

Alfredo Cury Rojas

**Efeitos da administração subaracnóidea de
cetamina S(+), sem conservante, sobre a
medula espinhal e as meninges.
Estudo experimental no cão**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de
Botucatu, UNESP, para a obtenção do título de Mestre
em Anestesiologia.

Orientadora: Profª Adjunta Eliana Marisa Ganem

Botucatu – SP

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dedicatórias

À minha família

Dedico este trabalho, primeiramente e acima de tudo, a Deus, pois sem ele nada disso seria possível.

Aos meus pais, que através do amor me conceberam, criaram e educaram, sob os mais nobres conceitos éticos e morais. Assim me transformei no homem que sou, sempre confiando na minha capacidade para atingir meus objetivos. Pela perseverança e a vontade de atingir o cume mais alto faço do meu dia-a-dia uma luta a qual tento vencê-la diariamente.

À minha esposa

Fernanda, poucas palavras tenho para expressar os meus sentimentos por ela, pois foi quem sempre esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis, e também nos mais alegres, de minha vida. Muito do que tenho hoje devo a ela, além de poder ter tido uma filha maravilhosa chamada Sophia a qual amo muito.

Portanto, posso dizer simplesmente que te amo.

À Professora Adjunta
Elíana Marisa Ganem

Meus sinceros agradecimentos a quem possibilitou meu crescimento moral e intelectual. Proporcionou-me, através da arte da pesquisa, conhecimento e a possibilidade de me tornar um pouco mais forte e independente. Tudo isso com imensa sabedoria e paciência.

_____ Agradecimento Especial

À Prof^a Titular
Yara Marcondes Machado Castíglia

Gostaria de agradecer à minha professora pela atenção, pelos conhecimentos e pela paciência, que me ajudaram a ser a pessoa que hoje sou.

Na vida,
não vale tanto
o que temos
nem tanto importa
o que somos.
vale aquilo que realizamos
com aquilo que possuímos
e, acima de tudo,
importa
o que fazemos de nós.

Francisco Cândido Xavier, 1981.

Agradecimentos

Esta dissertação de mestrado só foi possível graças à contribuição de várias pessoas, sem as quais teria sido mais difícil e, certamente, menos completo.

À doutora Laís Helena Navarro Lima, pelas orientações quanto aos métodos de digitação e pelas correções que se fizeram necessárias e o apoio científico;

ao Mestre Rodrigo Moreira e Lima, pelo apoio à metodologia, à parte gráfica;

aos colegas anestesiólogistas do Hospital Estadual de Bauru, pela compreensão nos dias que não pude comparecer ao trabalho;

à minha colega anestesiólogista Dr^a Eliana Cecília Bueno Tesch, pela compreensão nos dias que não pude comparecer ao trabalho;

à Sr^a Joana Jacirene Costa Teixeira, pelo trabalho gráfico, diagramação e apoio na secretaria do Departamento de Anestesiologia;

à Sr^a Sônia Maria Martins da Silva, pelo apoio na secretaria do Departamento de Anestesiologia;

ao Sr Danilo Cláudio Godoy, pelo auxílio no serviço de computação;

à Srta. Neli Aparecida Pavan, pelo auxílio durante o desenvolvimento do meu curso de pós-graduação;

ao Departamento de Patologia e aos seus funcionários, pela colaboração;

à CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela concessão de bolsa de Mestrado.

Entre o sono e sonho,
Entre mim e o que em mim
É o quem eu me suponho
Corre um rio sem fim.

Passou por outras margens,
Diversas mais além,
Naquelas várias viagens
Que todo o rio tem.

Chegou onde hoje habito
A casa que hoje sou.
Passa, se eu me medito;
Se desperto, passou.

E quem me sinto e morre
No que me liga a mim
Dorme onde o rio corre -
Esse rio sem fim.

Fernando Pessoa 11-09-1933

RESUMO

Rojas AC. Efeitos da administração subaracnóidea de cetamina S(+) sem conservante sobre a medula espinhal e as meninges. Estudo experimental no cão. Botucatu, 2008. 55p. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Introdução e Objetivo - A cetamina, um antagonista do receptor N -metil-D aspartato, e seu enantiômero ativo, a cetamina S(+), tem sido administrada nos espaços peridural e subaracnóideo para o tratamento da dor aguda no período pós-operatório e alívio das dores nas síndromes neuropáticas. Em coelhos, a administração subaracnóidea de diversas doses de cetamina S(+) sem preservativo resultou em toxicidade do tecido nervoso medular. O objetivo deste experimento foi estudar os efeitos que dose única de cetamina S(+), sem conservante, em doses habitualmente utilizadas na clínica, determinaria sobre a medula espinhal e as meninges de cães.

Metodologia - Dezesesseis animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos (G): G1 grupo controle - solução salina 0,9%; G2 - cetamina S(+) - 1mg.kg^{-1} . A punção subaracnóidea foi realizada no espaço intervertebral L6-7. O volume injetado foi de 1 ml em 10 segundos. Após 21 dias de observação clínica os animais foram sacrificados e a medula espinhal, as raízes da cauda eqüina e as meninges foram removidas para exame histológico por microscopia óptica.

Resultados - Nenhum animal de G1 e G2 apresentou alterações clínicas ou histológicas no tecido nervoso medular e nas meninges.

Conclusão - A cetamina S(+), sem conservante, na dose 1mg.kg^{-1} , injetada no espaço subaracnóideo em punção única, não determinou alterações histológicas neste modelo experimental.

Palavras chave: cetamina S(+), anestesia subaracnóidea, neurotoxicidade, toxicidade meníngea, alterações histológicas, cães.

Rojas AC. Effects of spinal administration of preservative-free S(+) ketamine on spinal cord and meninges. Experimental study in dogs. Botucatu, 2008. 55p. Medical School, São Paulo State University "Julio de Mesquita Filho",.

Background and Objective - Ketamine, a noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, and its active enantiomer S(+)-Ketamine have been administered epidurally and intratheccally for the treatment of acute perioperative pain and to provide adequate pain relief in neurophatic pain syndromes. In rabbits, the repeated intrathecal administration of preservative-free S(+)-ketamine resulted in toxicity on the central nervous system. The current experiment investigated whether preservative free S(+)-ketamine in a single dose, using common clinical concentration, would determine neurologic and toxicology effects on the spinal cord and meninges in dogs.

Methods - Sixteen animals were randomly assigned in 2 groups: G 1 - control group 0,9% saline solution; G2 - S(+)-ketamine group - 1 mg.kg-1 S(+)-ketamine. Spinal puncture was performed in L6-7 interspace. The volume of infusion was 1 ml and was injected in 10 seco After a 21 days period of clinical observation, the animals were killed and the spinal cord, cauda equina roots and meninges were removed for histologic examination by light microscopy.

Results - None of the animals of G 1 and G2 showed no clinical nor histologic changes in the spinal cord and meninges.

Conclusion - S(+)-ketamine (1 mg.kg-1 single dose, injected in spinal space did not histologic changes in this experimental model.

Key words - S(+) Ketamine, intrathrecal, neurotoxicity, meningeal toxicity, histological changes, dogs

1 Introdução e Literatura.....	12
2 Objetivo.....	18
3 Metodologia.....	19
3.1 Animais utilizados.....	19
3.2 Grupos experimentais.....	19
3.3 Seqüência experimental.....	20
3.4 Técnicas utilizadas.....	21
3.5 Sacrifício.....	23
3.6 Exame histológico.....	23
3.7 Comissão de Ética em Experimentação Animal.....	24
3.8 Modelo de estudo.....	24
3.9 Método estatístico.....	24
4 Resultados.....	25
5 Discussão.....	28
5.1 Discussão da metodologia.....	28
5.2 Discussão dos resultados.....	33
6 Conclusão.....	39
7 Referências.....	40
Apêndice.....	50

Lista de Tabelas

Tabela 1	Resultados referentes ao peso (kg) e ao comprimento da coluna vertebral (cm) dos animais pertencentes aos dois grupos experimentais. Resultados expressos em média e desvio padrão.....	<i>25</i>
Tabela 2	Resultados referentes às observações clínicas nos 21 dias de cativeiro e resultados histológicos do tecido nervoso e meninges à microscopia óptica dos animais pertencentes ao grupo controle.....	<i>26</i>
Tabela 3	Resultados referentes às observações clínicas nos 21 dias de cativeiro e resultados histológicos do tecido nervoso e meninges à microscopia óptica dos animais pertencentes ao grupo cetamina.....	<i>26</i>
Tabela 4	Peso (kg) e comprimento da coluna vertebral (cm) dos animais do grupo controle.....	<i>50</i>
Tabela 5	Peso (kg) e comprimento da coluna vertebral (cm) dos animais do grupo cetamina.....	<i>51</i>

1 Introdução

A Associação Internacional para o Estudo da Dor, após sucessivas tentativas para conceituar dor, definiu-a como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a lesões teciduais reais ou potenciais ou descritas em termos de tais lesões” (Menezes et al., 2004).

