

CÉSAR ALEXANDRE PEQUENO DA SILVA

**EFEITOS CLÍNICOS E NEUROTÓXICOS DA IMPLANTAÇÃO DE
CATÉTER EPIDURAL E INTRATECAL E ADMINISTRAÇÃO
CRÔNICA DE CETAMINA RACÊMICA OU CETAMINA S(+), EM
COELHOS**

Dissertação apresentada à Universidade de Franca como exigência parcial para a obtenção do título de mestre em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Celina Tie Nishimori Duque

**FRANCA
2010**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

DEDICO este trabalho ao meu avô José Oséas da Silva (in memoriam) pelo exemplo de homem que sempre será para mim, e aos meus pais Álvaro e Conceição pelo maior tesouro que podiam me dar: a educação.

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares pelo apoio, presença e paciência nesta “romaria” chamada mestrado;

ao meu orientador, Prof^o Dr^o Juan Carlos Duque Moreno pelos ensinamentos durante o percurso;

à minha co-orientadora, Prof^a Dr^a Celina Tie Nishimori Duque, pela presença em todos os momentos que precisei;

à minha eterna namorada Camila, pela compreensão em meus momentos de ausência;

à Fapesp, pelo apoio financeiro para a realização deste projeto;

à Cristália, pelo apoio financeiro para a realização dos experimentos;

ao Hospital Veterinário da UNIFRAN, pelo apoio interino durante o experimento;

ao Prof^o Dr^o Felipe Augusto Ruiz Sueiro pela análise histopatológica das lâminas;

aos professores do Curso de Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da UNIFRAN, pelos ensinamentos durante todo o curso;

às residentes do setor de Anestesiologia do HOVET UNIFRAN Maria Augusta Adami Pereira dos Santos e Mônica Horr, pelo apoio na realização do experimento.

à aluna da graduação do curso de Medicina Veterinária da UNIFRAN, Simone Lemos, pela ajuda durante a realização do experimento;

ao funcionário do setor de Patologia do HOVET UNIFRAN, José Luiz, pela ajuda no processamento do material e confecção das lâminas;

ao funcionário do Hospital Veterinário da UNIFRAN Nelsinho, pelo apoio que nos deu no manejo dos coelhos.

“A diferença entre tentar e fazer, está na vontade de conseguir”
César Pequeno

RESUMO

PEQUENO, César Alexandre da Silva. **Efeitos clínicos e neurotóxicos da administração crônica de cetamina racêmica ou cetamina S(+), pelas vias epidural ou intratecal, em coelhos.** 2010. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) – Universidade de Franca, Franca.

Devido à escassez de trabalhos similares, propõe-se avaliar os efeitos clínicos e neurotóxicos induzidos pela injeção epidural ou intratecal da cetamina racêmica ou da cetamina S(+), com o conservante cloreto de benzetônio, em coelhos instrumentados cronicamente com cateteres epidurais e intratecais. Foram utilizados 48 coelhos machos e fêmeas, distribuídos em seis grupos que receberam uma substância diferente (solução salina a 0,9%; cetamina racêmica; e cetamina S(+), com conservante), por duas vias distintas, epidural e intratecal. Foram analisadas alterações clínicas e neurotóxicas, estas últimas por exame histopatológico da medula. Clinicamente houve diferenças entre os grupos, sendo que os animais que receberam cetamina ou cetamina S(+), com conservante, por via epidural apresentaram ataxia nos membros pélvicos, já os animais que receberam estas mesmas substâncias por via intratecal apresentaram bloqueio motor nos membros pélvicos. Porém, na avaliação neurológica não houve diferenças estatísticas entre os grupos. A cetamina racêmica ou a cetamina S(+), com o conservante cloreto de benzetônio, não induziram lesões no tecido nervoso que possam ser associadas diretamente com neurotoxicidade ou com alterações clínicas. Aparentemente, as lesões no tecido nervoso ocasionadas, possivelmente, pela cateterização epidural ou intratecal foram brandas e potencialmente reversíveis. A cateterização epidural ou intratecal crônica em coelhos por punção percutânea é um modelo eficaz para estudo de neurotoxicidade de fármacos aplicados pela via neuraxial.

Palavras-chave: cetamina; cetamina S(+); epidural; intratecal; neurotoxicidade.

ABSTRACT

PEQUENO, César Alexandre da Silva. **Clinical and neurotoxic effects of epidural or intrathecal ketamine or S-ketamine in rabbits.** 2010. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) – Universidade de Franca, Franca.

The aim of this study was to evaluate the clinical and neurotoxic effects induced by the epidural or intrathecal injection of racemic ketamine or S-ketamine, with the preservative benzethonium chloride, in rabbits instrumented chronically with epidural and intrathecal catheters. It were used 48 rabbits allocated in six groups that received isotonic saline 0,9%, racemic ketamine; or S-ketamine, with preservative, by epidural or intrathecal route. There were no clinical differences between groups that received ketamine or S-ketamine. The rabbits in epidural groups showed ataxia of the hindlimbs, and animals receiving intrathecal injections showed motor block of the hindlimbs. No differences were observed in the neurological evaluation between groups. The racemic ketamine or S-ketamine, with the preservative benzetonium chloride, did not induce lesions in nervous tissue that may be associated with neurotoxicity or clinical changes. Apparently, the lesions in nervous tissue were caused possibly by the epidural or intrathecal catheters and were mild and potentially reversible.

Key-words: ketamine; S-ketamine; epidural; intrathecal; neurotoxicity.

LISTA DE ABREVIATURAS

GCI – Grupo Salina Intratecal

GCE – Grupo Salina Epidural

GKCl – Grupo Cetamina racêmica com conservante cloreto de benzetônio Intratecal

GKcE – Grupo Cetamina racêmica com conservante cloreto de benzetônio Epidural

GScl – Grupo Cetamina S(+) com conservante cloreto de benzetônio Intratecal

GScE – Grupo Cetamina S(+) com conservante cloreto de benzetônio Epidural

GABA – Ácido Gama Amino Butírico

SNC – Sistema Nervoso Central

SC – Sensibilização Central

NMDA – N-metil D-aspartato

AAE – Aminoácidos Excitatórios

PLP – Potencial a longo prazo

HP – Hiperalgisia Primária

HS – Hiperalgisia Secundária

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroidais

IM – Intramuscular

IV – Intravenoso

LCE – Líquido Cerebroespinal

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
1 REVISÃO DA LITERATURA	11
2 OBJETIVOS	28
3 MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1 ANIMAIS	29
3.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	29
3.2.1 Colocação dos cateteres	29
3.2.1.1 Epidural	30
3.2.1.2 Intratecal	30
3.2.2 Administração das substâncias	31
3.2.3 Coleta dos Materiais	31
3.2.4 Avaliação histopatológica	33
3.2.5 Avaliação estatística	33
4 RESULTADOS	34
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÃO	46
7 REFERÊNCIAS	47

INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência desagradável que envolve aspectos sensoriais e emocionais, estando ligada a lesões reais e potenciais causadas por estímulos nocivos aos tecidos que quando conduzidos, reconhecidos e processados podem ser associados a episódios anteriores (GEORGE, 2003; HELLEYR; ROBERTSON; FAIL, 2007; MUIR, 2009).

Nas últimas décadas tem-se dado um grande valor a analgesia, tanto pré, como trans e, principalmente, pós operatória. Embora existam muitos protocolos que visam essa analgesia, é comum notar esforços para que seja cada vez mais otimizada essa modalidade, tanto em animais como no homem.

A cetamina é um anestésico dissociativo que está em uso na rotina clínica veterinária desde meados do século XX, porém seus efeitos analgésico, anestésico, neurofarmacológico e simpatomimético ainda geram discussões.

Vários estudos demonstram que a cetamina aplicada por via epidural reduz a transmissão de estímulos nociceptivos, produzindo analgesia de grau leve a moderado, tornando-se uma alternativa terapêutica para melhorar a eficiência das técnicas analgésicas comumente empregadas (RÉDUA, 2000; SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2000; DUQUE et al., 2004; CASTRO; GARCIA, 2005; WHITE, 2005; OLESKOVICZ et al., 2006; SCHNAIDER et al., 2007; SOUZA et al., 2008; WILSON et al., 2008; ASSIS et al., 2009).

Diversos fármacos que são utilizados na rotina são opticamente ativos, ou seja, apresentam em sua formulação dois isômeros ópticos S(+) e R(-). Os isômeros possuem as mesmas bases substituintes, mas agem de forma distinta no receptor. Durante muito tempo a cetamina foi comercializada só em sua forma racêmica, ou seja, constituída por seus dois isômeros em proporções iguais. Atualmente teve sua formulação purificada podendo ser encontrada também na forma de seu isômero S(+), que apresenta maior poder analgésico com menores incidências de efeitos indesejáveis (DUQUE, 2001; VALADÃO, 2009).

Entretanto um fator que causa grande discussão, gerando interferência no avanço do uso da cetamina é a neurotoxicidade potencial citada em alguns estudos, causada pela cetamina, ou seus conservantes, na medula espinhal, principalmente quando utilizada por um período longo. Devido às controvérsias no referente à cetamina racêmica e considerando que existe pouca informação sobre a possível neurotoxicidade da cetamina S(+), se propôs neste estudo avaliar os possíveis efeitos clínicos e neurotóxicos da cetamina racêmica e de seu isômero S(+), quando administrados por via epidural ou intratecal de forma crônica em coelhos.

1 REVISÃO DA LITERATURA

Nas últimas décadas têm sido realizados grandes avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da dor, no esclarecimento da relação entre o fornecimento inadequado de analgesia e as complicações no período pós-operatório, bem como no tratamento da dor crônica associada com câncer e com lesões no sistema nervoso central (SNC). Os esforços para ampliar esses conhecimentos e para aperfeiçoar as alternativas disponíveis para o tratamento da dor são intensos e contínuos, levando-se em conta a grande variedade de substâncias que podem ser utilizadas no controle da dor, suas diferenças farmacológicas e mecanismos de ação. Entretanto qualquer intervenção deve ser precedida de um adequado conhecimento de neurofisiologia da dor e neuroanatomia do paciente.

Define-se dor como sendo uma experiência sensorial e emocional desagradável a qual pode estar associada a dano tecidual real ou potencial, ou seja, dor refere-se à percepção de um estímulo nocivo acompanhada de resposta ligada ao processo emocional (GEORGE, 2003; HELLYER; ROBERTSON; FAIL, 2007; MUIR, 2009). O estímulo é conduzido por nociceptores desencadeando a condução elétrica, que por sua vez, leva a informação dolorosa, através de vias específicas, da origem, na periferia, até a medula espinhal, através de um sistema complexo do qual fazem parte, além dos nociceptores, as fibras nociceptivas periféricas, os interneurônios medulares, os tratos nociceptivos da medula espinhal, as áreas centrais de integração no tronco cerebral, o tálamo e o córtex cerebral (OLIVER; LORENZ, 1997). Chegando ao cérebro, é identificada e transformada em sensação dolorosa, provocando reações reflexas e corticais. Se não ocorrer o reconhecimento central dos estímulos nocivos, que podem ser físicos ou químicos, não acontecerá resposta. Em contrapartida, dependendo do grau do estímulo desencadeante, a resposta pode durar segundos, minutos, horas ou persistir por toda a vida do indivíduo (GEORGE, 2003; NÓBREGA-NETO, 2008; MUIR, 2009).

Existem três fases no processo de percepção da dor, sendo estas, transdução, transmissão e condução. Transdução é a transformação do estímulo

nocivo, captado por terminações nervosas periféricas que o transformam em sinais elétricos. Transmissão é a propagação dos impulsos elétricos através de fibras sensoriais de dois tipos A delta e C polimodais. Modulação refere-se à alteração do estímulo no corno dorsal da medula espinhal, por meio de vias opioidérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas. A combinação destas três fases de percepção, ou nocicepção, estimula o sistema nervoso central à consciência da dor (GEORGE, 2003; ROSA; MASSONE, 2005; TRANQUILLI; GRIM; LAMONT, 2005; MUIR, 2009).

Tanto as sensações viscerais como as somáticas, são detectadas por neurônios munidos de receptores sensoriais nos terminais periféricos, chamados de nociceptores, que conduzem a informação sensorial da medula espinhal até o cérebro, por isso são também chamados de fibras aferentes (GEORGE, 2003; MUIR, 2009).

Alguns autores definem que os nociceptores são terminações axonais dos tecidos periféricos dotadas de capacidade secretora frente a um estímulo doloroso; estão presentes nas vísceras, vasos sanguíneos, fibras da musculatura esquelética e pele e são classificados de acordo com a sensibilidade de cada um a estímulos dolorosos (GEORGE, 2003; ROBERTSON et al., 2005; KAMERLING, 2006; HELLEYR; ROBERTSON; FAIL, 2007; FANTONI; MASTROCINQUE, 2009; MUIR, 2009).

