos foram colocados em troncos de contenção e após terem a cauda enfaixada realizou-se tricotomia da região sacro-coccígea (10x10cm). Os mesmos foram sedados com administração intravenosa de cloridrato de xilazina² 10% (0,7mg/kg) e após limpeza e antissepsia com iodopovidona³, realizou-se infiltração de anestésico local cloridrato de lidocaína⁴ 2% sem vasoconstritor (5mL) na região subcutânea sobreposta ao espaço intercoccígeo Co1-Co2, identificado por palpação cutânea da depressão existente entre as vértebras, com auxílio da movimentação dorso-ventral da cauda do animal. Decorridos cerca de 5 minutos do bloqueio local, repetiu-se a antissepsia sobre o espaço intercoccígeo e então realizou-se pequena incisão com bisturi para facilitar o acesso da agulha epidural. A agulha espinhal de Tuohy⁵ foi introduzida até alcançar o espaço epidural, sendo o correto posicionamento confirmado pela realização do teste da gota pendente.

Um cateter epidural de polietileno⁶ (16G) foi inserido através da agulha, em sentido cranial (30cm), quando, após remoção da agulha do canal vertebral, o mesmo foi tunelizado (3cm) no subcutâneo sendo novamente exteriorizado e sua ponta livre vedada e fixada externamente na pele, com fio de nylon⁷ 2-0 e protegida por curativo com compressa de gaze e esparadrapo.

No dia do ensaio o tratamento foi escolhido de maneira velada (estudo cego). Todos os animais participaram dos dois grupos, seguindo estudo cruzado aleatório randomizado, obedecendo-se um intervalo mínimo de 15 dias entre tratamentos.

Os estudos apresentados no capítulo 2 e 3 da tese foram realizados ao mesmo tempo, sendo que a mensuração dos parâmetros fisiológicos e comportamentais foi realizada sempre em momento imediatamente anterior as avaliações das respostas aos estímulos nociceptivos visceral e somático

²Sedomin 10% - Konig do Brasil LDTA, São Paulo –SP – Brasil.

³Riodine (Iodopovidona PVPI) – Rioquímica Indústria Farmacêutica, São José do Rio Preto - SP - Brasil.

⁴Xylestin 2% – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA, São Paulo, Brasil.

⁵ Agulha de Tuohy (80x16F) – Becnton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Juíz de Fora – MG – Brasil.

⁶Cateter Epidural Portex (16G) – São Paulo – SP – Brasil.

⁷Nailon 2-0 Monofilamentar. Brasmédica LTDA. São José dos Campos – SP – Brasil.

(capítulo 3) para que não ocorresse influência da resposta ao estímulo algico nos demais parâmetros fisiológicos.

O horário do início dos ensaios foi padronizado (8:00h).

Os grupos experimentais (n=6) e os respectivos tratamentos epidurais:

CetSAL (cetamina⁸ 1,0mg/kg + Solução de NaCl⁹ 0,9%)

CetIFE (cetamina 1,0mg/kg + ifenprodil¹⁰ 0,015mg/kg)

Os fármacos, cetamina e ifenprodil, foram associados na mesma seringa, desta forma a administração dos mesmos ocorreu de forma simultânea.

O tartarato de ifenprodil foi preparado para uso através de diluição com solução estéril de água para injeção aquecida em banho maria (35°).

O volume final foi ajustado com solução fisiológica NaCl 0,9% para $3,4 + [kg \times 0,013]$ mL, baseado em Gómez de Segura et al., (1998) e administrados num intervalo de 5 minutos. Sendo que ao término da aplicação não foi realizado “flushing” de limpeza do conteúdo do interior do cateter.

2.4. Delineamento experimental

2.4.1. Avaliação clínica e comportamental

No dia do ensaio os animais foram pesados e avaliados clinicamente. Os parâmetros avaliados: a frequência cardíaca (FC, em bat./min) por meio de estetoscópio¹¹, frequência respiratória (*f*, em mov./min) pela observação da movimentação do gradil costal, temperatura retal (TR, em °C) por meio de termometria clínica convencional¹², pressão arterial sistólica em mmHg (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), aferidas por monitor multiparamétrico¹³, com o transdutor de pressão posicionado na altura da base do coração, conectado a um cateter implantado na artéria carótida, previamente transposta (TARVERNOR, 1969).

As alterações comportamentais observadas, após a administração dos fármacos, no caso de diminuição da vigília (sedação) foram medidas a partir da

⁸ Cetamin 10% - Syntec do Brasil – Cotia – SP – Brasil.

⁹ Solução Fisiológica Cloreto de Sódio 0,9% - Laboratório SonobioLtda, Pouso Alegre - MG - Brasil.

¹⁰ Ifenprodil Tartrate Salt, Sigma-Aldrich, Saint Louis - Missouri - USA.

¹¹ Estetoscópio Classisc II S.E. – Littmann, EUA.

¹² Termômetro Veterinário - Becton, Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Juiz de Fora - MG, Brasil.

¹³ Dixtal 2010 – Dixtal Biomédica Ind Com LTDA. São Paulo – SP – Brasil.

distância da região mentoniana em relação ao solo (altura de cabeça - AC, em cm), aferida por meio de uma fita métrica afixada no tronco de contenção. Para padronizar a AC, foi empregada a porcentagem da variação da altura da cabeça, após os tratamentos, em relação ao valor basal (M-30)

Para a avaliação da motilidade intestinal os valores numéricos obtidos em cada quadrante foram somados e transformados em porcentagem, sendo o valor de motilidade de M-30 equivalente a 100% (Singh et al.,1997), para se mensurar a interferência de cada tratamento, durante as 24hs de avaliação.

Complementarmente, foram anotados, de forma dicotômica (sim/não) eventos comportamentais indicativos de depressão (ataxia, incoordenação) ou estimulação (estereotipia, excitação) do sistema nervoso central. Anotaram-se, ainda, o estado de alerta (perfeita relação animal-ambiente) ou de sedação (perda de relação do animal com o ambiente, indicado por apatia e sonolência), presença de sudorese perineal, ptose palpebral e/ou labial, perda do tônus da cauda, relaxamento do esfíncter anal, ocorrência de prolapso de pênis, interesse no ambiente e alimentação.

A intensidade de ataxia foi avaliada por inspeção e classificada em escores segundo BRYANT et al., (1991). Sendo:

Ausente (escore 0) - estável, ausência de ataxia.

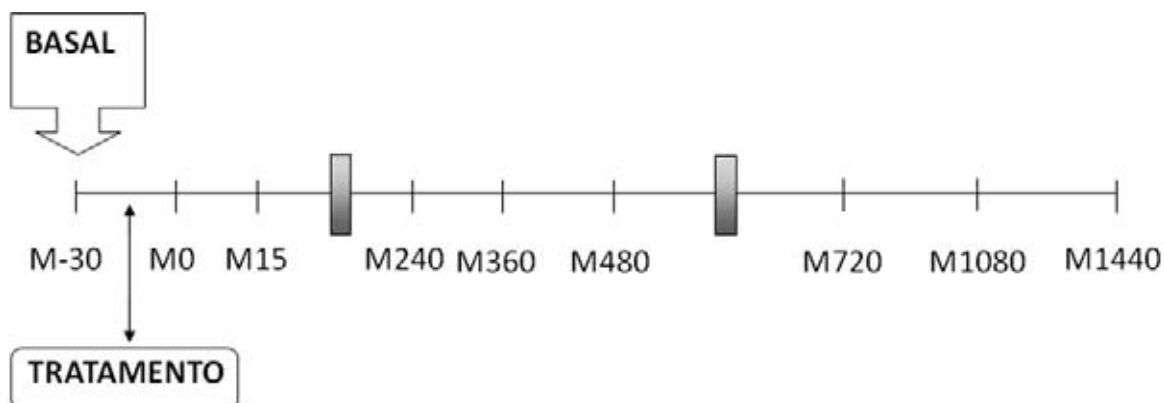
Leve (escore 1) – instável com movimentação lateral discreta.

Moderada (escore 2) - movimentação lateral mais intensa, tendência à inclinação.

Severa (escore 3) - apoio no tronco, cruza membros pélvicos, flexões abruptas e repetitivas dos carpos.

Decúbito (escore 4)

Momentos de avaliação: As avaliações foram realizadas antes (M-30), imediatamente após a injeção epidural, realizada em cinco minutos (M0), a cada 15 minutos até quatro horas (M240), a cada duas horas até 12 horas (M720) e a cada seis horas até completar 24 horas de avaliação (M1080 e M1440).



2.5. Análises Estatísticas

Os resultados foram analisados pelo programa estatístico SAS® versão 9.1.3.

Os dados paramétricos foram analisados através de análise de variância de uma via (ANOVA) seguidos de SNK. Nas variáveis não paramétricas utilizou-se teste qui-quadrado e análise descritiva.

As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

Os gráficos foram confeccionados no programa Sigma Plot versão 11.0.

3. RESULTADOS

3.1. Frequência Cardíaca (FC)

Não se observou diferença ($p \leq 0,05$) nos valores de FC entre grupos nem entre os tempos em cada um dos grupos estudados em relação aos seus respectivos valores basais (M-30).

Os valores registrados de FC durante o estudo estão dispostos na tabela 1 e figura 1.

3.2. Frequência Respiratória (f)

Na análise entre grupos, os valores de f observados em M480 e M600, foram maiores no grupo CetIFE em comparação ao grupo CetSAL.

Os valores de f foram maiores em M480, M600 e M720 no grupo CetIFE em relação ao valor basal (M-30) (Tabela 1) (Figura 2). Não houve diferença significativa entre tempos dentro do grupo CetSAL.

3.3. Temperatura Retal (TR)

Nos valores de TR relativos a comparação entre grupos, os valores encontrados em M30, M45, M60, M90, M105, M120, M135, M150, M165, M180, M195, M210, M225, M240 foram estatisticamente distintos, apresentando-se superiores ao grupo CetSAL.

Em CetIFE os valores de TR de M165, M180, M195, M225, M240, M360, M480, M600, M720, M1080 e M1440 encontram-se aumentados em relação ao M-30. Em CetSAL o TR em M240, M360, M480, M600, M720 foi maior do que o valor encontrado no momento basal, M-30 (Tabela 1, Figura 3).

3.4. Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Entre grupos, os valores de PAS de M0, M15, M30 foram maiores no grupo CetSAL em relação ao CetIFE (Tabela 1, Figura 4).

Entre tempos, não foram encontradas diferenças significativas em nenhum dos grupos do estudo.

3.5. Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Não verificou-se diferenças nos valores de PAD entre grupos ou entre tempos estudados (Tabela 1, Figura 5).

3.6. Pressão Arterial Média (PAM)

Os valores de PAM foram estatisticamente maiores em M30, M105 e M1080 do CetSAL em relação aos valores observados em CetIFE.

Entre tempos, no CetSAL o valor encontrado em M600 foi significativamente menor do que o valor registrado em M-30. No grupo CetIFE não se observaram diferenças entre tempos (Tabela 1, Figura 6)

Tabela 1 – Valores dos parâmetros fisiológicos ($x \pm EPM$) a administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos.

MOMENTO	GRUPO	FC	f	TR	PAS	PAD	PAM
-30	CetSAL	41±2	13±1	37,6±0,1*	157±4	102±3	127±3
	CetIFE	39±2	12±1	37,0±0,2	142±7	93±4	116±4
0	CetSAL	39±1	14±2	37,7±0,1	157±4*	100±3	131±2
	CetIFE	41±2	12±1	37,0±0,2	143±4	103±3	121±4
15	CetSAL	39±2	12±2	37,7±0,1	161±5*	108±3	131±4
	CetIFE	40±2	12±1	37,0±0,2	141±5	98±4	119±4
30	CetSAL	40±2	12±1	37,7±0,1*	158±5*	108±4	131±3*
	CetIFE	38±2	11±1	37,2±0,1	139±5	96±5	117±4
45	CetSAL	42±2	11±1	37,8±0,1*	153±6	105±5	127±4
	CetIFE	39±2	12±1	37,2±0,1	139±6	98±5	116±4
60	CetSAL	39±1	12±1	37,9±0,1*	150±6	104±5	125±5
	CetIFE	40±2	12±1	37,2±0,2	139±6	95±5	118±5
75	CetSAL	39±2	13±2	37,7±0,1	147±7	98±4	121±4
	CetIFE	40±2	12±0	37,3±0,1	136±6	97±4	114±5
90	CetSAL	38±1	14±3	37,7±0,1*	144±6	98±3	121±4
	CetIFE	38±3	12±0	37,3±0,1	135±5	94±4	113±4
105	CetSAL	40±2	14±1	37,8±0,1*	148±6	103±2	123±2*
	CetIFE	38±2	13±1	37,3±0,1	137±4	96±3	114±3
120	CetSAL	40±1	13±1	37,8±0,1*	148±6	102±3	123±3
	CetIFE	38±2	13±1	37,3±0,1	139±4	96±3	118±3
135	CetSAL	38±2	12±1	37,7±0,1*	142±6	101±3	121±3
	CetIFE	37±2	13±1	37,3±0,1	146±6	98±5	120±4
150	CetSAL	38±2	12±1	37,8±0,1*	142±6	100±4	121±4
	CetIFE	37±2	13±1	37,4±0,1	144±6	97±4	119±4
165	CetSAL	39±2	12±1	37,8±0,1*	149±8	105±2	124±4
	CetIFE	36±2	13±1	37,5±0,1#	144±5	97±3	118±4
180	CetSAL	37±2	13±1	37,8±0,1*	145±6	102±5	122±5
	CetIFE	37±2	12±1	37,4±0,1#	144±4	96±3	120±3
195	CetSAL	38±2	12±1	37,9±0,2*	144±6	104±2	124±3
	CetIFE	37±2	13±1	37,4±0,1#	146±5	100±3	119±4
210	CetSAL	38±2	11±1	37,8±0,2*	143±6	100±2	119±5
	CetIFE	38±3	12±1	37,4±0,1	144±6	101±4	119±5
225	CetSAL	36±2	12±2	37,9±0,1*	149±5	102±2	123±3
	CetIFE	38±3	14±1	37,5±0,1#	147±8	102±4	122±5
240	CetSAL	36±2	12±1	38,0±0,1*#	151±5	102±3	125±3
	CetIFE	38±2	14±1	37,5±0,1#	148±5	99±4	122±4
360	CetSAL	41±3	12±1	38,0±0,2#	144±10	96±5	117±5
	CetIFE	40±1	14±1	37,7±0,1#	140±5	99±5	119±4
480	CetSAL	41±3	12±1*	38,2±0,2#	142±9	96±4	117±5
	CetIFE	39±2	16±1#	38,0±0,1#	133±4	93±3	113±3
600	CetSAL	42±2	11±1*	38,3±0,2#	141±6	95±3	116±4#
	CetIFE	39±3	16±1#	38,3±0,2#	135±6	92±2	111±3
720	CetSAL	42±3	11±1	38,1±0,2#	152±5	103±8	117±4
	CetIFE	37±2	16±2#	38,2±0,2#	138±6	93±2	112±3
1080	CetSAL	40±2	10±1	37,6±0,1	141±4	89±2	117±2*
	CetIFE	36±1	11±1	37,6±0,1#	133±4	93±5	109±2
1440	CetSAL	40±1	11±1	37,6±0,1	146±4	93±1	120±2
	CetIFE	38±2	12±1	37,4±0,1#	136±5	94±4	113±4

CetSAL (grupo cetamina + NaCl a 0,9%); CetIFE (cetamina + ifenprodil)

Difere de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$); * Difere do grupo CetIFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$)

FC = freq. cardíaca; f=respiratória; TR= temp. retal; PAS, PAD, PAM =pressão arterial sistólica, diastólica, média

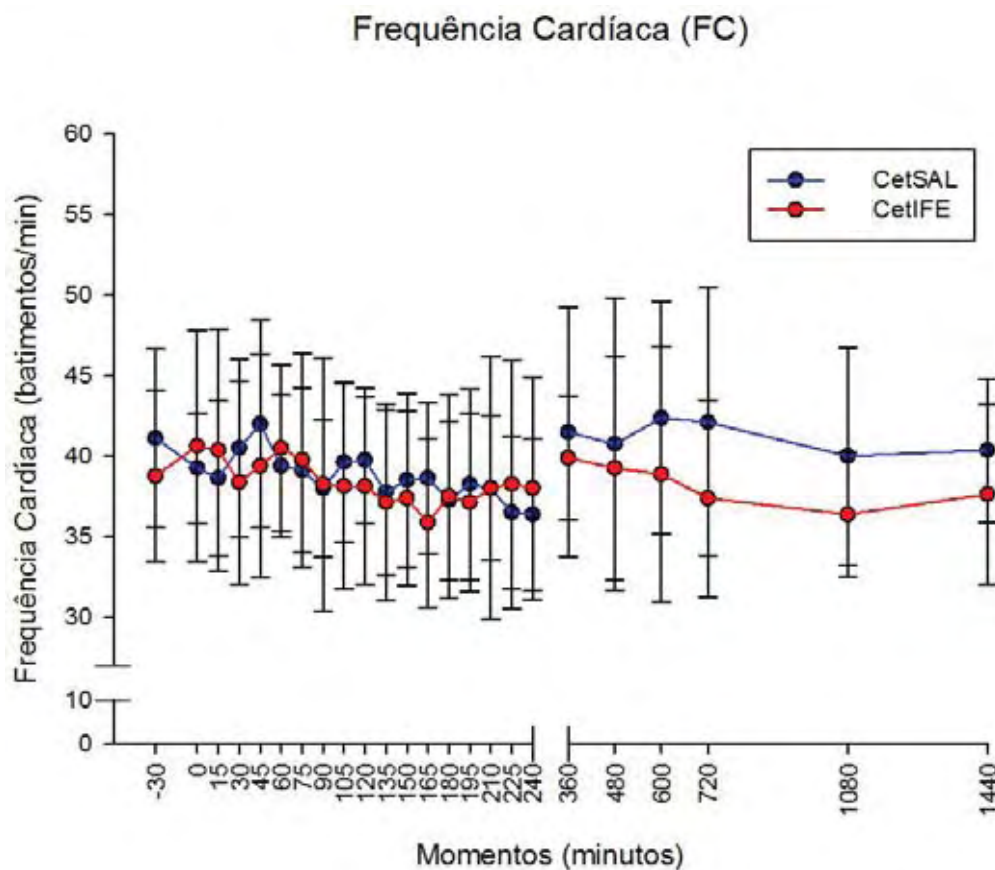


Figura 1 – Variação da frequência cardíaca ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos. * Difere de CetIFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).

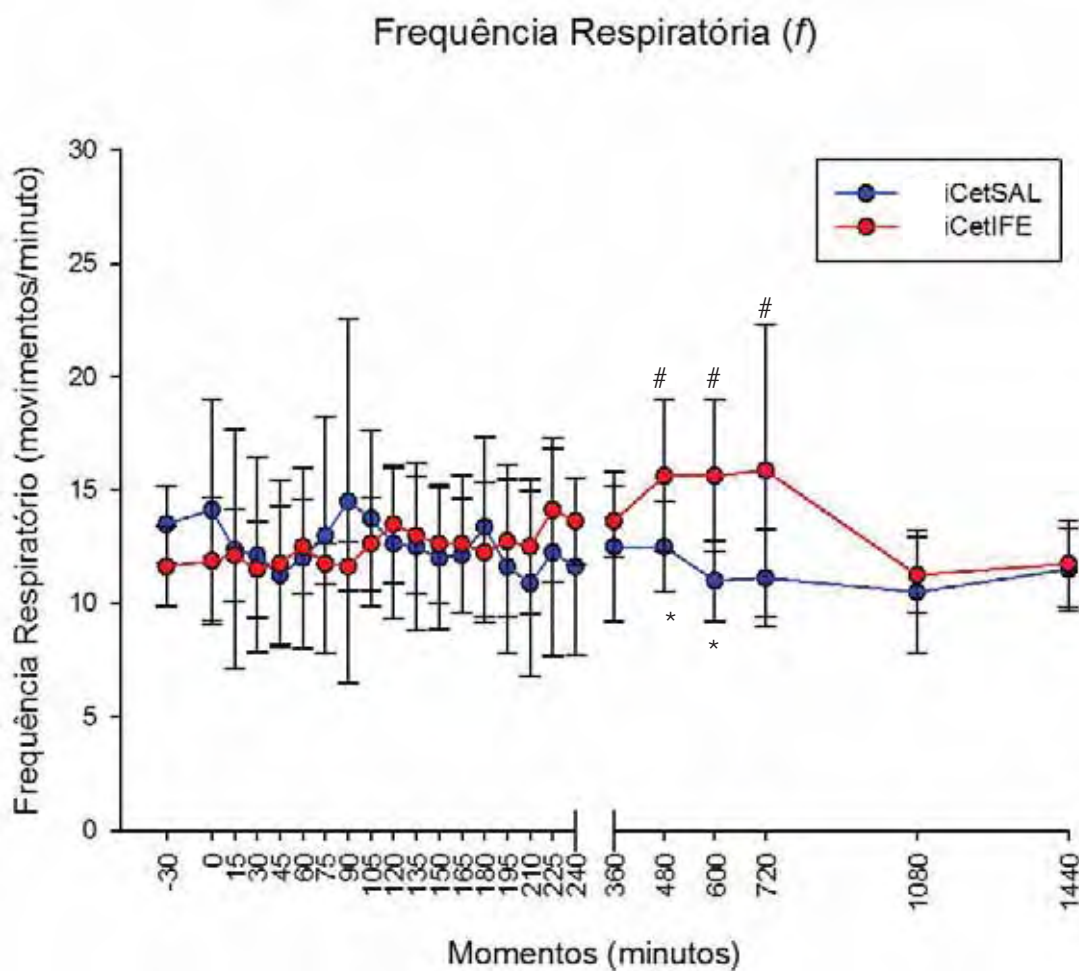


Figura 2 - Variação da frequência respiratória ($\bar{x} \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos. * Difere de CetIFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).