A dor é de caráter subjetivo podendo ser classificada quanto às características temporais em aguda ou crônica, e, também, quanto à fisiopatologia em nociceptiva ou neuropática (Menezes et al., 2004).

A seqüência inicial dos eventos que originam o fenômeno doloroso é a transformação dos estímulos agressivos em potenciais de ação pelos nociceptores que, das fibras nervosas periféricas, são transferidos para o sistema nervoso central (Besson et al., 1969).

Os receptores específicos para dor, ou seja, nociceptores, estão localizados nas terminações de fibras nervosas A delta e C sendo a segunda responsável por 70% a 80% da aferência sensitiva (Loewenstein et al., 1971; Levine et al., 1994). Os nociceptores estão presentes em estruturas superficiais da pele, na parede de vísceras, nos vasos sanguíneos e no sistema musculoesquelético, possuindo a capacidade de transmitir os estímulos dolorosos em diferentes velocidades. Além disso, as terminações nervosas das fibras nociceptivas A delta e C são capazes de responder a mediadores inflamatórios, estímulos mecânicos, térmicos e químicos, traduzindo tais agressões em

estímulo elétrico que será transmitido até o sistema nervoso central e interpretado, no córtex cerebral, como dor (Bedbrook et al., 1976; Piotrowski et al., 1986).

A sensibilização dos nociceptores ocorre por diminuição do limiar de excitabilidade (O'Banion, 1999), decorrente da liberação de substâncias químicas, denominadas algio gênicas, presentes no ambiente tissular (Webster et al., 1977), como bradicinina, acetilcolina, prostaglandinas, histamina, serotonina, leucotrienos e substância P, fator de ativação plaquetário, radicais ácidos, íons potássio, tromboxanas, interleucinas, fator de necrose tumoral (Bedbrook et al., 1976; Piotrowski et al., 1986), dentre outros, e por influências noradrenérgicas, provenientes de eferências simpáticas e, ainda, pela liberação retrógrada de neurotransmissores pelas fibras nervosas (Menezes et al., 2004).

A liberação desses neurotransmissores, na medula espinhal, gera potenciais pós-sinápticos excitatórios que podem ser lentos (conduzidos pelas fibras C) ou rápidos (conduzidos pelas fibras A delta), ativando receptores específicos, dentre eles os envolvidos no mecanismo de ação dos aminoácidos, como os receptores N-metil D-aspartato (NMDA) e não-NMDA, o qual é ativado pelo glutamato e modulado pela substância P, promovendo o aumento de cálcio intracelular e a remoção do íon magnésio do interior do receptor, do que resulta a amplificação e o prolongamento da resposta ao impulso doloroso (Woolf., 1995; Dickenson., 1991).

O aumento do cálcio intracelular ativa a enzima óxido nítrico sintetase, que age como segundo mensageiro via guanosina monofosfato cíclico (GMPc), ativando proteinocinases, responsáveis pela fosforilação e ativação dos canais iônicos, além de difundir-se de modo retrogrado para o terminal pré-sináptico e estimular a liberação de glutamato (Menezes et al., 2004). Além disso, ocorre a estimulação da transcrição

de protoncogenes, localizados no sistema nervoso central, que estão envolvidos na formação de encefalinas e dinorfinas (Coderre et al., 1990; Malmberg et al., 1992).

Nos neurônios espinhais, o aumento na concentração do cálcio promove a ativação da fosfolipase C e fosfolipase A₂. A primeira catalisa a hidrólise do fosfatidilinositol 4,5 bifosfato, gerando a formação de trifosfato de inositol e diglicerol, ambos atuando como segundos mensageiros. O segundo catalisa a conversão da fosfatidilcolina em ácido araquidônico produzindo prostaglandinas (Menezes et al., 2004).

Portanto, a ativação dos receptores NMDA é, em última análise, o mecanismo principal da sensibilização do corno posterior da medula espinhal, caracterizado por atividade espontânea, redução do limiar ou aumento da resposta a impulsos aferentes, descargas prolongadas após estímulos repetidos e expansão dos campos receptivos de neurônios da medula espinhal (Menezes et al., 2004).

A cetamina, agente anestésico conhecido há aproximadamente trinta anos, é derivada da fenciclidina e produz amnésia, analgesia e anestesia dissociativa, sendo empregada em anestesia desde a década de 1970 (Kohrs et al., 1998; Dahl et al., 2000).

A cetamina foi inicialmente sintetizada como mistura racêmica, contendo partes iguais de cetamina levógira (S) e destrógira (R), o que ocasionou muitas reações indesejáveis, tais como delírios e alucinações (Kohrs et al., 1998; Dahl et al., 2000).

Mais recentemente, foi sintetizada a cetamina S (+) que apresenta quatro vezes mais estereosseletividade pelo receptor NMDA, possui maior potência analgésica e anestésica e apresentam menos efeitos colaterais, o que possibilita seu emprego como adjuvante em anestesia (Kohrs et al., 1998; Dahl et al., 2000).

Os mecanismos de ação da cetamina compreendem o bloqueio de forma competitiva dos receptores NMDA, o bloqueio não-competitivo dos receptores NMDA próprios ao glutamato e a interação com receptores opióides tanto espinhais como supra-segmentares (Kohrs et al., 1998; Dahl et al., 2000).

Também pode ser citada a ação do fármaco em receptores colinérgicos, muscarínicos e nicotínicos e em receptores monoaminérgicos, ativando as vias descendentes monoaminérgicas e serotoninérgicas inibitórias do processo nociceptivo, e no bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes da fibra neural (Kohrs et al., 1998; Dahl et al., 2000).

Clinicamente, a cetamina tem seu emprego indicado em situações de instabilidade hemodinâmica, para sedação em paciente não-cooperativo, em doença asmática ativa e em pacientes queimados. Atualmente, a cetamina S (+) pode ser utilizada como agente único ou associada a outros anestésicos (Kohrs et al., 1998; Dahl et al., 2000).

Suas vias de administração são a intradérmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa, retal, intranasal, oral, peridural e subaracnóidea (Kohrs et al., 1998; Dahl et al., 2000).

Quando administrada pela via intravenosa, em baixas doses, produz analgesia satisfatória, evidenciando a inibição do sistema nociceptivo, com bloqueio da hipersensibilidade central. A via peridural também tem sido utilizada para o controle da dor pós-operatória, sendo que em ambas os efeitos analgésicos foram considerados satisfatórios (Kohrs et al., 1998; Dahl et al., 2000).

Uma série de estudos clínicos mostrou que a cetamina racêmica produziu analgesia intensa após a administração nos espaços subaracnóideo e peridural (Reich et al., 1989).

O fármaco quando introduzido no espaço peridural foi eficaz no alívio da dor e não ocasionou efeitos adversos, como depressão respiratória, retenção urinária e prurido que são comumente observados após a injeção de opióides (Ravat et al., 1987).

Pela via subaracnóidea a cetamina tem sido utilizada para o tratamento do câncer e da dor neuropática (Walker et al., 2002; Hocking e Cousins., 2003; Benrath et al., 2005).

Os resultados de diversos estudos clínicos mostraram-se conflitantes quanto aos efeitos da cetamina administrada no espaço subaracnóideo, como adjuvante da anestesia.

Alguns autores observaram que a cetamina S(+) foi eficaz no tratamento de dor de origem inflamatória (Klimescha et al., 1998), outros mostraram que, associada ao anestésico local, havia diminuição na latência e na duração de ação do bloqueio (Togal et al., 2004). Yanli e Eren, 1996, não observaram diminuição na latência, quando utilizaram a cetamina racêmica e Weir e Fee, 1998, não encontraram benefício quanto à qualidade da analgesia enquanto que Unlugene et al., 2006, obtiveram diminuição de latência e prolongada analgesia sem o aumento na duração de ação.

Apesar da considerável experiência clínica, ainda há controvérsia sobre a segurança da cetamina administrada pela via subaracnóidea (Krishna et al., 2007), pelo potencial de toxicidade do agente, que se deve à presença dos conservantes contidos nas soluções (cloreto de benzetônio e clorobutanol).

Em modelo experimental com coelhos, Borgberg et al., 1994, não observaram efeitos tóxicos sobre os tecidos nervosos quando administraram cetamina racêmica, desprovida de conservante, por quatorze dias consecutivos. Resultados similares

também foram observados em coelhos, em injeção única (Malinovsky e Lepage, 1993) e em macacos (Brock-Utne et al., 1982). Contudo, Vranken et al., 2006, após a injeção subaracnóidea de cetamina S(+) sem conservantes, em injeções seqüenciais durante sete dias, observaram lesões histológicas no tecido nervoso compatível com neurotoxicidade.