Há três tipos de nociceptores periféricos, que normalmente respondem a estímulos mecânicos, térmicos ou químicos e são associados a fibras de dois tipos, fibra A delta e C polimodais, são eles: (1) terminações nervosas livres, amplamente ramificadas na superfície da pele estando associadas às fibras do tipo C; (2) mecanorreceptores de alto limiar, respondem a estímulos mecânicos com potencial de causar lesões teciduais estando associados às fibras do tipo A-delta, sendo responsáveis pela dor aguda ou dor primária; (3) receptores polimodais, associados a estímulos mecânicos, térmicos e químicos estando relacionados às fibras C, gerando sensação de ardor, relacionados à dor tardia ou secundária (CARRANZA, 1999; MUIR, 2009).

As fibras A delta distribuem-se na pele coberta e não coberta de pêlos e podem ser de dois tipos, nociceptiva (tipo I) e não nociceptiva (tipo II), compostas por receptores mecânicos e químicos de alto e baixo limiar de ação, são mielinizadas, de pequeno diâmetro, respondem geralmente a um estímulo

específico, entretanto algumas podem responder a vários estímulos entre eles, mecânicos, químicos e térmicos. As fibras do primeiro grupo possuem limiar alto de excitabilidade para o calor (acima de 49 °C) com período prolongado de uso do nociceptor, correspondendo ao tempo entre o começo do estímulo e o início do potencial de ação. A resposta destas fibras é constante aos estímulos prolongados podendo ser elas, responsáveis pela dor contínua durante o estímulo. As fibras do tipo II, não nociceptivas, possuem menor limiar térmico de ativação (43 °C, aproximadamente), com período curto de uso do receptor se adaptando rapidamente ao estímulo gradativo. Possuem limiar de ativação aos estímulos mecânicos cerca de 5 a 1000 vezes maior do que o dos mecanorreceptores, sendo responsáveis pela dor primária (GEORGE, 2003; ROBERTSON et al., 2005; KAMERLING, 2006; HELLYER; ROBERTSON; FAIL, 2007; FANTONI; MASTROCINQUE, 2009; MUIR, 2009).

As fibras do tipo C polimodais, em sua maioria, têm alto limiar, são amielinizadas e ativadas por ampla margem de estímulos, incluindo mecânicos, térmicos e químicos. O limiar de ativação térmica deste grupo de fibras é de 43 °C, aproximadamente. A ativação dessas fibras ocorre depois de instalado o quadro de dor inicial, gerando uma sensação dolorosa obtusa e pulsátil, denominada de dor profunda, podendo ser sensibilizadas diretamente pela liberação de substâncias pró-inflamatórias endógenas como os íons H⁺, serotonina, bradicinina, histamina, prostaglandinas e substância P, estando relacionadas diretamente nos processos de dor inflamatória, isquêmica e tumoral. Os axônios das fibras C estendem-se das terminações sensoriais até a raiz dorsal da medula, penetrando no corno dorsal. A velocidade de condução dos estímulos nociceptivos varia de acordo com o tipo de fibra, sendo de 12 a 30 m/s para fibras do tipo A delta, e de 0,5 a 3 m/s para fibras C polimodais (DUQUE, 2001; GEORGE, 2003; ROBERTSON et al., 2005; KAMERLING, 2006; HELLYER; ROBERTSON; FAIL, 2007; FANTONI; MASTROCINQUE, 2009; MUIR, 2009).

As fibras A delta e C polimodais estão distribuídas na pele, tecido subcutâneo, músculos, ossos, ligamentos, articulações, polpa dentária e córnea, entretanto a inervação das vísceras é provida pelas fibras do tipo C, estando presente em menor número em relação aos outros tecidos. Por esse motivo, lesões viscerais pequenas, como incisões, não são percebidas como dolorosas, sendo que,

somente lesões extensas afetando grandes áreas teciduais, como distensão ou isquemia, ocasionam dor intensa (GUYTON, 1997).

Os impulsos sensoriais captados na periferia são modulados na medula espinhal, que é dividida em matriz branca (axônios) e matriz cinza (neurônios). A matriz cinza é dividida em três regiões distintas: corno dorsal, zona intermediária e corno ventral, dividida em 10 lâminas. Esta divisão baseia-se na presença de células nervosas com funções similares (GEORGE, 2003; ROBERTSON et al., 2005; HELLYER; ROBERTSON; FAIL, 2007; MUIR; 2009).

As lâminas de I a VI encontram-se no corno dorsal da medula, a lâmina VII compõe a zona intermediária e as lâminas VIII e IX compõem o corno ventral. Estas lâminas se estendem por toda medula, se fundindo cranialmente a ela. A lâmina X encontra-se no centro da medula espinhal. Os axônios dos neurônios A delta realizam a sinapse na lâmina I, porém boa parte destes neurônios faz sinapse entre as lâminas III e V. Como as fibras C apresentam menor velocidade na condução dos estímulos elétricos, os sinais provenientes destas, chegam mais tarde em relação às fibras A delta, gerando uma interpretação pelo SNC de dor profunda (GEORGE, 2003; ROBERTSON et al., 2005; HELLYER; ROBERTSON; FAIL, 2007; MUIR; 2009).

Grande parte dos neurônios localizados nas lâminas I, II, V e X, estão relacionados à transmissão e modulação de informação nociceptiva. As conexões entre os neurônios da lâmina I e interneurônios da lâmina II podem ser excitatórias ou inibitórias, envolvendo o ácido-gama-amino-butírico (GABA) e peptídeos opióides como a encefalina. Do ponto de vista farmacológico este é um lugar de muita importância, pois é o local de ação de várias substâncias anestésicas (WILLIS; CHUNG, 1987).

A formação dos tratos espinhais é feita pela passagem dos axônios, de neurônios provenientes das diferentes lâminas, ao corno ventral contralateral que ascendem em direção ao tálamo. O trato espinotalâmico (neurônios provenientes das lâminas I, V e VII) exercem importante papel na transmissão da informação nociceptiva. Outros neurônios formam também o trato espinorreticular, espinomesencefálico e espinocervical, que também conduzem estímulos nervosos referentes à nocicepção (JESSEL; KELLY, 1977).

Os tratos condutores da informação nociceptiva avançam pela medula espinhal alcançando a formação reticular e os núcleos talâmicos caudoventral lateral e caudoventral medial, no complexo ventrobasal. Pode ocorrer a participação de outras regiões talâmicas como o complexo basal e o núcleo intralaminar, na transmissão e processamento da informação nociceptiva. É possível que a ação destas duas últimas estruturas esteja ligada a fatores motivacionais e afetivos, que influenciam a forma como cada indivíduo percebe e responde a dor (WILLIS; CHUNG, 1987).

A distribuição das informações nociceptivas é feita de forma seletiva, seguindo do tálamo para o córtex cerebral, onde ocorre o processamento final e a integração (GUYTON, 1997).

As áreas mais importantes no processamento dos impulsos nociceptivos no homem, provavelmente, sejam o córtex pré-frontal junto ao córtex medial. Entretanto, acredita-se que outras áreas cerebrais estejam envolvidas no processamento destas informações nos animais. De acordo com diversas diferenças histológicas e estruturais, cinquenta regiões distintas podem ser identificadas no córtex cerebral humano. A maioria dos sinais sensoriais termina no córtex cerebral localizado na parte posterior à fissura central, nas áreas 1, 2, 3, 5, 7 e 40. Por esse motivo, esta região é denominada córtex somato-sensorial, onde são encontradas projeções de fibras nervosas aferentes provenientes do tálamo. Essas projeções ocorrem mais especificamente sobre as regiões somato-sensoriais I e II. Na primeira, encontra-se um pequeno número de corpos de neurônios nociceptivo, no entanto a maioria destes se encontra na fronteira entre a região I e II (GUYTON, 1997).

Estímulos dolorosos diferem de animal para animal variando de acordo com espécie, raça, tamanho e temperamento, gerando para um mesmo impulso respostas diferentes entre indivíduos, por isso para alguns, um estímulo pode ser doloroso e para outros não. Estas diferenças reforçam a discussão em relação ao local onde a informação nociceptiva começa a ser interpretada como dor, alguns sugerem que ocorre no tálamo, outros afirmam que é uma característica própria do córtex cerebral (LIVINGSTON; CHAMBERS, 2000; MUIR, 2009).

A dor pode ser classificada de diversas maneiras dependendo de sua localização, origem (mecanismo de ação) e duração, porém uma forma simples de

entender seria classificá-la em grupos: fisiológica, patológica e neurológica. Dor fisiológica ou nociceptiva, derivada de estímulo intenso e delimitado, há presença de mecanismo de defesa natural proporcional à magnitude do estímulo aplicado, podendo ser descrita, também, como “dor protetora” (TRANQUILLI; GRIM; LAMONT, 2005; MUIR, 2009).

A dor patológica ou clínica ocorre quando o mecanismo de defesa natural atua sob alterações na transmissão e modulação da informação nociceptiva, fazendo com que a percepção mude, não havendo mais correlação direta entre o estímulo e a sensação percebida, o que se reflete com a sensação de dor mesmo na ausência de lesão tecidual. Nestes casos a percepção fica aumentada em relação ao estímulo. Há, ainda, um tipo de dor conhecida por dor idiopática, na qual não existe mecanismo de ação ou causa primária identificada. Estes casos podem estar relacionados a estresse emocional e distúrbios comportamentais (LIVINGSTON; CHAMBERS, 2000; TRANQUILLI; GRIM; LAMONT, 2005; MUIR, 2009).

O reconhecimento, a transmissão e o processamento da informação nociceptiva, podem apresentar-se alterados. Em condições fisiológicas, um estímulo mecânico, térmico ou químico permite a abertura dos canais iônicos (cálcio, sódio e potássio), facilitando a produção e transmissão de potenciais de ação ao longo das fibras nociceptivas. O ritmo da propagação deste impulso pode ser alterado pelo aumento da intensidade e frequência da estimulação. Quando há lesão de tecidos próximos a uma terminação nervosa, ocorre a exposição das terminações adjacentes a diferentes agentes pró-inflamatórios (bradicinina, serotonina, histamina e prostaglandinas) liberados pelas células lesadas sensibilizando as fibras nociceptivas podendo induzir o disparo de impulsos nociceptivos espontâneos. Esta cascata de eventos desenvolve estados alterados de sensibilidade como alodinia, hiperalgesia e “*wind up*”, os quais estão relacionados com a sensibilização central (SC) (CARVALHO; LEMONICA, 1998).

A estimulação repetida das fibras C polimodais, não mielinizadas, ocasiona o quadro de sensibilização central. Este estado é caracterizado por aumento na ativação neuronal espontânea, 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 espinhal (OLIVEIRA et al., 2004).

Estes estados alterados de sensibilidade nos humanos estão relacionados a procedimentos cirúrgicos como toracotomia, mastectomia, e amputação de membros. Já nos animais, o fenômeno de SC, está relacionado com manifestações como atenção constante à ferida cirúrgica, prurido, hiperestesia e até automutilação (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2000; DUQUE, 2001).

A transmissão contínua de impulsos pelas fibras, envolvendo a ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ocasiona o desencadeamento da SC. O receptor NMDA é um receptor pós-sináptico que transmite sinais de alta frequência, porém em casos de SC ele fica mais sensível ao glutamato, o que faz com que os neurônios do corno dorsal da medula espinhal respondam a estímulos subliminares, podendo, desta forma, sofrer ativação por impulsos dos mecanorreceptores de baixo limiar. O receptor NMDA é um canal catiônico com permeabilidade seletiva principalmente para o cálcio e em menor grau ao sódio e ao potássio (VALADÃO, 2009). Nestes receptores pode, adicionalmente, ocorrer a ligação de aminoácidos excitatórios (AAE), como o glutamato, aspartato e glicina. Estes receptores se encontram no córtex, sistema límbico, gânglios basais, tálamo, cerebelo e medula espinhal (COLLINGRIDGE & SINGER, 1990).

Em casos em que a condução do estímulo está influenciada pela ação dos AAE, observa-se que a sensibilidade dos receptores NMDA para abrir os canais de cálcio pode estar aumentada pela frequência de ativação neuronal. A este fenômeno se dá o nome de “plasticidade sináptica”, ou potencial a longo prazo (PLP) que melhora a transmissão sináptica. Este fenômeno pode perdurar dias ou semanas e, tem por característica três propriedades, sem as quais não ocorrerá o fenômeno de PLP, são elas: especificidade, só ocorre em tratos neurais com estimulação tetânica; cooperatividade, através de ativação de múltiplas fibras aferentes fazendo com que a magnitude da estimulação exceda determinado limiar; associabilidade, sendo preciso que ocorra o envolvimento de vários receptores e neurotransmissores, ou seja, interação heterossináptica (IZQUIERDO; MEDINA, 1995; LI et al., 1998).

Em algumas situações, a estimulação nociceptiva produz uma sensação dolorosa em um tecido previamente injuriado, ou a excitação das fibras da dor torna-se progressiva à medida que o estímulo doloroso está presente, aumentando a sensibilidade dos receptores, caracterizando o fenômeno chamado

de hiperalgesia (JESSEL; KELLY, 1977; GUYTON, 1997). Dois tipos de hiperalgesia foram descritos: primária (HP), relacionada à alteração na sensibilidade que ocorre diretamente no local da injúria, um exemplo deste tipo de hiperalgesia é a sensibilidade exacerbada da pele pela queimadura de sol, provavelmente em resultado da sensibilização das terminações nociceptivas; e hiperalgesia secundária (HS), envolvendo as mudanças de sensibilidade ao redor das áreas de HP, no tecido não injuriado e não inflamado (GUYTON, 1997).