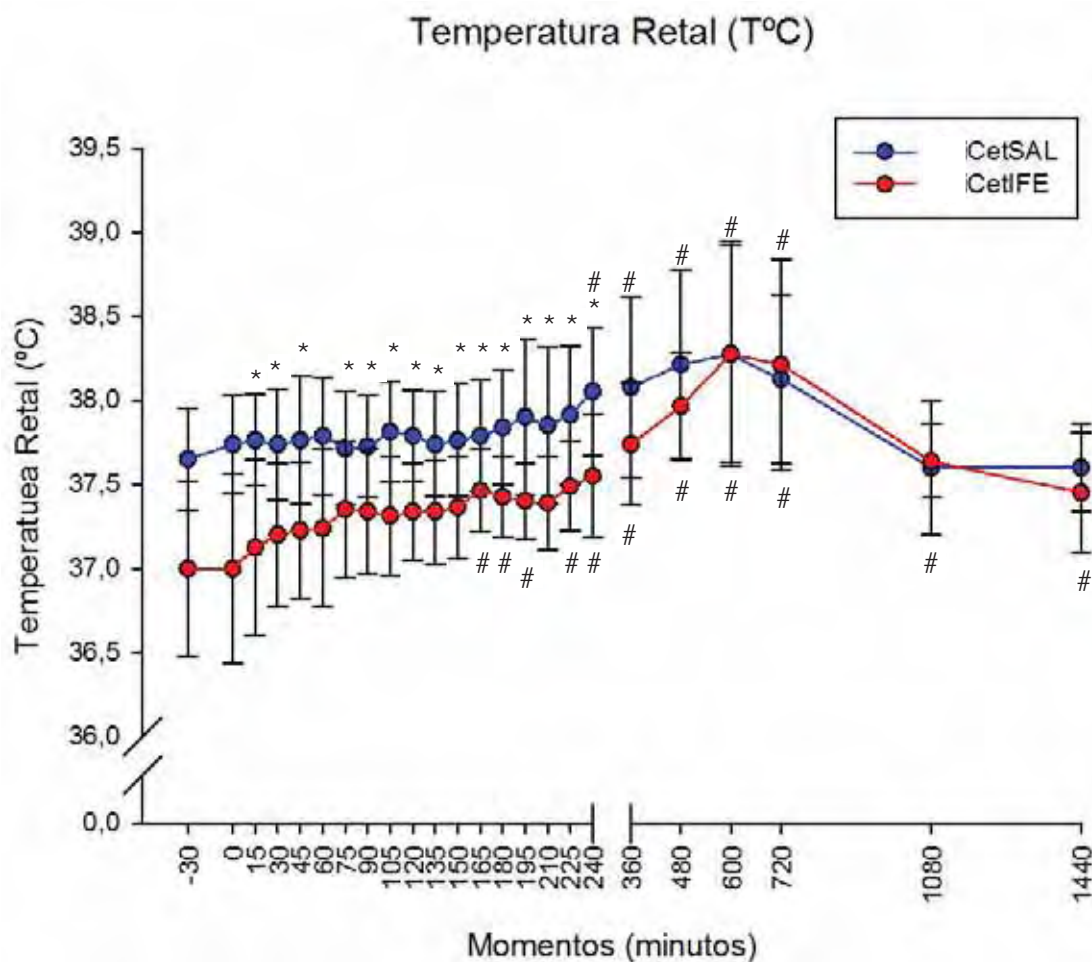


Figura 3 - Variação da temperatura retal ($\bar{x} \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos. * Difere de CetIFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).

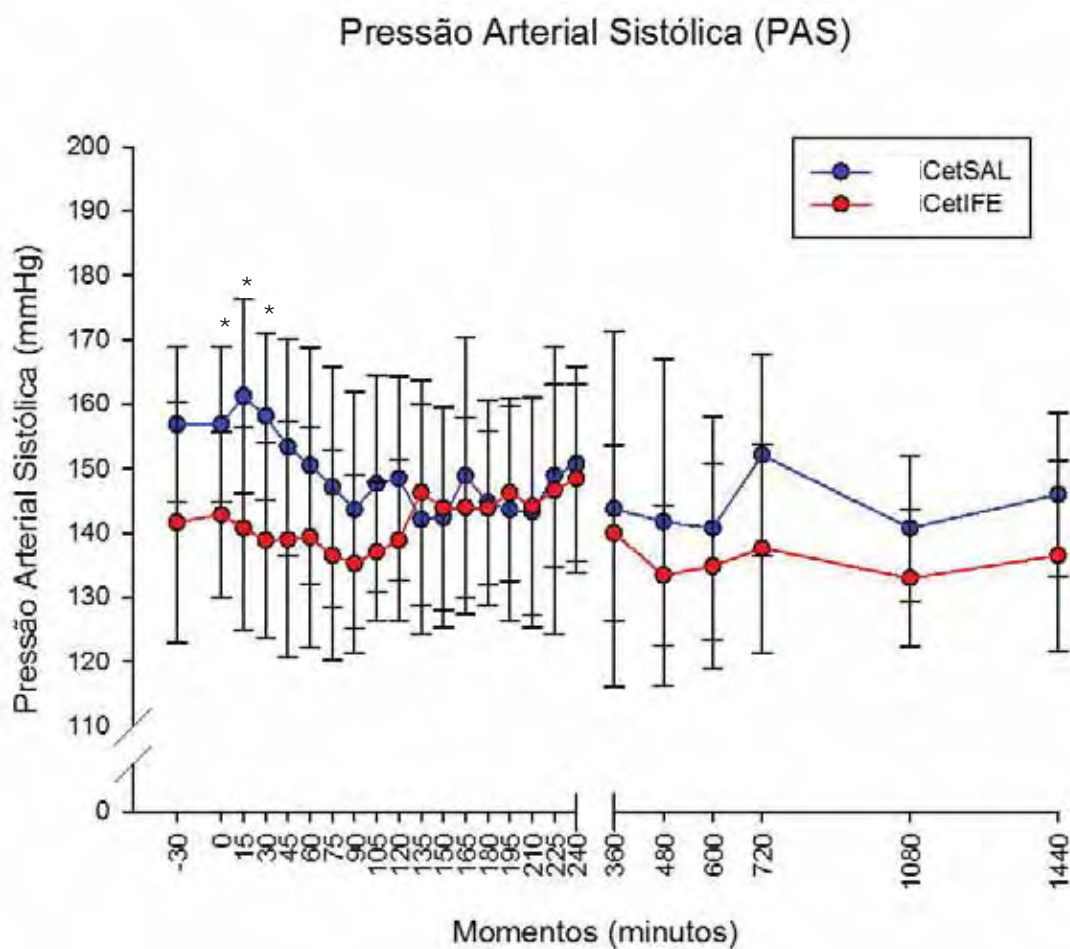


Figura 4 - Variação da pressão arterial sistólica ($\bar{x} \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos. * Difere de CetIFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).

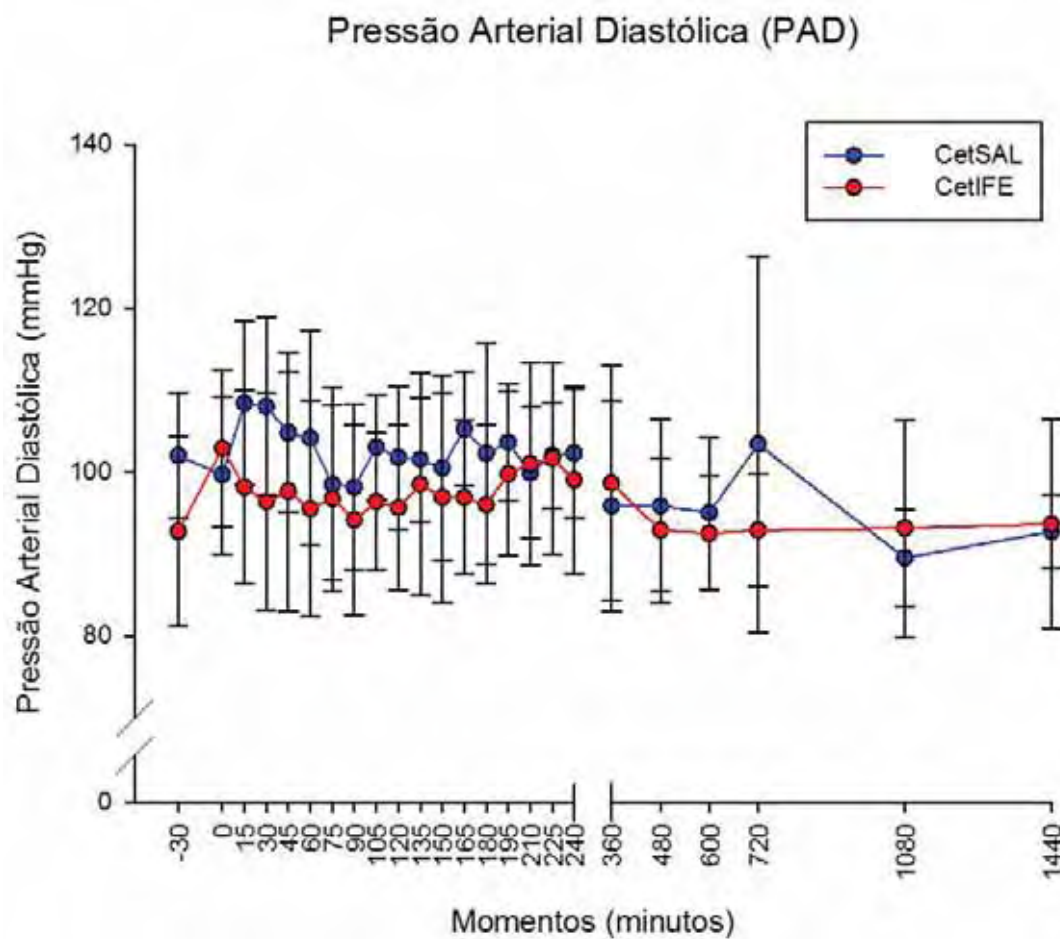


Figura 5 - Variação da pressão arterial diastólica ($\bar{x} \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos. * Difere de CetIFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).

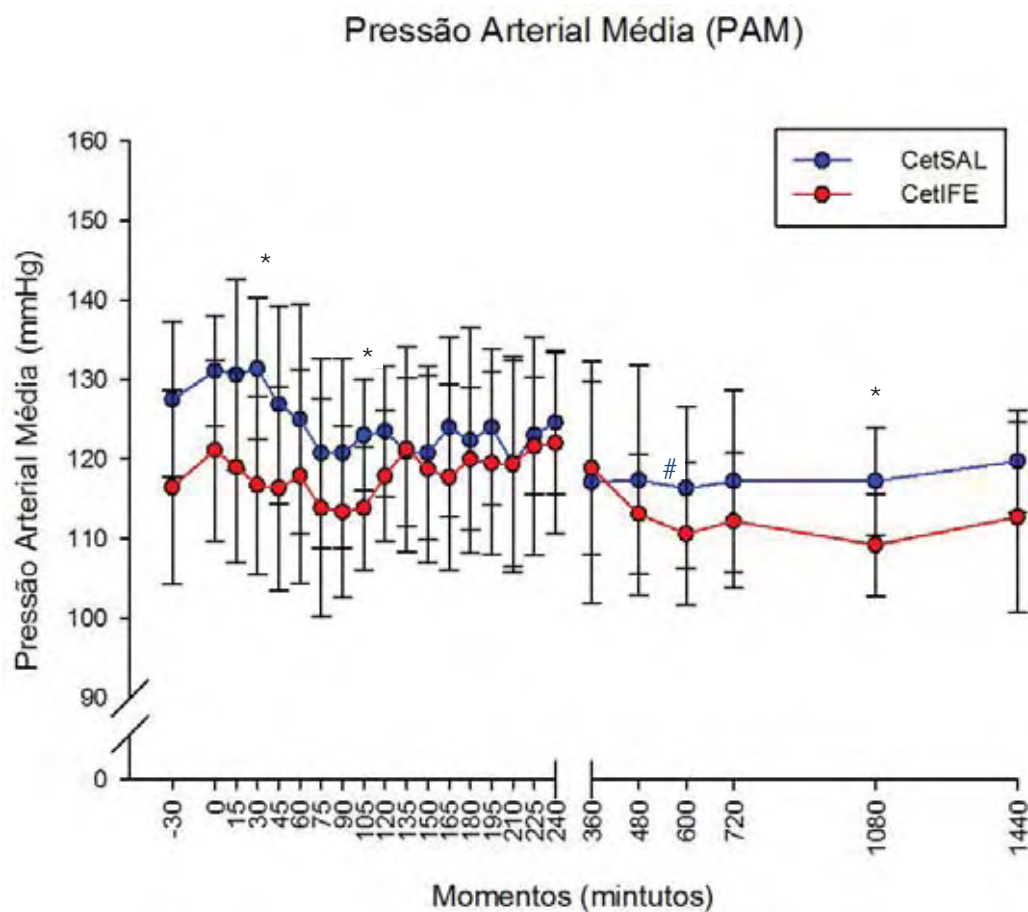


Figura 6 - Variação da pressão arterial média ($\bar{x} \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos. * Difere de CetIFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).

3.7. Altura de Cabeça em Relação ao Solo (AC)

Entre tempos, houve redução estatisticamente significativa na AC, em relação a M-30, nos momentos M165, M180, M210, M225 e M240 no CetSAL e, nos momentos M45, M135, M150 no CetIFE.

Entre grupos, não se observaram diferenças significativas nos valores de AC (Figura 7).

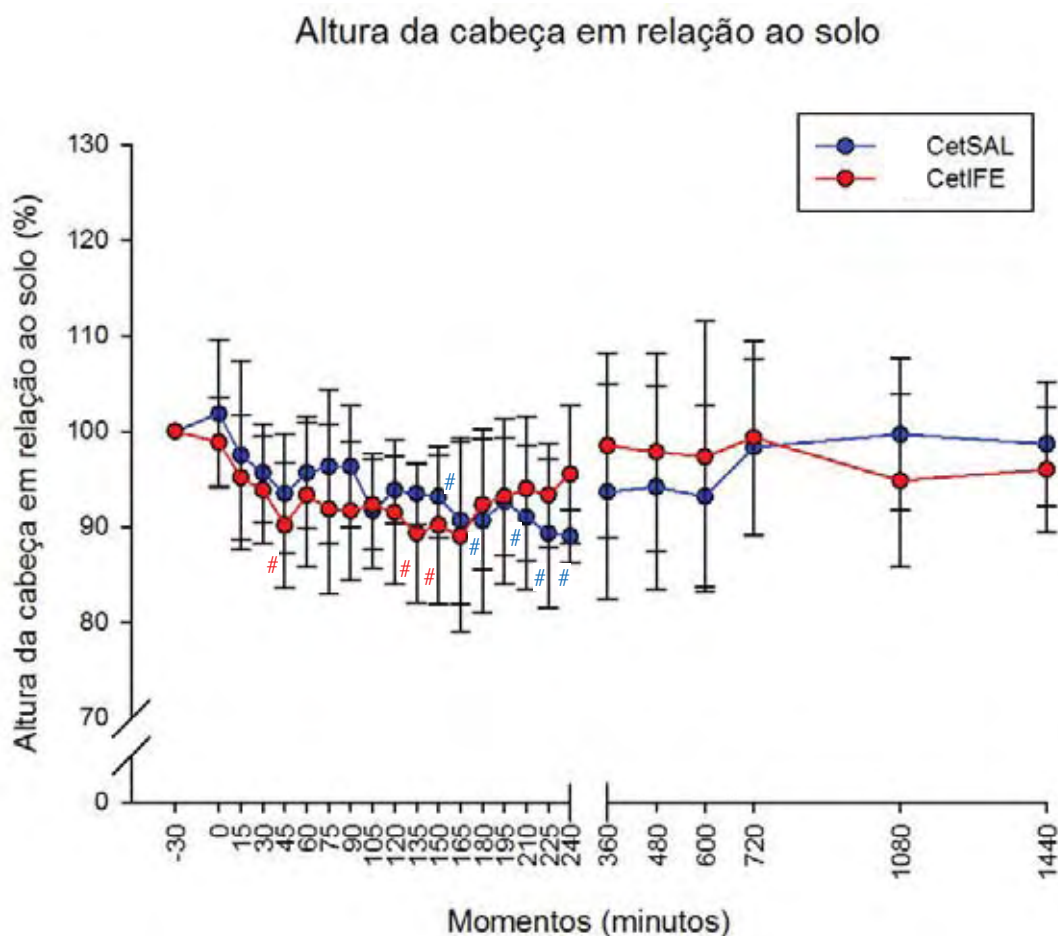


Figura 7 - Variação da altura da cabeça em relação ao solo ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos. * Difere de CetIFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$). ($p \leq 0,05$).

3.8. Motilidade Intestinal (MI)

Nos valores de MI observados, não se encontraram diferenças significativas entre grupos nem entre tempos nos grupos estudados (Figura 8).

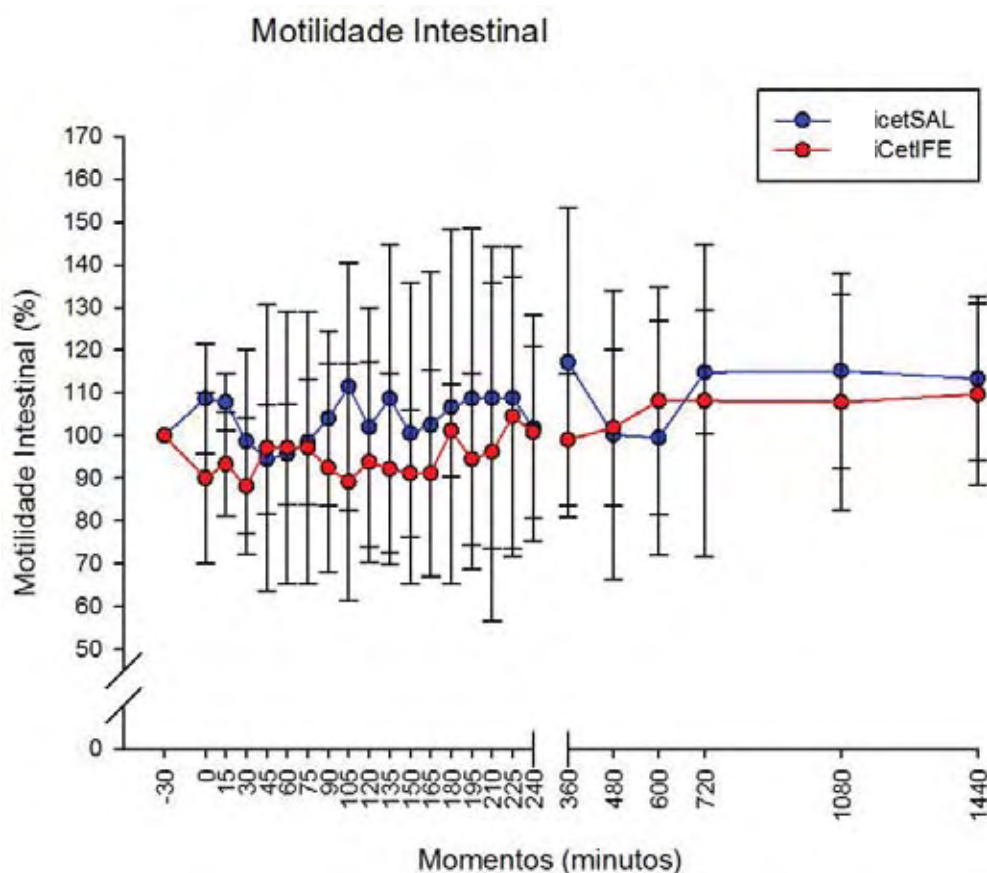


Figura 8 – Variação da motilidade intestinal ($x \pm DP$) após administração epidural de cetamina + NaCl 0,9% ou de cetamina + ifenprodil, em eqüinos. * Difere de CetIFE (teste t de Student, $p \leq 0,05$) # Diferente de M-30 (teste SNK, $p \leq 0,05$).

3.9. Ataxia

Não se observaram diferenças entre grupos. A frequência e a porcentagem de ocorrência de ataxia registradas no estudo encontram-se na tabela 2.

No grupo CetIFE, cinco animais (83,3%) apresentaram ataxia de grau leve e um animal (16,67%) ataxia de grau moderado após administração do tratamento (M0). No CetSAL, quatro animais (66,67%) apresentaram ataxia de grau leve, um animal (16,67%) ataxia de grau moderado e um animal não apresentou ataxia após tratamento.

Aos 195 minutos (M195) todos os animais do estudo, em ambos os grupos, atingiram grau zero de ataxia (sem ataxia).

Tabela 2 – Ocorrência de ataxia em equinos submetidos a administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil.

Momento	Parâmetro	Escores de Ataxia CetSAL					Escores de Ataxia CetIFE				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
-30	Frequência	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	100	0	0	0	0
0	Frequência	1	4	1	0	0	0	5	1	0	0
	%	16,67	66,67	16,67	0	0	0	83,33	16,67	0	0
15	Frequência	2	4	0	0	0	0	6	0	0	0
	%	33,33	66,67	0	0	0	0	100	0	0	0
30	Frequência	3	3	0	0	0	2	4	0	0	0
	%	50	50	0	0	0	33,33	66,67	0	0	0
45	Frequência	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
	%	50	50	0	0	0	50	50	0	0	0
60	Frequência	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
	%	50	50	0	0	0	50	50	0	0	0
75	Frequência	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
	%	50	50	0	0	0	50	50	0	0	0
90	Frequência	4	2	0	0	0	3	3	0	0	0
	%	66,67	33,33	0	0	0	50	50	0	0	0
105	Frequência	5	1	0	0	0	3	3	0	0	0
	%	83,33	16,67	0	0	0	50	50	0	0	0
120	Frequência	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0
	%	83,33	16,67	0	0	0	66,67	33,33	0	0	0
135	Frequência	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0
	%	83,33	16,67	0	0	0	66,67	33,33	0	0	0
150	Frequência	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0
	%	83,33	16,67	0	0	0	66,67	33,33	0	0	0
165	Frequência	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0
	%	83,33	16,67	0	0	0	66,67	33,33	0	0	0
180	Frequência	5	1	0	0	0	5	1	0	0	0
	%	83,33	16,67	0	0	0	83,33	16,67	0	0	0
195	Frequência	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	100	0	0	0	0
210	Frequência	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	100	0	0	0	0
225	Frequência	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	100	0	0	0	0
240	Frequência	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	%	100	0	0	0	0	100	0	0	0	0

CetSAL – Cetamina + NaCl 0,9%; CetIFE – Cetamina + Ifenprodil

Frequência (número de animais correspondente a cada escore observado); % (porcentagem)

Escores: 0 (sem ataxia); 1 (ataxia leve); 2 (ataxia moderada); 3 (ataxia severa); 4 (decúbito)

3.10. Demais Parâmetros

Os animais utilizados no estudo apresentaram temperamento tranquilo durante todo o tempo de avaliação, mantiveram o interesse no ambiente e na alimentação oferecida. Não se observou ocorrência de sedação, estereotipia, ptose palpebral ou sudorese perineal em nenhum dos grupos ou tempos do estudo. Dos três animais machos utilizados no grupo CetSAL, um equino apresentou prolapso peniano parcial em M30 que perdurou até M240. No CetIFE, nenhum dos três equinos machos empregados apresentou prolapso peniano.

Com relação ao relaxamento do esfíncter anal, não se observou relaxamento total em nenhum animal de nenhum dos grupos estudados. Ocorreu relaxamento parcial em 50% dos animais em M0, M15 e M30, em CetSAL, a ocorrência de relaxamento foi diminuindo de frequência, até que em M240 todos animais já haviam recuperado o tônus muscular (Tabela 3). No grupo CetIFE obteve-se relaxamento parcial em 4 animais (66,67%) a partir de M45 até M120, a ocorrência de relaxamento foi gradativamente reduzindo-se, até que em M225 os animais já apresentavam tônus muscular normal.