Todas as vezes que um novo agente é apresentado para utilização clínica, mesmo que seja considerado seguro para uso intravenoso ou peridural, ele não é obrigatoriamente seguro quando administrado pela via subaracnóidea (Rawal et al., 1991; Gage et al., 1997). Para assegurar a ausência de toxicidade, este novo agente deve ser testado em grande número de animais, de diferentes espécies, antes que seja administrado no ser humano (Yaksh et al., 1989). E como não há consenso quanto à ausência de toxicidade da cetamina S(+), sem conservantes, quando administrada pela via subaracnóidea, pareceu oportuno estudar seus efeitos sobre a medula espinhal e as meninges de cães.

2 Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos histológicos que a cetamina S(+) sem conservantes, administrada pela via subaracnóidea, na dose única de 1 mg.kg^{-1} , determinaria sobre a medula espinhal e as meninges de cães.

3 Metodología

3.1 ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados 16 cães adultos, de ambos os sexos, sem raça definida, com pesos entre 6 e 15 kg e comprimento de coluna vertebral entre 55 e 65 centímetros, provenientes do biotério do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Na seleção dos animais foram excluídos aqueles que não apresentaram aspecto sadio. Os 16 cães foram randomizados em diferentes grupos experimentais e o estudo foi encoberto.

3.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos em dois grupos experimentais, com oito animais em cada grupo, submetidos, inicialmente, à anestesia venosa com etomidato e fentanil e, em seguida, ao bloqueio subaracnóideo. Os grupos diferenciaram-se pela solução administrada por via subaracnóidea, sendo o volume de um mililitro mantido constante, ou seja:

Grupo controle - solução salina fisiológica a 0,9%

Grupo cetamina - dose de 1mg.kg^{-1} de cetamina S(+)

3.3 SEQÜÊNCIA EXPERIMENTAL

Em todos os animais foi realizada a seguinte seqüência experimental:

- 3.3.1 Jejum alimentar de, aproximadamente, 12 horas com livre acesso à água.
- 3.3.2 Pesagem.
- 3.3.3 Anestesia com etomidato e fentanil.
- 3.3.4 Posicionamento do animal em decúbito ventral em goteira.
- 3.3.5 Medida do comprimento da coluna vertebral.
- 3.3.6 Anti-sepsia com água e sabão.
- 3.3.7 Tricotomia.
- 3.3.8 Lavagem local com solução fisiológica estéril.
- 3.3.9 Anti-sepsia com gluconato de clorexidina a 2%.
- 3.3.10 Colocação de campo estéril.
- 3.3.11 Palpação e identificação dos espaços intervertebrais.
- 3.3.12 Punção subaracnóidea com obtenção de líquido.
- 3.3.13 Injeção da solução sorteada.
- 3.3.14 Retirada do animal da goteira
- 3.3.15 Observação clínica até a recuperação da anestesia venosa.
- 3.3.16 Manutenção em cativeiro por 21 (vinte e um) dias.
- 3.3.17 Sacrifício do animal.
- 3.3.18 Remoção da medula espinhal em suas porções lombar e sacral.
- 3.3.19 Fixação da peça anatômica.
- 3.3.20 Realização da microscopia óptica.

3.4 TÉCNICAS UTILIZADAS

3.4.1 Preparo do animal

3.4.1.1 Após jejum de 12 horas com livre acesso à água, os animais foram pesados e anestesiados com injeção venosa de etomidato, na dose de 2mg.kg^{-1} , e fentanil, na dose de $0,005\text{mg.kg}^{-1}$.

3.4.1.2 Os animais foram posicionados em decúbito ventral sobre a goteira de Claude Bernard. Para obtenção do comprimento da coluna vertebral foi medida a distância entre a protuberância occipital e o início da cauda.

3.4.1.3 A pele e pêlos da região da coluna vertebral foram limpos com água e sabão, seguindo-se tricotomia em área de aproximadamente 10 centímetros ao redor do local onde foi realizada a punção, ou seja, correspondente ao espaço L6-L7. Esta região foi lavada com solução salina com posterior anti-sepsia com solução de gluconato de clorexidina a 2% e colocação de campos estéreis.

3.4.1.4 As soluções previamente sorteadas foram administradas em seringas de 1 ml, descartáveis, em volume de 1 ml.

3.4.2 Anestesia subaracnóidea

3.4.2.1 Técnica de punção

Para identificação dos espaços intervertebrais e determinação do local da punção subaracnóidea, palpam-se as duas tuberosidades do osso íliaco e o processo espinhoso da última vértebra lombar. Imediatamente abaixo, localiza-se o espaço

lombo-sacral. Deslizando-se o indicador em direção cefálica, os próximos espaços intervertebrais encontrados são L6-L7 e L5-L6.

Para a realização da punção subaracnóidea, foi introduzida, através do acesso mediano, com ângulo de 45°, a agulha de Quincke calibre 22G 2 1/2, descartável. Ao se aprofundar a agulha, observou-se aumento na resistência à introdução, correspondente ao ligamento amarelo, e nova pequena resistência foi encontrada, quando se ultrapassavam a dura-máter e aracnóide. Retirou-se, então, o mandril da agulha, obtendo-se o escoamento do líquido cefalorraquidiano.

Foram registradas as dificuldades técnicas na realização da punção e a coloração do líquido cefalorraquidiano que escoou pela agulha. Líquido cefalorraquidiano obtido com aspecto hemorrágico, e/ou realização de mais de uma punção subaracnóidea constituíram critérios de exclusão do animal deste experimento.

3.4.3 Observação clínica

Após a injeção da solução, os animais foram imediatamente retirados da goteira de Claude Bernard e, com a recuperação da anestesia venosa, foram avaliados o grau do relaxamento do esfíncter anal e a sensibilidade dolorosa nos diferentes dermatômos, como membrana interdigital traseira e dianteira, cauda e diferentes dermatômos das regiões cervical, torácica, lombar e sacral, com auxílio de pinça com dente de rato.

Os animais permaneceram em cativeiro por três semanas sob observação clínica. Foram verificados os seguintes parâmetros: relaxamento do esfíncter anal, perda da força muscular nas patas posteriores (paralisia), capacidade de movimentar e manter levantada a cauda e alteração na sensibilidade dolorosa. A

sensibilidade foi pesquisada pela mostra da sensação de dor (retração da pata, mudança de postura, face com expressão de angústia) após pressão exercida pelo fechamento dos dentes da pinça sobre as membranas interdigitais das patas posteriores e anteriores e sobre a pele da região correspondente aos dermatômos sacrais, lombares e torácicos.

3.5 SACRIFÍCIO

O sacrifício foi realizado por eletrocussão, após anestesia prévia com pentobarbital sódico. As porções lombares e sacrais da medula espinhal foram retiradas em tempo inferior a 3 minutos e fixadas em solução de formalina a 10% para posterior exame histológico.

3.6 EXAMES HISTOLÓGICOS

As peças anatômicas permaneceram durante sete dias em solução de formalina. Os cortes transversais do tecido nervoso e das meninges iniciaram-se aproximadamente dez centímetros acima do local onde foi realizada a punção raquidiana, estendendo-se até o final da cauda eqüina, em intervalos de meio centímetro. Os cortes de tecido medular foram colocados em blocos de parafina e corados pelo método de hematoxilina-eosina.

O exame histológico das lâminas foi efetuado pela microscopia óptica. Os resultados obtidos pela análise dos cortes do tecido nervoso e das meninges foram classificados em normais, quando não apresentaram alterações, ou lesados, determinando-se a porcentagem do campo histológico ocupado pela lesão.

3.7 COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

O presente projeto de pesquisa foi submetido à aprovação da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu.

3.8 MODELO DE ESTUDO

Este estudo é controlado, randomizado e encoberto.

3.9 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Tendo como objetivo avaliar a homogeneidade dos grupos com relação ao peso e ao comprimento da coluna vertebral, foi realizado, como método estatístico, a análise de t de Student, sendo considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

4 Resultados

Não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao peso e ao comprimento de coluna vertebral (Tabela 1).

Tabela 1 – Resultados referentes ao peso (kg) e ao comprimento de coluna vertebral (cm) dos animais pertencentes aos dois grupos experimentais. Resultados expressos em média e desvio padrão

	Grupo Controle	Grupo Cetamina	Estatística
Peso (kg)	9 ± 2	11 ± 3	F=2,9; p=0,08
Comprimento de coluna vertebral (cm)	60 ± 5	58 ± 4	F=1,56; p=0,28

Todos os animais apresentaram aspecto sadio e não foi encontrada dificuldade na realização da punção subaracnóidea em nenhum deles, sendo claro o líquido obtido.

Após a recuperação da anestesia venosa e durante os 21 dias que permaneceram no cativeiro, nenhum animal apresentou alteração da sensibilidade dolorosa, alteração da motricidade ou do “tônus” do esfíncter anal.