Outra forma de classificar um quadro de dor é por meio da duração desta. A dor aguda, ou dor rápida, é processada centralmente e exprime-se através de mudanças comportamentais do indivíduo incluindo perda da mobilidade, olhar fixo e distante, rejeição, taquipnéia, falta de socialização, frequência em mudança de decúbito para posição quadrupedal (deitar e levantar) e perda de apetite. Normalmente este tipo de dor não é captado por neurônios dos tecidos mais profundos. Esta dor é gerada por estímulos mecânicos e/ou térmicos que estimula a liberação de glutamato que ativa as fibras A delta (FRAPORTI, 2009; MUIR, 2009).

A dor crônica, ou lenta, está relacionada a lesões que causam destruição dos tecidos o que pode acarretar em um sofrimento insuportável prolongado. Normalmente ocorre por estímulos mecânicos, térmicos e químicos que acusam a ativação das fibras C polimodais através da ação do glutamato e substância P. A condução deste impulso, devido ao tipo de fibra sensibilizada, é lenta. Seus sinais são mais sutis e influenciam no comportamento do indivíduo de forma diferente da dor rápida, causando alterações na postura, no caminhar, comportamento e atividade desenvolvida. Dentre vários sinais que sugerem dor crônica, pode-se destacar a agressividade, mastigação estereotipada, ausência de sociabilidade, isolamento, decúbito, dificuldade de movimentação, agressividade, depressão, entre outros (FRAPORTI, 2009; MUIR, 2009).

A analgesia pode ser obtida pela estimulação elétrica direta de certas áreas cerebrais, como alguns núcleos da rafe, substância cinzenta periaquedutal e hipotálamo. O interesse em conhecer os mecanismos que controlam a dor, está baseado no mapeamento das vias descendentes inibitórias, na caracterização e localização dos receptores opióides e na identificação dos peptídeos opióides endógenos (MUIR, 2009).

A analgesia intra-operatória tem sido baseada principalmente nos opióides, entretanto o uso constante e intensivo destas substâncias pode levar ao aparecimento de efeitos indesejáveis como depressão respiratória, sonolência, sedação, náusea, vômito, prurido, retenção urinária, íleo paralítico e constipação, podendo aumentar o tempo de permanência do paciente no âmbito hospitalar (WHITE, 2002). Por outro lado, a utilização intra-operatória de opióides agonistas puros potentes em doses altas ou em regimes de infusão contínua pode induzir o desenvolvimento de tolerância aguda e hiperalgesia no período pós-cirúrgico (GUIGNARD et al., 2000; WILDER-SMITH; ARENDT-NIELSEN, 2006).

Por esse motivo, o emprego de fármacos não opióides como coadjuvantes no manejo da dor tem se tornado uma excelente alternativa para melhorar a eficiência analgésica dos protocolos e minimizar os efeitos adversos das diferentes substâncias utilizadas, caracterizando a prática da analgesia “multimodal”. Dentre os fármacos mais utilizados para fornecer analgesia multimodal junto aos opióides estão os anestésicos locais, a dipirona e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (TAYLOR, 2005; GAYNOR, 2009).

Infelizmente, os processos desencadeados pelas lesões teciduais, que conseqüentemente geram a sensação de dor, são dinâmicos e envolvem diversas mudanças nos tecidos afetados e no processamento das informações nociceptivas no SNC, tanto na medula espinhal como nos centros superiores. Quando não há intervenção terapêutica de forma precoce, essas mudanças implicam na sensibilização periférica e central dos neurônios que formam parte do “sistema nociceptivo” (OLIVEIRA et al., 2004).

Em casos de dor traumática ou pós-operatória nos quais ocorre SC, ou em aqueles relacionados à dor neuropática e à dor oncológica, a resposta aos opióides e aos AINEs pode não ser satisfatória (BALLANTYNE et al., 1996). Para o tratamento desses quadros tem sido proposto o uso conjunto de substâncias como os agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos, cetamina, midazolam, adenosina, droperidol, magnésio, neostigmina, gabapentina, entre outros (LAURETTI et al., 1999; ZÁRATE et al., 1999; DIRKS et al., 2002; FASSOULAKI et al., 2002; KARA et al., 2002; FUKUNAGA; ALEXANDER; STARK, 2003; YAMAMOTO et al., 2003).

Nesse particular, a cetamina tem sido empregada para o tratamento da dor aguda de origem traumática ou pós-operatória, para o alívio da dor em pacientes

em estado crítico, para o manejo da dor neuropática e oncológica, dos casos não responsivos à terapia convencional e de pacientes com problemas de fármaco-dependência (WHITE et al., 1980; SCHMID; SANDLERA; KATZ, 1999; HOCKING; COUSINS, 2003).

A cetamina, um derivado da fenciclidina, surgiu em 1963 com o intuito de minimizar os efeitos adversos dos anestésicos dissociativos (VALADÃO, 2009). Segundo CORSSEN; MIYAKASA; DOMINO (1968), a anestesia dissociativa foi descrita com base em efeitos psíquicos e eletroencefalográficos da cetamina aplicada no homem, produzindo aumento da atividade na porção frontal do córtex cerebral. Como parte deste grupo de anestésicos, a cetamina tem como característica dissociar o sistema tálamo cortical do sistema límbico. O paciente pode apresentar características de inconsciência e catalepsia, ou apresentar-se parcialmente consciente, mas incapaz de produzir respostas voluntárias à estimulação física ou verbal e isto ocorre de maneira dosedependente. Geralmente há uma preservação dos reflexos vitais, mas estes se apresentam deprimidos.

O sistema límbico é responsável pelo processamento dos estímulos provenientes do tálamo e do tronco cerebral ligando estes ao córtex de associação sensorial, onde se relacionam a informação visual, somato-sensorial, auditiva e memória. É também função deste sistema a regulação das emoções, tais como, medo, raiva, prazer, entre outras. Assim sendo, uma experiência emocional associa-se à informação sensorial permitindo o controle direto dos centros reguladores (hipotálamo e tronco cerebral) coordenando respostas motoras relacionadas a estas emoções (WHITE; WAY; TREVOR, 1982; BERGMAN, 1999).

A cetamina, como todos os anestésicos dissociativos, induz anestesia por depressão de áreas corticais do sistema límbico, por meio da interrupção do fluxo de informações para o córtex sensitivo, além de suprimir a transmissão de impulso nociceptivos no núcleo medial do tálamo e formação reticular mesencefálica. Deste modo, ocorre a incapacidade dos centros superiores de receber e processar a informação sensorial, isto em função da depressão ou desorganização da transferência da informação entre as estruturas de integração do sistema nervoso central. A administração de cetamina pode desencadear reações como anestesia, analgesia, amnésia e supressão do medo e da ansiedade (DUQUE, 2001; VALADÃO, 2009).

Inúmeros estudos, experimentais e clínicos, têm documentado as propriedades analgésicas e anti-hiperalgésicas da cetamina quando administrada pelas vias intravenosa, intramuscular, epidural, intratecal e subcutânea, em animais e no homem (SADOVE et al., 1971; PARKHOUSE; MARRIOTT, 1977; HAGELIN; LUNDBERG, 1981; ISLAS; ASTORGA; LAREDO, 1985; NAGUIB et al., 1986; OWEN et al., 1987; MAURSET et al., 1989; BHATTACHARYA et al., 1994; HOLLMAN; PERLOFF, 1995; ALAM; SAITO; KOSARA, 1996; JAVERY et al., 1996; STUBHAUG et al., 1997; WONG et al., 1997; CHIA et al., 1998; SEGURA et al., 1998; DUQUE et al., 2004; CASTRO; GARCIA, 2005; SCHNAIDER et al., 2007; SOUZA et al., 2008; WILSON et al., 2008; ASSIS et al., 2009).

Este anestésico dissociativo também tem sido empregado para potencializar a analgesia produzida por opióides e anti-inflamatórios não esteroidais e para a resolução da hiperalgesia induzida pelo desenvolvimento de tolerância aguda aos opióides (SUBRAMANIAM; SUBRAMANIAM; STEINBROOK, 2004; WILDER-SMITH; ARENDT-NIELSEN, 2006).

Tem sido sugerido que a via epidural pode ser mais vantajosa do que a sistêmica para a administração de algumas substâncias, pela maior facilidade de acesso dos fármacos aos seus locais de ação, pela necessidade de doses menores para se obter as ações desejadas, pela maior duração dos efeitos e pelo menor risco de toxicidade (COUSINS; MATHER, 1984). Em pacientes humanos adultos a administração epidural de cetamina produz analgesia pós-operatória de maior qualidade à observada após a injeção desse agente pela via intravenosa (XIE et al., 2003). Da mesma forma, em crianças a injeção epidural de cetamina S(+) reduziu a dor pós-operatória de maneira mais efetiva do que a administração intramuscular ou intravenosa deste fármaco.

As concentrações plasmáticas observadas após a administração epidural ou intramuscular são similares. Por esse motivo, muito provavelmente a analgesia mais eficaz registrada depois da injeção epidural se deva ao efeito direto da cetamina na medula espinhal e não a sua ação sistêmica (KOINIG et al., 2000; MARTINDALE; DIX; STODDART, 2004).

Em ratos a cetamina epidural tem efeitos anti-nociceptivos somáticos e viscerais dose dependentes, durante aproximadamente 30 minutos, com mínimas reações emergenciais (ALAM; SAITO; KOSAKA, 1996). Em equinos, também

produz anestesia dose dependente, com duração de 30 a 75 minutos. Com doses elevadas (2 mg/kg) são observados efeitos sistêmicos como sedação e ataxia, porém sem efeitos cardiorrespiratórios (SEGURA et al., 1998). Em cães a injeção epidural de cetamina também tem sido utilizada para fornecer analgesia cirúrgica, nas doses de 0,4 a 3,5 mg/kg, mas os efeitos anestésicos são de curta duração (AITHAL et al., 1999; AMARPAL;SINGH; BISHT, 1999; RAO et al., 1999).

Quando administrada pela via epidural, no homem, a cetamina é eficaz no alívio da dor sem induzir efeitos adversos como depressão respiratória, retenção urinária ou prurido, como o que acontece com o uso de opióides (RAVAT et al., 1987; YAKSH, 1996). Este fármaco também tem sido empregado para fornecer analgesia pós-cirúrgica, sem a apresentação de efeitos cardiorrespiratórios nem alterações motoras ou sensoriais (NAGUIB et al., 1986) e, pela via intratecal, já foi usada para produzir anestesia cirúrgica para a realização de procedimentos nos membros pélvicos (BION, 1984).

Durante muito tempo a cetamina era encontrada no mercado unicamente na forma de racemato, contendo concentrações iguais dos seus dois isômeros ópticos R(-) e S(+), mas recentemente começou a ser comercializada, no Brasil, uma formulação contendo somente o isômero S(+). Estudos com voluntários e ensaios clínicos mostraram que, no homem, a cetamina S(+) possui potência anestésica duas vezes maior à do racemato e quatro vezes superior à da cetamina R(-), e confirmaram que a incidência e intensidade das reações psicomiméticas são menores com o uso desse isômero (WHITE et al., 1980; PFENNINGER; DURIEUX; HIMMELSEHER, 2002; SCHNAIDER et al., 2007).

Os efeitos analgésicos da administração epidural e intratecal de cetamina S(+), isômero levógiro da cetamina, também têm sido relatados no homem, em cães e em equinos (MARHOFER et al., 2000; DUQUE et al., 2004; CASTRO; GARCIA, 2005; OLESKOVICZ et al., 2006; SCHNAIDER et al., 2007; SOUZA et al., 2008).

Na maioria dos trabalhos experimentais e de ensaios clínicos, no homem e outras espécies, considera-se que a cetamina S(+) possui o dobro da potência anestésica e analgésica, quando comparada a sua forma racêmica. Autores confirmam esses dados em estudos realizados com camundongos (SARTON et al., 2001), ratos (PROESCHOLD et al., 2001), ovelhas (STRÜMPER et

al., 2004), cavalos (DUQUE et al., 2005) e, no homem, em crianças (MARHOFER et al., 2000) e adultos (GEISLINGER et al., 1993; SCHWENDER et al., 1994; IHMSEN; GEISLINGER; SCHUTTLER, 2001; PFENNINGER; DURIEUX; HIMMELSEHER, 2002).

Alguns estudos demonstraram que a cetamina afeta os canais de sódio reduzindo a constante permeabilidade, produzindo um efeito similar ao dos anestésicos locais sobre a medula espinhal. Autores como IIDA et al. (1997) relataram que a cetamina intratecal bloqueia a condução axonal na medula, de forma diferente ao observado na anestesia com agentes voláteis (halotano), os quais não alteram a transmissão nervosa espinhal.