Houve perda total de tônus de cauda em um animal (16,67%) no M0 até M45, e perda parcial em quatro (66,67%) animais no M0 e em cinco (83,33%) equinos de M15 até M90. A ocorrência de relaxamento de cauda foi reduzindo com o avançar do tempo de estudo até que em M480 todos os animais já apresentavam tônus de cauda no grupo CetSAL. Em CetIFE, o M0 e M15 apresentaram três equinos (50%) com perda parcial e três com perda total de tônus de cauda. A ocorrência de relaxamento de cauda foi igualmente diminuindo até que em M600 os seis animais (100%) já apresentavam ausência de relaxamento (Tabela 4).

Tabela 3 – Ocorrência de relaxamento do esfíncter anal em equinos submetidos a administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil.

Momento	Parâmetro	Escore de Relaxamento do Esfíncter CetSAL			Escore de Relaxamento do Esfíncter CetIFE		
		1	2	3	1	2	3
-30	Frequência	6	0	0	6	0	0
	%	100	0	0	100	0	0
0	Frequência	3	0	3	0	0	6
	%	50	0	50	0	0	100
15	Frequência	3	0	3	0	0	6
	%	50	0	50	0	0	100
30	Frequência	3	0	3	0	0	6
	%	50	0	50	0	0	100
45	Frequência	4	0	2	2	0	4
	%	66,67	0	33,33	33,33	0	66,67
60	Frequência	4	0	2	2	0	4
	%	66,67	0	33,33	33,33	0	66,67
75	Frequência	4	0	2	2	0	4
	%	66,67	0	33,33	33,33	0	66,67
90	Frequência	4	0	2	2	0	4
	%	66,67	0	33,33	33,33	0	66,67
105	Frequência	5	0	1	2	0	4
	%	83,33	0	16,67	33,33	00	66,67
120	Frequência	5	0	1	2	0	4
	%	83,33	0	16,67	33,33	0	66,67
135	Frequência	5	0	1	3	0	3
	%	83,33	0	16,67	50	0	50
150	Frequência	5	0	1	3	0	3
	%	83,33	0	16,67	50	0	50
165	Frequência	5	0	1	3	0	3
	%	83,33	0	16,67	50	0	50
180	Frequência	5	0	1	4	0	2
	%	83,33	0	16,67	66,67	0	66,67
195	Frequência	5	0	1	4	0	2
	%	83,33	0	16,67	66,67	0	66,67
210	Frequência	5	0	1	5	0	1
	%	83,33	0	16,67	83,33	0	16,67
225	Frequência	5	0	1	6	0	0
	%	83,33	0	16,67	100	0	0
240	Frequência	6	0	0	6	0	0
	%	100	0	0	100	0	0
360	Frequência	6	0	0	6	0	0
	%	100	0	0	100	0	0
480	Frequência	6	0	0	6	0	0
	%	100	0	0	100	0	0
600	Frequência	6	0	0	6	0	0
	%	100	0	0	100	0	0
720	Frequência	6	0	0	6	0	0
	%	100	0	0	100	0	0

CetSAL – Cetamina + NaCl 0,9%; CetIFE – Cetamina + Ifenprodil

Frequência (número de animais correspondente a cada escore observado); % (porcentagem)

Escore: 1 (sem relaxamento); 2 (relaxamento total); 3 (relaxamento parcial)

Tabela 4 – Ocorrência de perda de tônus de cauda em equinos submetidos a administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil.

Momento	Parâmetro	Escores de Perda do Tônus da Cauda CetSAL			Escores de Perda do Tônus da Cauda CetIFE		
		1	2	3	1	2	3
-30	Frequência	6	0	0	6	0	0
	%	100	0	0	100	0	0
0	Frequência	1	1	4	0	3	3
	%	16,67	16,67	66,67	0	50	50
15	Frequência	0	1	5	0	2	4
	%	0	16,67	83,33	0	33,33	66,67
30	Frequência	0	1	5	0	2	4
	%	0	16,67	83,33	0	33,33	66,67
45	Frequência	0	1	5	0	2	4
	%	0	16,67	83,33	0	33,33	66,67
60	Frequência	1	0	5	0	2	4
	%	16,67	0	83,33	0	33,33	66,67
75	Frequência	1	0	5	1	1	4
	%	16,67	0	83,33	16,67	16,67	66,67
90	Frequência	1	0	5	1	1	4
	%	16,67	0	83,33	16,67	16,67	66,67
105	Frequência	3	0	3	1	0	5
	%	50	0	50	16,67	0	83,33
120	Frequência	3	0	3	1	0	5
	%	50	0	50	16,67	0	83,33
135	Frequência	3	0	3	1	0	5
	%	50	0	50	16,67	0	83,33
150	Frequência	4	0	2	1	0	5
	%	66,67	0	33,33	16,67	0	83,33
165	Frequência	4	0	2	1	0	5
	%	66,67	0	33,33	16,67	0	83,33
180	Frequência	4	0	2	1	0	5
	%	66,67	0	33,33	16,67	0	83,33
195	Frequência	4	0	2	1	0	5
	%	66,67	0	33,33	16,67	0	83,33
210	Frequência	4	0	2	2	0	4
	%	66,67	0	33,33	33,33	0	66,67
225	Frequência	4	0	2	3	0	3
	%	66,67	0	33,33	50	0	50
240	Frequência	5	0	1	3	0	3
	%	83,33	0	16,67	50	0	50
360	Frequência	5	0	1	5	0	1
	%	83,33	0	16,67	83,33	0	16,67
480	Frequência	6	0	0	5	0	1
	%	100	0	0	83,33	0	16,67
600	Frequência	6	0	0	6	0	0
	%	100	0	0	100	0	0
720	Frequência	6	0	0	6	0	0
	%	100	0	0	100	0	0

CetSAL – Cetamina + NaCl 0,9%; CetIFE – Cetamina + Ifenprodil

Frequência (número de animais correspondente a cada escore observado); % (porcentagem)

Escores: 1 (sem relaxamento); 2 (relaxamento total); 3 (relaxamento parcial)

4. DISCUSSÃO

Com este ensaio buscou-se avaliar as implicações cardiorrespiratórias e comportamentais dos equinos que foram tratados com cetamina ou da associação dela com ifenprodil pela via epidural.

A mensuração dos parâmetros fisiológicos e comportamentais foi realizada sempre em momento imediatamente anterior as avaliações das respostas aos estímulos nociceptivos para evitar as respostas reflexas à nocicepção somática e visceral induzida pelos testes. O estudo foi realizado em condições de temperatura ambiente média de 24°C e umidade relativa média de 48%.

A dose de cetamina empregada neste ensaio foi baseada em estudos anteriores que utilizaram o fármaco, pela mesma via na espécie equina (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998; RÉDUA et al., 2002; OLESKOVICZ et al., 2006; DEROSI et al., 2012). Quanto ao tartarato de ifenprodil, não se encontrou registros do seu uso em equinos, principalmente no que se refere a injeção espinhal. Portanto a dose de ifenprodil utilizada foi baseada em cálculo de extrapolação alométrica (PACHALY e BRITO, 2000) a partir da dose empregada em estudo clínico realizado em cães (RONDON, 2009).

A injeção epidural de fármacos já foi empregada em outros estudos (SKARDA e MUIR., 1983; SKARDA et al., 1984; SKARDA e MUIR., 1994, GROSENBAUGH et al., 1999; NATALINI e LINARDI, 2006; DEROSI et al., 2012), e passou a ser utilizada rotineiramente na espécie equina, por ser uma técnica simples e barata (MARTIN et al., 2003). Fármacos aplicados por esta via podem ter maior duração de ação, contudo deve-se frisar que o uso dessa via e técnica não está isenta de riscos ou efeitos indesejáveis. Além disso a analgesia pode ser incompleta ou assimétrica devido a existência de um septo ou de acúmulo de tecido adiposo no interior do canal (SKARDA et al., 2005) bem como pode ocorrer torção e enrolamento do cateter implantado ou a sua oclusão por acúmulo de fibrina (MARTIN et al., 2003). Outras consequências secundária a implantação de cateteres epidurais de longa duração, envolvem a ocorrência de hematomas e abscessos epidurais, fibrose, granuloma, migração

do cateter, infecções, sangramento, meningites (PTASZYNSKI e HUNTOON, 2007; MCINTYRE. et al., 2007) e trauma mecânico direto sobre raízes nervosas (RAMOS e GOMES, 2008).

Os cateteres epidurais de polietileno (16G) foram implantados sob condições de assepsia cirúrgica, sendo mantidos por cerca de 35 dias, tempo em que se realizou o estudo. Os mesmos se mantiveram viáveis, porém no momento da remoção, ocorreu aumento da resistência à tração, possivelmente devido à aderência ocorrida entre o tecido e o cateter. O material retirado não foi avaliado histopatologicamente, nem foi realizado exame bacteriológico, mas não se observou sinais clínicos de infecção ou qualquer anormalidade neurológica nos animais durante ou após o estudo.

A analgesia regional obtida via administração de fármacos epidurais depende do fluxo cranial que o anestésico alcança no interior do canal, tendo portanto relação direta com o local de deposição do anestésico (SKARDA e MUIR, 1982; SKARDA e MUIR, 1983). O canal epidural foi acessado no espaço intervertebral intercoccígeo (Co1-Co2), e os cateteres foram introduzidos cerca de 30cm com orientação cranial, em uma tentativa de padronizar a administração dos fármacos na altura da junção lombossacra. A confirmação do posicionamento dos cateteres através de exame radiográfico não foi possível, ainda assim é possível afirmar a ocorrência da implantação dos mesmos de forma suave e sem resistências sugestivas de enovelamentos ou torções. A extremidade externa dos cateteres foi desviada do local de acesso ao canal epidural (Co1-Co2) através de tunelamento subcutâneo, sendo novamente exteriorizada e suturada à pele. O cateter permaneceu vedado por dispositivo luer lock e coberto por curativo adesivo com gazes estéreis.

Com relação aos parâmetros fisiológicos avaliados, apesar de haver absorção sistêmica rápida da cetamina após injeção no espaço peridural, não se observaram alterações clinicamente significativas, estando as médias registradas para FC, f e TR, dentro dos limites fisiológicos considerados normais para a espécie (HUBBELL e MUIR, 2009; MASSONE 2011).

Já os resultados referentes aos valores de PAS, PAD e PAM encontram-se acima do considerados fisiológico, porém esta elevação sutil não apresentou importância clínica e foi observada especialmente no grupo CetSAL até

aproximadamente M120, embora o M-30 do grupo já tenha se mostrado clinicamente maior que o basal do CetIFE.

As alterações mínimas encontradas nos parâmetros fisiológicos estão possivelmente relacionadas com a dose de cetamina utilizada no estudo, aquém da dose anestésica recomendada (2,2 a 3mg/kg) (MUIR, 2009; LIN, 2013). O emprego da via epidural também tem sido relacionado com a menor incidência de efeitos indesejáveis dos fármacos em comparação com a administração sistêmica, pelo emprego de doses reduzidas com um menor risco de toxicidade (SKARDA e TRANQUILI, 2013). Concordando com estudo anterior que utilizou cetamina em doses crescentes pela via epidural (0,5; 1 e 2mg/kg) obtendo-se os maiores efeitos sistêmicos com a maior dose (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998).

Os efeitos dos anestésicos dissociativos em doses clínicas administradas por via sistêmica resultam da ativação simpática do sistema nervoso central e geralmente se evidenciam como elevação de frequência cardíaca, débito cardíaco, pressão arterial sistêmica e temperatura corporal, normalmente não havendo prejuízo aos parâmetros ventilatórios, embora existam relatos da ocorrência de padrão respiratório apnêustico com redução do volume minuto em alguns cavalos (MUIR, 2009; LIN, 2013). Quando a cetamina foi administrada pela via epidural, não foram observados efeitos cardiorrespiratórios significativos em equinos (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998; MUIR e WOOLF, 2001; RÉDUA et al., 2002; OLESKOVICZ et al., 2006; DEROSI et al., 2012), cães (DUQUE et al., 2004) ou humanos (GEBHARDT, 1994; GONZÁLEZ-PÉRES, 2004), embora Rédua et al., (2002) tenha relatado aumento sem importância nos parâmetros cardiorrespiratórios em cavalos.

Com relação aos efeitos clínicos do tartarato de ifenprodil a literatura é escassa, tanto em seu uso por via sistêmica quanto por via espinhal. O potencial vasodilatador (MAEDA e FURUKAWA, 1975, VALADÃO et al., 2005) e a diminuição de pressão arterial sistêmica observada por estudos que empregaram ifenprodil pela via sistêmica em coelhos (MIZUSAWA e SAKAKIBARA, 1975), cães (OZAWA et al., 1975; MAEDA e FURUKAWA, 1975; BREW et al., 2005) e gatos (OZAWA et al., 1975) pode indicar o motivo pelo qual os valores de PAS, PAD e PAM do grupo CetIFE foram clinicamente inferiores aos encontrados no grupo CetSAL, especialmente nas primeiras

duas horas de avaliação. O efeito hipertensor da cetamina pode ter sido contrabalanceado pelo efeito hipotensor do ifenprodil, resultando em valores menores no grupo CetIFE em comparação ao CetSAL. Além da diminuição da pressão arterial sistêmica Mizusawa e Sakakibara (1975) e Brew et al., (2005) observaram aumento da frequência cardíaca e da força de contração do miocárdio. Mais estudos clínicos são necessários para esclarecer os efeitos do ifenprodil nos parâmetros fisiológicos das diferentes espécies animais, bem como os mecanismos da ação relacionados. Rondon (2009) não encontrou diferenças significativas nos valores de FC e f em cães submetidos à administração subaracnóidea de cetamina ou associação de ifenprodil e cetamina, outros parâmetros fisiológicos não foram avaliados. Em equinos foi administrado ifenprodil (0,6mg/kg) ou solução salina por via oral previamente a detomidina e foram observados redução das frequências cardíaca e respiratória, e ocorrência de hipertensão inicial mais evidente no grupo que recebeu ifenprodil preemptivamente (LOPES et al., 2010)

Maeda e Furukawa (1975) observaram diminuição contínua de pressão arterial, aumento da FC e da força de contratilidade cardíaca em cães, tais efeitos foram mais evidentes em coelhos. O ifenprodil não atuou sobre a musculatura brônquica, houve redução da atividade locomotora de forma dependente da dose mas não se obteve relaxamento da musculatura esquelética embora tenha ocorrido potencialização da hipnose causada pelo tiopental. Apresentou ação local potente na córnea e pele de cobaias e diminuiu a temperatura corporal em ratos (MIZUSAWA et al., 1976).

O ifenprodil apresenta efeito bloqueador alfa (MAEDA e FURUKAWA, 1975; MIZUSAWA et al., 1976), com relaxamento direto sobre a musculatura lisa (MIZUSAWA e SAKAKIBARA, 1975; MIZUSAWA et al., 1976), estimulação beta e moderado efeito anti-histamínico, demonstrando efeitos depressores da função cardiovascular, efeito cronotrópico positivo e uma inibição central moderada (MAEDA e FURUKAWA. 1975).

A mensuração da altura de cabeça dos animais em posição quadrupedal em relação ao solo foi empregada como estratégia para avaliação da ocorrência de sedação, método já empregado em outros ensaios em diversas espécies (RÉDUA et al., 2002; ALMEIDA et al., 2004; GUIRRO, 2005; OLESKOVICZ et al., 2006). Apesar de não ter havido diferenças entre os

grupos, notou-se uma tendência ao abaixamento de cabeça, entre os tempos, tanto no grupo CetSAL como no CetIFE, a redução média não ultrapassou 10% da altura basal, e teve duração superior no CetSAL.

A menor altura da cabeça em relação ao solo após administração de ambos os tratamentos pode ser reflexo da absorção sistêmica dos mesmos, assim como foi descrito em relatos anteriores (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998; DEROSI et al., 2012), embora Rédua et al., (2002) e Oleskovicz et al., (2006) não tenham observado sedação em equinos após o uso epidural de cetamina.

Gómez de Segura et al. (1998) avaliaram sedação através de escores que incluíam a observação de redução da altura da cabeça, obtendo sedação de qualidade e duração dose-dependentes em equinos que receberam cetamina via epidural. Empregando 1mg/kg encontraram escore de sedação representativo de leve abaixamento de cabeça aos 30 minutos de avaliação, com duração de 90 minutos, já com a dose de 2mg/kg o escore obtido foi condizente com maior abaixamento de cabeça aos 15 e duração de 105 minutos, DeRossi et al., (2012) também observaram sedação suave em equinos que receberam cetamina (0,5mg/kg) associada a bupivacaína (0,02mg/kg) via epidural com duração de 105 minutos.

Embora o ifenprodil possa potencializar a hipnose promovida pelo tiopental (MIZUSAWA et al., 1976), não se observou efeito sedativo em cães que receberam ifenprodil e cetamina via espinhal (RONDON, 2009).

Apesar da baixa absorção sistêmica da cetamina a partir do espaço epidural (DEROSI et al., 2012), o efeito vasodilatador (MAEDA e FURUKAWA, 1975) promovido pelo ifenprodil pode ter sido o responsável pela menor duração na redução da altura de cabeça em relação ao solo evidenciado no grupo CetIFE, pois favoreceria a absorção sistêmica do tratamento.

Ataxia de membros pélvicos foi evidenciada com duração semelhante em ambos os grupos. Ocorrendo em grau leve em cinco animais (n=6) do CetIFE e grau moderado em um cavalo (17%) após administração do tratamento (M0). Já no CetSAL houve quatro animais com ataxia de grau leve e um com grau moderado em M0.

É importante ressaltar que o animal que recebeu escore de ataxia moderada em M0, foi o mesmo animal em ambos os grupos, visto que cada

animal era submetido aos dois tratamentos em intervalos de 15 dias, sendo provável que o posicionamento do cateter tenha sido responsável por este evento, que se iniciou ainda durante a administração epidural dos tratamentos, e durou poucos minutos, sendo que em M15 o grau de ataxia foi considerado leve.

Relato anterior do uso de cetamina via epidural obteve ataxia em 12,5% dos animais (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998; OLESKOVICZ et al., 2006), enquanto Rédua et al., (2002) não observaram ataxia em seu estudo. DeRossi et al. (2012) imputaram o bloqueio motor leve observado em seu ensaio a ação do anestésico local em baixa dose (bupivacaína) utilizado em associação à cetamina pela via epidural, embora existam evidências de que a cetamina atue causando bloqueio motor devido as suas propriedades anestésicas locais através do bloqueio dos canais de sódio (DOWDY et al., 1973). Infiltração local de cetamina associada a bupivacaína duplica a duração dos efeitos anestésicos locais e analgésicos (TVERSKOY et al., 1996).

Não se encontram, na literatura consultada, dados referentes à ocorrência de ataxia associada ao uso do ifenprodil em equinos, embora Mizusawa et al., (1976) não tenham observado efeitos do ifenprodil sobre o sistema motor em animais. Do mesmo modo, Rondon (2009) não obteve grau de claudicação significativo em cães submetidos a administração de ifenprodil e cetamina via subaracnoide previamente a incisão no coxim plantar, embora sua avaliação tenha iniciado aos 60 minutos após tratamento, resultado semelhante foi observado em estudo em ratos (RONDON et al., 2010).

A motilidade intestinal não diferiu significativamente entre grupos ou entre tempos estudados, fato importante pois alterações na motilidade intestinal produzidas por fármacos podem ser deletérias ao animal, principalmente em situações de síndrome cólica ou pós-operatório de procedimentos cirúrgicos gastrointestinais em cavalos (KOHN e MUIR, 1988). Apesar desses resultados, relatos prévios do empeco de ifenprodil pela via sistêmica observaram hiperomotilidade uterina em cobaias, hiperomotilidade transitória intestinal em cães (MIZUSAWA et al., 1976) e coelhos (MAEDA e FURUKAWA, 1975). Já o uso de cetamina em doses subanestésicas não promoveu alterações significativas na motilidade gastrointestinal (HEALY et al., 1981; FASS et al., 1995), melhorou o trânsito intestinal da ratos de forma dose-dependente

(TAKAHASHI et al. 1987) e não modificou significativamente os borborigmos intestinais em equinos (ELFENBEIN et al., 2011).

Previamente ao ensaio clínico, os animais foram submetidos a um período de ambientação, portanto, todos apresentaram temperamento tranquilo durante o período de avaliação, não foram submetidos a jejum alimentar na noite anterior ao estudo e mantiveram o interesse na alimentação, a qual era oferecida nos intervalos entre as mensurações paramétricas. Assim como em nossas observações, Rédua et al., (2002) e Oleskovicz et al., (2006) não encontraram alterações comportamentais com a administração de cetamina espinal em equinos, nem em infusão contínua intravenosa (FIELDING et al., 2006), embora Rédua, (2000) tenha descrito ocorrência de estereotipia em um equino após uso epidural de cetamina, considerando um evento isolado, visto que o mesmo não se repetiu.

Quando utilizado pela via sistêmica, os efeitos excitatórios dos anestésicos dissociativos (cetamina) sobre o SNC podem produzir comportamento anormal, com demonstrações de delírio, ataxia, aumento da atividade motora, hiperreflexia, sensibilidade ao toque, tremores e agitação, especialmente durante a fase de recuperação anestésica. Esses efeitos indesejáveis podem ser resultado da depressão do colículo inferior e do corpo geniculado medial, acarretando distorções à percepção de estímulos visuais e auditivos (WHITE et al., 1980, LIN, 2013). A ausência de comportamento estereotipado pode ser resultado da baixa dose de cetamina empregada e da lenta absorção sistêmica do fármaco (DEROSSI., et al., 2012), que mantém concentrações plasmáticas inferiores às observadas após administração sistêmica (LE BLANC e CARON., 1990)

Dos três equinos machos utilizados no CetSAL, um deles apresentou relaxamento peniano considerado parcial, perdurando de M30 até M240, que pode ser devido a absorção sistêmica da cetamina através do espaço epidural, que segundo Gómez de Segura et al., (1998) tem seus sinais clínicos evidenciados a partir de 30 a 45 minutos, tal efeito apresenta correlação com o grau de abaixamento de cabeça em relação ao solo, evidenciando maior relaxamento do animal.

Ao avaliarmos relaxamento de esfíncter anal e perda do tônus da cauda, observamos que parece ter havido uma potencialização desse efeito no grupo

CetIFE, no qual ocorreu maior incidência de relaxamento, possivelmente devido a absorção sistêmica dos agentes. O relaxamento de esfíncter anal, embora parcial, foi observado em 100% dos animais do CetIFE já em M15, enquanto que em apenas 50% dos equinos no CetSAL. O efeito vasodilatador do ifenprodil pode ter proporcionado maior absorção sistêmica dos fármacos (OZAWA et al., 1975; MAEDA e FURUKAWA, 1975; BREW et al., 2005), justificando a duração de efeito inferior no CetIFE. Em adicional, o relaxamento de esfíncter anal e do tônus de cauda pode ter sofrido influência do bloqueio motor causado pelas propriedades anestésicas locais que a cetamina apresenta (DOWDY et al., 1973).