À microscopia óptica, a histologia do tecido medular e das raízes nervosas, assim como as meninges, mostraram-se normais em todos os animais em ambos os grupos (Tabela 2 e 3 e Figuras 1 e 2).

Tabela 2 – Resultados referentes às observações clínicas nos 21 dias de cativeiro e resultados histológicos do tecido nervoso e meninges à microscopia óptica dos animais pertencentes ao grupo controle

Animal	Observação clínica	Resultado histológico
1	Normal	Normal
2	Normal	Normal
3	Normal	Normal
4	Normal	Normal
5	Normal	Normal
6	Normal	Normal
7	Normal	Normal
8	Normal	Normal

Tabela 3 – Resultados referentes às observações clínicas nos 21 dias de cativeiro e resultados histológicos do tecido nervoso e meninges à microscopia óptica dos animais pertencentes ao grupo cetamina.

Animal	Observação clínica	Resultados histológicos
1	Normal	Normal
2	Normal	Normal
3	Normal	Normal
4	Normal	Normal
5	Normal	Normal
6	Normal	Normal
7	Normal	Normal
8	Normal	Normal

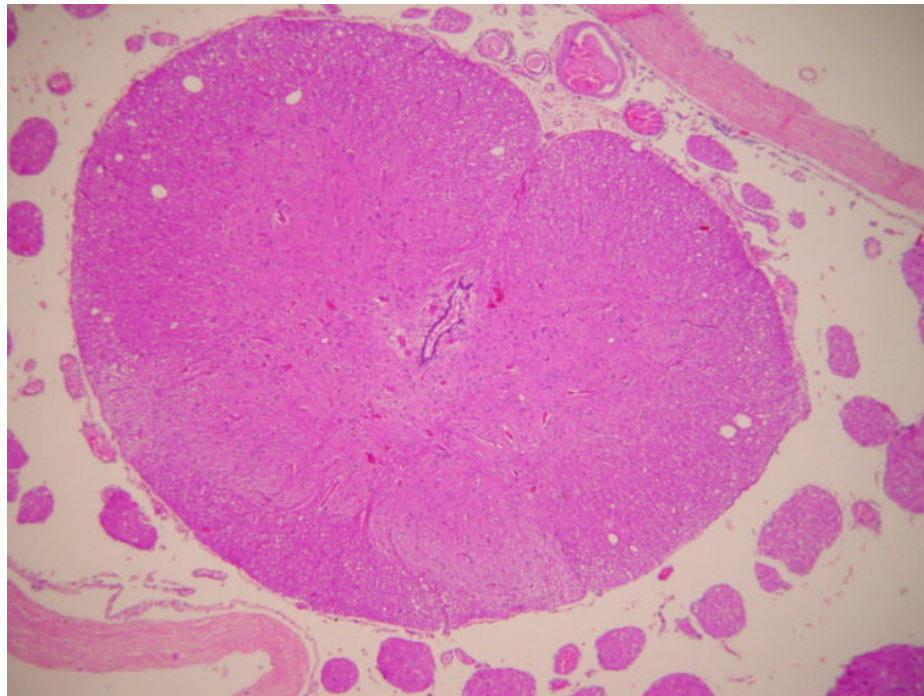


Figura 1 – Tecido nervoso, vasos sangüíneos e meninges normais, de cão pertencente ao grupo controle. HE 50X.

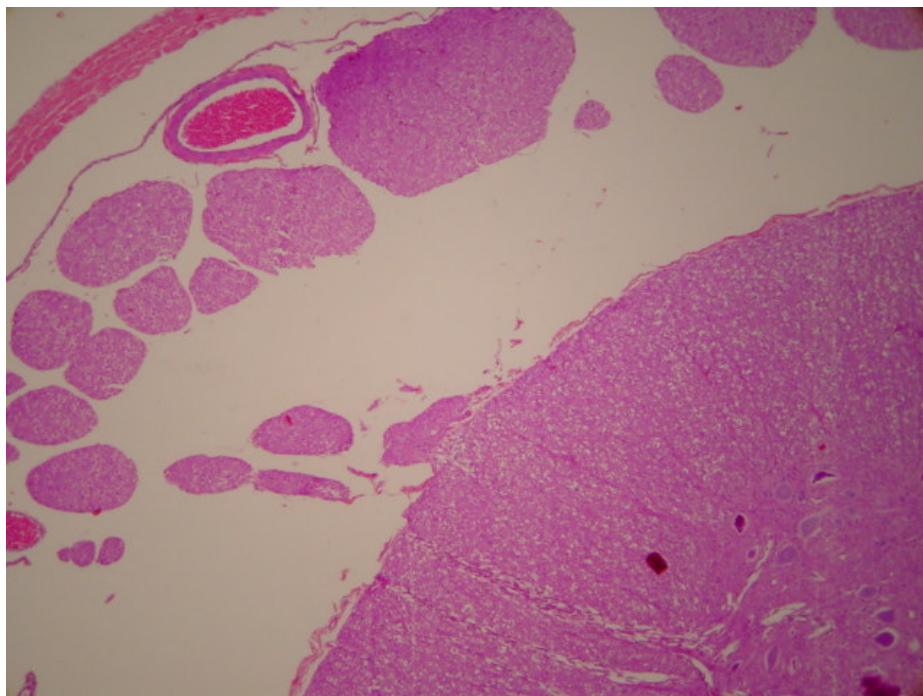


Figura 2 – Tecido nervoso, vasos sangüíneos e meninges normais, de cão pertencente ao grupo cetamina. HE 100X.

5 Discussão

5.1 DISCUSSÃO DA METODOLOGIA

5.1.1 Animal

O cão foi selecionado para este experimento, como modelo animal, por ser de fácil manuseio. Diversos trabalhos de pesquisa relacionados à toxicidade dos anestésicos locais (Vianna et al., 1985; Ganem et al., 1996; Ganem et al., 1998, Ganem et al., 2003) e à ação de antiinflamatórios sobre o tecido medular (Ganem et al., 2000; Barros et al., 2007) foram desenvolvidos em cães, no laboratório de pesquisa experimental de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Outros autores, anteriormente, já utilizaram o cão como modelo experimental para avaliação da ação dos anestésicos locais sobre a medula espinhal (Lundy et al., 1933; Ravindran et al., 1982).

A anatomia dos cães é propícia para a realização da punção subaracnóidea, pela facilidade da execução da técnica e pelos riscos reduzidos de se introduzir o fármaco de estudo diretamente no tecido nervoso.

Sua coluna vertebral é constituída por sete vértebras cervicais (C), treze torácicas (T), sete lombares (L), três sacrais fundidas (S) e cinco caudais ou coccígeas (Cd). Os segmentos da medula espinhal, suas raízes e seus nervos espinhais são designados numericamente de acordo com a região por eles inervada. Existem duas regiões nas quais o diâmetro relativo da medula espinhal aumenta e elas se localizam onde surgem os nervos das patas. A primeira constitui a intumescência

cervical (envolvendo parte de C6 e T1 e os segmentos C7 e C8) e a segunda, a intumescência sacral (compreendendo parte de L5 e S1 e os segmentos L6 e L7).

Em posição caudal à intumescência sacral, a medula afila-se e prolonga-se em forma de cone, o *conus medullaris*, onde se encontram os demais segmentos sacrais e coccígeos. Aproximadamente um centímetro distal ao quinto segmento caudal, a medula espinhal termina como *filum terminale*, um filamento de células gliais e ependimais.

O saco dural e, como conseqüência, o espaço subaracnóideo estendem-se dois centímetros além do final da medula espinhal. As raízes sacrais e coccígeas são coletivamente chamadas de cauda eqüina. No cão, grande porção da cauda eqüina pode situar-se abaixo do saco dural (Fletcher, 1979).

A punção subaracnóidea foi realizada na porção distal da região na qual se encontra o cone medular ou na região do filo terminal. Respeitando-se as diferenças anatômicas inerentes a cada espécie, o cão apresenta-se como bom modelo animal a ser utilizado no estudo das ações de fármacos sobre a meninge e medula, quando administrados no espaço subaracnóideo.

5.1.2 Cetamina

A cetamina foi sintetizada em 1962 e aprovada para ser utilizada em seres humanos e em animais em 1970 (Pasero et al., 2005).

Está disponível como mistura racêmica associada aos conservantes cloretos de benzetônio e clorbutanol, ou como cetamina S(+) (Duval et al., 2004). Possui meia-vida de distribuição e de eliminação curtas; a fase de eliminação alfa é de cinco a dez minutos e a meia-vida de eliminação beta de duas a três horas (Hemelrijck et al., 1997). Ela é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 e seu principal metabólito,

a norcetamina (Raeder et al., 2000), apresenta de um terço a um quinto da potência da droga original, podendo relacionar-se com efeitos analgésicos prolongados (Hemelrijck et al., 1997). Sua excreção é pela via renal (Kohrs et al., 1998). Apresenta alta solubilidade lipídica, atravessando rapidamente a barreira hemoencefálica, quando administrada pela via intravenosa (Pasero et al., 2005).