No cenário atual o tratamento com cetamina como agente único não é considerado adequado para fornecer analgesia intra ou pós-operatória, principalmente pelas altas doses requeridas e pelo aparecimento de efeitos psicomiméticos (HIMMELSEHER; DURIEUX, 2005). O mecanismo de ação da cetamina baseou-se inicialmente na sua capacidade de bloquear o reflexo polisínáptico em preparações isoladas de medula, além de estimular as células de Renshaw.

Alguns autores também relataram que este fármaco causa inibição não competitiva dos receptores glutamérgicos do tipo NMDA, mas também foi proposta a interação com receptores glutamérgicos não NMDA, opióides (μ κ δ), para o ácido gama-amino-butírico do tipo A, nicotínicos e muscarínicos e com os canais de sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{++}) (SCHNAIDER et al., 2007; ASSIS et al., 2009).

No entanto, a ação em receptores diferentes do NMDA é obtida exclusivamente com concentrações plasmáticas particularmente elevadas, entre 10 e 100 vezes maiores às observadas durante a anestesia (250-1000 $\mu\text{g/L}$) (WHITE; WAY; TREVOR, 1982; BRÄU et al., 1997; BERGMAN, 1999; VALADÃO, 2009).

As doses de cetamina necessárias para bloquear os receptores NMDA são consideravelmente menores que aquelas para induzir anestesia cirúrgica, o que explica porque este anestésico conserva suas características analgésicas mesmo em doses subanestésicas (DUQUE, 2001; VALADÃO, 2009). É, pois, possível que o bloqueio dos receptores do tipo NMDA em sinapses de medula espinhal, produzido pela cetamina, explique a redução dos reflexos nociceptivos (VALADÃO, 2009).

É importante salientar a diferença entre o uso de doses altas de cetamina para se obter efeitos anestésicos e o uso de doses baixas (subanestésicas) com o fim de fornecer efeitos analgésicos ou anti-hiperalgésicos, fundamentalmente pelo bloqueio não competitivo dos receptores NMDA. De fato, sabe-se que pode existir um intervalo significativo entre as doses que produzem analgesia e aquelas que não produzem, mas que quando associadas aos opióides irão diminuir o consumo final destes agentes, além de potencializar e prolongar seu efeito analgésico pós-operatório (SCHMID; SANDLERA; KATZ, 1999).

Por esses motivos, o papel da cetamina como analgésico mudou e, atualmente, é utilizada como fármaco coadjuvante durante a anestesia geral ou regional e como parte dos protocolos de tratamento da dor pós-cirúrgica, em doses subanestésicas (HIMMELSEHER; DURIEUX, 2005). A administração epidural e intratecal como adjuvante em protocolos analgésicos em pacientes com câncer terminal (YANG et al., 1996), para atenuar o desenvolvimento de tolerância à morfina e melhorar o efeito analgésico deste opióide em tratamentos em longo prazo (MIYAMOTO et al., 2000), para prolongar e potencializar os efeitos de anestésicos locais e opióides tanto no período trans quanto no pós-operatório (WONG et al., 1997; De NEGRI et al., 2001; HIMMELSEHER et al., 2001), são outros exemplos desta forma de uso.

Talvez o principal fator de interferência com o avanço no uso da cetamina ou de seu isômero S(+) pelas vias epidural e intratecal seja a potencial neurotoxicidade destes fármacos citada em alguns estudos (ERRANDO et al., 1999; SCALLET et al., 2004; SOUZA et al., 2008). DUQUE (2001) relatou que em vários estudos experimentais não foram relatadas lesões neurológicas após o uso epidural deste fármaco em pôneis, cavalos, cães ou no homem.

Os dados sobre os efeitos neurotóxicos da cetamina racêmica são conflitantes, tanto no homem quanto nos animais, e existem poucas informações sobre a neurotoxicidade espinhal e epidural da cetamina S(+) (VRANKEN et al., 2006).

Uma possível neurotoxicidade pode estar relacionada com os conservantes que são utilizados nas preparações comerciais da cetamina (SATOR-KATZENSCHLAGER et al. 2001, SOUZA et al., 2008). MALINOVSKY et al. (1993) constataram que o clorobutanol provoca alterações consideráveis na medula

espinhal em coelhos. Já MIYAMOTO et al. (2000) concluíram que a administração epidural de altas concentrações de cetamina ocasionou degeneração focal com perda de mielina na medula espinhal de ratos.

Em primatas não foram encontradas evidências de reação inflamatória nas raízes nervosas depois de uma dose de cetamina, aplicada pela via intratecal com e sem o conservante cloreto de benzetônio (BROCK-UTNE et al., 1982a, 1982b). Resultados similares foram observados em coelhos (MALINOVSKY et al., 1993; BORGBJERG et al., 1994). Porém há relatos que em humanos houve um quadro de vasculite linfocítica, achado *post mortem*, possivelmente associada com o uso de cetamina epidural em uma paciente de 72 anos de idade tratada com bupivacaina, clonidina, morfina e cetamina durante sete dias consecutivos (STOTZ; OEHEN; GERBER, 1999).

Em outro ensaio realizado em suínos a administração intratecal de cetamina a 5% sem conservantes, durante sete dias, não causou neurotoxicidade. A cetamina com conservante (cloreto de benzetônio) produziu toxicidade mínima, enquanto os animais tratados somente com o conservante apresentaram toxicidade moderada (ERRANDO et al., 1999).

Entretanto, em outros estudos com ratos foi observada desmielinização radicular depois da injeção intratecal repetida de cetamina a 5% com cloreto de benzetônio como conservante (AMIOT et al., 1986). Também foi relatado que o clorobutanol, outra substância usada como conservante em algumas apresentações comerciais de cetamina na França, ocasionou lesões vasculares moderadas e perda da silhueta vascular. Estes efeitos não foram observados com o uso de lidocaína ou cetamina a 1% sem conservantes, depois de injeção intratecal única em coelhos (MALINOVSKY et al., 1993).

Em estudo recente foi observada toxicidade medular em ratos após a injeção intratecal crônica durante sete dias de cetamina S(+) a 0,5%, sem conservante. Contudo, apesar das lesões histopatológicas encontradas, nenhum dos animais apresentou deterioração da função neurológica (VRANKEN et al., 2006).

Os achados *post mortem* em pacientes humanos que receberam cetamina pela via espinhal também são contraditórios. Foi relatada a presença de mielopatia vacuolar subpial após a injeção intratecal de cetamina (KARPINSKY et al., 1997), mas em outros casos não foram encontradas alterações histológicas

(STOTZ; OEHEN; GERBER, 1999) nem clínicas (BENRATH et al., 2005) atribuíveis à infusão intratecal crônica de cetamina ou cetamina S(+) para o tratamento da dor oncológica por períodos de até 92 dias. SATOR-KATZENSCHLAGER et al. (2001) relataram que mesmo sem relatos do uso da cetamina S(+) por via intratecal em longos períodos, usaram, em seu caso, a cetamina S(+) por um período de 24 dias sem obterem sinais indesejáveis.

A realização de estudos sobre a neurotoxicidade ocasionada pela administração de diversas substâncias no canal epidural no homem é praticamente impossível, limitando-se à avaliação histopatológica de tecido obtido de pacientes oncológicos terminais tratados por períodos prolongados. Na maioria dos casos, devido aos múltiplos fatores envolvidos na fisiopatologia da doença e no seu tratamento, os resultados dessas avaliações são de difícil interpretação. Por esse motivo, o estudo da neurotoxicidade das substâncias de uso epidural e espinhal são realizados em modelos animais e os resultados são extrapolados para o homem (TAGUCHI et al., 1996; VRANKEN et al., 2006).

O coelho apresenta maiores facilidades no posicionamento percutâneo de cateteres, na monitoração cardiovascular e respiratória e na obtenção de amostras sanguíneas de maior volume. Esses fatores, somados ao seu temperamento dócil, o torna mais apropriado do que o camundongo e o rato como modelo experimental. Por outro lado, está o fato de já existirem modelos de cateterização crônica que demonstraram a viabilidade da técnica para administração de substâncias pelas vias epidural e intratecal, durante períodos de tempo prolongados, em coelhos (TAGUCHI et al., 1996; VRANKEN et al., 2006).

Uma questão que deve ser levantada, além da ocorrência ou não de lesões no tecido nervoso e de sua gravidade, é a significância clínica e a irreversibilidade dessas alterações. Nesse ponto, a relevância da neurotoxicidade dos diversos agentes administrados pela via neuraxial deveria ser mais bem avaliada, pois em alguns estudos não foi observada correlação direta entre as lesões histopatológicas e as alterações clínicas e neurológicas (UGUR et al., 2005; VRANKEN et al., 2006).

Além disso, parece existir diferença considerável entre os efeitos neurotóxicos dos anestésicos quando administrados pelas vias intratecal ou epidural. Isso foi verificado em estudo recente, no qual foi demonstrado que após a

administração de doses equipotentes de lidocaína, pelas vias intratecal e epidural, somente os animais tratados pela via intratecal apresentaram disfunções neurológicas e lesões histológicas consideráveis (KIRIHARA et al., 2003).

Por esses motivos, e devido à escassez de trabalhos similares, propõe-se comparar os efeitos clínicos e neurotóxicos da cetamina racêmica e da cetamina S(+), com conservante, em coelhos cateterizados cronicamente pelas vias epidural e intratecal.

2 OBJETIVOS

1. Comparar os possíveis efeitos neurológicos e neurotóxicos da cetamina e da cetamina S(+), com conservante, administradas pelas vias intratecal ou epidural, de forma crônica, em coelhos.

2. Avaliar o potencial de reversibilidade das possíveis lesões neurológicas, pela avaliação clínica e por exame histopatológico do tecido medular em longo prazo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Foram utilizados 48 coelhos da Raça Nova Zelândia, adultos, machos ou fêmeas, saudáveis e com peso entre 2,5 e 3,0 kg. Os animais foram mantidos em gaiolas¹ no biotério da Universidade de Franca e foram alimentados com ração industrializada e água *ad libitum*. Após aquisição, os coelhos foram submetidos a um período de adaptação ao novo ambiente durante, no mínimo, cinco dias, antes de começar o experimento.

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Franca – UNIFRAN, com parecer n^o 016/07A.

3.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

3.2.1 Colocação dos cateteres

No primeiro dia, após 15 minutos da medicação pré-anestésica com xilazina² (1 mg/kg) e morfina³ (1 mg/kg), pela via intramuscular (IM), os coelhos foram induzidos à anestesia com propofol⁴ (10-15 mg/kg), administrado lentamente pela via intravenosa (IV). Em seguida realizou-se a intubação orotraqueal, pelo método cego, com um tubo endotraqueal de Rusch⁵ de 2,5 mm de diâmetro, sem balonete, pelo qual foi fornecido oxigênio a 100% com fluxo de 2 L/min, por meio de um circuito de Baraka⁶. A manutenção anestésica foi realizada com propofol na taxa

¹ Tipo gaveta para coelhos EB-317 – Insight Equipamentos Ltda, Ribeirão Preto – SP, Brasil.

² Sedafarm, xilazina a 2% - Farmabase Saúde Animal Ltda, Jaguariúna – SP, Brasil.

³ Dimorf – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira – SP, Brasil.

⁴ Propovan – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira – SP, Brasil.

⁵ Rusch endotracheal tube – Rüsç Uruguay Ltda, Montevideu, Uruguai.

⁶ Sistema duplo T Baraka 1-100-5019 – Oxigel Material Hospitalar e Comércio, São Paulo – SP, Brasil.

de 1 mg/kg/min, administrado por meio de uma bomba para infusão intravenosa contínua⁷.

3.2.1.1 Implantação do cateter epidural

Após posicionar os animais em decúbito esternal, a região lombar foi tricotomizada e preparada de forma asséptica. Depois da infiltração de 0,5 ml de lidocaína⁸ a 2%, uma agulha de Tuohy 20G⁹ foi inserida, em um ângulo de 30° em relação à pele, no espaço intervertebral entre L5 e L6 ou entre L6 e L7 até atingir o canal epidural. A correta colocação da agulha foi conferida pelo teste da perda de resistência. Uma vez confirmado o posicionamento da agulha, um cateter de polietileno¹⁰ de 0,28 mm de diâmetro interno e 0,61 mm de diâmetro externo foi introduzido e avançado 5 cm cranialmente.

3.2.1.2 Implantação do cateter intratecal

Nos animais nos quais o cateter foi posicionado no espaço subaracnóideo, utilizou-se o mesmo espaço intervertebral, L5-L6 ou L6-L7 e foi usada uma agulha espinhal com calibre igual ao da agulha de Tuohy, sendo introduzida com ângulo maior (60°-80°) e foi avançada até observar a saída de líquido cerebrospinal (LCE). Em seguida, o cateter foi introduzido e avançado 5 cm cranialmente e sua patência foi testada por meio da aspiração de pequena quantidade de LCE.

Em ambos os procedimentos de cateterização, a porção externa do cateter foi tunelizada no tecido subcutâneo e fixada à pele por meio de sutura simples separada, em seguida foi protegida com uma bandagem para evitar a contaminação, e que o animal o retirasse por lambedura ou mordedura.