A sugestão do efeito aditivo no CetIFE se contrapõe os relatos de Maeda e Furukawa (1975) que não obtiveram relaxamento da musculatura esquelética embora tenham observado efeito potencializador sobre a hipnose com fármaco indutor quando associado ao ifenprodil.

5. CONCLUSÕES

A metodologia empregada permite concluir:

- 1) A administração epidural de cetamida ou cetamina associada ao ifenprodil, nas doses empregadas não altera as variáveis cardiorrespiratórias de equinos;
- 2) A administração epidural de cetamina ou cetamina associada ao ifenprodil, nas doses empregadas não altera o comportamento dos equinos;

CAPITULO 3 – AVALIAÇÃO DA NOCICEPÇÃO SOMÁTICA E VISCERAL EM EQUINOS APÓS A INJEÇÃO EPIDURAL DE CETAMINA ISOLADA OU ASSOCIADA AO IFENPRODIL

RESUMO – Os antagonistas NMDA têm sido empregados para tratar processos álgicos neuropáticos. A cetamina demonstrou ser eficaz na redução da hiperalgesia pós-cirúrgica somática. Todavia, ainda não foi verificada a eficácia dessa substância na nocicepção visceral em equinos. Portanto, avaliou-se a eficácia analgésica da injeção epidural de cetamina isolada ou associada ao ifenprodil na nocicepção visceral e somática de equinos. Foram utilizados seis equinos adultos, hípidos, sem raça definida, com peso variando entre 300 e 400 kg, machos castrados e fêmeas. Os equinos foram utilizados mediante sorteio, obedecendo estudo cego, nos dois grupos estudados, cetamina 1mg/kg e solução de NaCl a 0,9% (CetSAL) e cetamina 1mg/kg associada ao ifenprodil 0,015mg/kg (CetIFE), em intervalo de 15 dias entre tratamentos. Avaliaram-se a sensibilidade cutânea pós incisional com o uso dos filamentos de von Frey em uma região de 1, 3 e 5cm peri-incisional. A dor visceral foi avaliada através de observações comportamentais, empregando-se modelo de distensão cecal. Empregaram-se análises estatísticas de variância paramétrica e não paramétrica para avaliar os dados ($p < 0,05$). Houve redução da hiperalgesia no lado incindido nos dois grupos estudados e não houve redução na nocicepção visceral após a injeção epidural de cetamina pura ou associada ao ifenprodil.

Palavras-chave: cetamina, ifenprodil, analgesia.

CHAPTER 3 – EVALUATION OF SOMATIC AND VISCERAL NOCICEPTION IN HORSES AFTER EPIDURAL INJECTION OF KETAMINE ALONE OR ASSOCIATED WITH IFENPRODIL

ABSTRACT -NMDA antagonists have been used to treat neuropathic pain processes. Ketamine has been shown to be effective in reducing the hyperalgesia somatic post-operative. However, has not been verified the efficacy of that substance on visceral nociception. Therefore, we evaluated the analgesic efficacy of epidural ketamine alone or associated with ifenprodil in visceral and somatic nociception of equine. Six healthy adult horses without race set were used, with weight ranging between 300 and 400 kg, castrated males and females. The horses were used by raffle, obeying the blind study, in both groups studied, ketamine 1 mg/kg and 0,9% NaCl (CetSAL) and 1 mg/kg ketamine associated to ifenprodil 0.015mg/kg (CetIFE), on 15 day interval between treatments. We evaluated the post incisional sensitivity skin with the von Frey filaments in a region of 1, 3 and 5 cm around the incision. Visceral pain was assessed using behavioural observations, with model of cecal distention. Were employed statistical analyzes of parametric and non parametric variance to evaluate data ($p < 0.05$). There was a reduction of hyperalgesia in the incised side in both groups studied and no reduction in visceral nociception after epidural injection of ketamine pure or associated to ifenprodil.

Keywords: ketamine, ifenprodil, analgesia.

1. Introdução

A dor faz parte do mecanismo fundamental para a integridade e sobrevivência da espécie, por isso faz-se necessário investigar sua origem para instituir tratamento, pois mesmo ela tendo uma função de alerta deve ser evitada. A dor traz como consequências a redução na ingestão de alimentos e água, imobilidade, estresse, aumento do risco de infecções e alterações comportamentais (ANDRADE e CASSU, 2008).

Os nociceptores localizados na pele, no tecido subcutâneo e nas fáscias são de três tipos: mecânicos, polimodais e termomecânicos. Os nociceptores mecânicos são compostos de fibras A-delta e respondem apenas a estímulos nociceptivos mecânicos de intensidade moderada, mas podem ser sensibilizados por repetidas aplicações de estímulo térmico. Os nociceptores polimodais são representados por fibras C, que respondem a estímulos mecânicos de alta intensidade, térmicos e químicos. Os nociceptores termomecânicos respondem a estímulo de calor e forte estímulo mecânico (ANDRADE e CASSU, 2008).

A inervação visceral difere daquela da pele na relação entre fibras A:C. Na pele a proporção é de 1:2 enquanto nas vísceras é de 1:8 a 1:10. Isto explica o porque da nocicepção visceral ser mediada principalmente por nociceptores polimodais representados por fibras do tipo C (FINE e ASHBURN, 1998; ANDRADE e CASSU, 2008).

As doenças gastrintestinais e musculoesqueléticas são os problemas clínicos mais frequentes na espécie eqüina (ROBERTSON e SANCHEZ, 2010), e sem dúvida as dores viscerais advindas das enfermidades gastrintestinais representam os eventos mais dramáticos que os cavalos podem experimentar. A dor visceral pode ser conceituada como a dor originada em qualquer órgãos internos e é frequentemente subdividida em dor torácica, abdominal ou pélvica (ROBERTSON e SANCHEZ, 2010). Existem inúmeras causas de dor abdominal em equinos, mas as mais comuns são originárias dos intestinos delgado e grosso, generalizando-se a cólica como um sinal clínico e não representando um diagnóstico (WAGNER, 2010).

As dores viscerais podem ser orgânicas (modificações estruturais identificáveis em um órgão) ou disfuncionais (alterações abdominais em função de órgãos sem alterações mórbidas identificáveis) (GIAMBERARDINO, 2005).

A dor visceral grave pode ser originada de compressão mesentérica, isquemia, espasmo ou dilatação, enquanto queimaduras, pinçamento ou incisão não ativam nociceptores viscerais (FINE e ASHBURN, 1998; ANDRADE e CASSU, 2008). Geralmente, a serosa não é sensível à tração, distensão ou irritação química, enquanto a mucosa é sensível à processos inflamatórios (FINE e ASHBURN, 1998).

Assim, o tipo de estímulo necessário para incitar a dor reflete uma grande diferença neurofisiológica entre estruturas ectodérmicas (pele, membranas mucosas) e estruturas mesodérmicas (serosa, muscular e óssea). A qualidade da dor visceral é, muitas vezes, diferente da dor somática, a dor ectodérmica é inicialmente afiada, seguida de queimação localizada ou latejante (FINE e ASHBURN, 1998).

A dor visceral tende a ser difusa em relação ao órgão afetado e, habitualmente, é referida em um dermatomo da superfície corporal. A dor referida ocorre, pois tanto as fibras da dor somática como visceral convergem nas mesmas células do trato espinotalâmico em um dado segmento da medula espinhal e o cérebro interpreta os impulsos do trato espinotalâmico como dor na região somática correspondente. A dor visceral localiza-se superficialmente nos dermatomos relacionados com a localização embrionária da estrutura visceral afetada (CERVELLÓ e CHICOTE, 2006).

Isquemia, inflamação, espasmo muscular ou distensão podem ser a causa primária da dor e identificar qual delas é responsável pelo desconforto do paciente é importante para orientar o tratamento (WAGNER, 2010).

A capacidade da cetamina em promover analgesia visceral em cavalos é desconhecida, embora já se saiba que ela apresenta propriedade antinociceptiva em dores viscerais em ratos (ALAM et al., 1996) e somáticas em equinos (WAGNER, 2010). As propriedades analgésicas do ifenprodil ainda precisam ser avaliadas em equinos, embora se acredite no seu potencial clínico para a espécie, já havendo recomendação do seu uso para analgesia em dores pós-operatórias agudas e neoplásicas em humanos (BREW et al., 2005) e inflamatória em ratos (CHIZH 2001).

Com a hipótese de haver efeitos aditivo ao se administrar cetamina associado ao ifenprodil pela via epidural nos animais, objetivou-se avaliar os efeitos da cetamina ou de sua associação ao ifenprodil administradas via epidural na mediação nociceptiva somática e visceral de equinos. Empregando-se para tanto, modelos de dor somática pós incisional e modelo de dor visceral por meio de distensão cecal.

2. Material e Métodos

2.1. Comitê de Ética e Bem Estar dos Animais

O presente estudo foi submetido a aprovação do Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Campus de Jaboticabal, da Universidade Estadual Paulista, sendo aprovado sob Protocolo CEBEA 017381/09.

Durante a elaboração deste estudo buscou-se minimizar o número de animais necessários, assim como seu desconforto durante a concretização do ensaio clínico.

2.2 Animais

Foram utilizados seis equinos adultos, hípidos, sem raça definida, com peso variando entre 300 e 400 kg, três machos castrados e três fêmeas. No caso de fêmeas, foram selecionadas apenas aquelas que não estivessem em estro ou gestação.

Os animais foram submetidos a tempo de adaptação e manejo conforme descrito no capítulo 2.

2.3. Procedimento Experimental

Cada um dos seis animais foi submetido previamente a cirurgias para implantação de cânulas cecais (conforme descrito a seguir). Para a realização do ensaio clínico os cateteres epidurais foram previamente implantados com orientação cranial conforme citado no capítulo 2.

No dia do ensaio clínico o tratamento a ser administrado foi sorteado, sendo que os avaliadores não sabiam qual tratamento havia sido adotado, obedecendo estudo cego. Cada animal foi submetido aos dois grupos estudados, em intervalo mínimo de 21 dias entre tratamentos, obedecendo um estudo cruzado aleatório randomizado.

Para que todos os animais sofressem as mesmas influências circadianas durante o estudo, o horário do início do experimento foi padronizado (8:00h).

Os grupos experimentais (n=6) e os respectivos tratamentos epidurais:

CetSAL - (cetamina 1,0mg/kg + NaCl 0,9%)

CetIFE - (cetamina 1,0mg/kg + ifenprodil 0,015mg/kg)

Os fármacos eram administrados associados na mesma seringa.

O volume final administrado foi corrigido com solução fisiológica NaCl 0,9% baseado em Gómez de Segura et al., (1998) segundo o cálculo final $(3,4 + [kg \times 0,013])$ mL totais), administrados em intervalo de 5 minutos.

2.3.1. Implantação da cânula

2.3.1.1. Fixação do ceco à parede abdominal – Tifloplexia (TP)

Após jejum alimentar de 16 horas, os equinos foram colocados em tronco de contenção, onde receberam cloridrato de xilazina (1mg/kg IV), ato contínuo iniciou-se infusão contínua de xilazina 1mg/kg/h. Após sedação os animais permaneceram na posição quadrupedal, sendo realizada tricotomia do flanco direito para posterior anti-sepsia e anestesia local paravertebral (SKARDA et al., 2009), empregando-se cloridrato de lidocaína a 2% e bupivacaína 0,5%¹⁴.

Decorridos 15 minutos, foi realizada antissepsia do campo operatório para colocação de panos de campo estéreis no local. A uma distância intermediária entre a tuberosidade ilíaca e a 18ª costela e três centímetros ventralmente ao músculo longo dorsal, efetuou-se incisão em plano único, de seis a oito centímetros, abrangendo pele, tela subcutânea, músculos oblíquos abdominais externo e interno, músculo transverso do abdome e peritônio, com

¹⁴ Neocaína 0,5% sem vasoconstritor - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda – Itapira – SP.

auxílio de bisturi com lâmina nº 22. Na sequência, após identificação do corpo do ceco por palpação no interior da cavidade abdominal, o mesmo foi exteriorizado mediante tração da tênia lateral do órgão.

A tênia foi fixada no bordo caudal da incisão (fáscia dorsal do músculo oblíquo abdominal externo), por meio de sutura contínua simples, empregando-se catgut cromado nº 2. Em ato contínuo, o corpo do ceco, anterior a tênia lateral, foi exposto e fixado ao bordo cranial da incisão cirúrgica (fáscia dorsal do músculo oblíquo abdominal externo), abrangendo serosa, muscular e submucosa.

Ao término da sutura a superfície exposta do ceco e o campo operatório foram lavados com solução de NaCl a 0,9% fisiológica, e fixou-se sobre a ferida cirúrgica, por meio de sutura com fio de náilon nº 0,45, uma proteção composta por compressas de gaze estéreis embebidas em solução de neomicina a 10%. Ao redor da ferida aplicou-se uma mistura com ação repelente, de inseticida fosforado, violeta de genciana e essência de citronela.

Após o término do procedimento cirúrgico, os animais foram mantidos em baias individuais onde receberam alimento e água "*ad libitum*". Realizaram-se curativos com solução fisiológica e nova aplicação da mistura repelente ao redor da ferida cirúrgica, uma vez ao dia, durante sete dias.

2.3.1.2. Tiflostomia (Tm) para implantação da cânula

Decorridos sete a dez dias da Tp, os animais foram sedados com acepromazina (0,05mg/kg IV) e quinze minutos depois cloridrato de xilazina (0,5mg/kg IV), o curativo foi removido, e efetuou-se limpeza da pele adjacente à incisão com solução de NaCl a 0,9% fisiológica e sabão neutro. Na sequência realizou-se anti-sepsia da porção serosa exposta do ceco, com solução de neomicina a 30% em soro fisiológico. Anestesia local infiltrativa foi realizada nos bordos da ferida cirúrgica empregando-se 20ml de cloridrato de lidocaína a 2%.

Após nova anti-sepsia com solução de neomicina a 30% em soro fisiológico, se efetuou uma incisão circular de aproximadamente dois centímetros de diâmetro na porção exposta do ceco. Através dessa incisão se introduziu a cânula, cuja base era composta de uma aba complacente que

facilitou o dobramento para passagem através do neo-óstio. O anel de vedação foi posicionado na sequência e, por último, a tampa.

Curativo local e aplicação da pomada repelente foram administrados diariamente ao redor da cânula, durante 7 a 10 dias.

A dor somática foi avaliada por meio do modelo de dor inflamatória pós-incisional segundo a descrição abaixo. A dor visceral foi avaliada por meio de distensão cecal, conforme descrito a seguir.

2.3.2. Modelo de dor pós-incisional

Para preparo do modelo de dor pós-incisional, no dia do ensaio, inicialmente, os equinos foram colocados no tronco de contenção e após terem a cauda enfaixada com atadura de crepe¹⁵, realizou-se tricotomia da região sacrococcígea (10x10cm) e isquiática direita e esquerda (20x20cm). Essas regiões foram lavadas com água e sabão neutro, enxugadas com compressas cirúrgicas e submetidos à antissepsia com iodopovidona¹⁶. Utilizando-se tinta branca hidrossolúvel¹⁷, desenhou-se duas linhas verticais de dez centímetros a partir da tuberosidade isquiática direita e esquerda e, ao redor destas, desenhou-se retângulos a um, três e cinco centímetros.

Em seguida, anestesia local infiltrativa subcutânea, foi realizada com dez mL de cloridrato de lidocaína a 2%, sem vasoconstritor, sob uma linha de dez centímetros. Aguardou-se 25 minutos e ato contínuo administrou-se, através do cateter implantado no espaço epidural, cetamina ou cetamina associada com ifenprodil.

Após a administração do tratamento espinhal proposto, procedeu-se incisão cirúrgica de dez centímetros de comprimento, no sentido dorso-plantar, abrangendo pele, tecido subcutâneo e fáscia muscular na região subcutânea anteriormente infiltrada com anestésico local. Em ato contínuo, a pele foi suturada com oito pontos simples separados, com fio de náilon 2,0 monofilamentar agulhado. A incisão cirúrgica era feita em um membro, sendo

¹⁵ Atadura de Crepe – Cremer S. A., Blumenau - SC - Brasil.

¹⁶ Riodine Tópico (Iodopovidona P.V.P.-I.) – Rioquímica Indústria Farmacêutica – SP - Brasil.

¹⁷ Corretivo à base de água – Hélios Carbex, Barueri – SP – Brasil.

que as mensurações de LNEM eram realizada nos dois membros, sendo lados incidido e não incidido (controle). Passados 21 dias, ou seja, após completa cicatrização do lado incidido, o animal era novamente submetido ao procedimento experimental, quando se incisava o lado íntegro e o lado cicatrizado servia de controle.

As avaliações para o modelo de dor pós-incisional foram realizadas pela mensuração do limiar nociceptivo ao estímulo mecânico (LNEM) com os filamentos de von Frey¹⁸, que foram pressionados sobre a pele até se curvarem, por 1,5 segundos, na região glútea direita e esquerda do animal, nas áreas demarcadas a 1, 3 e 5cm distantes da linha de incisão, sendo que os filamentos foram pressionados em pontos nos quadrantes dorsal (D), direito (d), esquerdo (e) e ventral (V), em relação ao lado incidido e, ainda, no lado não incidido. (Figura 9).

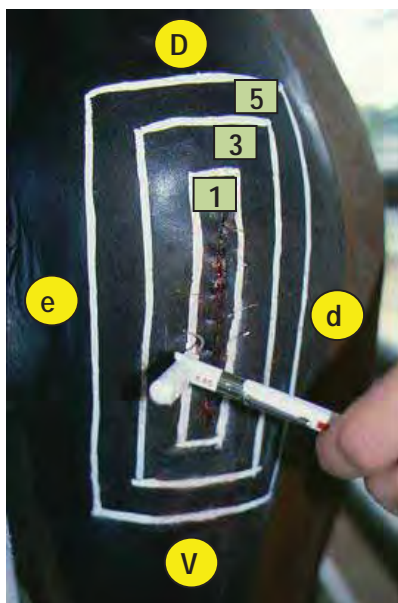


Figura 9 – Representação das avaliações com filamentos de von Frey. D: dorsal; V: ventral; e: esquerdo; d: direito; 1: 1cm; 3: 3cm; 5: 5cm.

¹⁸ Filamentos de von Frey – Modelo 1601, IITC Inc. Life Science – CA – USA.

2.3.3. Modelo de dor por meio da distensão cecal

Para o preparo deste modelo de dor visceral os equinos foram submetidos a intervenção cirúrgica para implantação da cânula cecal segundo DIAZ (2004).

A cânula implantada no ceco dos equinos, constitui um modelo simples em forma de H para abomaso¹⁹, flexível, confeccionada em silicone com 27,9mm de diâmetro externo e 25,4mm de diâmetro interno; 81mm de diâmetro na base; e 79mm de comprimento.

Além do corpo, o conjunto possui um anteparo circular (anel de vedação) aplicado externamente para ajuste do espaço entre a base da cânula e a parede abdominal. Possuindo, também, um tampão cônico ou tampa para obliteração do lúmen da cânula, ambos confeccionados de silicone.

No dia do experimento, um balão²⁰ de látex vazio era implantado no lume do ceco através da cânula implantada. Este balão tinha sua abertura ocluída por uma rolha de poliamida com um orifício central onde conectavam-se um equipo de soro acoplado a uma pêra insufladora em sua extremidade. Este equipo acoplado ao balão, assim como a pêra insufladora, eram exteriorizado e a rolha de poliamida mantinha o ambiente cecal fechado (Figura 10).

O estímulo nociceptivo era gerado com a insuflação da pêra conectada ao balão cecal, empregando-se pressão positiva (em mmHg), mensurada através de um manômetro aneróide conectado a pêra. Para cada animal determinava-se uma pressão basal (M-30), em que ocorria resposta aversiva demonstrada através de alterações comportamentais, avaliadas com base na escala comportamental descrita por Boatwright et al., (1996), com somatório de escores ≥ 7 representando dor moderada a severa (Tabela 5). Para as avaliações comportamentais empregou-se ainda parâmetros descritos por Van Loon et al., (2010) (Tabela 6).

No momento das avaliações o balão era insuflado com a pressão basal individual aversiva, e permanecia promovendo estímulo nocivo por dois minutos, dentro dos quais se observava a presença de alterações relacionadas

¹⁹ Cânula H para abomaso – KEHL Ltda – São Carlos – SP – Brasil.

²⁰ Maxi Ball n.40 – PICPIC – RIBERBALL Mercantil e Industrial LTDA, Ribeirão Preto – SP – Brasil.

à percepção do estímulo. Passados os dois minutos de avaliação dos escores comportamentais o balão era desinsuflado e cessava imediatamente o estímulo doloroso. Previa-se o emprego de analgesia resgate com fármaco analgésico e antiespasmódico (dipirona sódica + brometo de butilescopolamina²¹, 20mg/kg por via IV) caso os sinais de resposta ao estímulo nocivo perdurassem após esvaziamento do balão.