A cetamina produz um estado dissociativo, caracterizado por amnésia e analgesia, mas não necessariamente por perda da consciência (Duval et al., 2004). Os mecanismos sugeridos para esse tipo de catalepsia incluem a inibição eletrofisiológica das vias talâmicas e a estimulação do sistema límbico (Reves et al., 2000).

O fármaco possui efeito broncodilatador (Haas et al., 1992), causando depressão respiratória mínima (Werner et al., 1997), com manutenção dos reflexos protetores das vias aéreas (Zielmann et al., 1997).

No sistema cardiopulmonar, promove aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca (Pfenninger et al., 2002) e da pressão da artéria pulmonar, devendo ser utilizado com cautela nos pacientes com doença cardíaca prévia (Reves et al., 2000), com doença coronariana ou com insuficiência cardíaca direita (Johnstone et al., 1976).

A cetamina interage com múltiplas áreas de ligação, incluindo os receptores para glutamato NMDA e não-NMDA, receptores nicotínicos, muscarínicos, colinérgicos, monoaminérgicos e opióides (Duval et al., 2004).

Os receptores NMDA são receptores ionotrópicos que são ativados pelo glutamato, o mais abundante neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. O canal é permeável ao cálcio e, em menor grau, ao sódio e ao potássio, e para a ativação deste receptor é necessária a ligação do glutamato com a glicina. O

ion magnésio, de maneira voltagem dependente, bloqueia o canal em repouso e a abertura ocorre somente mediante despolarização e ligação simultânea dos agonistas (Petrenko et al., 2003).

A cetamina liga-se ao receptor da fenciclidina (Evers et al., 2001), no canal NMDA, e inibe a ativação do canal pelo glutamato de maneira não-competitiva. O enantiômero cetamina S (+) possui três a quatro vezes mais afinidade pelo receptor do que a forma enantiomérica cetamina R (-), refletindo as diferenças observadas na sua potência analgésica e anestésica (White et al., 1985). Existem evidências que sugerem a importância do receptor NMDA na indução e manutenção da sensibilização central durante estados de dor (Petrenko et al., 2003; Fu et al., 1997; Kwok et al., 2004).

Os receptores glutamato não-NMDA são ativados seletivamente por agonistas quisqualato, AMPA ou cainato. Esses receptores são inibidos pela cetamina, provavelmente por meio do sistema glutamato/NO/GMP_c (Marin et al., 1993).

A cetamina também age em receptores opióides, acoplados à proteína G, apresentando efeitos analgésicos leves. Os efeitos psicomiméticos da cetamina podem ser explicados pela interação com o receptor kappa, uma vez que agonistas kappa produzem efeitos similares. A cetamina S(+) liga-se duas a quatro vezes mais fortemente ao receptor kappa do que a cetamina R(-). A afinidade da cetamina para este receptor é dez a vinte vezes menor do que a apresentada para receptores NMDA, o que sugere que a interação não apresenta maior importância. Isso é confirmado pelo fato de a naloxona não reverter os efeitos analgésicos da cetamina (Raeder et al., 2000; Hustveit et al., 1995).

Em concentrações clínicas, a cetamina inibe a liberação de acetilcolina mediada pelo receptor NMDA. A inibição pós-sináptica do receptor nicotínico não

apresenta importância clínica. Os receptores muscarínicos são também inibidos, sendo que a cetamina S(+) apresenta afinidade duas vezes maior pelo receptor muscarínico do que a cetamina R (-). (Hustveit et al., 1995). A afinidade da cetamina por este receptor é de dez a vinte vezes menor do que a apresentada para receptores NMDA (Aronstam et al., 1982). A cetamina R (-) inibe a captação neuronal de noradrenalina e a cetamina S(+), adicionalmente, inibe a captação extraneuronal, produzindo resposta sináptica prolongada e aumento da transferência de noradrenalina para dentro da circulação (Kress et al., 1994). A captação de dopamina e da serotonina é inibida, o que poderia levar a aumento da atividade dopaminérgica central (Khors et al. 1998).

A cetamina tem sido utilizada pelas vias intravenosa, intramuscular, subcutânea, oral, retal, transdérmica, peridural e subaracnóidea (Azevedo et al., 2000).

A administração do fármaco pela via peridural tem sido utilizada para o tratamento da dor em seres humanos sem apresentar efeitos adversos, como depressão respiratória, retenção urinária ou prurido. O mecanismo exato da analgesia espinhal é desconhecido, porém os efeitos sedativos após altas doses de cetamina pela via peridural são semelhantes aos efeitos sistêmicos após administração intravenosa (Naguib et al., 1986; Ravat et al., 1987).

A injeção de 50 mg de cetamina subaracnóidea em seres humanos produziu anestesia cirúrgica, associada ao bloqueio sensitivo, com duração de uma hora, e ao bloqueio motor, quando a mesma dose foi associada à epinefrina (Bion et al., 1984).

Está bem estabelecido, em seres humanos, o envolvimento dos receptores NMDA glutamato excitatórios na transmissão nociceptiva. Eles participam do desenvolvimento e da manutenção do que é chamado "dor patológica" que ocorre

após lesão tecidual, ou seja, o aumento da percepção dolorosa como resultado da sensibilização dolorosa, desencadeada em parte pela plasticidade sináptica (Petrenko et al., 2003; Willert et al., 2004).

5.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.2.1 Resultados Clínicos

Não foram observadas, em qualquer dos cães incluídos no estudo, quaisquer alterações de sensibilidade dolorosa, de força muscular ou de tônus do esfíncter anal durante o período de 21 dias de cativeiro.

5.2.2 Resultados histológicos

Nos animais pertencentes ao grupo controle, aos quais foi administrada solução fisiológica pela via subaracnóidea, não foram observadas alterações histológicas na medula espinhal e nas meninges, à microscopia óptica. A finalidade deste grupo foi avaliar as possíveis alterações que a punção subaracnóidea e a introdução das soluções desencadeariam sobre o tecido nervoso e as meninges.

Em modelos experimentais, cujo objetivo é estudar alterações que soluções introduzidas no espaço subaracnóideo determinam sobre o tecido nervoso e as meninges, é importante que seja excluída a possibilidade de a punção raquidiana ser fator determinante de lesões como, por exemplo, aquelas conseqüentes ao trauma desencadeado pela agulha utilizada para realização da punção e aquelas determinadas pela administração de soluções no interior da raiz nervosa.

A técnica utilizada para realização da punção subaracnóidea neste estudo foi anteriormente empregada para se pesquisarem os efeitos que diversas soluções determinariam sobre o tecido nervoso medular e as meninges em cães. Nestes experimentos anteriores, injetou-se, no espaço subaracnóideo, um mililitro de solução de glicose na concentração de 10% (Ganem et al., 1996), um mililitro de água destilada (Ganem et al., 2000), um mililitro de solução fisiológica (Vane et al., 1997; Barros et al., 2007) e um mililitro de solução de glicose a 7,5% (Pires et al., 2006) e não foram observadas alterações no tecido nervoso e nas meninges.

É descrito que a injeção de 0,05 mililitros de solução fisiológica no interior dos fascículos nervosos foi suficiente para degenerar os axônios de nervos ciáticos de coelhos (Selander et al., 1979). O trauma desencadeado pela injeção intraneural da solução foi o responsável pela alteração observada.

Estes resultados vêm demonstrar que a técnica selecionada para a realização da punção não seria o fator que determinaria alterações no tecido nervoso da medula e nas meninges.

Os resultados histológicos referentes aos cortes do tecido nervoso e das meninges dos animais do grupo cetamina, que receberam cetamina S(+) sem conservante na dose de 1mg. kg^{-1} , também não mostraram alterações.

Diferentemente das pesquisas encontradas na literatura, nas quais a cetamina foi administrada no espaço subaracnóideo por meio de cateter implantado cronicamente (Ahuja et al., 1983; Borgberg et al., 1994; Vranken et al., 2006), ou por punção intracisternal (Malinovsky et al., 1991; Malinovsky et al., 1993), os animais foram submetidos à punção única, com agulha adequada para abordagem do espaço subaracnóideo, o que reproduz a técnica utilizada rotineiramente na clínica

anestesiológica. Com isso, evitaram-se as possíveis lesões observadas após a cateterização crônica do espaço subaracnóideo.

É descrito que a inserção do cateter no espaço subaracnóideo pode causar lacerações ou abrasões da medula (Malinovsky et al., 1991) e que a cateterização crônica do espaço subaracnóideo de animais ocasiona infiltração linfocítica e fibrose ao redor do cateter, o que dificulta a distinção das modificações induzidas pelo fármaco daquelas determinadas pela presença do cateter (Coombs et al., 1987). Foram observadas células inflamatórias no tecido nervoso em contato com o cateter, na substância cinzenta e nas leptomeninges de coelhos que receberam solução fisiológica 0,9% por via subaracnóidea (Borgberg et al., 1994).