O correto posicionamento dos cateteres foi verificado por meio de radiografias da região lombar na projeção latero-lateral em alguns dos animais. A

⁷ Bomba de seringa ST680 – Samtronic Indústria e Comércio Ltda, São Paulo – SP, Brasil.

⁸ Xylestesin 2% - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira – SP, Brasil.

⁹ Agulha de Tuohy epidural descartável 20G – Unisis Corporation, Tokyo, Japão.

¹⁰ Polyethylene Tubing PE10 – Intramedic, Clay Adams. Becton Dickinson Co, Rutherford – NJ, USA.

analgesia no local da tunelização foi obtida por infiltração subcutânea de bupivacaina a 0,5%¹¹.

3.2.2 Administração das substâncias

No dia seguinte à implantação, os fármacos foram administrados através dos cateteres epidural ou intratecal, lenta e continuamente durante cinco minutos, uma vez ao dia.

Para se obter a concentração desejada, foi realizada uma diluição da cetamina racêmica e da cetamina S(+).

Os coelhos foram distribuídos de forma aleatória em seis grupos de oito animais cada, para receberem:

- no grupo **GCE**, solução salina a 0,9%, pela via epidural, em volume de 0,3 ml;
- no grupo **GCI**, solução salina a 0,9%, pela via intratecal, em volume de 0,3 ml;
- no grupo **GKcE**, cetamina racêmica com conservante¹² (cloreto de benzetônio), a 1%, pela via epidural, na dose de 3 mg (0,3 ml);
- no grupo **GKcl**, cetamina racêmica com conservante (cloreto de benzetônio), a 1%, pela via intratecal, na dose de 3 mg (0,3 ml);
- no grupo **GScE**, cetamina S(+) com conservante¹³ (cloreto de benzetônio), a 1%, pela via epidural, na dose de 3 mg (0,3 ml);
- no grupo **GScI**, cetamina S(+) com conservante (cloreto de benzetônio), a 1%, pela via intratecal, na dose de 3 mg (0,3 ml).

3.2.3 Colheita dos materiais

Foram avaliados os possíveis efeitos neurológicos e neurotóxicos, sobre a medula espinhal, da administração crônica das substâncias pelas vias epidural e intratecal. Todos os animais receberam a dose utilizada no primeiro dia

¹¹ Neocaína 0,5% - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira – SP, Brasil.

¹² Vetaset – Fort Dodge Saúde Animal, Campinas – SP, Brasil.

¹³ Ketamin S(+) – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira – SP, Brasil.

durante mais seis dias consecutivos. No dia seguinte ao término da aplicação das substâncias, quatro animais de cada grupo foram submetidos a eutanásia para a colheita e análise histopatológica do tecido medular, formando o subgrupo sete dias (GCE7, GCI7, GKcE7, GKcl7, GScE7 e GScI7).

Nos quatro animais restantes de cada grupo, foi retirado o cateter e estes permaneceram sob observação por um período adicional de 30 dias. Finalizadas as observações, os coelhos foram submetidos a eutanásia e o tecido medular colhido para análise histopatológica, estes animais foram classificados como subgrupos 30 dias (GCE30, GCI30, GKcE30, GKcl30, GScE30, GScI30).

A eutanásia foi realizada pela administração intravenosa de sobredose (200 mg/kg) de tiopental sódico¹⁴. Imediatamente após, procedeu-se à exsanguinação, por meio de canulação da cava comum e aorta, e à perfusão de 400 ml de solução salina a 0,9%, seguidos de 400 ml de formalina a 10 % tamponada com fosfatos pH 7,2.

A medula espinhal de cada animal foi removida em sua totalidade (por meio de laminectomia dorsal de S1 a C1), dividida em três partes (cervical, torácica e lombar) e mantida submersa em solução de formalina tamponada por 15 dias.

Vinte e quatro horas após a implantação do cateter, e durante todos os dias subsequentes, os coelhos foram submetidos à avaliação neurológica pelo uso do escore de Tarlov, no qual: 0 = paraplegia espástica; 1 = paraplegia espástica com movimentos leves na base do membro; 2 = bom movimento na base do membro, mas incapacidade para manter a postura; 3 = mantêm a postura, mas é incapaz de deambular normalmente; 4 = postura e marcha normais (TARLOV, 1972). Neste período foi também avaliada a analgesia produzida pela cetamina ou cetamina S(+) através de pinçamento do espaço interdigital dos membros pélvicos. Os animais que apresentaram quaisquer alterações neurológicas na primeira avaliação (24 horas da administração da primeira dose das substâncias) foram excluídos do estudo.

Para a avaliação dos efeitos neurológicos, utilizou-se além da escala de Tarlov e da analgesia, a duração em minutos dos efeitos apresentados.

3.2.4 Avaliação histopatológica

¹⁴Thiopentax 1% - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos, Itapira – SP, Brasil.

Após o período de fixação, cinco cortes sagitais de cada porção (cervical, torácica e lombar) foram colocados em álcool 80%, seguindo-se os procedimentos usuais para inclusão em parafina. Foram utilizados cortes de cinco micrômetros de espessura corados com Hematoxilina-Eosina e com Luxol *Fast Blue*. As lâminas obtidas foram avaliadas pela microscopia de óptica para identificação de lesões neuronais tais como: glioma, infiltrado inflamatório, infarto, hemorragia, desmielinização, cromatólise e edema celular. Todas as lâminas avaliadas receberam um escore (0; 1; 2; 3) com base na quantidade e severidade das alterações encontradas, no qual: 0 = ausência de lesões histológicas; 1 = presença de lesões discretas, como leve gliose e desmielinização; 2 = lesões como gliose, manguitos perivascularares, desmielinização difusa e evidências de necrose neuronal; 3 = lesões extensas de demielinização, intensa gliose, infarto, meningite, neuroniofagia e áreas de necrose neuronal extensa.

3.2.5 Análise estatística

Os dados obtidos na fase experimental foram submetidos à análise estatística pelo programa de computador Jandel SigmaStat for Windows¹⁵. O teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a distribuição normal dos dados, que estão apresentados como médias \pm desvios-padrão.

Para a análise dos dados não paramétricos, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis e para os dados paramétricos foi usada a análise de variância de uma via para medições repetidas, seguidos do teste de Student-Newman-Keuls. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

¹⁵ SigmaStat for Windows, versão 3.0.1 – Systat Software Inc, Richmond – CA, EUA.

4 RESULTADOS

A técnica de implantação do cateter foi aperfeiçoada com animais piloto e o correto posicionamento do cateter foi confirmado pela injeção de meio de contraste radiopaco e radiografias na projeção latero-lateral em alguns coelhos (FIG. 1).

Apesar de termos reduzido o volume de aplicação de 0,5 ml para 0,3 ml, alguns dos animais que receberam solução salina pela via intratecal (coelhos 31; 37 e 53 do GCI30) apresentaram sinais neurológicos durante e após a injeção. O caso mais grave foi o do coelho nº 31, pertencente ao GCI30, que apresentou respiração ofegante e paralisia do membro pélvico direito após a aplicação da salina. Depois da retirada do cateter, no sétimo dia, o animal permaneceu por mais alguns dias com paralisia espástica. Porém, surpreendentemente, no exame histopatológico da medula espinhal deste coelho não foram encontrados sinais de lesão medular. Em nenhum dos animais tratados com salina pela via epidural houve manifestações de distúrbio neurológico.

Os animais tratados com cetamina ou cetamina S(+) por via intratecal apresentaram bloqueio motor com analgesia inconsistente dos membros pélvicos. O coelho nº 31c, pertencente ao GScl7, apresentou déficit de propriocepção do membro pélvico esquerdo a partir do quinto dia após a implantação.

O coelho nº 15c, pertencente ao GScl30, apresentou bloqueio motor, porém não apresentou analgesia nos membros pélvicos em nenhum dos dias de aplicação.

Já os animais tratados com cetamina ou cetamina S(+) por via epidural apresentaram ataxia dos membros pélvicos de leve a acentuada, com analgesia leve em alguns casos.

O coelho nº 32, pertencente ao GCI30, foi excluído do experimento e substituído, pois durante todas as aplicações houve muita resistência à aplicação da solução salina e depois da retirada do cateter, no sétimo dia, se constatou que este estava obstruído.

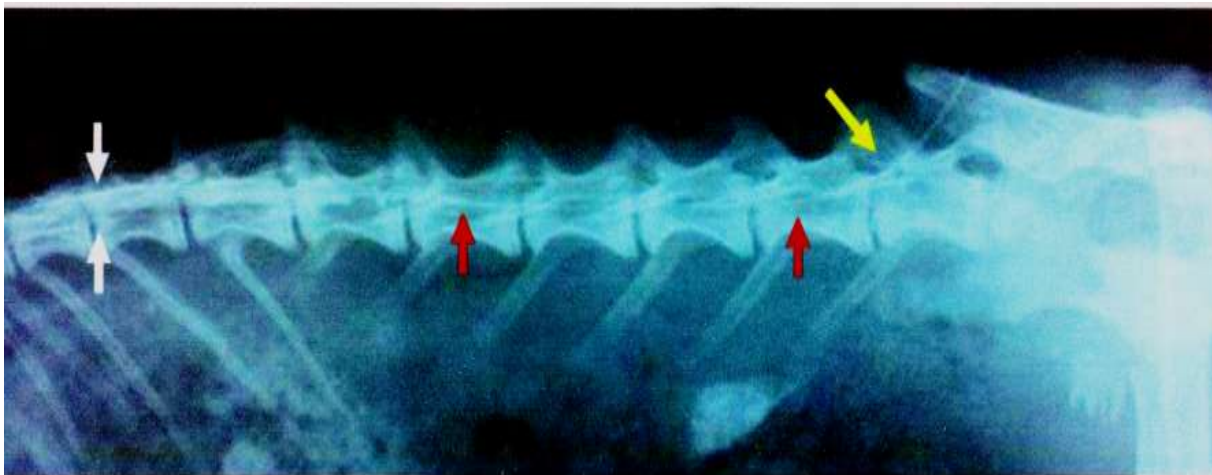


FIGURA 1 – Imagem radiográfica após a administração de meio de contraste radiopaco (Omnipaque®) através do cateter epidural. Observa-se a entrada do cateter no espaço entre L6 e L7 (seta amarela), seu posicionamento ao longo das vértebras lombares (setas vermelhas) e como o meio de contraste se difunde até as últimas vértebras torácicas (setas brancas).

No caso da implantação intratecal, foi possível obter LCE através do cateter e, nos animais que receberam cetamina racêmica ou cetamina S(+), pôde-se observar paralisia imediata dos membros pélvicos (FIG. 2). Apesar de ter sido observada paralisia flácida dos membros pélvicos nos coelhos de alguns grupos, a perda da sensibilidade à dor profunda durante o tempo de bloqueio motor, que foi de $40,5 \pm 19,41$ minutos no GScl, e de $22 \pm 10,69$ minutos no GKcl (TAB. 1), foi inconstante e não foi evidente em todos os animais.

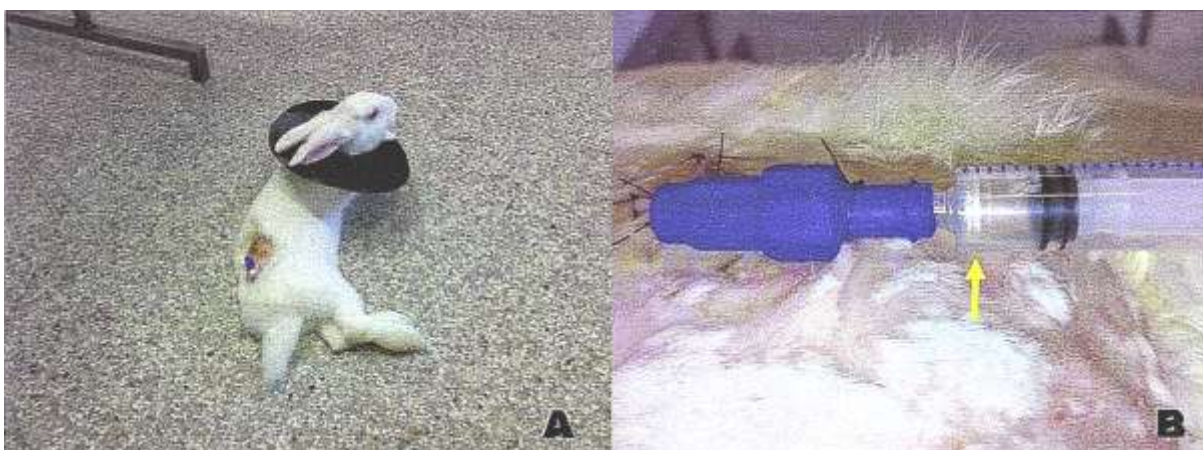


FIGURA 2 – A) Coelho apresentando paralisia flácida dos membros pélvicos após a injeção intratecal. B) Presença de LCE na seringa (seta amarela) após aspiração através do cateter.