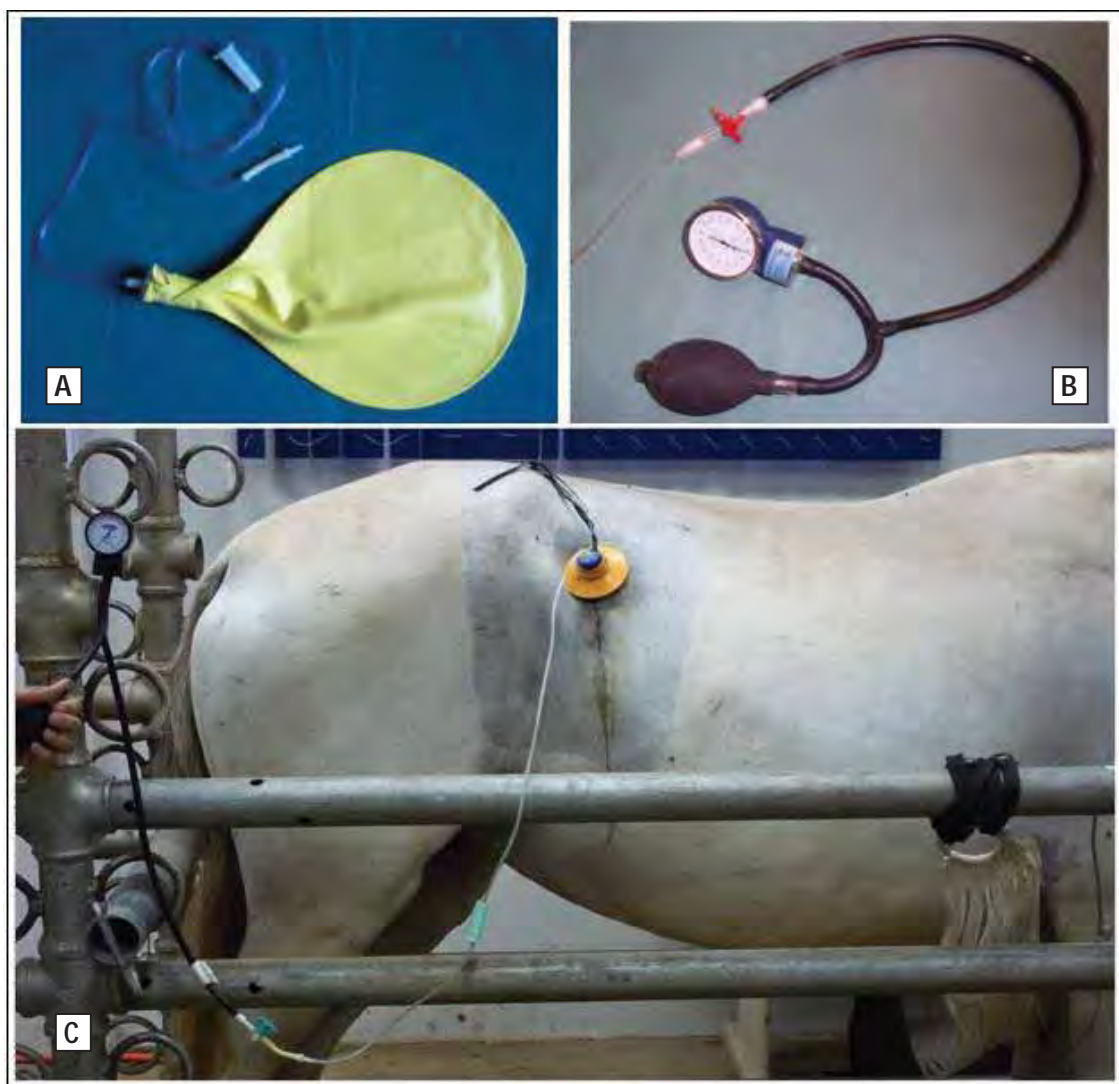


Figura 10 - A: Balão confeccionado para promover distensão cecal em modelo de dor visceral; B: Dispositivo com esfigmomanômetro e pêra, que conectados ao balão cecal promoviam mensuração da pressão (mmHg) e insuflação do balão, respectivamente; C: animal submetido a insuflação do balão cecal posicionado no interior do ceco através da cânula cecal.

²¹ Buscopan Composto - Boehringer Ingelheim do Brasil Ltda. Itapetecica da Serra – SP – Brasil.

Tabela 5 – Avaliação comportamental de equinos submetidos a distensão cecal sob administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil.

Comportamento	Escore e descrição
Chutes	0 = calmo em pé, sem chutar, cauda movimentando 1 = movimentando membros pélvicos, cauda balançando 2 = ocasionalmente chuta o abdômen 3 = frequentemente chuta o abdômen (menos de 3 x em 2 min) 4 = frequentemente chuta o abdômen com violência (mais de 4 x em 2 min)
Patadas no chão /pateando	0 = calmo em pé, sem patear o chão ou se deslocar 1 = deslocamento das patas dianteiras 2 = ocasionalmente pateando (menos de 3 x em 2 min) 3 = frequentemente pateando o chão (mais de 4 X em 2 min) 4 = pateando o chão continuamente
Movimento de cabeça	0 = sem desconforto evidente 1 = desconforto evidente (pescoço estendido, orelha em pé, bocejando) sem ondulações de lábios, balançando a cabeça ou olhar para o flanco 2 = olha o flanco, lábios contorcidos ou balança a cabeça (menos de 3 X em 2 min) 3 = frequentemente olha o flanco, lábios contorcidos ou balaça a cabeça (mais de 4 X em 2 min) 4 = movimentos de cabeça exagerados ou tentativas de deitar
TOTAL = Basal somatório dos escores \geq 7 (DOR MODERADA A SEVERA)	

Fonte: Boatwright et al., 1996.

Tabela 6 – Avaliação comportamental de equinos submetidos a distensão cecal que receberam por via epidural cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. (Modificado de VAN LOON et al., 2010).

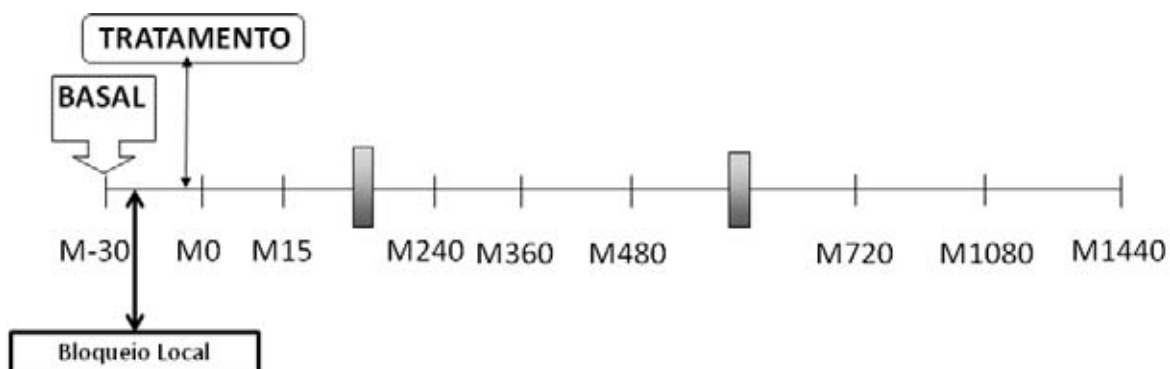
Comportamento	Escore e descrição
Apresentação	0 = atento, orelhas e cabeça baixa, sem relutância em se mover 1 = atento e alerta, movimentos ocasionais de cabeça, sem relutância em se mover 2 = inquieto, orelhas eretas, expressão facial anormal, pupilas dilatadas 3 = excitação, movimentos corporais contínuos, expressão facial anormal
Postura	0 = quieto ou andar normal 1 = ocasional troca de peso, leves tremores musculares 2 = distribuição anormal do peso 3 = postura anti-álgica (como tentativa de urinar), prostração, tremores musculares

Fonte: Modificado de Van Loon et al., 2010.

2.4. Delineamento Experimental

2.4.1. Avaliação de dor pós-incisional

A avaliação de sensibilidade cutânea (LNEM) foi realizada antes da administração do tratamento epidural e bloqueio local (M-30) por meio dos filamentos de von Frey a 1, 3 e 5 cm ao redor da incisão, nos quadrantes dorsal, direito, esquerdo e ventral e imediatamente após a sutura de pele (M0). O LNEM cutâneo da região isquiática, que não foi incidido, também foi registrado. A aferição do LNEM cutânea, foi repetida a cada 15 minutos até M240, a cada 2 horas até M720 e, então, M1080 e M1440.



A avaliação do LNEM cutâneo foi iniciada com o filamento de menor diâmetro (1,65) e, quando não se obtinha resposta do animal, substitua-se o filamento, subsequentemente, pelo imediatamente mais calibroso, até que se determinasse o filamento mais espesso ainda incapaz de induzir a resposta do paciente, ou seja, o filamento imediatamente anterior ao que gerasse resposta nociceptiva, caracterizada por alteração comportamental (olhar para trás, balançar a cauda, esquivar-se movendo a garupa, encolhendo-se ou simulando coices). Nos casos em que o animal não apresentava reação ao toque do filamento mais espesso (6,65), o teste era interrompido e se imputava produção de analgesia. O limiar de sensibilidade peri-incisional foi estabelecido pelo diâmetro do respectivo filamento, convertido em quilograma/força, utilizando-se uma escala de conversão fornecida pelo fabricante. (Apêndice A)

Para cada distância (1, 3 e 5 cm) realizaram-se quatro mensurações (quadrantes dorsal, direito, esquerdo e ventral), todavia, adotou-se o valor

representado pela média simples dos quatro lados, para cada distância, em cada tempo.

Foram repetidos todos os procedimentos e mensurações empregando os filamentos de von Frey no lado não incindido, nos mesmos intervalos de tempo detalhados para o lado incindido. Para análise estatística dos dados adotou-se os valores cumulativos de força, que foram obtidos através do somatório das medidas de força obtidas para cada distância (1+3+5 cm) em cada tempo, tanto para o lado incindido como para o lado não incindido de cada grupo.

Ao fim das avaliações, os animais receberam curativo. Os animais retornaram a baia receberam curativo diário até a retirada dos pontos oito dias após a realização do experimento.

2.4.2. Avaliação da dor visceral

No momento M-30 foi aplicado estímulo de dor visceral por meio da insuflação do balão cecal, estabelecendo-se pressão basal aversiva em mmHg, mensurada através de um manômetro aneróide. Para cada animal foi determinada uma pressão basal (controle), em que ocorria resposta aversiva descrita como dor moderada segundo Boatwrigth et al (1996), representado, pelo somatório de escores superior ou igual a 7. (Tabela 5) Além dos escores para dor visceral descritos por Boatwrigth et al. (1996), avaliaram-se parâmetros comportamentais baseados em Van Loon et al. (2010), (Tabela 6) apresentação e postura do animal, além do registro da pressão do balão (em mmHg) avaliada a cada tempo do estudo.

O momento basal (M-30) dos parâmetros comportamentais de van Loon et al., (2010), apresentação e postura do animal, foram realizados com o balão insuflado na pressão (mmHg) aversiva individual, representando portanto um basal comportamental da experiência dolorosa de cada animal.

A re-avaliação da resposta à distensão cecal, ocorria, conforme escala descrita por Boatwrigth et al. (1996) e Van Loon et al. (2010), em M0 (após tratamento espinal), a cada 15 minutos até M240 e a cada duas horas até M720. Durante o período estudado, o balão cecal era mantido vazio no interior

do ceco, sendo insuflado apenas nos momentos de avaliação, após M720 os balões eram removidos.

Considerando que a avaliação de dor visceral por escala comportamental, assim como a avaliação do LNEM cutâneo pelos filamentos de von Frey, são considerados métodos subjetivos, tais avaliações foram realizadas pelo mesmo observador em todo o estudo.



2.5. Análise Estatística

Os dados foram analisados pelo programa estatístico SAS® versão 9.1.3. e os gráficos foram confeccionados através do programa Sigma Plot® versão 11.0.

Os dados não paramétricos foram analisados através do teste de Kruskal Wallis ($p \leq 0,05$), os dados referentes a dor visceral (escore total de dor, pressão do balão e apresentação do animal) foram analisados através de ANOVA de uma via seguidos de teste f ($p \leq 0,05$), após transformação em raiz quadrada, sendo transformados em variáveis paramétricas.

3. RESULTADOS

3.1. Avaliação do limiar nociceptivo ao estímulo mecânico (LNEM) cutâneo

3.1.1. Comparação do LNEM cutâneo cumulativo nos Lados Incindidos

Não se encontrou diferença na resposta nociceptiva entre os lados incindidos na avaliação entre os grupos estudados.

Na análise entre tempos, nos lados incididos observou-se redução significativa do LNEM em relação aos respectivos M-30 na análise cumulativa (1+3+5cm) nos grupos CetSAL e CetIFE a partir de M360 até o final do estudo (M1440) (Tabela 7, Figura 11).

3.1.2. Comparação do LNEM cutâneo cumulativo nos Lados não Incididos

Na avaliação do LNEM cutâneo dos lados não incididos não se observaram diferenças significativas entre grupos ou entre tempos no grupo CetSAL. No CetIFE, o valor de LNEM encontrado no lado não incidido no M1440 foi estatisticamente menor do que o seu basal (M-30) (Tabela 7, Figura 12).

3.1.3. Comparação do LNEM cutâneo cumulativo entre os lados incididos e não incididos

No grupo CetSAL se observou aumento da sensibilidade do lado incidido em comparação ao lado não incidido em M1440. Na avaliação entre tempos, não encontrou-se diferenças nos valores cumulativos registrados do lado não incidido, já os valores encontrados no lado incidido nos momentos M360 até M1440 foram estatisticamente inferiores do que o valor basal (M-30). (Figura 13)

No grupo CetIFE, os valores registrados em M240 até M1440 foram significativamente diferentes entre lado incidido e lado não incidido. Entre tempos, os valores cumulativos encontrados no M360 até M1440 do lado incidido foram estatisticamente inferiores ao valor basal, já nos valores cumulativos do lado não incidido, o M1440 foi significativamente menor que o M-30. (Tabela 7, Figura 14)

Tabela 7 – Valores cumulativos do LNEC cutâneo (1 + 3 + 5cm) obtidos a partir da aferição de sensibilidade cutânea em equinos, expressos em grama, nos lados incindidos e não incindidos nos grupos cetamina e solução de NaCl a 0,9% (CetSal) e cetamina e ifenprodil (CetIFE) via epidural.

Momento	CetSal		CetIFE	
	Lado Incindido	Lado não Incindido	Lado Incindido	Lado não Incindido
-30	442	435	422	442
0	432	406	442	447
15	437	410	441	433
30	422	423	426	431
45	427	423	436	422
60	429	424	447	414
75	429	433	447	424
90	431	422	447	437
105	433	436	441	447
120	433	429	442	436
135	418	431	415	436
150	414	433	411	435
165	415	445	430	440
180	420	442	386	432
195	429	425	399	438
210	424	425	417	445
225	422	425	414	442
240	426	445	377	445
360	338	435	338	438
480	325	405	285	438
600	332	390	241	418
720	250	398	245	396
1080	273	383	246	385
1440	182	381	185	382

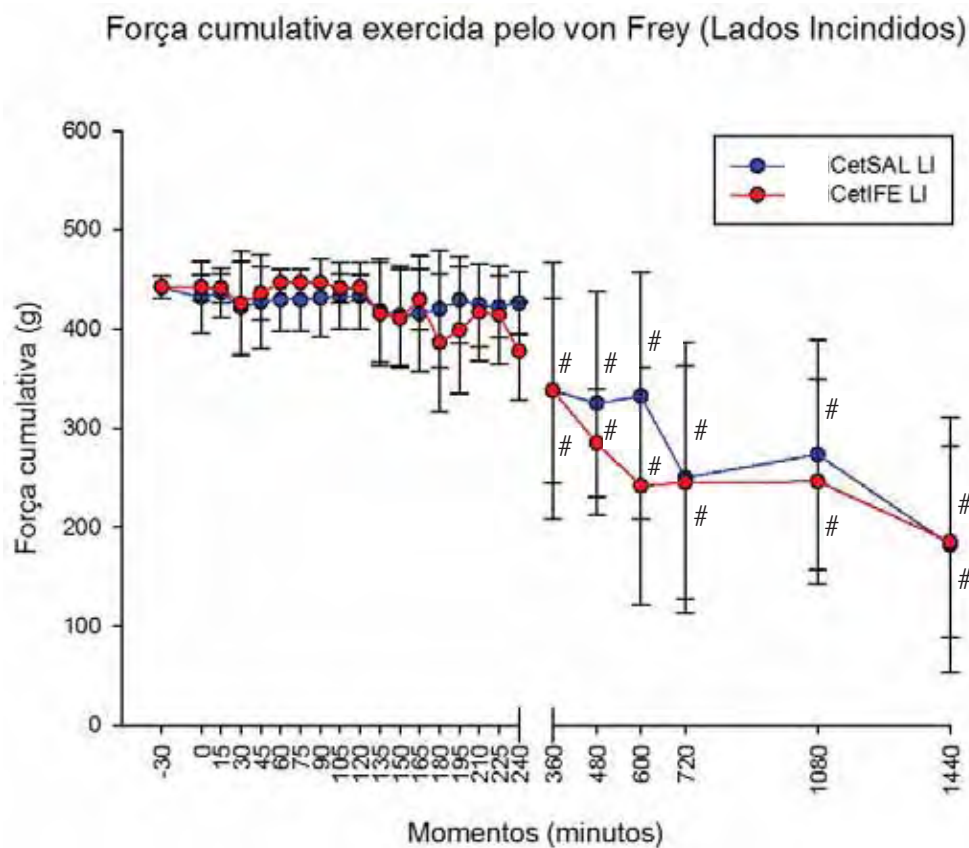


Figura 11 – Valores cumulativos médios e respectivos desvios-padrão da força (gramas) exercida pelos filamentos de von Frey, 1, 3 e 5cm da linha de incisão nos lados incindidos, observados após administração de cetamina isolada ou associada ao ifenprodil via epidural em equinos. # significativamente diferente de M-30 (Kruskal Wallis, $p \leq 0,05$).

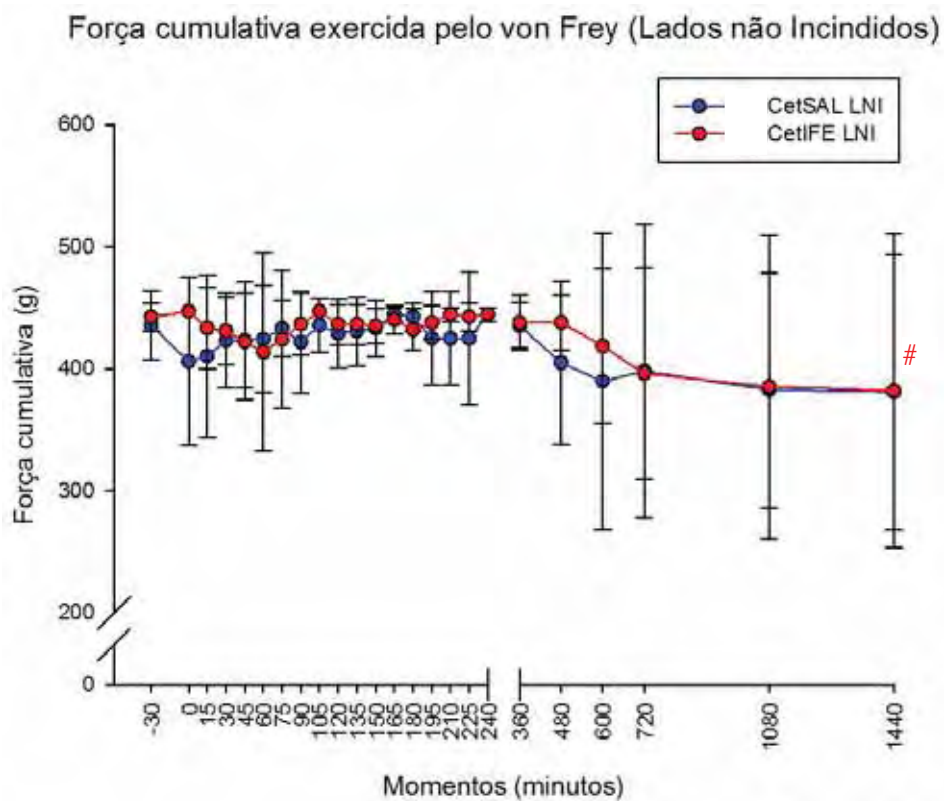


Figura 12 – Valores cumulativos médios e respectivos desvios-padrão da força (gramas) exercida pelos filamentos de von Frey, 1, 3 e 5cm da linha de incisão nos lados não incindidos, observados após administração de cetamina isolada ou associada ao ifenprodil via epidural em equinos. # significativamente diferente de M-30 (Kruskal Wallis, $p \leq 0,05$).

Força cumulativa exercida pelo von Frey (Lado incidido x Lado não Incindido)

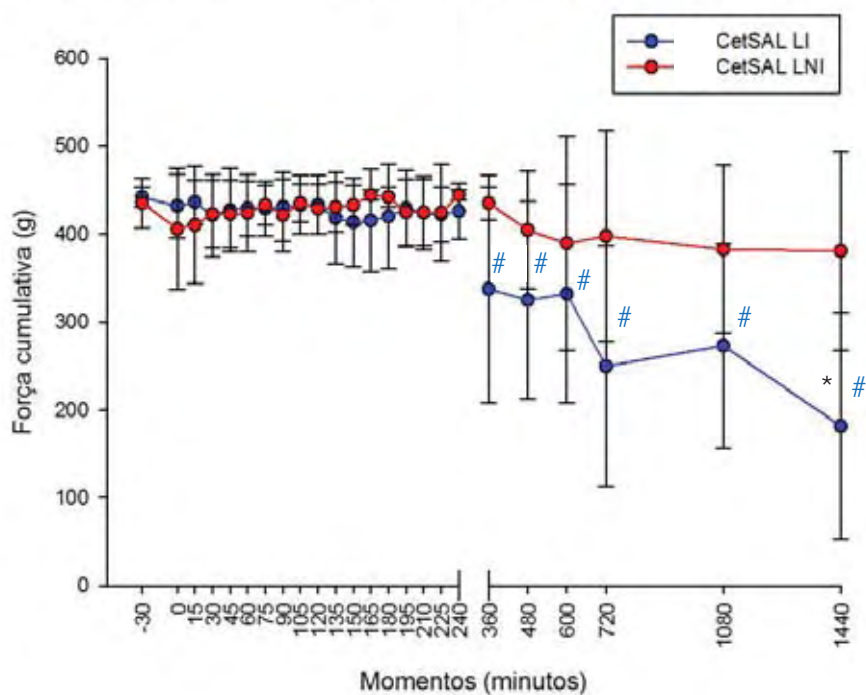


Figura 13 – Valores cumulativos médios e respectivos desvios-padrão da força (gramas) exercida pelos filamentos de von Frey, 1, 3 e 5cm da linha de incisão nos lados incididos e não incididos, observados após administração de cetamina e solução de NaCl a 0,9% via epidural em equinos. * Significativamente diferente de CetSal LNI, # significativamente diferente de M-30 (Kruskal Wallis, $p \leq 0,05$).