Por outro lado, outros autores não observaram sinais indicativos de lesões histológicas em coelhos que receberam solução fisiológica por meio de cateter (Vranken et al., 2006).

A injeção única e em *bolus* no espaço subaracnóideo teve por objetivo simular administração acidental de cetamina S(+) que deveria ser inicialmente administrada no espaço peridural e, por punção inadvertida da aracnóide, foi introduzida no espaço subaracnóideo.

As doses de cetamina introduzidas nos espaço peridural para alívio da dor operatória variam de 0,25 mg.kg⁻¹ (Himmelseher et al., 2001; Himmelseher et al., 2005) a 1 mg.kg⁻¹ em seres humanos e a dose de 1 mg.kg⁻¹ foi escolhido por ser a maior (Subramanian, 2001), sendo que, em animais, esta dose é muito utilizada quando se deseja estudar os efeitos analgésicos e neurotóxicos da cetamina (Ahuja et al., 1983; Malinovsky et al., 1991; Errando et al., 1999).

O tempo de observação clínica prolongada (21 dias) teve por objetivo avaliar os efeitos crônicos que a cetamina S(+) poderia desencadear também sobre as

meninges, visto que resultados de pesquisas anteriores com a mesma metodologia deste estudo demonstraram que, quando o fármaco agride primariamente o tecido nervoso, as alterações clínicas e histológicas são detectadas imediatamente após a administração do agente (Ganem et al., 1996; Ganem et al., 2003; Pires et al., 2006).

Entretanto, quando a meninge é agredida há necessidade de intervalo de tempo maior para que a reação inflamatória se estabeleça e o aparecimento da lesão do tecido nervoso é mais tardio (Lima et al., 2006; Barros et al., 2007).

Errando et al., 1999, estudaram os efeitos determinados pela cetamina em animais mantidos em cativeiro por tempo prolongado. Em suínos, estes autores observaram discreta perda neural após administração subaracnóidea diária de 1 mg.kg⁻¹ de cetamina racêmica com conservante, durante 7 dias. Os animais foram sacrificados após 35 dias e não foi estudada a histologia das meninges.

Na presente pesquisa, não foi observada nenhuma alteração clínica ou na histologia da medula, das raízes da cauda equina e das meninges dos cães. Tais resultados diferem daqueles observados em coelhos, nos quais a cetamina S(+) sem conservante, em doses de 0,7 mg.kg⁻¹, em injeções repetidas, causou alterações histológicas extensas na substância cinzenta (cromatólise do nervo motor), em torno do canal central (perda endo e subependimal) e na região subpial (perda de mielina, edema de axônio, necrose e leucodiaréase reativa) (Vranken et al., 2006.).

A metodologia desses dois estudos é muito diferente, o que pode explicar os resultados conflitantes. É descrito que doses repetidas de cetamina S(+) podem determinar antagonismo excessivo no receptor do NMDA. Este antagonismo pode produzir neurotoxicidade devido à inativação do mecanismo inibitório (envolvendo bloqueio do receptor do NMDA no interneurônio, mediado pelo ácido γ -aminobutírico que é responsável pela inibição tônica das vias excitatórias), resultando

em lesão excitotóxica com necrose celular e apoptose (Farber et al., 2002). Além disso, o prolongado antagonismo do receptor NMDA impede os mecanismos endógenos de sobrevivência e regeneração dos neurônios (Hoyte et al., 2004).

A cetamina racêmica, por sua vez, quando introduzida no espaço subaracnóideo sem o conservante (cloreto de benzotônio ou clorobutamol), também não desencadeou toxicidade do tecido medular de porcos (Errando et al., 1999) e coelhos (Malinovsky et al., 1993). Já, em ratos, foram descritos vacúolos nas células do gânglio da raiz dorsal (Ahuja et al., 1983). A cetamina com conservante, por sua vez, desencadeou pequena (5%) perda neuronal no corno posterior da medula espinhal de porcos (Errando et al., 1999) e o conservante da cetamina (cloreto de benzotônio) desencadeou lesões histológicas mais intensas que se distribuíram nas regiões dorsais e ventrais da medula (Errando et al., 1999).

As alterações histológicas acometem, mais freqüentemente, a região posterior da medula, porque, em local próximo à raiz posterior, imediatamente antes de sua entrada na substância branca medular, encontra-se uma zona não mielinizada que contém neurônios desnudos. Estes neurônios são mais sensíveis aos efeitos tóxicos de agentes injetados no líquido (Takenami et al., 2000). Entretanto, é importante ressaltar que toda a superfície medular entra em contato com os fármacos introduzidos no líquido.

Em pesquisas anteriores sobre anestésicos locais, realizadas com a mesma metodologia deste estudo, também foi observado que lesões histológicas na região posterior da medula são mais comuns, porém quando são mais intensas elas se estendem superficialmente até a região lateral e anterior (Ganem et al., 2003; Silva et al., 2004; Pires et al., 2006).

Ao se associar a localização das lesões histológicas com a intensidade da agressão do tecido nervoso, pode-se observar que os resultados foram similares com ambos os modelos experimentais diferentes, ou seja, um que utilizou a cateterização do espaço subaracnóideo e administração crônica em porcos (Errando et al 1999) e outro no qual se realizou punção subaracnóidea e administração de dose única em cães (Ganem et al., 2003; Silva et al., 2004; Pires et al., 2006), o que vem confirmar a confiabilidade deste modelo experimental para o estudo de agentes tóxicos ao tecido nervoso e às meninges.

6 Conclusão

A cetamina S(+), sem conservante, administrada no espaço subaracnóideo em dose única de 1 mg.kg^{-1} , não desencadeou alterações histológicas sobre o tecido nervoso e as meninges, neste modelo experimental em cães.

7 Referências

Ahuja BR. Analgesic effect of intrathecal ketamine in rats. *Br J Anaesth*. 1983; 55: 991-5.

Aronstam RS, Narayan L, Wenger DA. Ketamine inhibition of ligand binding to cholinergic receptors and ion channels. *Eur J Pharmacol*. 1982; 78: 367-70.

Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, Reis MJ. Transtermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg*. 2000; 91:1479-82.

Barros GMA, Marques ME, Ganem EM. The effects of intrathecal administration of betamethasone over the dog's spinal cord and meninges. *Acta Cir Bras*. 2007 (no prelo).

Bedbrook GM. Injuries of the Thoracolumbar Spine with Neurological Symptoms. In: Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of Clinical Neurology*. 25th ed. Amsterdam, North-Holland; 1976. p. 437-66.

Benrath J, Scharbert G, Gustorff B, Adams HA, Kress HG. Long-term intrathecal S (+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2005; 95: 247-9.

Besson P, Perl ER. Responses of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1969; 32: 1025-43.

Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery: a preliminary study under field conditions. *Anaesthesia*. 1984; 39:1023-8.

Borgberg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh Jr T. Histopathology afert repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in rabbits: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg*. 1994; 79: 105-11.

Brock-Utne JG, Mankowitz E, Lallichurum S. Effects of intrathecal saline and ketamine with and without preservative on the spinal roots of monkeys. *S Afr Med J*. 1982; 61: 360-1.

Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res*. 1990; 535: 155-8.

Coombs DW, Fratkin JD. Neurotoxicology of spinal agents. *Anesthesiology*. 1987; 66: 724-6.

Dahl V, Raeder JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44: 1191-203.

Dickenson AH. Recent advances in the physiology and pharmacology of pain: plasticity and its implications for clinical analgesia. *J Psychopham*. 1991; 5: 342-51.

Duval Neto GF. Anestésicos venosos. In: Manica J. Anestesiologia princípios e técnicas. 3^a ed, Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 560-97.

Errando CL, Sifre C, Moliner S et al. Subarachnoid Ketamina in swine: pathological findings after repeated doses-acute toxicity studies. *Reg Anesth Pain Manag.* 1999; 24: 146-52.

Evers AS, Crowder CM. General Anesthesia. In: Hardman JC, Limbird LE, Gilman AG. *The Pharmacological basis of therapeutics.* 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 337-65.

Farber NB, Kim SH, Dikranian K, Jiang XP, Heinkel C. Receptor mechanisms and circuitry underlying NMDA antagonist neurotoxicity. *Mol Psychiatry.* 2002; 7: 32-43.

Fletcher TF, Kitchell RL. Anatomical studies on the spinal cord segments of the dog. *Am J Vet Res* 1966a; 27: 1759-67.

Fletcher TF. Spinal cord and meninges. In: Evans, HE, Christensen GC, editors. *Miller's anatomy of the dog.* 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1979. p. 935-71.

Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive Ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg,* 1997; 84: 1086-90.