TABELA 1 – Duração média \pm desvio padrão (DP), em minutos, da paralisia (GKcl7, GKcl30, GScI7 e GScI30) e da ataxia (GKcE7, GKcE30, GScE7 e GScE30) em coelhos que receberam cetamina racêmica ou cetamina S(+) a 1%, com conservante, na dose de 3mg, pelas vias intratecal ou epidural, durante sete dias consecutivos

Grupo	Animal	Tempo médio de paralisia/ataxia (minutos)
Racêmica intratecal 7 dias (GKcl7)	04c	29
	07c	17
	12c	57
	24c	27
Racêmica intratecal 30 dias (GKcl30)	09c	19
	17c	21
	18c	47
	22c	30
Média \pm DP		30,88\pm14,11
Racêmica epidural 7 dias (GKcE7)	02c	11
	05c	8
	08c	7
	29c	13
Racêmica epidural 30 dias (GKcE30)	06c	1
	25c	8
	27c	9
	28c	21
Média \pm DP		9,75\pm5,73
Cetamina S(+) intratecal 7 dias (GScI7)	30c	53
	31c	37
	34c	55
	35c	24
Cetamina S(+) intratecal 30 dias (GScI30)	10c	22
	15c	31
	19c	37
	20c	120
Média \pm DP		47,38\pm31,71
Cetamina S(+) epidural 7 dias (GScE7)	14c	12
	26c	12
	41c	20
	42c	20
Cetamina S(+) epidural 30 dias (GScE30)	01c	12
	13c	11
	21c	15
	39c	18
Média \pm DP		15\pm3,82

Alguns animais foram excluídos do estudo por diferentes motivos:

- um animal do GScI apresentou bloqueio motor e sensitivo apenas nos dois primeiros dias após a implantação do cateter. No momento da colheita de medula notou-se que o cateter estava no espaço subcutâneo;
- no grupo GKcl um animal apresentou alterações no membro pélvico direito após a terceira aplicação, perdurando por mais dois dias. Porém, depois de recuperado o movimento do membro afetado não mais apresentou bloqueio após aplicação do fármaco. Na colheita notou-se que o cateter estava no espaço subcutâneo;
- dois animais, um do GScE e um do GKcE, foram descartados por terem arrancado o cateter antes do oitavo dia;
- quatro animais, um do GScE, um do GCE e dois do GKcl, apresentaram déficit neurológico e perda de propriocepção após a implantação dos cateteres;
- um animal do GCI apresentou resistência durante a aplicação pelos sete dias consecutivos devido à obstrução do cateter;
- um animal do GScI apresentou sinais de sedação sugerindo um possível avanço do cateter em sentido cranial. No 4º dia apresentou ataxia em membros pélvicos e torácicos. Foi realizada eutanásia do animal e notou-se que o cateter estava projetado cranialmente 11 cm chegando até ao 11º par de costelas;

Ao exame macroscópico da medula, nos grupos em que o material foi colhido com sete dias, foi possível observar o posicionamento do cateter na medula espinhal ou no espaço epidural. Não foram encontrados sinais aparentes de lesões teciduais em medula nem em raízes dos nervos espinhais. Alguns coelhos apresentaram sangramento no momento da punção, nos quais se observou a formação de coágulo no canal epidural (FIGS. 3, 4 e 5).



FIGURA 3 – Imagem macroscópica da medula num coelho do GCI7. Observa-se o cateter entrando na medula espinhal (seta). Não há sinais de lesões teciduais.



FIGURA 4 – Imagem macroscópica da medula num coelho do GCE7. Observa-se o cateter posicionado no espaço epidural (seta). Não há sinais de lesões teciduais.



FIGURA 5 – Imagem macroscópica da medula num coelho do GCE7, no qual houve sangramento no momento da punção. Observam-se alguns coágulos na parte ventral do canal epidural, sem lesões teciduais aparente.

De maneira geral, as lesões mais identificadas foram desmielinização e gliose e as menos frequentes foram infarto, hemorragia e manguitos perivasculares.

As lesões em geral foram pontuais nos cortes analisados e raramente se observaram alterações difusas. As lesões estavam distribuídas, principalmente, nas regiões torácica e lombar. As alterações observadas na porção cervical foram escassas e brandas (TABS. 2 e 3).

Apesar de a média dos escores ter sido maior na maioria dos segmentos torácicos e lombares, não houve diferenças significativas nas lesões encontradas entre segmentos em nenhum dos grupos.

Não houve diferença nos escores de lesão entre os animais de sete dias e os animais de 30 dias entre segmentos iguais em nenhum dos grupos.

Na comparação de segmentos iguais entre grupos, tampouco houve diferenças significativas nem entre os animais que receberam cetamina racêmica e os que receberam cetamina S(+), nem entre os grupos experimentais e o grupo controle.

TABELA 2 – Escores individuais e médios conforme as lesões encontradas nos segmentos medulares cervical, torácico e lombar, de coelhos que receberam solução salina pelas vias epidural ou intratecal, durante sete dias consecutivos

Grupo	Animal	Cervical (HE)	Torácico (HE)	Lombar (HE)
Salina intratecal 7 dias (GCI7)	17	2	0	1
	18	0	0	2
	19	1	2	1
	20	0	0	1
Escore médio		0,75	0,5	1,25
Salina intratecal 30 dias (GCI30)	31	0	0	0
	36	1	0	1
	37	0	1	0
	53	0	2	1
Escore médio		0,25	0,75	0,5
Salina epidural 7 dias (GCE7)	30	0	0	1
	33	0	1	1
	42	0	0	0
	43	0	0	1
Escore médio		0	0,25	0,75
Salina epidural 30 dias (GCE30)	34	0	0	0
	35	0	0	0
	78	1	1	2
	X	0	0	1
Escore médio		0,25	0,25	0,75

TABELA 3 – Escores individuais e médios conforme as lesões encontradas nos segmentos medulares cervical, torácico e lombar, de coelhos que receberam cetamina racêmica ou cetamina S(+), com conservantes, pelas vias epidural ou intratecal, durante sete dias consecutivos

Grupo	Animal	Cervical (HE)	Torácico (HE)	Lombar (HE)
Racêmica intratecal 7 dias (GKcI7)	04c	0	0	3
	07c	1	3	1
	12c	0	0	0
	24c	1	0	1
Escore médio		0,5	0,75	1,25
Racêmica intratecal 30 dias (GKcI30)	09c	1	3	2
	17c	0	0	0
	18c	0	0	0
	22c	0	0	0
Escore médio		0,25	0,75	0,5
Racêmica epidural 7 dias (GKcE7)	02c	0	0	0
	05c	0	0	0
	08c	1	3	2
	29c	0	0	0
Escore médio		0,25	0,75	0,5
Racêmica epidural 30 dias (GKcE30)	06c	1	3	3
	25c	0	0	0
	27c	0	0	0
	28c	1	1	0
Escore médio		0,5	1	0,75
Cetamina S(+) intratecal 7 dias (GScI7)	30c	1	0	0
	31c	0	0	0
	34c	0	1	1
	35c	0	1	0
Escore médio		0,25	0,5	0,25
Cetamina S(+) intratecal 30 dias (GScI30)	10c	0	1	1
	15c	0	0	2
	19c	1	1	1
	20c	1	1	0
Escore médio		0,5	0,75	1,0
Cetamina S(+) epidural 7 dias (GScE7)	14c	0	0	0
	26c	1	0	0
	41c	1	0	1
	42c	0	0	1
Escore médio		0,5	0	0,5
Cetamina S(+) epidural 30 dias (GScE30)	01c	0	0	0
	13c	1	0	1
	21c	2	0	0
	39c	0	0	0
Escore médio		0,75	0	0,25

5 DISCUSSÃO

Diversos estudos relatam a implantação cirúrgica de cateteres em modelos experimentais em várias espécies (DUCE et al., 1969; LEBEAUX et al., 1973; BAHAR et al., 1984 MADSEN et al., 1993; HIMMELSEHER et al., 2001; CASTRO; GARCIA, 2005; PASIN; SCHNATH, 2007). Entretanto, optou-se pela punção percutânea devido à rapidez, praticidade e recuperação rápida dos animais após a implantação.

TAGUCHI et al. (1996) descreveram um modelo experimental em que 14 coelhos não apresentaram disfunção neurológica nem perda de peso ou de apetite por 10 dias após a implantação de cateter epidural e injeção de lidocaína a 1%. Contudo, foram identificadas complicações como cateterização de vasos epidurais, morte por embolia gasosa, retirada do cateter pelos coelhos e cateterização subaracnóidea acidental. Esse modelo foi utilizado como base para a realização da implantação de cateteres neste estudo.

Na maioria dos casos, essa técnica de implantação se mostrou eficaz no presente estudo, sendo necessários treinamento e habilidade para a correta realização do procedimento. Apesar de não terem sido observadas as complicações citadas por TAGUCHI et al. (1996), houve quatro casos de disfunção neurológica associada a traumatismo da medula espinhal no momento da implantação. Nesses animais, que foram excluídos do experimento, foi feita mais de uma tentativa no momento da punção para a implantação do cateter havendo presença de sangue na agulha.

Como citado anteriormente, há a possibilidade de fazer a implantação do cateter cirurgicamente, diminuindo o risco de lesão medular, porém não o eliminando totalmente. Contudo, existem fatores que tornam essa técnica de implantação, às vezes, inviável. Dentre esses fatores pode-se citar a elevação dos custos, a predisposição a outras complicações no período pós-operatório e, caso o animal retire o cateter, impossibilita re-implantação.

Para a implantação do cateter no espaço intratecal, foi utilizada a mesma técnica, porém com algumas modificações. Foi utilizada uma agulha

espinhal do mesmo calibre da agulha de Tuohy empregada para a implantação epidural (20G) e o ângulo de introdução da agulha foi maior. O formato da ponta da agulha espinhal, que apresenta bisel mais curto e mais agudo, associado à maior angulação da agulha (60-80° na intratecal e 30-45° na epidural) no momento do acesso ao espaço intervertebral, tornaram mais fácil a penetração e o posicionamento do cateter no espaço subaracnóideo.

O correto posicionamento, dos cateteres intratecais, foi confirmado pela aspiração do LCE e pelo bloqueio motor imediato e total ocasionado pela cetamina. Porém, em alguns casos houve impossibilidade da aspiração do LCE nestes casos, o parâmetro usado foi o bloqueio motor completo e imediato. Diferentemente da aplicação intratecal, na epidural a latência era mais longa e somente se podia observar ataxia, sem bloqueio motor.

Não é de hoje que a via neuraxial vem sendo usada rotineiramente para obtenção de analgesia e/ou anestesia. Mas estudos sobre as possíveis neurotoxicidades causadas pelas substâncias aplicadas á essa via, devido vários relatos de síndrome da cauda equina e de disfunções neurológicas transitórias relacionadas com a administração espinhal de anestésicos locais no homem, são recentes (HODGSON et al., 1999).

Essa toxicidade potencial dos anestésicos locais pode, em parte, estar relacionada ao aumento das concentrações intracelulares de cálcio e não com o bloqueio dos canais de sódio. Em seu estudo, JOHNSON; UHL (1997) mostraram que a aplicação de lidocaína a 2,5 e 5% aumentou três vezes as concentrações intracelulares de cálcio, e em 20% a incidência de morte celular, durante uma hora de exposição em células neuronais.

Em nosso estudo as alterações mais observadas foram desmielinização e gliose. Outras alterações menos frequentes foram infarto, hemorragia e manguitos perivasculares. Houve cinco animais que apresentaram escore 3, porém estatisticamente não houve diferença sendo que as lesões encontradas estavam bem localizadas e não difusas.

Esses achados são compatíveis com lesões brandas do tecido nervoso e não induziram alterações clínicas nos animais avaliados, como se notou pela não alteração nos escores de TARLOV e pelo fato de não ter sido notada alterações

neurológicas, diminuição no consumo de alimento ou no comportamento exploratório.

Devido à ausência de diferenças significativas nos escores de lesão neurológica dos diferentes grupos, pode-se deduzir que, há uma grande possibilidade que as alterações encontradas estejam relacionadas à implantação e permanência dos cateteres epidurais ou intratecais. Outro fato que leva a essa direção é que os escores de lesão foram numericamente maiores na região lombar (sítio da punção com a agulha) nos grupos 7 dias, e diminuíram nos animais dos grupos 30 dias.

A interferência ocasionada pelas lesões induzidas pela punção ou colocação de cateteres, já foi alvo de atenção em estudos sobre toxicidade (HODGSON, 1999). Talvez uma única administração, por punção simples, minimize a possibilidade de lesões em relação à permanência do cateter por 7 dias. Contudo, o modelo usado, neste estudo, se aproxima mais do cenário clínico, no qual são realizados tratamentos prolongados lançando mão do uso de cateteres para produzir e fazer manutenção da analgesia por longos períodos de tempo.

Um fato que deve ser ressaltado é que os escores dos grupos 30 dias, diminuíram após a retirada do cateter, principalmente no GCI, sugerindo que a permanência deste seja o principal motivo das alterações histopatológicas.