Força cumulativa exercida pelo von Frey (Lado Incindido x Lado não Incindido)

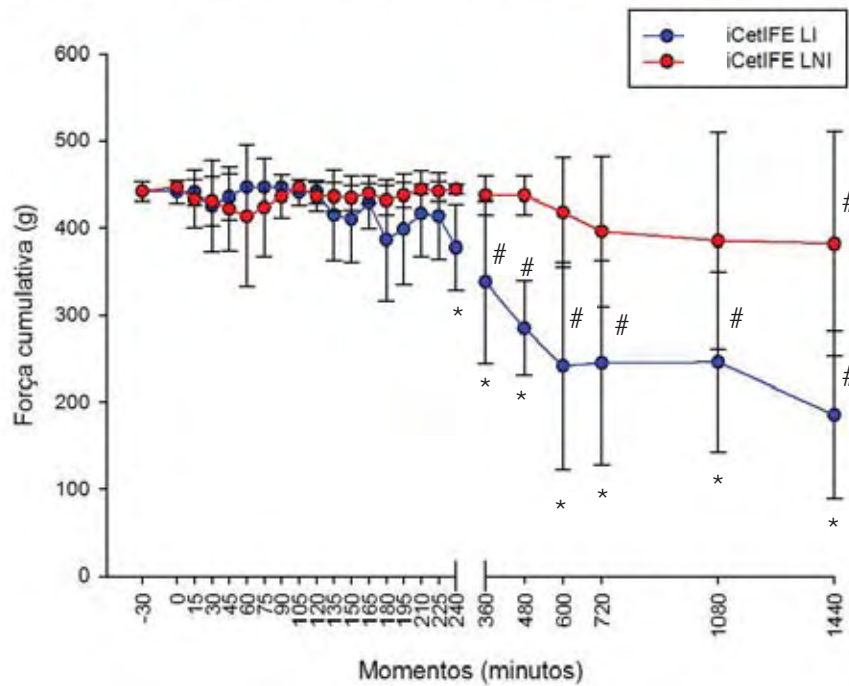


Figura 14 – Valores cumulativos médios e respectivos desvios-padrão da força (gramas) exercida pelos filamentos de von Frey, 1, 3 e 5cm da linha de incisão nos lados incindidos e não incindidos, observados após administração de cetamina e ifenprodil via epidural em equinos. * Significativamente diferente de CetlFE LNI, # significativamente diferente de M-30 (Kruskal Wallis, $p \leq 0,05$).

3.2. Avaliação do limiar nociceptivo sob estímulo de distensão visceral

3.2.1. Escore total para dor visceral (segundo Boatwright et al 1996)

Entre os grupos, o valor de escores registrado para avaliação da dor visceral observado em M195 foi estatisticamente superior no CetSAL em comparação ao CetIFE. Na análise entre tempos, não encontrou-se diferenças significativas no grupo CetSAL, enquanto no grupo CetIFE o valor de M30 foi estatisticamente inferior ao M-30. (Tabela 8, Figura 15)

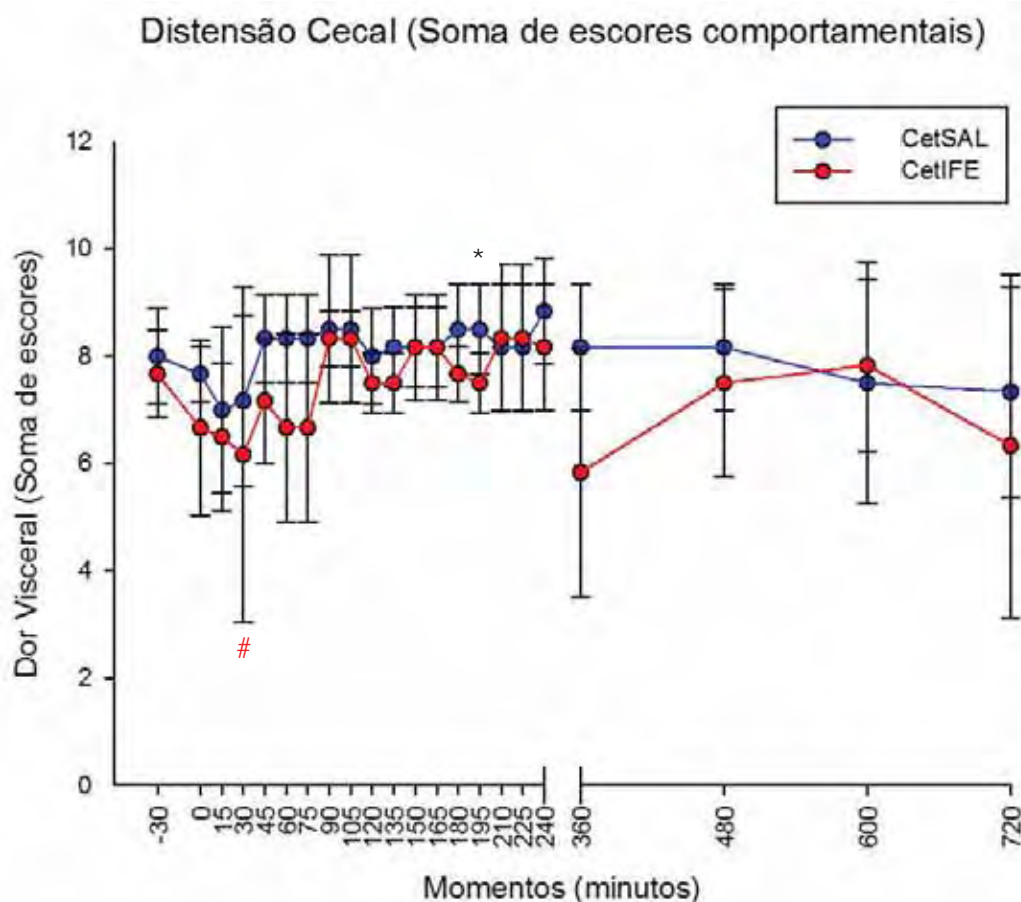


Figura 15 – Soma de escores para avaliação de dor visceral por distensão cecal em equinos submetidos a administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e desvios-padrão da média. * Significativamente diferente de CetIFE # significativamente diferente de M-30 ($p \leq 0,05$).

Tabela 8 – Avaliação da dor visceral por distensão cecal em equinos submetidos a administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e erro padrão da média.

MOMENTO	GRUPO	Escore Total	Pressão do balão cecal	Apresentação	Postura
-30	CetSAL	8±0	29±0	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	8±0	29±0	2±0,2	2±0,2
0	CetSAL	8±0	29±0	2±0,3	2±0,2
	CetIFE	7±0	28±0	1±0,3	2±0,2
15	CetSAL	7±1	29±0	2±0,3	2±0,2
	CetIFE	6±1	29±0	1±0,3	2±0,2
30	CetSAL	7±0	29±0	2±0,3	2±0,3
	CetIFE	6±0*	29±0	2±0,3	1±0,3*
45	CetSAL	8±0	29±0	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	7±0	29±0	2±0,2	2±0,2
60	CetSAL	8±0	29±0	2±0,3	2±0,2
	CetIFE	7±0	28±0	2±0,3	2±0,2
75	CetSAL	8±0	29±0	2±0,3	2±0,2
	CetIFE	7±0	28±0	2±0,3	2±0,2
90	CetSAL	8±0	29±1	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	8±0	29±1	2±0,2	2±0,2
105	CetSAL	8±0	29±1	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	8±0	29±1	2±0,2	2±0,2
120	CetSAL	8±0	28±1	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	7±0	28±1	2±0,2	2±0,2
135	CetSAL	8±0	28±1	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	7±0	28±1	2±0,2	2±0,2
150	CetSAL	8±0	28±1	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	8±0	29±1	2±0,2	2±0,2
165	CetSAL	8±0	28±0	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	8±0	28±0	2±0,2	2±0,2
180	CetSAL	8±0	28±0	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	8±0	28±0	2±0,2	2±0,2
195	CetSAL	8±0#	28±0	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	7±0	28±0	2±0,2	2±0,2
210	CetSAL	8±0	29±0	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	8±0	29±0	2±0,2	2±0,2
225	CetSAL	8±0	29±0	2±0,2	2±0,2
	CetIFE	8±0	29±0	2±0,2	2±0,2
240	CetSAL	9±0	28±0	2±0,2	3±0,2
	CetIFE	8±0	28±0	2±0,2	2±0,2
360	CetSAL	8±1	28±0	2±0,2	3±0,2
	CetIFE	6±1	28±0	2±0,2	3±0,2
480	CetSAL	8±1	29±0	2±0,2	3±0,2
	CetIFE	7±1	28±0	2±0,2	3±0,2
600	CetSAL	7±1	29±0	2±0,2	2±0,3
	CetIFE	8±1	29±0	2±0,2	3±0,3
720	CetSAL	7±1	29±0	2±0,3	2±0,3
	CetIFE	6±1	28±0	2±0,3	3±0,3

CetSAL (Cetamina + NaCl 0,9%); CetIFE (Cetamina + ifenprodil)

* Difere do valor encontrado em M-30 (One Way ANOVA e Teste t de Student [p<0,05])

Difere do valor encontrado no grupo CetIFE

3.2.2. Pressão do balão cecal (em mmHg) empregada para estímulo de dor visceral

Não se observaram diferenças estatísticas entre grupos ou entre tempos estudados. (Tabela 8, Figura 16)

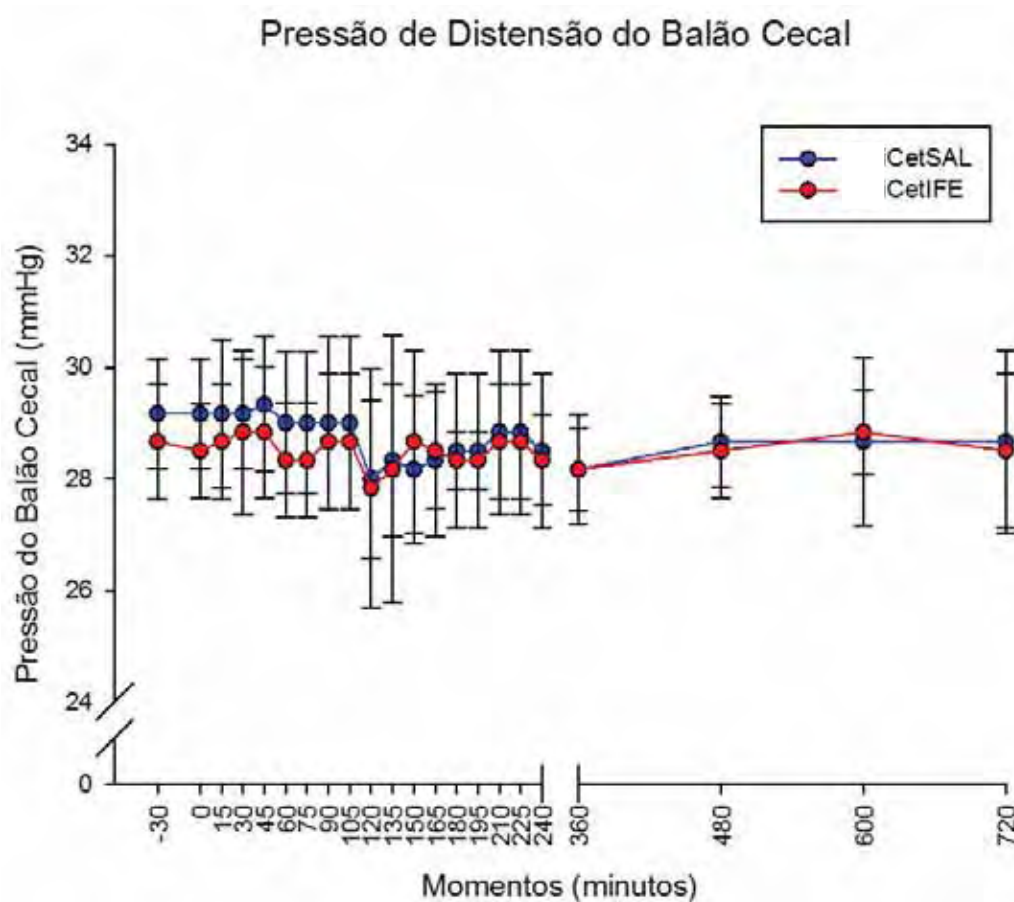


Figura 16 – Pressão média do balão utilizado para promover distensão cecal em equinos submetidos a administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e desvios-padrão da média.

3.2.3. Apresentação do animal mediante distensão cecal (van Loon et al., 2010).

Não se observaram diferenças estatísticas entre grupos ou entre tempos estudados. (Tabela 8, Figura 17)

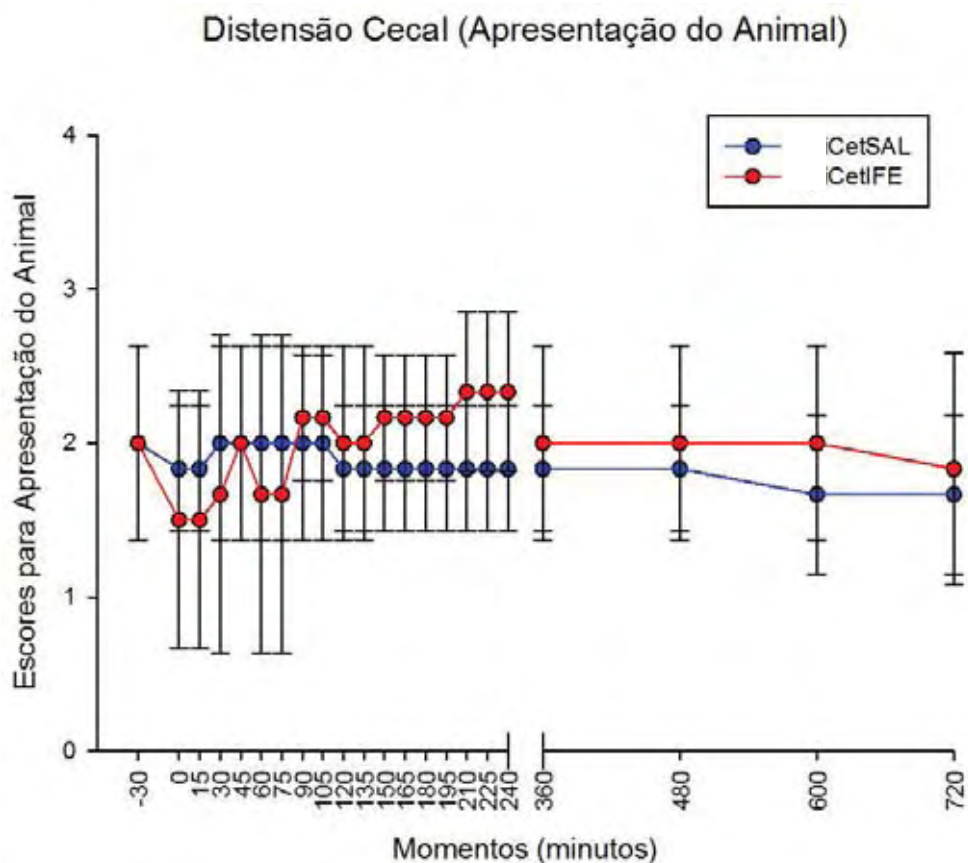


Figura 17 – Média de escores para apresentação dos equinos submetidos a distensão cecal sob administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e desvios-padrão da média.

3.2.4. Postura dos animais mediante distensão cecal (van Loon et al., 2010).

Na avaliação dos escores para postura dos animais submetidos a distensão cecal, não observou-se diferenças significativas na comparação entre grupos ou entre tempos no grupo CetSAL. No grupo CetIFE o valor encontrado em M30 foi estatisticamente inferior ao seu basal. (Tabela 8, Figura 18)

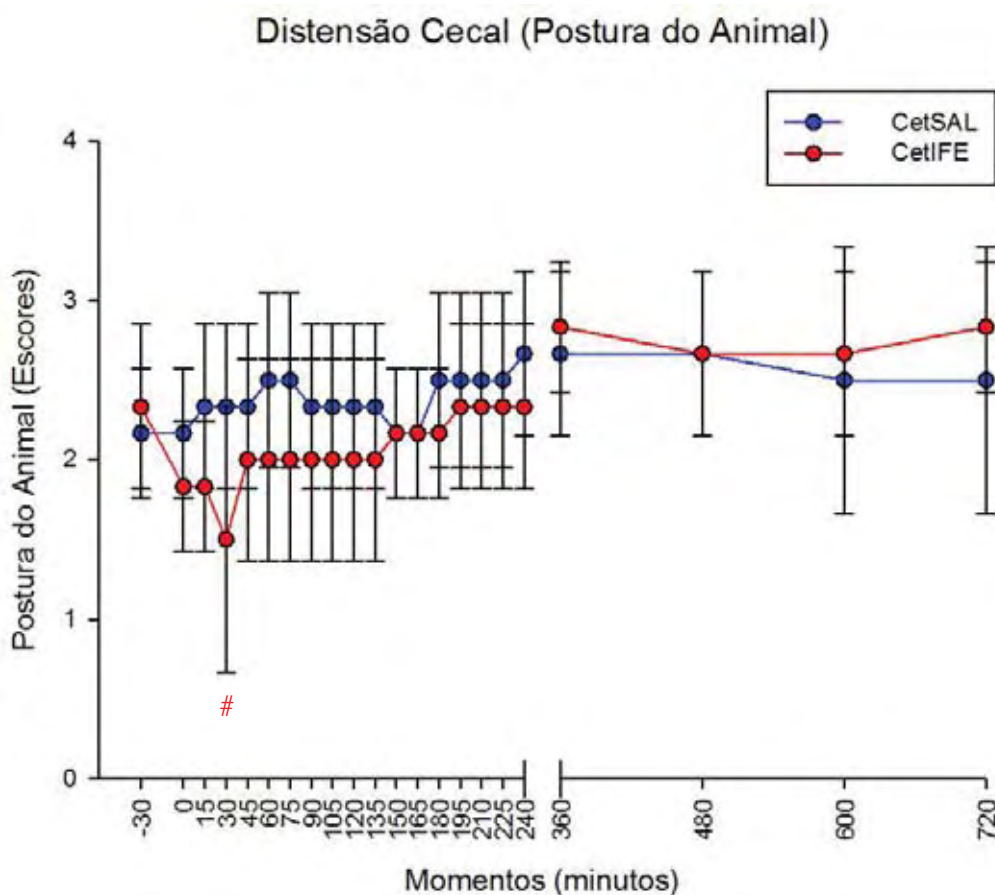


Figura 18 – Média de escores para postura dos equinos submetidos a distensão cecal sob administração epidural de cetamina e solução de NaCl a 0,9% ou cetamina e ifenprodil. Apresentação de média e desvios-padrão da média. # significativamente diferente de M-30 ($p \leq 0,05$).

4. DISCUSSÃO

Os equinos são facilmente acometidos por processos dolorosos em função da natureza de suas atividades, seu peso corporal, sua estrutura e velocidade, além de ser a espécie mais sensível a distúrbios abdominais agudos que causem dor e inflamação (SCHATZMANN, 2002; POLYDORO, 2006).

Para o estudo da dor e da eficácia de fármacos analgésicos foram desenvolvidos diversos modelos experimentais, muitos dos quais se baseiam na alteração do limiar da dor mediante o aumento de um estímulo nocivo. Os modelos invasivos requerem um procedimento cirúrgico para implantação de dispositivo ou submetem o animal a alteração permanente antes do estudo. Dentre eles foram descritos a implantação de eletrodo no dente canino para estímulo elétrico (dolorimetria dental), fonte de calor conectada ao perióstio e balões infláveis implantados no ceco ou no interior do estômago. Entre os métodos não invasivos, utilizados para mensurar analgesia superficial, destacam-se estímulos elétricos ou térmicos aplicados à pele, aplicação de dispositivo de pressão ou fonte luminosa de alta intensidade sobre a pele (MATHEWS, 1992; SCHATZMANN, 2002)

A metodologia para avaliação de dor inflamatória através do modelo pós incisional com estímulo empregando os filamentos de von Frey foi utilizada pela primeira vez em equinos no ano 2000 (RÉDUA, 2000), embora já tivesse sido descrita para análise anti-hiperalgésica em diversas espécies incluindo o homem (ZAHN e BRENNAN, 1988; PEDERSEN et al., 1998; WARNCKE et al., 2000). Este modelo não invasivo possibilita a quantificação da força mecânica exercida sobre a pele sem produzir lesões e inflamação por repetibilidade dos estímulos, apresentando vantagem sobre métodos como a aplicação de pinprick com agulha hipodérmica ou o uso de clampes (pinças hemostáticas) (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998; WAGNER, 2010; DEROSI et al., 2012).

Apesar de não existir um método totalmente eficaz, considerando a subjetividade das respostas, cada metodologia apresenta suas limitações (WAGNER, 2010), os filamentos de von Frey já foram empregados com sucesso em equinos para avaliação da antinocicepção de fármacos

empregados pela via epidural (RÉDUA et al., 2002; MORAES, 2003; GUIRRO, 2005; OLESKOVICZ et al., 2006; SILVA, 2009), obtendo-se respostas comportamentais aversivas mediante o desconforto provocado pelo estímulo mecânico na região peri-incisional.

Na análise cumulativa da força (gramas) exercida pelos filamentos de von Frey, não verificou-se diferenças na comparação entre os lados após administração prévia de cetamina (CetSAL) até M240, inferindo-se efeito antinociceptivo da cetamina via epidural por 4 horas de avaliação, sendo que a partir de M360 se instalou hiperalgesia no lado incindido, embora apenas o M1440 do lado incindido tenha sido significativamente menor que o lado não incindido, evidenciando que o efeito antinociceptivo da cetamina reduziu, embora não completamente, a hiperalgesia instalada. Tal observação pode ser reforçada ao compararmos esses resultados de LNEM com os obtidos no grupo controle (grupo salina) de Rédua (2000), que constatou a instalação de hiperalgesia pós incisional obtendo valores médios de força de aplicação do von Frey significativamente menores que os observados no lado incindido tanto no CetSAL como no CetIFE. Rédua (2000) estudou o limiar nociceptivo mecânico da cetamina ou de solução salina via epidural por 8 horas, quando observou valor médio de 46 gramas (Apêndice A) no lado incindido (Figura 19), valor substancialmente inferior as médias de força obtidas em nosso estudo, nos lados incindidos tanto do grupo CetSAL como no grupo CetIFE, a partir do que pode-se sugerir que a redução da hiperalgesia se estende durante todo o período estudado (1440 minutos) em ambos os grupos.

Na comparação entre lados no grupo CetIFE encontramos diferenças mínimas nos valores de LNEM até M225, sugerindo que houve 225 minutos de efeito antinociceptivo completo com supressão do surgimento de hiperalgesia. A partir de M240 observa-se diferenças significativas nos valores médios de força de aplicação do estímulo em comparação ao lado não incindido, através do qual infere-se a implantação da hiperalgesia no lado incindido. Ainda assim, ao compararmos os valores de LNEM obtidos no CetIFE com os observados no estudo de Rédua (2000) (Figura 19) com solução salina via epidural, pode-se sugerir que ocorreu redução da hiperalgesia durante todo o tempo estudado.