Gage JC, Eisenach JC. New intra-axial agents and their safety issues. In: Hine R, Bowdle A (editor). *Annual of anesthetics pharmacology*. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 65-102.

Ganem EM, Vianna PT, Marques M, Castiglia YM, Vane LA. Neurotoxicity of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in dogs. *Reg Anesth*. 1996; 21: 234-8.

Ganem EM, Vianna PT, Castiglia YM, Marques M. Efeitos de grandes volumes de lidocaína 2% e lidocaína 2% bicarbonatada sobre a medula espinhal de cães após injeção subaracnóidea. *Rev Bras Anesthesiol*. 1998; 48supl 23: 24.

Ganem EM, Vianna PT, Castiglia YM, Marques M. Effects of different doses of tenoxicam on spinal cord and meninge. Experimental study in dogs. *Braz J Anesthesiol Int Issue*. 2000; 50: 60-2.

Ganem EM, Vianna PTG, Marques ME. Efeitos de grandes volumes de lidocaína 2% e ropivacaína 1% sobre a medula espinhal e as meninges. Estudo experimental no cão. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003; 53: 351-60.

Haas DA, Harper DG. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth Progr*, 1992; 39: 61-8.

Hemelrijck JV, White P. Nonopioid Intravenous Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3rd Ed, Lippincott-Raven; 1997. p.311-27.

Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, Martin J, Jelen-Esslborn S, Kochs E. Small dose S(+) ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2001; 92: 1290-5.

Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*. 2005; 102: 211-20.

Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain: an evidence-based review. *Anesth Analg*, 2003; 97: 1730-9.

Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (Spinal). *Reg Anesth Pain Manag*. 1999; 88:797-809.

Hoyte L, Barber PA, Buchan AM, Hill MD. The rise and fall of NMDA antagonist for ischemic stroke. *Curr Mol Med*. 2004; 4: 131-6.

Hustveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol*. 1995; 77: 355-9.

Johnstone M. The cardiovascular effects of ketamine in man. *Anaesthesia*. 1976; 31: 873-82.

Klimscha W, Horvath G, Szikszay M, Dobos I, Benedek G. Antinociceptive effect of the S (+) enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats. *Anesth Analg*. 1998; 86: 561-5.

Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new trick. *Anesth Analg*. 1998; 87: 1186-93.

Kress HG. Actions of ketamine not related to NMDA and opiate receptors. *Anaesthesist*, 1994; 43: suppl 2: 15-24.

Krishna TM, Pandc NB, Batta YK, Rajeev S. Combination of low doses of intrathecal Ketamine and Midazolam with bupivacaine improves postoperative analgesia in orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 25: 1-8.

Kwok RF, Lim J, Chan MT, Gin T, Chiu WK - Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1044-9.

Levine JD, Taiwo Y. Inflammatory Pain, em: Wall PD, Melzack R, Bonica JJ. *Textbook of Pain*. 3rd ed., Edinburg: Churchill Livingstone; 1994. p. 45-56.

Lima RM, Marques ME, Barros GAM et al. Efeitos da metilprednosolona subaracnóidea sobre a medula espinhal e as meninges de cães. In: *Anais do 53^o Congresso Brasileiro de Anestesiologia*. 2006; Nov. 18-22, Rio de Janeiro, 2006, p. 197^a.

Loewenstein WR. Mechano-Electric Transduction in the Pacinian Corpuscle: Initiation of Sensory Impulses in Mechanoreceptors. In: Autrum H. *Handbook of Sensory Physiology*. Berlim: Springer-Verlag; 1971, 267-90.

Lundy JS, Essex HE, Kernohan JW. Lesions produced in the spinal cord of dogs by dose procaine hydrochloride sufficient to cause permanent and fatal paralysis. *J Am Med Assoc.* 1933; 101: 1546-50.

Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbits. *Anesthesiology.* 1991; 75: 91-7.

Malinovsky Jm, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaudt M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in rabbit? *Anesthesiology.* 1993; 78: 109-15.

Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science.* 1992; 257: 1276-9.

Marin P, Quignard JF, Lafon-Cazal M, Bockaert J. Non-classical glutamate receptors, blocked by both NMDA and non-NMDA antagonists, stimulate nitric oxide production in neurons. *Neuropharmacology.* 1993; 32: 29-36.

Menezes MS. Anatomia e fisiologia da dor. In: *Anestesiologia: princípios e técnicas.* Porto Alegre: Artemed; 2004. p.1251-7.

Naguib M, Adu-Gienfy Y, Asood GH, Farag H, Gyasi HK. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J.* 1986; 33:16-21.

O'Banion MK. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol.* 1999; 13: 45-82.

Pasero C, Margo M. Ketamine. *AJN*. 2005; 105:60-4.

PfenningerEG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*. 2002;96:357-66.

Petrenko AB, Yamamura T, Baba H,Shimoji K. The role of N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor in pain: a review. *Anesth Analg*. 2003; 97: 1108-16.

Piotrowski W, Foremam JC. Some effects of calcitonin gene-related peptide in human skin and on histamine release. *Br J Dermatol*. 1986; 114: 37-46.

Pires SRO, Silva DM, Ganem EM, Marques ME. Efects of increasing spinal hyperbaric lidocaine concentration on spinal cord and meninges. Experimental study in dogs. *Bras J Anesthesiol*. 2006; 56: 253-62.

Raeder JC, Stenseth LB. Ketamine: a new look at an old drug. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000; 13: 463-8.

Ravat F, Dorne R, Baechle JP et al. Epidural Ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1987; 66: 819-22.

Ravindran RS, Turner MS, Muller J. Neurologic effects of subarachnoid administration of 2-chloroprocaine-CE, bupivacaine, and low pH normal saline in dogs. *Anesth Anal*. 1982; 61: 279-83.

Rawal N, Nuutinen L, Raj PP, Lovering SL, Gobuty AH, et al. Behavioral and histopathologic effects following intrathecal administration of butorphanol, sufentanil, and nalbuphine in sheep. *Anesthesiology*. 1991; 75: 1025-34.

Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*. 1989; 36: 186-97.

Reves JC, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous Anesthetics. In: Miller RD. *Anesthesia*. 5th ed, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 228-72.

Selander D, Brattsand R, Lundborg G, Nordborg C, Olsson Y. Local anesthetics: importance of mode of application, concentration and adrenaline for the appearance of nerve lesions. An experimental study of axonal degeneration and barrier damage after intrafascicular injection or topical application of bupivacaine (Marcain). *Acta Anaesthesiol Scand*. 1979;23:127-36.

Silva DM, Ganem EM, Marques ME. Lidocaína hiperbárica a 5% administrada pela via subaracnóidea com agulha de Quincke em diferentes velocidades de injeção. Efeitos sobre a medula e as meninges de cães. *Rev Bras Anesthesiol*. 2004; 54 supl.33: 249.

Subramaniam B, Subramaniam K, Pawar DK, Sennaraj B. Preoperative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinically relevant intra- and postoperative opioid-sparing effect. *Anesth Analg*. 2001; 93: 1321-6.

Takenami T, Yagishita S, Asato F et al. Neurotoxicity of intrathecally administered tetracaine commences at the posterior roots near entry into the spinal cord. *Reg Anesth Pain Med.* 2000; 25: 372-9.

Togal T, Demirbilek S, Koroglu A, Yapici E, Ersoy O. Effects of S (+) ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21: 193-7.

Unlugec H, Ozalevli M, Gunes Y, Olugner S, Evrücke C, Ozcenagiz D, et al. A double-blind comparison of intrathecal S (+) ketamine and fentanyl combined with bupivacaine 0,5% for caesarean delivery. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23: 1018-29.

Vane LA, Ganem EM, Vianna PT, Castiglia YMM. Efeito da ropivacaína a 1% sobre a medula espinhal. Estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol.* 1997;47 (supl 22):158.

Vranken JA, Trosst D, de Haan P, Pennings FA, van der Vegt MH, Dijkgraaf MG, et al. Severe Toxic damage to the rabbit spinal Cord after intrathecal administration of preservative-free S (+) ketamine. *Anesthesiology.* 2006; 105: 813-8.

Vianna PT, Vane LA, Yong LC, Franco MC, Massone, F. Alterações morfológicas da medula espinhal de cães submetidos à injeção hiperbárica de tetracaína a 1,2%, lidocaína a 5% e glicose a 10%. *Rev Bras Anesthesiol.* 1985; 35 supl 5: S1-5.

Yaksh TI, Collins JG. Studies in animals should precede human use of spinally administered drugs. *Anesthesiology*. 1989; 70: 4-6.

Yanli Y, Eren A. The effects of extradural ketamine on onset time and sensory block in extradural anaesthesia with bupivacaine. *Anaesthesia*. 1996; 51: 84-6.

Zielmann S, Kazmaier S, Schnull S, Weyland A. S (+) ketamine and circulation. *Anaesthesist*. 1997; 46: Suppl 1: S43-S46.