Os resultado obtidos neste estudo confrontam os resultados obtidos por VRANKEN et al. (2006) pois não foram observados déficits neurológicos permanentes nem redução dos escores de TARLOV durante o período de aplicação das substâncias. Contudo, neste estudo, em alguns coelhos do GCI foram registrados sinais de alterações discretas, enquanto que os autores supra-citados não encontraram lesões no grupo controle (salina) na histopatologia.

Essas diferenças significativas podem ser explicadas por diferenças entre os modelos experimentais. VRANKEN et al. (2006) utilizaram a implantação cirúrgica, o que pode ter minimizado possíveis injúrias à medula durante a implantação dos cateteres, em comparação com a punção percutânea. Em alguns dos animais dos grupos com implantação intratecal, o cateter foi encontrado entre os feixes medulares e não exatamente entre as meninges e o tecido medular.

Alem disso, a concentração e o volume aplicado também podem ter causado a aparição de déficits neurológicos. Neste estudo foi utilizado o volume de

0,3 ml de cetamina (racêmica e S(+)) a 1%, enquanto VRANKEN et al. (2006) usaram 0,5 ml de cetamina S(+) a 0,5%. Apesar de termos usado o dobro da concentração, não foram encontrados déficits neurológicos nem lesões ao tecido nervoso que diferissem significativamente das encontradas nos grupos controle.

Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo, também vão ao encontro aos achados de MALINOVSKY et al. (1993), que observaram que a cetamina racêmica a 1%, administrada no espaço intratecal em coelhos, não ocasionou neurotoxicidade.

MALINOVSKY et al. (1991), indicaram que a injeção de 300 µl é facilmente tolerada pelo coelho e diminui o risco de ocasionar lesões medulares pelo aumento da pressão no líquido cefalorraquidiano. Por esse motivo, é provável que o uso de volumes maiores na administração intratecal durante vários dias possa influenciar no desenvolvimento de lesões ao tecido nervoso.

Em estudo recente foi observada toxicidade medular em ratos após a injeção intratecal crônica durante sete dias de cetamina S(+) a 0,5%, sem conservante. Contudo, apesar das lesões histopatológicas encontradas, nenhum dos animais apresentou deterioração da função neurológica (VRANKEN et al., 2006).

Em outro estudo envolvendo primatas não foram encontradas evidências de reação inflamatória nas raízes nervosas depois de uma dose de cetamina, aplicada pela via intratecal com e sem o conservante cloreto de benzetônio (BROCK-UTNE et al., 1982a, 1982b). Resultados similares foram observados em coelhos (MALINOVSKY et al., 1993; BORGBJERG et al., 1994).

Porém há relatos que em humanos houve um quadro de vasculite linfocítica, achado *post mortem*, possivelmente associada com o uso de cetamina epidural em uma paciente de 72 anos de idade tratada com bupivacaina, clonidina, morfina e cetamina durante sete dias consecutivos (STOTZ; OEHEN; GERBER, 1999).

Os achados *post mortem* em pacientes humanos que receberam cetamina pela via espinhal também são contraditórios. Foi relatada a presença de mielopatia vacuolar subpial após a injeção intratecal de cetamina (KARPINSKY et al., 1997), mas em outros casos não foram encontradas alterações histológicas (STOTZ; OEHEN; GERBER, 1999) nem clínicas (BENRATH et al., 2005) atribuíveis à infusão intratecal crônica de cetamina ou cetamina S(+) para o tratamento da dor

oncológica por períodos de até 92 dias. SATOR-KATZENSCHLAGER et al. (2001) relataram que mesmo sem relatos do uso da cetamina S(+) por via intratecal em longos períodos, usaram, em seu caso, a cetamina S(+) por um período de 24 dias sem obterem sinais indesejáveis.

Segundo alguns autores (MALINOVSKY et al. 1993, SATOR-KATZENSCHLAGER et al. 2001, SOUZA et al., 2008), uma possível neurotoxicidade esteja relacionada com os conservantes que são utilizados nas preparações comerciais da cetamina. Em ensaio realizado em suínos a administração intratecal de cetamina a 5% sem conservantes, durante sete dias, não causou neurotoxicidade. Já a cetamina com conservante (cloreto de benzetônio) produziu toxicidade mínima, enquanto os animais tratados somente com o conservante apresentaram toxicidade moderada (ERRANDO et al., 1999).

Entretanto, em outros estudos com ratos foi observada desmielinização radicular depois da injeção intratecal repetida de cetamina a 5% com cloreto de benzetônio como conservante (AMIOT et al., 1986).

Também foi relatado que o clorobutanol, outra substância usada como conservante em algumas apresentações comerciais de cetamina na França, ocasionou lesões vasculares moderadas e perda da silhueta vascular.

Porém os resultados obtidos em nosso estudo confrontam esses autores devido à falta de diferenças significativas nos resultados obtidos pelo fato das lesões terem diminuído nos grupos 30 dias.

Embora a forma de implantação e o período de permanência do cateter exponha o animal à potenciais lesões medulares ainda é de grande importância a utilização da via neuraxial para determinados tratamentos visando analgesia.

6 CONCLUSÕES

Com base nas observações feitas e resultados obtidos neste experimento, pode-se concluir que:

1. A cateterização epidural e intratecal, por punção percutânea, em coelhos, mostrou-se um modelo eficaz para o estudo da neurotoxicidade dos fármacos administrados pela via neuraxial.
2. A cetamina racêmica ou a cetamina S(+), com o conservante cloreto de benzetônio, não induz lesões no tecido nervoso que possam ser associadas com neurotoxicidade ou com alterações clínicas, quando aplicadas pelas vias intratecal ou epidural, durante sete dias consecutivos.
3. As lesões no tecido nervoso ocasionadas, pela cateterização epidural ou intratecal são brandas e potencialmente reversíveis.

7 REFERÊNCIAS

AITHAL, H. P.; AMARPAL, H. P. A.; KINJAVDEKAR, P. et al. Epidural anaesthesia with ketamine in dogs with poor surgical risk. *Indian Vet. Res. Institute*, v. 76, p. 330-332, 1999.

ALAM, S.; SAITO, Y.; KOSAKA, Y. Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. *Can. J. Anaesth.*, v. 43, p. 408-413, 1996.

AMARPAL, H. P. A.; SINGH, G. R.; BISHT, G. S. Preemptive effects of epidural ketamine for analgesia in dogs. *Indian Vet. Res. Institute.*, v. 76, p. 300-303, 1999.

AMIOT, J. F.; PALACCI, J. H.; VEDRENNE, C. et al. Spinal toxicity of lysine acetylsalicylate and ketamine hydrochloride given by the intrathecal route in the rat. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, v. 5, p. 462, 1986.

ASSIS, L. C.; REZIN, G. T.; COMIM, C. M. et al. Effect of acute administration of ketamine and imipramine on dreatine kinase activity in the brains of rats. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 31, n.3, p. 247-252, 2009.

BAHAR, M.; ROSEN, M.; VICKERS, M. D. Chronic cannulation of the intradural or extradural space in the rat. *Br J Anaesth*, v.56, p.405-410, 1984.

BALLANTYNE, J.; CARR, D.; BERKEY, C. et al. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Reg. Anesth.*, v. 21, p. 542–556, 1996.

BENRATH, J.; SCHARBERT, G.; GUSTORFF, B. et al. Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. *Br. J. Anaesth.*, v. 95, p. 247–249, 2005.

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

BHATTACHARYA, A.; GURNANI, A.; SHARMA, P.K.; et al. Subcutaneous infusion of ketamine and morphine for relief of postoperative pain: a double-blind comparative study. *Ann. Acad. Med. Singapore*, v. 23, p. 456–459, 1994.

BION, J. Intrathecal ketamine for war surgery: a preliminary study under field conditions. *Anaesthesia*, v. 39, p. 1023–1028, 1984.

BORGBJERG, F. M.; SVENSSON, B. A.; FRIGAST, C. et al. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. *Anesth. Analg.*, v. 79, p. 105-111, 1994.

BRÄU, M.; SANDER, F.; VOGEL, W. et al. Blocking mechanisms in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. *Anesthesiology*, v. 86, n. 2, p. 394-404, 1997.

BROCK-UTNE, J. G.; KALLICHURUM, S.; MANKOWITZ, E. et al. Intrathecal ketamine with preservative - histological effects on spinal nerve roots of baboons. *S. Afr. Med. J.*, v. 61, p. 440-441, 1982a.

BROCK-UTNE, J. G.; MANKOWITZ, E.; KALLICHURUM, S. et al. Effects of intrathecal saline and ketamine with and without preservative on the spinal nerve roots of monkeys. *S. Afr. Med. J.*, v. 61, p. 360-361, 1982b.

CARRANZA, E. J. Programa de experimentação clínica em dor. Neurobiologia da dor. *Boletim técnico*. Venezuela: Warner Lambert - Parke-Davis, 14p, 1999.

CARVALHO, W. A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. *Rev. Bras. Anest.*, v. 48, n. 2, p.137-158, 1998.

CASTRO, F. E.; GARCIA, J. B. S. Analgesia preemptiva com S(+) cetamina e bupivacaína peridural em histerectomia abdominal. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 55 n. 1, p. 28-39, 2005.

CHIA, Y. Y.; LIU, K.; LIU, Y. C. et al. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth. Analg.*, v. 86, p. 1245–1249, 1998.

CORSSEN, G.; MIYASAKA, M.; DOMINO, E. F. Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anaesthesia with CI 581. *Anesth. Anal.*, v. 47, p. 746-758, 1968.

COUSINS, M. J.; MATHER, L. E. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, v. 61, p. 276-310, 1984.

DE NEGRI, P.; IVANI, G.; VISCONTI, C. et al. How to prolong postoperative analgesia after caudal anaesthesia with ropivacaine in children: S-ketamine versus clonidine. *Pediatr. Anaesth.*, v. 11, p. 679-683, 2001.

DIRKS, J.; FREDENSBORG, B. B.; CHRISTENSEN, D. et al. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology*, v. 97, p. 560–564, 2002.

DUCE, B. R.; ZELECHOWSKI, K.; CAMOUGIS, G. et al. Experimental epidural anaesthesia in the cat with lignocaine and amethocaine. *Br J Anaesth*, v.41, p.579-587, 1969.

DUQUE, J. C. M. *Efeitos da injeção epidural de cetamina ou cetamina S(+) na dor pós-incisional, em cães*. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2001.

DUQUE, J. C. M.; VALADÃO, C. A. A.; FARIAS, A. et al. Pre-emptive epidural ketamine or s(+)-ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. *Vet. Surg.*, v. 33, p. 361–367, 2004.

DUQUE, J. C.; OLESKOVICZ, N.; GUIRRO, E. et al. Anestesia total intravenosa com xilazina-EGGcetamina ou xilazina-EGG-cetamina S(+), em eqüinos: estudo comparativo. In: *VII Encontro em Anestesiologia Veterinária*, 2005, São Luís. Anais... São Luís: Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, p. 178, 2005.

ERRANDO, C. L.; SIFRE, C.; MOLINER, S. et al. Subarachnoid ketamine in swine – pathological findings after repeated doses: acute toxicity study. *Reg. Anesth. Pain. Med.*, v. 24, p. 146-152, 1999.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G. (Org.). *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p. 521-544, 2009.

FASSOULAKI, A.; PATRIS, K.; SARANTOPOULOS, C. et al. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth. Analg.*, v. 95, p. 985–91, 2002.

FUKUNAGA, A. F.; ALEXANDER, G. E.; STARK, C. W. Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanil infusions in patients undergoing major surgical procedures. *Pain*, v. 101, p.129 –38, 2003.

FRAPORTI, L. S. *Neurofisiologia sensorial e motora*. Disponível em: http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/neuro/neurofisiologia_sensorial.htm. Acesso em: 08 de outubro de 2009.

GAYNOR, J. S. Definitions of Terms Describing Pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2ed. St. Louis: Mosby, p. 57-59, 2009.

GEISLINGER, G.; HERING, W.; THOMANN, P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgically patients using a stereoselective analytical method. *Br. J. Anaesth.*, v. 70, p. 666-671, 1993.

GEORGE, L. W. Pain Control in Food Animals. In: STEFFEY, E. P. *Recent Advances in Anesthetic Management of Large Domestic Animals*. Ithaca, 2003. Disponível em <<http://ivis.org>>. Acesso em: 08 de outubro de 2009.

GUIGNARD, B.; BOSSARD, A. E.; COSTE, C. et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, v. 93, p. 409 –417, 2000.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, 1997. 977 p.

HAGELIN, A.; LUNDBERG, D. Ketamine for postoperative analgesia after upper abdominal surgery. *Clin. Ther.*, v. 4, p. 229–233, 1981.

HELLEYR, P. W; ROBERTSON, S. A; FAIL, A. D. Pain and its management. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Org.). *Lumb & Jone's Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4 ed. Ames: Blackwell, p. 31-60, 2007.

HIMMELSEHER, S.; DURIEUX, M. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*, v. 102, p. 211-220, 2005.

HIMMELSEHER, S.; ZIEGLER-PITHAMITSIS, D.; ARGIRIADOU, H., et al. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth. Analg.*, v. 92, p. 1290-1295, 2001.