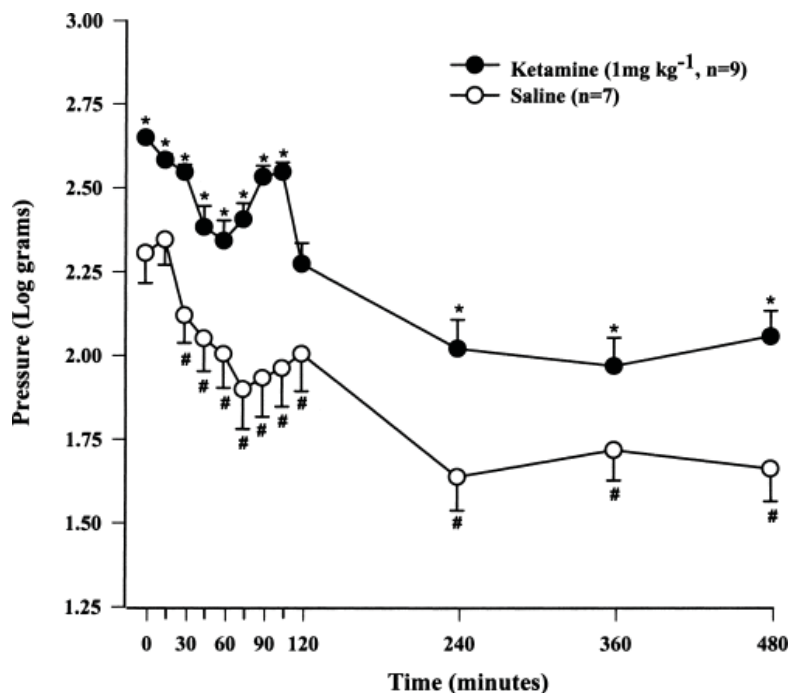


Figura 19 - Resposta da aplicação dos filamentos de Von Frey, expressos em logaritmo, no membro incidido após tratamento epidural com cetamina ou solução salina em cavalos (média \pm EP). (*) difere do grupo salina Mann–Whitney test, $p \leq 0.05$. (#) difere do 0 (SNK test, $p \leq 0.05$). Fonte: Rédua et al. (2002)

O tempo de duração do efeito antinociceptivo completo no CetIFE (225 minutos) contra 240 minutos do CetSAL pode ser resultado de uma absorção sistêmica mais rápida dos fármacos no CetIFE em função do potencial vasodilatador apresentado pelo ifenprodil (MIZUSAWA e SAKAKIBARA, 1975; OZAWA et al., 1975; MAEDA e FURUKAWA, 1975; BREW et al., 2005) que favoreceria a absorção sistêmica e por consequência reduziria o tempo de ação dos fármacos. Embora quando comparamos os lados incididos dos dois grupos estudados, se observam comportamento semelhante, com redução significativa dos valores médios de LNEM a partir de M 360 até M1440 em relação aos seus respectivos basais, mas sem diferenças entre grupos.

A análise cumulativa dos resultados da aplicação dos filamentos de von Frey, somando-se os valores encontrados nas distâncias periincisionais (1+3+5cm) não nos permitiu definir se o efeito antihiperálgico observado era primário ou secundário. Mas pode-se inferir que tanto a administração prévia de cetamina quanto de cetamina associada ao ifenprodil pode reduzir a intensidade da hiperálgia de forma semelhante e sugere-se que este efeito possa chegar a 1440 minutos. De forma semelhante ao observado por Duque

et al., (2004) ao empregar cetamina via epidural em cães, já Rondon (2009) verificou melhor efeito anti-hiperalgésico com a utilização de cetamina seguida pela administração de ifenprodil via subaracnoide em cães submetidos a incisão no coxim plantar quando comparado ao uso isolado de cetamina racêmica, sendo assim ressaltou a importância da modulação da subunidade GLUN2B em associação ao bloqueio do canal iônico para incrementar o efeito anti-hiperalgésico. Não foi observado redução significativa da hiperalgesia com a associação de cetamina e ifenprodil nos equinos, talvez pela dose do ifenprodil utilizada no estudo, embora esta tenha sido determinada com base na dose empregada por Rondon (2009) a partir de extrapolação alométrica, além de que em nosso estudo os fármacos foram aplicados simultaneamente associados na mesma seringa. Ademais, não existem outros estudos clínicos empregando este fármaco via epidural na espécie equina além de que as respostas aos fármacos podem sofrer alterações em virtude das diferenças interespecies (PLESAN et al., 1999)

Apesar disso alguns estudos demonstraram que o ifenprodil aumenta o limiar de dor inflamatória em ratos (XU e YANG, 2006) evidenciando seu efeito antinociceptivo (SAKURADA et al., 1998; CHIZH et al., 2001; BREW et al., 2005). Desta forma mais estudos clínicos deveriam ser realizados na espécie equina, para se determinar uma dose analgésica efetiva pelas diferentes vias de administração.

Estudos anteriores demonstraram que a cetamina administrada anteriormente ao trauma cirúrgico age prevenindo a sensibilização central, por atuar nos receptores NMDA na medula espinhal, minimizando a ocorrência de hiperalgesia (NAGUIB et al., 1986; GEBHARDT, 1994; STUBHAUG et al., 1997; ILKJAER et al., 1998; RONDON, 2009; LIN, 2013), inibindo o influxo de cálcio. O glutamato é o mais importante aminoácido excitatório e apresenta função bastante significativa no processamento nociceptivo espinhal, e pode atuar tanto em receptores ionotrópicos como o NMDA quanto nos metabotrópicos. Os receptores NMDA desempenham papel fundamental na sensibilização central, que esta relacionada com a ocorrência de dor persistente e crônica, e fármacos que atuam através do antagonismo desses receptores vem sendo utilizados com bons resultados antinociceptivos (DUNCAN e LASCELLES, 2002), além do efeito antagonista dos receptores

NMDA, esses agentes também podem expressar efeito antinociceptivo depois de administração epidural através do bloqueio do influxo do sódio, controlando as trocas sódio-potássio (BERGMAN, 1999; STEWART, 1999). Baseados nestes conhecimentos prévios, realizou-se o tratamento epidural proposto preemptivamente ao trauma tecidual.

O trauma tecidual promove a estimulação nociceptiva contínua de fibras C, que ativa os receptores NMDA no SNC, reduzindo o limiar dos nociceptores ao glutamato, tornando-os hipersensíveis. Podendo ocorrer a amplificação da resposta (*windup*) aos estímulos nocivos subliminares, aumentando a dor pós-operatória (STUBBURG et al., 1997). Estudos empregando outros modelos para avaliação de dor inflamatória (pinprick e pinçamento) obtiveram analgesia caudal dose-dependente com o uso preemptivo da cetamina via epidural em equinos (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998; DEROSI et al., 2001), bem como em associação com bupivacaína (DEROSI et al., 2012) ou xilazina (KARIMAN, 2000) onde o bloqueio se estendeu até a região do flanco em alguns cavalos. Comparando os efeitos anti-hiperalgésicos de cetamina S(+) e cetamina racêmica via epidural, em equinos (OLESKOVICZ et al., 2006) e cães (DUQUE et al., 2004) ocorreu diminuição da hiperalgesia secundária pós-incisional nos dois grupos, embora nos primeiros 70 minutos a cetamina S(+) tenha apresentado analgésica superior em equinos (OLESKOVICZ et al., 2006).

Previamente à incisão cutânea realizou-se infiltração local com lidocaína 2% sem vasoconstritor, e a incisão foi feita 30 minutos depois do bloqueio local (cinco minutos depois do tratamento espinhal), sendo o tempo médio para finalizar a sutura de 15 minutos, portanto a mensuração de LNEM cutânea iniciou (M0) aproximadamente 45 minutos depois da infiltração com o anestésico local. Baseado em Skarda e Tranquilli (2013) a lidocaína sem vasoconstritor apresenta latência curta e sua duração de efeito não ultrapassa 60 a 120 minutos, sendo assim, apesar de poder existir efeito da lidocaína sobre a redução da hiperalgesia, nas mensurações até M45, sugere-se não ter existido influência significativa tomando-se como base o tempo de observação de efeito anti-hiperalgésico nos dois grupos estudado terem sido superiores ao referido tempo máximo de duração de efeito da lidocaína, aliado ao baixo volume de anestésico local utilizado, de modo a não favorecer o espriamento

do bloqueio para áreas adjacentes a linha de incisão, evento que concorda com os achados de Rédua et al (2002), Guirro (2005) e Oleskovicz et al (2006).

A elevação da temperatura corporal, o aumento das frequências cardíaca e respiratória e, muitas vezes a sudorese profusa, são resultado da ativação do sistema simpatoadrenérgico (SCHATZMANN, 2002) e tais variáveis mensuráveis, assim como alterações hormonais e metabólicas são consideradas resposta ao estresse que o animal experimenta durante o processo nocivo e não representam uma resposta específica da dor (SCHATZMANN, 2002. WAGNER, 2010). Nossa avaliação de dor não contemplou as mensurações das variáveis fisiológicas, visto que o tempo em que o balão cecal permaneceu inflado (2 minutos) foi utilizado apenas para a observação comportamental através das respostas aversivas apresentadas pelos animais (BOATWRIGHT et al., 1996; VAN LOON et al., 2010), ao findar esse período o balão era desinflado cessando o estímulo nocivo. O modelo de dor visceral empregado em nosso estudo mostrou características citadas por Sanchez e Merritt (2005) ao descrever um estímulo nociceptivo ideal para modelos de dor visceral, que deve ser minimamente invasivo, controlável, eticamente aceitável, reproduzível e quantificável. Ainda, segundo Mathews (1992) o estímulo e a resposta devem ser avaliados em sua magnitude, com respostas rápidas e repetidas e o estímulo deve ser o mínimo necessário para produzir resposta repetida, que precisa ser relacionada à espécie em questão, baseando-se em seu comportamento fisiológico.

Um cavalo com dor visceral aguda, provocada por distensão, inflamação ou estrangulamento no trato gastrintestinal, demonstra sinais visíveis de desconforto como o aumento da atividade locomotora com períodos intermitentes de decúbito lateral ou dorsal, presta atenção a região dolorida (olha para o flanco), apresenta a atitude de cavar o solo e pode chegar a automutilação. O torpor observado em estágios avançados de distúrbios abdominais é indicativo de endotoxemia e não está necessariamente relacionado à dor (SCHATZMANN, 2002). Em nosso estudo buscou-se um modelo representativo de dor visceral moderada, que foi visível através das respostas aversivas de agitação, tentativa de deitar, escoicear o abdomen.

A mensuração da dor em equinos é difícil em função da variedade de parâmetros que se alteram durante o processo doloroso, não existindo um

método de análise ideal que facilite a determinação do grau de dor que o animal está experimentando (SCHATZMANN, 2002; WAGNER, 2010). Grandes esforços tem sido feitos para melhorar o reconhecimento e a avaliação quantitativa da dor em cavalos, cada situação de dor é diferente, e ainda, não há nenhum método considerado padrão de mensuração da dor na espécie, mesmo sistemas de pontuação (escores) de dor, que se destinam a melhorar a objetividade, exigem excelente conhecimento de fisiologia e comportamento do animal, bem como do temperamento individual de cada cavalo (WAGNER, 2010). Desta forma a fim de realizarmos uma avaliação de dor visceral mais fidedigna, além do conhecimento do comportamento individual de cada um dos cavalos, procurou-se associar variáveis comportamentais descritas em duas escalas de dor específica para a espécie.

Para estudos envolvendo dor visceral tem-se empregado modelos envolvendo distensão aguda de uma porção do trato gastrintestinal. Tais modelos fornecem informações clinicamente significativas sobre medicações analgésicas para uso no cavalo em situações de cólica. As avaliações de dor são realizadas através das observações de alterações comportamentais apresentadas durante o estímulo. Em equinos o modelo de avaliação de dor visceral através do insuflação de balão de látex já foi descrito para modelo em ceco (PIPPI e LUMB, 1979; MUIR e ROBERTSON, 1985; BOATWRIGHT et al., 1996), duodeno e região coloretal (ELFENBEIN et al., 2009).

Trata-se de um modelo invasivo, necessitando da implantação prévia de uma cânula, através da qual o balão é introduzido no interior da víscera. Os modelos envolvendo a implantação de cânulas já foram descritos em equinos (MERRITT et al., 1998; ELFENBEIN et al., 2009). As fistulas cecais foram realizadas segundo Diaz et al., (2010), empregando-se cânulas de silicone, de modelo em H para abomaso de bovinos. A implantação das cânulas foi realizada em duas etapas, sendo a primeira correspondente a tifloplexia e a segunda com a tiflostomia e implantação das cânulas, não tendo sido registrados incidentes, ou infecções durante o pós-operatório dos animais.

Para a manutenção das cânulas, composta por três partes independentes, sendo elas o corpo em forma de T, a aba externa e a tampa, foi necessário suturá-las entre si, com fio de náilon, para que as mesmas não se desconectassem e o corpo da cânula não caísse no interior do ceco. Com as

cânulas posicionadas e com suas partes suturadas umas às outras, o animal podia se movimentar livremente sem riscos de deslocar ou perder as mesmas.

A técnica de fistulação cecal empregada e o método de manutenção das cânulas, com cuidados de inspeção e limpeza constantes, mostraram-se adequados ao modelo de nocicepção através da insuflação de balão cecal, sem promoverem prejuízos aos animais que se mantiveram saudáveis, ademais, o modelo se mostrou reversível, através do fechamento cirúrgico das fístulas ao término do estudo. Ademais, durante o estudo, ao desinsuflarmos o balão no final de cada avaliação do estímulo de distensão, as manifestações comportamentais aversivas cessavam imediatamente e, sendo assim, não foi utilizada a analgesia resgate prevista na metodologia.

Diversas escalas comportamentais além da aferição dos sinais vitais podem ser empregadas para avaliação de dor, podendo-se utilizar escala analógica visual (VAS), escalas numéricas de comportamento, que incluem observação de posição de cabeça, orelhas, grau de atividade, resposta a alimentação, o ato de olhar para o flanco, chutar o abdômen, rolar, cavar (ROBERTSON e SANCHEZ, 2010). Para avaliação da dor visceral nos animais foi empregada a escala comportamental proposta por Boatwright et al., (1996), que utilizou em seu estudo o mesmo estímulo nociceptivo visceral com a insuflação de balão cecal. A escala proposta incluía observações de chutes, patadas no solo e movimentos de cabeça e se imputava a ocorrência de dor moderada ao se atingir valor igual ou superior a 7 na soma dos escores observados. Foram também empregados alguns parâmetros comportamentais (apresentação e postura do animal) descritos da escala multifatorial proposta por van Loon et al., (2010).

Em muitas situações, em virtude da individualidade das demonstrações de dor dos animais, não se atingiu o somatório de escores proposto por Boatwright et al., (1996) como representativo de dor moderada, mesmo assim, concluiu-se que os animais estavam experimentando dor moderada a severa, baseados nos parâmetros comportamentais de Van Loon et al. (2010), onde observou-se ocorrência de postura antiálgica. A adição de uma escala analógica visual (VAS) em associação as outras escalas empregadas no estudo, teria sido útil e reforçaria a constatação de ocorrência de dor. Segundo Schatzmann (2002) e Wagner (2010) cada cavalo expressa dor de maneira

diferente, na dependência da localização e gravidade do processo nocivo e do temperamento do animal, além de existir uma ampla variação individual de respostas aversivas, mesmo dentro da mesma raça.

Os valores de somatório de escores segundo escala proposta por Boatwright et al., (1996), apresentaram comportamento semelhante em ambos os grupos, e se pode constatar um grande desvio-padrão em alguns tempos estudados, possivelmente em função das diferenças individuais na demonstração da dor visceral, sendo que alguns cavalos não demonstravam comportamentos como chutes ao abdômen, e desta forma não pontuavam neste quesito, mas apresentavam tentativas de deitar no tronco, condizente com escore máximo de movimentação de cabeça. Em outras situações, além de chutes e patadas no solo, alguns demonstravam movimentação exacerbada de cabeça, com tentativas de deitar no tronco e portanto recebiam somatório de escores elevados, ultrapassando inclusive o máximo sugerido pelo autor como dor moderada. Sendo assim não se observou efeito antinociceptivo nos tratamentos utilizados pela via epidural com o estímulo visceral de distensão cecal.

A ausência de efeito analgésico pode ser reafirmada pelos resultados da avaliação da apresentação e postura do animal frente ao estímulo nocivo. Vale ressaltar que a avaliação basal desses parâmetros foi realizada com o animal submetido ao estímulo doloroso, representando assim um basal do comportamento álgico. A média de escore para apresentação do animal foi representativa de inquietação e expressão facial anormal, tanto em CetSAL como em CetIFE, de maneira semelhante os escores para postura foram condizentes com presença de distribuição anormal do peso e, muitas vezes, demonstração de postura antálgica.

A cetamina tem propriedade antinociceptiva somática conhecidas quando empregada em subdoses tanto em cavalos anestesiados como conscientes, por diferentes vias de administração, mas sua habilidade em promover analgesia visceral é desconhecida e pouco explorada (ROBERTSON e SANCHES, 2010). BOLTE e IGNA (1994) recomendam o uso subaracnoide da cetamina para analgesia segmentar toracolombar em procedimentos viscerais em cavalos. Quando empregada pela via epidural, a cetamina em baixas doses promoveu analgesia pós-operatória mais efetiva do que quando

administrada intravenosa em homens submetidos a gastrectomia (XIE et al., 2003). Segundo Brew et al., (2007) o ifenprodil tem utilidade no tratamento de dor não neuropática, incluindo dor pós-operatória, agudas, crônicas e neoplásicas. Foi relatado que o ifenprodil administrado via subaracnóide tem melhor efeito analgésico que a cetamina em modelo de dor inflamatória em ratos (XU e YANG, 2006), mas seu efeito antinociceptivo sob estímulos viscerais não tem sido avaliado.

A pressão de insuflação do balão cecal foi determinada previamente ao experimento, através de estudos piloto, e para cada animal foi determinada uma pressão (mmHg) aversiva através da qual era possível observar somatório de escores igual ou superior a 7 de acordo com Boatwright et al., (1996). Durante os momentos de avaliação, o balão cecal era insuflado até atingir a pressão aversiva individual de cada animal, quando então o comportamento era avaliado por um período de 2 minutos. A pressão do balão não variou significativamente entre grupos ou entre os tempos estudados.

5. CONCLUSÕES

A metodologia empregada permite concluir:

- 1) A administração epidural de cetamina isolada ou associada ao ifenprodil, nas doses empregadas, reduz a hiperalgesia cutânea em eqüinos, com duração de 240 minutos no grupo cetamina isolada e 225 minutos no grupo cetamina associada ao ifenprodil;
- 2) A administração epidural de cetamina ou cetamina associada ao ifenprodil, nas doses empregadas, não altera a resposta nociceptiva à distensão cecal nos equinos.

Apêndice A – Correspondência filamento-força (g)

Filamento	Força (gramas)	Diâmetro	Log	Log +2
1,65	0,005	0,064	- 2,35	- 0,35
2,36	0,023	0,076	- 1,64	0,36
2,44	0,028	0,102	- 1,56	0,44
2,83	0,068	0,127	- 1,17	0,83
3,22	0,166	0,152	- 0,78	1,22
3,61	0,407	0,178	- 0,39	1,61
3,84	0,692	0,203	- 0,16	1,84
4,08	1,202	0,229	0,08	2,08
4,17	1,479	0,254	0,17	2,17
4,31	2,041	0,305	0,31	2,31
4,56	3,63	0,356	0,66	2,66
4,74	5,495	0,381	0,74	2,74
4,93	8,511	0,406	0,93	2,93
5,07	11,749	0,432	1,07	3,07
5,18	15,136	0,483	1,18	3,18
5,46	28,84	0,559	1,46	3,46
5,88	75,858	0,711	1,88	3,88
6,10	125,892	0,813	2,1	4,10
6,45	281,838	1,016	2,45	4,45
6,65	446,683	1,143	2,65	4,65

REFERÊNCIAS

ALAM, S.; SAITO, Y.; KOSAKA, Y. Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v.43, n.4, p.408-413, 1996.

ALEXANDER, S.P.H.; MATHIE, A.; PETERS, J.A. Guide to receptors and channels. **British Journal of Pharmacology**, v.153, n.2, p.1-209. 2008.

ALMEIDA, R.M.; VALADÃO, C.A.A.; MORENO, J.C.D. et al., Efeitos da injeção epidural de amitraz, xilazina ou dimetil sufóxido em vacas. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.56, n.6, p.723-732, 2004.

ANDRADE, S.F.; CASSU, R.N. Analgésicos. In: ANDRADE, S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3ªed. São Paulo:Rocca. 2008, cap.6, p.97-113.

ANIS, N.A., BERRY, S.C., BURTON, N.R., LODGE, D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. **Br J Pharmacol** v.79, n.2, p. 565-575, 1983.

BERGMAN, S.A. Ketamine review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. **Anesth Prog** v.46, p.10-20, 1999.

BOATWRIGHT et al. A comparison of N-butylscopolammonium bromide and butophanol tartrate for analgesia using a ballon model of abdominal pain in ponies. **Can J Vet Res** v. 60, p. 65-68, 1996.

BOLTE, S.; INGA, C. Segmental subarachnoid analgesia with ketamine: an anaesthetic alternative for abdominal surgery of horses. *In: Fifth International Congress of Veterinary Anesthesia*, 1994. Guelph, Canadá, Proceedings..., 1994, p.141.

BREW, J.; BANNISTER, R.M.; BAXTER, A.D.; ROTHHAUL, A.; LYNE, M.H. Use of ifenprodil in the treatment of pain. **Unit State Patent Application**, US 2007/0043111A1. 2007.

BREW, J.; BANNISTER, R.M.; BAXTER, A.D.; ROTHHAUL, A.; LYNE, M.H. Treatment of pain with ifenprodil. **Unit State Patent Application**, US 2005/0222205A1. 2005.

BRYANT, C.E.; ENGLAND, G.C.; CLARKE, K.W. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. **Veterinary Records**, v.129, p.421-423, 1991.

CARSTENS, E.E. Endogenous pain suppression mechanisms. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.191, n.10, p.1203-1206. 1987.

CARVALHO, Y.K.; LUNA, S.P.L. Anestesia e analgesia por via epidural em cães – atualização farmacológica para uma técnica tradicional. **Clínica Veterinária**, n.70, p.68-76, 2007.

CERVELLÓ, D.J.; CHICOTE, M.L.A. Sistema Sensorial. In: CÓRDOVA, A. **Fisiologia Dinâmica**. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2006, cap.10, p.119-130.

CHENARD, B.L.; MENNITI, F.S. Antagonists selective for NMDA receptors containing the NR2B subunit. **Current Pharmaceutical Design**, v.5, n.5; p.381-404. 1999.

CHIZH, B.A.; REIBMULLER, H.S.; SCHEEDE, M.; HAASE, G., ENGLBERGER, W. Supraespal vs. spinal sites of the antinociceptive action of the subtype-selective NMDA antagonist ifenprodil. **Neuropharmacology**, v.40, p.212-220. 2001.

CLARK, J.O.; CLARK, T.P. Analgesia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Veterinary Practice**, v. 15, p. 705-723, 1999.

CORSSEN, G.; DOMINO, E.F. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. **Anesthesia and Analgesia** v.45, p.29-40, 1966.

DA SILVA, J.A.; RIBEIRO FILHO, N.P. **Avaliação e Mensuração de Dor: pesquisa, teoria e prática**. Ribeirão Preto: FUNPEC. 2006. 467p.