Walker SM, Goudas LC, Cousins MJ, Car DB. Combination spinal analgesic chemotherapy: A systemic review. *Anesth Analg*. 2002; 95: 674-715.

Webster KE. Somaesthetic pathways. *Br Med Bull*. 1977; 33: 113-20.

Weir PS, Fee JP. Double-blind comparison of extradural block with three bupivacaine-ketamine mixtures in knee arthroplasty. *Br J Anaesth*. 1998; 80: 299-301.

Werner C, Reeker W, Engelhard K, Lu H, Kochs E. Ketamine racemate and S (+) ketamine. Cerebrovascular effects and neuroprotection following focal ischemia. *Anaesthesist*. 1997; 46:Suppl 1: S55-S60.

White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth*. 1985; 57: 197-203.

Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, et al. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology*. 2004; 126:683-92.

Woolf CJ. Somatic pain – pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth*. 1995; 75: 169-76.

8 Apêndice

Tabela 4 – Peso (kg) e comprimento da coluna vertebral (cm) dos animais do grupo controle

Animal	Peso (kg)	Comprimento da coluna (cm)
1	8	56
2	7	55
3	7	54
4	10	62
5	10	61
6	12	66
7	12	65
8	9	59

Tabela 5 – Peso (kg) e comprimento da coluna vertebral (cm) dos animais do grupo cetamina

Animal	Peso (kg)	Comprimento da coluna (cm)
1	9	56
2	12	57
3	15	57
4	15	63
5	6	55
6	7	58
7	9	56
8	12	65

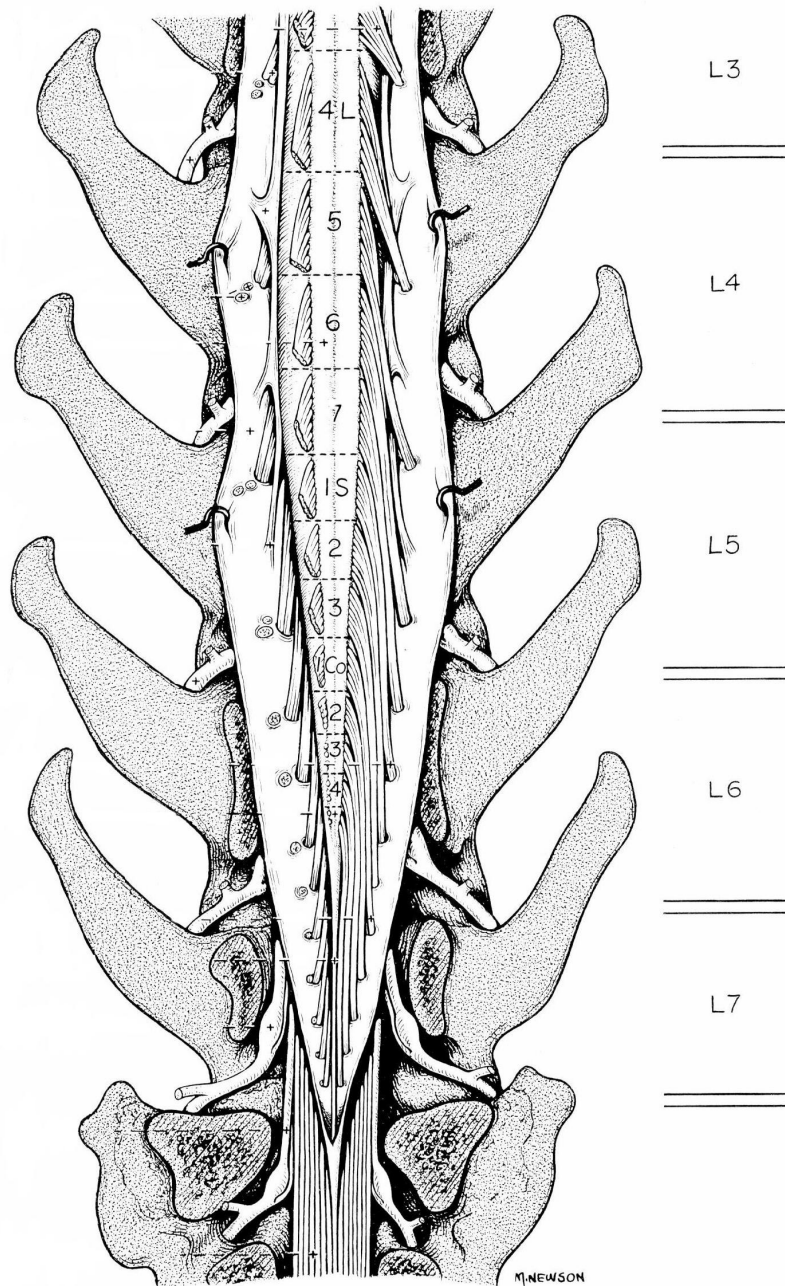


Figura 3 – Região terminal da medula espinal do cão (Fletcher e Kitchell, 1966a).

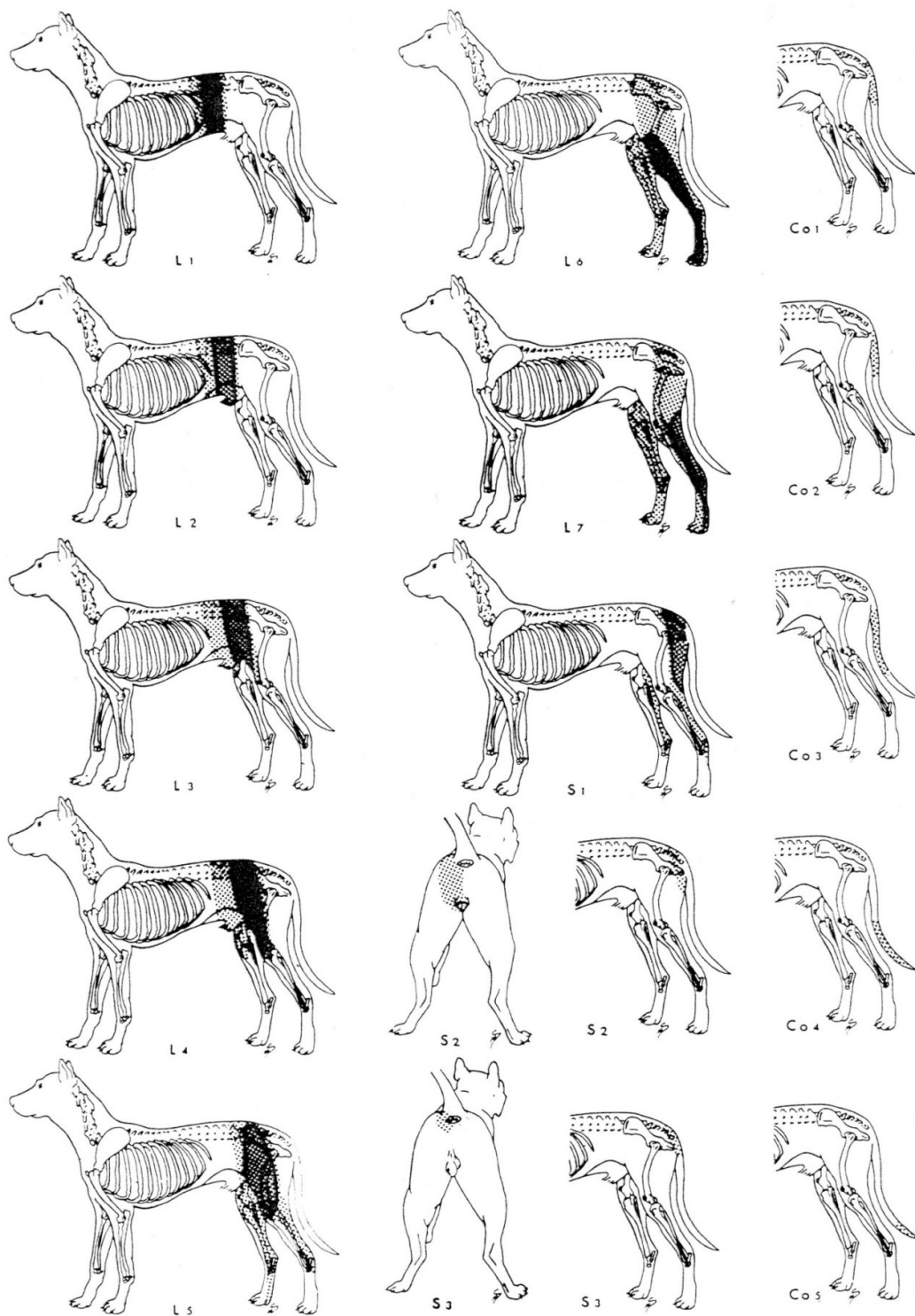


Figura 4 – Dermátomos lombares, sacrais e coccígeos do cão (Fletcher e Kitchell, 1966a).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)