HOCKING, G.; COUSINS, M. J. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth. Analg.*, v. 97, p. 1730–1739, 2003.

HODGSON, P. S.; NEAL, J. M.; POLLOCK, J. E. et al. The Neurotoxicity of Drugs Given Intrathecally (Spinal). *Anesth Analg*, v. 88, p. 797–809, 1999.

HOLLMAN, G. A.; PERLOFF, W. H. Efficacy of oral ketamine for providing sedation and analgesia to children requiring laceration repair (letter). *Pediatr. Emerg. Care*, v. 11, p. 399, 1995.

IHMSEN, H.; GEISLINGER, G.; SCHUTTLER, J. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-ketamine. *Clin. Pharm. Ther.*, v.70, p. 431-438, 2001.

ISLAS, J. A.; ASTORGA, J.; LAREDO, M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth. Analg.*, v. 64, p. 1161–1162, 1985.

IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H. Correlation between the pharmacology of long-term potentiation and the pharmacology of memory. *Neurobiol. Learn Mem.*, v. 63, p. 19–32, 1995.

JAVERY, K. B.; USSERY, T. W.; STEGER, H. G. et al. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can. J. Anaesth.*, v. 43, p. 212–215, 1996.

JESSEL, M. T.; KELLY, D. D. Pain and analgesia. In: KANDAL, E. R. *Handbook of physiology*. New York: McGraw-Hill, 1977. p. 335-399.

JOHNSON, M. E.; UHL, C. B. Toxic elevation of cytoplasmic calcium by high dose lidocaine in a neuronal cell line. *Reg Anesth*, v.22, 1997.

KAMERLING, S. G. O. Sistema Sensorial Somático. In: REECE, W. O. *Fisiologia dos animais domésticos*. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 763-780, 2006.

KARA, H.; SAHIN, N.; ULUSAN, V. et al. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur. J. Anaesthesiol.*, v. 19, p. 52– 56, 2002.

KARPINSKY, N.; DUNN, J.; HANSEN, L. et al. Subpial vacuolar myelopathy after intrathecal ketamine: report of a case. *Pain*, v. 73, p. 103–105, 1997.

KIRIHARA, Y.; SAITO, Y.; SAKURA, S. et al. Comparative neurotoxicity of intrathecal and epidural lidocaine in rats. *Anesthesiology*, v. 99, p. 961-968, 2003.

KOINIG, H.; MARHOFER, P.; KRENN, C. G. et al. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology*, v. 93, p. 976-980, 2000.

LAURETTI, G. R.; DE OLIVERA, R.; REIS, M. P. et al. Study of three different doses of epidural neostigmine co-administered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology*, v. 90, p. 1534–1536, 1999.

LEBEAUX, M. I. Experimental epidural anaesthesia in the dog with lidocaine and bupivacaine. *Br J Anaesth*, v.45, p.549-555, 1973.

LI, H.; WEISS, S. R.; CHUANG, D. M. et al. Bidirectional synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala: characterization of an activity-dependent switch sensitive to the presynaptic metabotropic glutamate receptor antagonist 2S-alpha-ethylglutamic acid. *J. Neurosci.*, v. 63, p. 1662-1670, 1998.

LIVINGSTON, A.; CHAMBERS, P. The physiology of pain. In: FLECKNELL, P. A.; WATERMAN-PEARSON, A. E. *Pain Management in animals*. Philadelphia: W.B. Saunders, p.18-25, 2000.

MADSEN, J. B.; JENSEN, F.M.; FABER, T. et al. Chronic catheterization of the epidural space in rabbits: a model for behavioural and histopathological studies. Examination of meptazinol neurotoxicity. *Acta Anaesthesiol Scand*, v.37, p.307-313, 1993.

MALINOVSKY, J. M.; LEPAGE, J. Y.; COZIAN, A. et al. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology*, v. 78, p. 109-115, 1993.

MARHOFER, P.; KRENN, C. G.; PLÖCHL, W. et al. S(+) ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, v. 84, p. 341-345, 2000.

MARTINDALE, S. J.; DIX, P.; STODDART, P. A. Double-blind randomized controlled trial of caudal versus intravenous S(+)-ketamine for supplementation of caudal analgesia in children. *Br. J. Anaesth.*, v. 92, p. 344-347, 2004.

MAURSET, A.; SKOGLUND, L. A.; HUSTVEIT, O. et al. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain*, v. 36, p. 37–41, 1989.

MIYAMOTO, H.; SAITO, Y.; KIRIHARA, Y. et al. Spinal coadministration of ketamine reduces the development of tolerance to visceral as well as somatic antinociception during spinal morphine infusion. *Anesth. Analg.*, v. 90, p. 136-141, 2000.

MUIR, W. W. Physiology and Pathophysiology of Pain. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W. W. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2.ed. St. Louis: Mosby, p. 13-41, 2009.

NAGUIB, M.; ADU-GYAMFI, Y.; ABSOOD, G. H. et al. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can. Anaesth. Soc. J.*, v. 33, p. 16–21, 1986.

NÓBREGA NETO, P. I. Dor, sensibilidade e bem-estar em animais: Grandes animais. *Ciênc. Vet. Tróp.*, v. 11, s. 1, p. 26 -30, 2008.

OLESKOVICZ, N.; VALADÃO, C. A. A; DUQUE, J. C. M. et al. Preemptive effects of epidural S(+) - Ketamine or ketamine in the horse's postincisional pain. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v. 43, p. 24-32, 2006.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M. et al. Cetamina e Analgesia Preemptiva. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 54, p. 739 – 752, 2004.

OWEN, H.; REEKIE, R. M.; CLEMENTS, J. A. et al. Analgesia from morphine and ketamine. A comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. *Anaesthesia*, v. 42, p. 1051–1056, 1987.

PASIN, S.; SCHNATH, F. Cuidados de enfermagem na analgesia por cateter epidural. *Rev. HCPA*, v. 27, n. 2, p. 69-73, 2007.

PARKHOUSE, J.; MARRIOTT, G. Postoperative analgesia with ketamine and pethidine. *Anaesthesia*, v. 32, p. 285–289, 1977.

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. 357-366, 2002.

PROESCHOLDT, M., HEIMANN, A., KEMPSKI, O. et al. Neuroprotection of S(+)-ketamine isomer in global forebrain ischemia. *Brain Res.*, v. 22, p. 245-251, 2001.

RAO, K. N. M.; RAO, K. V.; MAKKENA, S. et al. Ketamine as epidural anaesthetic in dogs. *Indian. Vet. J.*, v. 76, p. 73-74, 1999.

RAVAT, F.; DORNE, R.; BAECHLE, J. et al. Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology*, v. 66, p. 819–822, 1987.

RÉDUA, M. A. *Efeito da cetamina injetada por via epidural na hiperalgesia pós-incisional em eqüinos*. 2000. 46 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2000.

ROBERTSON, S. A.; SANCHEZ, L. C.; MERRITT, A. M. et al. Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. *Equine Vet. J.*, v. 37, n. 2, p. 122-127, 2005.

ROSA, A. L.; MASSONE, F. Avaliação algimétrica por estímulo nociceptivo térmico e pressórico em cães pré-tratados com levomepromazina, midazolam e cetamina associados ou não ao butorfanol ou buprenorfina. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 39-45, 2005.

SADOVE, M. S.; SHULMAN, M.; HATANO, S. et al. Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth. Analg.*, v. 50, p. 452–457, 1971.

SARTON, E.; TEPPEMA, L. J.; OLIVIER, C. et al. The involvement of the μ -opioid receptor in ketamine-induced respiratory depression and antinociception. *Anesth. Analg.*, v. 93, p. 1495-1500, 2001.

SATOR-KATZENSCHLAGER, S.; DEUSCH, E.; MAIER, P. et al. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anesth. Analg.*, v. 93, p. 1032-1034, 2001.

SCALLET, A. C.; SCHUMED, L. C.; SLIKKER, W. et al. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol. Sci.*, v. 81, p. 364-370, 2004.

SCHMID, R. L.; SANDLER, A. N.; KATZ, J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*, v. 82, p. 111-125, 1999.

SCHNAIDER, T. B.; VIEIRA, A. M.; BRANDÃO, A. C. A. et al. Analgesia e sedação da S(+) cetamina e da S(+) cetamina-morfina, associadas à ropivacaína, por via peridural, no pós-operatório de intervenção cirúrgica de abdômen superior. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 57 n. 1, p. 8-18, 2007.

SCHWENDER, D.; FABER-ZÜLLING, E.; FETT, W. et al. Mild-Latency auditory evoked potentials in humans during anesthesia with S (+) ketamine - a double-blind randomized comparison with racemic ketamine. *Anesth. Analg.*, v. 78, p. 267-274, 1994.

SEGURA, I. G.; ROSSI, R.; SANTOS, M. et al. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. *Vet. Surg.*, v. 27, p. 384-391, 1998.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy - a comparison between pre - or post-operative administration. *Res. Vet. Sci.*, v. 69, p. 147-152, 2000.

SOUZA, K. M.; SERENATO, G.; ARAKAKI, T. A. et al. Estudo comparativo entre cetamina S(+) e morfina peridural para analgesia pós-operatória. *Rev. Dor*, v. 9 n. 1, p. 1170-1175, 2008.

STOTZ, M.; OEHEN, H. P.; GERBER, H. Histological findings after long-term infusion of intrathecal ketamine for chronic pain. A case report. *J. Pain Symp. Manag.*, v. 18, p. 223-228, 1999.

STRÜMPER, 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. *Anaesth. Analg.*, v.98, p. 497-502, 2004.

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

SUBRAMANIAM, K.; SUBRAMANIAM, B.; STEINBROOK, R. A. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth. Analg.*, v. 99, p. 482–495, 2004.

TAGUCHI, H.; MURAO, K.; NAKAMURA, K. et al. Percutaneous chronic epidural catheterization in the rabbit. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, v. 40, p. 232-236, 1996.

TARLOV, I. M. Acute spinal cord compression paralysis. *J. Neurosurg.*, v. 36, p.10-20, 1972.

TAYLOR, P. M. Pharmacological Approaches to Pain Management in the Horse- In: *51st Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners - AAEP, 2005, EUA*. Lexington: American Association of Equine Practitioners, 2005.

TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A. Terminologia, fisiologia, reconhecimento e estratégias clínicas para tratamento da dor. In: *Tratamento da dor*. 2.ed., São Paulo: Roca, p. 1-12, 2005.

UGUR, B.; BASALOGLU, K.; YURTSEVEN, T. et al. Neurotoxicity with single dose intrathecal midazolam administration. *Eur. J. Anaesth.*, v. 22, p. 907-912, 2005.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em cães e gatos*. 2.ed. São Paulo: Roca, p. 237-245, 2009.

VRANKEN, J. H.; TROOST, D.; HAAN, P. et al. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free s(+)-ketamine. *Anesthesiology*, v. 105, p. 813–818, 2006.

WHITE, P. F. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth. Analg.*, v. 101, p. S5-S22, 2005.

WHITE, P. F. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth. Analg.*, v. 94, p. 577–585, 2002.

WHITE, P. F.; HAM, J.; WAY, W. et al. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology*, v. 52, p. 231-239, 1980.

WHITE, P. F.; WAY, W. L., TREVOR, A. J. Ketamine – Its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, v. 56, p. 119-136, 1982.

WILDER-SMITH, O. H. G.; ARENDT-NIELSEN, L. Postoperative Hyperalgesia its clinical importance and relevance. *Anesthesiology*, v. 104, p. 601–617, 2006.

WILLIS, W. D.; CHUNG, J. M. Central mechanisms of pain. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 191, n. 10, p.1200-1202, 1987.

WILSON, J.; NIMMO, A.; FLEETWOOD-WALKER, S. et al. A randomized double blind trial of the effect of the preemptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain*, v. 135 n. 1, p. 108-118, 2008.

WONG, C. S.; LU, C. C.; CHERNG, C. H. et al. Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can. J. Anaesth.*, v. 44, p. 31–37, 1997.

XIE, H.; WANG, X.; LIU, G. et al. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. *Clin. J. Pain*, v. 19, p. 317-322, 2003.

YAKSH, T. Epidural ketamine: a useful, mechanistically novel adjuvant for epidural morphine? *Reg. Anesth.*, v. 21, p. 508–513, 1996.

YAMAMOTO, S.; YAMAGUCHI, H.; SAKAGUCHI, M. et al. Preoperative droperidol improved postoperative pain relief in patients undergoing rotator-cuff repair during general anesthesia using intravenous morphine. *J. Clin. Anesth.*, v. 15, p. 525–529, 2003.

YANG, C. Y.; WONG, C. S.; CHANG, J. Y. et al. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can. J. Anaesth.*, v. 43, p. 379-383, 1996.

ZÁRATE, E.; SÁ-RÊGO, M. M.; WHITE, P. F. et al. Comparison of adenosine and remifentanil infusions as adjuvants to desflurane anesthesia. *Anesthesiology*, v. 90, p. 956–963, 1999.

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](#)