DEROSSI, R.; MÓDOLO, T.J.C.; PAGLIOSA, R.C. et al. Comparison of Analgesic effects of Caudal Epidural 0,25% Bupivacaína with Bupivacaine plus Morphine ou Bupivacaine plus Ketamine for Analgesia in Conscious Horses. **Journal of Equine Veterinary Science** v.32, p.190-195, 2012.

DEROSSI, R.; GÓMEZ DE SEGURA, I.A. Estudo experimental com o uso de quetamina associada ou não à lidocaína para anestesia epidural caudal em equinos **Rev Bras Ciênc Vet** v.8, n.2, p.88-93, 2001.

DIAZ, A.D.P.U. **Descrição de uma técnica cirúrgica para canulação do ceco de equinos e avaliação das suas repercussões clínicas, hematológicas e peritoneais**. 2004. 60p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.

DIAZ, A.D.P.U.; SANTANA, A.E.; VALADÃO, C.A.A. et al. Canulação cecal em equinos. **Ci Anim Bras**, v.11, n.2, p.357-362, 2010.

DINGLELINE, R., BORGES, K. et al. The glutamate receptor ion channels. **Pharmacol Rev**, v.51, n.1, p.57-61, 1999.

DOWDY, E.G.; KAYA, K.; GOCHO, Y. Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine and procaine. **Anesthesia and Analgesia** v.52, p.839-842, 1973.

DUQUE, J.C.; VALADÃO, C.A.A.; FARIAS, A.; DE ALMEIDA, R..M.; OLESKOVICZ, N. Pre-Emptive Epidural Ketamine or S(+)-Ketamine in Post-incisional Pain in Dogs: A Comparative Study. **Veterinary Surgery**, v.33, p.1-7. 2004.

DUNCAN, B.; LASCELLES, X. Farmacologia Clínica de Agentes Analgésicos. In: HELLEBREKERS, L.J. **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, Cap.6, 2002. p.81-108.

ELFENBEIN, J.R.; SANCHES, L.C.; ROBERTSON, S.A. et al Effects of detomidine on visceral and somatic nociception and duodenal motility in conscious adult horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, p.162-172, 2009.

ELFENBEIN, J.R.; ROBERTSON, S.A.; CORSER, A.A. et al Systemic effects of prolonged continuous infusion of ketamine in healthy horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, p.1134-1137, 2011.

FANTONI, D.T.; MASTOCINQUE, S. Fisiopatologia e Controle da Dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ªed. São Paulo:Roca, 2010, cap.35. p.521-544.

FASS, J.; BARES, R.; HERMESDORF, V. et al. Effects of intravenous ketamine on gastrointestinal motility in the dog **Intensive Care Medicine** v.21, p.584-589, 1995.

FIELDING, C.L.; BRUMBAUGH, G.W.; MATTHEWS, N.S. et al. Pharmacokinetics and clinical effects of a subanesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses. **AJVR**, v.67, n.9, 2006.

FINE, P.G.; ASHBURN, M.A. Functional Neuroanatomy and Nociception. In: ASHBURN, M.A.; RICE, L.J. **The Management of Pain**. New York: ChurchillLivingstone. Cap.1, 1998, p.1-16.

GEBHARDT, B. Pharmacology and clinical results with peridural and intrathecal administration of ketamine. **Anaesthetist** v.43, p-34-40, 1994.

GIAMBERARDINO, M.A. Visceral Pain. **International association for the study of pain: Clinical Updates**, n.6, p.1-6, 2005.

GÓMEZ DE SEGURA, I.A.; DE ROSSI, R.; SANTOS, M.; SAN-ROMAN, J.L.; TENDILLO, F.J. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. **Vet Surg**, v.27, p.384-391. 1998.

GONZÁLEZ-PÉREZ, S.F. Ketamina Epidural. Realidad y controversia. **Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación**, v.3, n.3, p.36-42, 2004.

GROSENBAUGH, D.A.; SKARDA, R.T.; MUIR, W.W. Caudal regional anaesthesia in horses. **Equine Vet Ed** v.11, n.2, p.98-105, 1999.

GUIRRO, E.C.B.P. **Injeção epidural de morfina, xilazina ou clonidina na dor pós-incisional, em equinos**. 2005. 116f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

GUYTON, A.C. Sensações Somáticas: II. Dor, Cefaléia e Sensações cutâneas. In:_____ Tratado de Fisiologia Médica. 8ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.48, 2002, p.458-467.

HEALY, T.E.J.; FOSTER, G.E.; EVANS, D.F. et al. Effect of some IV anaesthetic agents on canine gastrointestinal motility **Br J Anaesth** v.3, p.229-233, 1981.

HELLEBREKERS, L.J. **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, 2002. 166p.

HEMELRIJCK, J.V.; GONZALES, J.M.; WHITE, P.F. Pharmacology of intravenous anesthetic agents. In: ROGERS, M.C. et al. **Principles and Practice of Anesthesiology**. St. Louis: Mosby, vol.1, 1993, p. 1131-1154.

HUBBELL, J.A.E.; MUIR, W.W. Monitoring Anesthesia In: MUIR, W.W; HUBBELL, J.A.E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**. 2^ªed Missouri: Saunders. Cap.8, 2009, p.149-170.

ILKJAER, S.; NIKOLAJSEN, L.; HANSEN, T.M. et al. Effect of intravenous ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and tenderness after renal surgery. **Br J Anesth**, v.81, p.707-712, 1998.

JONES, S.L. Anatomy of pain. In: SINATRA, R.S. et al. **Acute pain – Mechanisms & management**. Missouri: Mosby Year Book, 1992. Cap.2, p.8-28.

KARINANN, A.; NOWROUZIAN, I.; BKHTIARI, J. Caudal epidural injection of a combination of ketamine and xylazine for perineal analgesia in horses. **Vet Anaesth Analg** v.27, 2000.

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.

KLAUMANN, P.R. O Envolvimento do receptor NMDA na dor. In: Vilani, R. Blog do Anestesista. 2010. <http://bloganestesistaveterinario.blogspot.com.br> Acesso dia 10 de julho de 2012.

KOHN, C.W.; MUIR, W.W. Selected Aspects of the Clinical Pharmacology of Visceral Analgesics and Gut Motility Modifying drugs in the horse. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.2, p.85-91, 1988.

LAMONT. L.A.; TRANQUILLI, W.J. Physiology of Pain. **The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice**. Philadelphia: Saunders, v.30, n.4, p.703-728, 2000.

LE BLANC, P.H.; CARON, J.P. Clinical use of epidural xylazine in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v.22, n.3, p.180-181, 1990.

LIN, H.C. Anestésicos Dissociativos. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária** 4ed São Paulo: Roca, cap12, 2013, p.335-384.

LOPES, M.C.S.; MARTINELLI, P. E. B. ; LOVATO. A. L. G. et al. Efeitos Cardiovasculares da Detomidina associada ao Ifenprodil em Equinos *In: IX Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia*, 2010, Buzios, Rio de Janeiro, 2010.

MAEDA, Y.; FURUKAWA, T. Phamacolofical studies of ifenprodil. **Nihon Yakurigaku Zasshi**, vl71, n.6, p.585-595, 1975.

MALM, C.; SAVASSI-ROCHA, P. R.; GHELLER, V. A.; OLIVEIRA, H.P.; LAMOUNIER, A.R.; FOLTYNEK, V. Ovário-histerectomia: 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, Belo Horizonte**, v.57, n.5, p. 584-590, 2005.

MARTIN, C.A.; KERR, C.L.; PEARCE, S.G. et al Outcome of epidural catheterization for delivery of analgesics in horses: 43 cases (1998-2001) **J Am Vet Med Assoc**, v.222, n.10, p.1394-1398, 2003.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas**. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, 428p.

MASSONE, F.; MARQUES, J.A. Técnicas Anestésicas em Equinos. In: MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas**. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, cap.8, p.73-84.

MATHEWS, N.S. A review of equine pain models. In: SHORT, C.E.; VAN POZNAK, A. ed. **Animal Pain**. New York: Churchil Livingstone, 1992, p. 403-407.

MCINTYRE, P.J.; DEER, T.R., HAYEK, S.M. Complications of spinal infusion therapies. **Techniques in Regional and Pain Management** v.11, p.183-192, 2007.

MERRITT, A.M.; BURROW, J.A.; HARTLESS, C.S. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. **American Journal of Veterinary Research**, v.59, n.5, p.619-623.

MIZUSAWA, H.; SAKIKABARA, E. Effects of 2-(4-benzyl-piperidino)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanol (ifenprodil) on the cardiovascular system in vivo. **Nihon Yakurigaku Zasshi** v.71, n.6, p.597-608, 1975.

MIZUSAWA, H.; YAMANE, M.; SAKAI, K. Pharmacodynamics of 2-(4-benzylpiperidino)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanol (ifenprodil). (3) Effects on the autonomic, peripheral and central nervous systems. **Nihon Yakurigaku Zasshi** v.72, n.2, p.158-199, 1976.

MORAES, A.T.B. **Lidocaína associada à morfina ou butorfanol, por via epidural, na prevenção da dor pós-incisional em éguas**. 2003. 64p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, São Paulo, 2003.

MUIR, W.W; WOOLF, C.J. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. **J Am Vet Med Assoc**. v.219, p.1346-1356, 2001.

MUIR, W.W.; ROBERTSON, J.T. Visceral analgesia: Effects of xylazine, butorphanol, meperidine and pentazocine in horses. **Am J Vet Res**. v.46, n.10, p.2081-2084, 1985.

MUIR, W.W. Intravenous Anesthetic Drugs In: MUIR, W.W; HUBBELL, J.A.E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**. 2^ªed Missouri: Saunders. Cap.12, 2009, p.243-259.

NAGUIB, M. et al Epidural ketamine for postoperative analgesia. **Can Anaesth Soc J**, v.33, n.1, p.16-21, 1986.

NATALINI, C.C.; DRIESSEN, B. Epidural and Spinal anesthesia and Analgesia in the Equine. **Clinical Techniques in Equine Practice**, p. 145-153, 2007.

NATALINI, C.C.; LINARDI, R.L. Analgesic effects of epidural administration of hydromorphone in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v.67, n.1, p.11-15, 2006.

OLESKOVICZ, N. et al. Preemptive analgesic effect of epidural ketamine or ketamine S(+) in postincisional pain in horse. **Archives of Veterinary Science**, v.6, p.13, 2001.

OLESKOVICZ, N.; VALADÃO, C.A.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Preemptive effects of epidural s(+) – ketamine or ketamine in the horse's postincisional pain. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.41, n.1, p.24-32, 2006.

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.

ORSER, B.A.; PETER, P.; JOHN, M. Multiple Mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. **Anesthesiology**, v.86, p.903-917, 1997.

OZAWA, H.; CHEN, C.S.; UEMATSU, T.; et al. Analysis of the mode of action of ifenprodil on cerebral and peripheral circulation in dogs. **Nihon Yhakurigaku Zasshi**, v.71, n.5, p.517-526, 1975.

PACHALY, J.R.; BRITO, H.F.V. Emprego do método de extrapolação alométrica no cálculo de protocolos posológicos para animais selvagens. **A Hora Veterinária**, v.20, n.118, p.59-65, 2000.

PADDLEFORD, R.R. Analgesia and Pain Management. In: _____. (Ed.). **Manual of Small Animal Anesthesia**. 2ªed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. p.227-246.

PEDERSEN, J.L.; GALLE, T.S.; KEHLET, H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. **Anesthesiology**, v.89, n.1, p.58-66, 1998.

PERIN-DUREAU, F.; RACHLINE, J.; NEYTON, J. et al Mapping the binding site of the neuroprotectant ifenprodil on NMDA receptors. **The Journal of Neuroscience**, v.22, n.14, p.5955-5965, 2002.

PFENNINGER, E.G.; DURIEUX, M.E.; HIMMELSEHER, S. Cognitive Impairment after Small-dose Ketamine Isomers in Comparison to Equianalgesic Racemic Ketamine in Human Volunteers. **Anesthesiology** v.96, p.357–66, 2002.

PIPPI, N.L.; LUMB, W.V. Objective tests of analgesic drugs in ponies, **Am J Vet Res**, v.40, n.8, p.1082-1086, 1979.

PISERA, D. Fisiologia da dor. In: **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. OTERO, P. E. São Paulo:Interbook, 2005. p. 30-74.

PLESAN, A.; HOFFMANN, O.; XU, X.J. et al. Genetic differences in the antinociceptive effect of morphine and its potentiation by dextromethorphan in rats. **Neuroscience Letters**, v.263, p.53-56, 1999.

POLYDORO, A.S. **Estudo “in vitro” e “in vivo” da administração subaracnóide de opióides hiperbáricos em cavalos**. 2006. 80f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.

PTASYNSKI, A.; HUNTOON, M. Complications of spinal injections. **Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management**. v.11, p.122-132, 2007.

RAMOS, G.C.; GOMES, E.C.O. Dor neuropática após trauma com agulha de peridural. **Rev Bras Anesthesiol** v.58, n.4, p.380-386, 2008.

RÉDUA, M.A. Efeito da cetamina injetada por via epidural na hiperalgesia pós-incisional, em equinos. 2000. 51p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2000.

RÉDUA, M.A.; VALADÃO, C.A.A; DUQUE, J.C. et al. The preemptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by Von Frey filaments. **Vet Anaesth Analg** v.29, p.200-206, 2002.

ROBERTSON, S.A.; SANCHEZ, L.C. Treatment of Visceral Pain in Horses. **Vet Clin Equine** v.26, p.603-617, 2010.

RONDON, E.S. **Eficácia anti-hiperalgésica da associação de cetamina e seus isômeros com ifenprodil administradas de forma preventiva e por via subaracnóidea em ratos e cães**. 2009. 107p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2009.

RONDON, E.S.; VIEIRA, A.S.; VALADÃO, C.A.A.; PARADA, C.A. The improvement of the anti-hyperalgesic effect of ketamine and of its isomers by the administration of ifenprodil. **European Journal of Pharmacology**, v.647, p.84-89, 2010.

SAKURADA, T.; WAKO, K.; SUGIYAMA, A. et al. Involvement of Spinal NMDA Receptors in Capsaicin-Induced Nociception. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.59, p.339-345, 1998.

SANCHEZ, L.C.; MERRITT, A.M. Colorectal distension in the horse: visceral sensitivity, rectal compliance and effect of iv xylazine or intrarectal lidocaine. **Equine Vet J** v.37, n.1, p.70-74, 2005.

SCHARTZMANN, U. Tratamento Analgésico Prático em Cavalos. In: HELLEBREKERS, L.J. **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, Cap.10, 2002. p.151-166.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Técnicas de Anestesia e Analgesia Local e Regional: Equinos. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ed São Paulo: Roca, cap.22, 2013, p.660-699.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Anestésicos Locais. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ed São Paulo: Roca, cap.14, 2013, p.428-454.

SKARDA, R.T.; GROSENBAUGH, D.A.; MUIR, W.W. Caudal Regional Anaesthesia in horses. **Equine veterinary Education**. v.7, p.108-116, 2005.

SKARDA, R.T. Local and Regional Anesthetic and Analgesic Techniques. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. (Ed.). **Essentials of Small Animal Anesthesia & Analgesia**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p.203- 224.

SKARDA, R.T.; MUIR, W.W. Analgesic, hemodynamic, and respiratory effects of caudal subarachnoidly administered xylazine hydrochloride solution in mares. **American Journal of Veterinary Research**, v.57, n. 2, p.193-200, 1996.

SKARDA, R.T.; MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. Local Anesthetic Drug and Techniques. In: MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Equine Anesthesia**

Monitoring and Emergency Therapy. 2^aed. Missouri:Saunders, cap.11, 2009, p.210-242.

SKARDA, R.T.; MUIR, W.W.; IBRAHIM, A.I. Plasma mepivacaine concentration after caudal epidural and subarachnoid injection in the horse: comparative study. **American Journal of Veterinary Research**, v.45, n. 10, p.1967-1971, 1984.

SKARDA, R.T.; MUIR, W.W. Continuous caudal epidural and subarachnoid anesthesia in mares: a comparative study. **American Journal of Veterinary Research**, v.44, n. 12, p.2290-2298, 1983.

SKARDA, R.T.; MUIR, W.W. Segmental thoracolumbar spinal (subarachnoid) analgesia in conscious horses. **American Journal of Veterinary Research**, v.43, n. 12, p.2121-2128, 1982.

SKARDA, R.T.; MUIR, W.W. Caudal analgesia induced by epidural or subarachnoid administration of detomidine hydrochloride solution in mares. **American Journal of Veterinary Research**, v.55, n. 5, p.670-680, 1994.

SILVA. G.B. **Injeção peridural de lidocaína associada a xilazina ou detomidina na prevenção da dor pós-incisional em éguas.** 2009. 60p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2009.

SILVA, F.C.C; DANTAS, R.T.; CITÓ, M.C.O. et al Ketamina, da anestesia ao uso abusivo **Rev Neurocienc** v.18, n.2, p.227-237, 2010.

SINGH, S.; YOUNG, S. S.; McDONELL, W. N.; O'GRADY, M. Modification of Cardiopulmonary and Intestinal Motility Effects of Xylazine with Glycopyrrolate in Horses. **Canadian Journal Veterinary Research**, Ottawa, v.61, n.2, p. 99-107, 1997.

SPADAVECHIA, C. Terapia del dolore perioperatorio nel cavallo. Societa Italiana Veterinari per Equine, XII Congresso Multisala, Bologna, Italy **2006**. <http://www.ivis.org/proceedings/sive/2006/lectures/Spadavecchia4.pdf?LA=6> acesso dia 02 de julho de 2012.

STEWART, A.B. Ketamine: review of its pharmacology and use in pediatric anesthesia. **Anesth Prog** v.46, p.10-20. 1999.

STRUMPER, D.; GOGARTEN, W.; DURIEUX, M.E. et al. The Effects of S(–)-Ketamine and Racemic Ketamine on Uterine Blood Flow in Chronically Instrumented Pregnant Sheep **Anesthesia and Analgesia**, v.98, p.497–502, 2004.

STUBHAUG, A.; BREIVIK, H.; EIDE, P.K. et al Mapping of punctuate hyperalgesia surrounding a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensibilisation to pain following surgery. **Acta Anesthesiol Scand** v.41, p.1124-1132, 1997.

SUZUKI, T.; KATO, H.; TSUDA, M.; SUZUKI, H.; MISAWA, M. Effects of the non-competitive NMDA receptor antagonist ifenprodil on the morphine-induced place preference in mice. **Life Sciences**.v.64, n.12, p.151-156. 1999.

TAKAHASHI, R.N.; MORATO, G.S.; RAE, G.A. Effects of ketamine on nociception and gastrointestinal motility in mice are unaffected by naloxone **General pharmacology** v.18, p.201-203, 1987.

TAVERNOR, W. D. The influence of guaiacol glycerol ether on cardiovascular and respiratory function in the horse. **Res. Vet. Sci.**, v.11, p.91-93, 1969.

TEIXEIRA, M.J. Fisiologia. In: TEIXEIRA, M.J.; CORREA, C.F.; PIMENTA, C.A.M. **Dor: Conceitos Gerais**. São Paulo:Limay,. 1994, p.8-31.

TEIXEIRA, M.J.; PIMENTA, C.A.M. Introdução. In: TEIXEIRA, M.J.; CORREA, C.F.; PIMENTA, C.A.M. **Dor: Conceitos Gerais**. São Paulo:Limay, 1994, p.3-7.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Perioperative Pain and its Management. In: ____ (Ed.). **Essentials of Small Animal Anesthesia & Analgesia**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p.28-60.

TVERSKOY, M.; OREN, M.; VASKOVICH, M. et al., Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaína by peripheral mechanism: a study in postoperative patients **Neuroscience Letters** v.215, p.5-8, 1996.

VALADÃO, C.A.A. Anestesia Dissociativa. In: MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas**. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, cap.8, p.73-84.

VALADÃO, C.A.A.; SOUZA, A.H.; KOCH, C.; STOKES, A.M.; EADES, S.C.; VENUGOPAL, C.S.; MOORE, R.M. Inhibition of norepinephrine and serotonin-

induced contractile response of equine digital vessel rings by ifenprodil. In: **8th International Equine Colic Research Symposium**, 2005. Quebec, Canada, August 3-5, 2005, p.130-131.

VALVERDE, A.; GUNKEL, C. I. Pain management in horse and farm animals. **J. Vet. Emergency Critical Care**, v.15: p. 295-307, 2005.

VAN LOON, J. et al. Application of Composite Pain Scale to Objectively Monitor Horses with Somatic and Visceral Pain under Hospital Conditions. **Journal of Equine of Equine Veterinary Science**. V.30, n.11, p.641-649, 2010

WAGNER, A.E. Effects of stress on pain in horses and incorporating pain scales for equine practice. **Vet Clin Equine**, v.26, p.481-492, 2010.

WARNCKE, T.; STUBHAUG, A.; JORUM, E. Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of experimentally induced secondary hiperalgesia in man. **Pain** v.86, p.293-303, 2000.

WILLIAMS, K. Ifenprodil, a novel NMDA receptor antagonist: site and mechanism of action. **Curr Drug Targets** v.2, n.3, p.285-98, 2001.

WILLIAMS, K. Ifenprodil discriminates subtypes of the N-methyl-D-Aspartate receptor: selectivity and mechanisms at recombinant heteromeric receptor. **Mol Pharmacol** v.44, p.851-859, 1993.

WHITE, P.F.; WAY, W.L.; TREVOR, A.J. Ketamine – Its pharmacology and therapeutic uses. **Anesthesiology**, v.56, p.119-136, 1980.

XIAO, F.; PARDUE, S.; ARNOLD, T. ; CARDEN, D.; ALEXANDER, J.S.; MONROE, J.; SHARP, C.D.; TURNAGE, R.; CONRAD, S. Effect of ifenprodil, a polyamine site NMDA receptor antagonist, on brain edema formation following asphyxial cardiac arrest in rats. **Resuscitation** v.61, n.2, p.209-219. 2004.

XI, H.; WANG, X.; LIU, G. et al. Analgesic effect and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. **The Clinical Journal of Pain** v.19, p.317-322, 2003.

XU, F.; YANG, J.P. Antiinflammatory pain effect of ifenprodil administrated subarachnoidly. **Jiangsu Medical Journal**, v.32, n.6, p.564-566, 2006.

ZAHN, P.K.; BRENNAN, T.J. Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the rat model for postoperative pain. **Anesthesiology** n.88, p.143-156, 1988.

ZHANG, W.; SHI, C.X.; GU, X.P.; MA, Z.L.; ZHU, W. Ifenprodil induced antinociception and decreased the expression of NR2B subunits in the dorsal horn after chronic dorsal root ganglia compression in rats. **Anesthesia and Analgesia** v.108, n.3, p.1015-1020, 2009.