

ANDREA SMITH MAIA

**EFEITOS DA INFUSÃO INTRAVENOSA CONTÍNUA E DA INJEÇÃO
EPIDURAL DE CETAMINA RACÊMICA NA DOR PÓS-INCISIONAL
EM CÃES**

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

Orientadora: Profa. Dra. Celina Tie Nishimori Duque.

**FRANCA
2010**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

ANDREA SMITH MAIA

**EFEITOS DA INFUSÃO INTRAVENOSA CONTÍNUA E DA INJEÇÃO
EPIDURAL DE CETAMINA RACÊMICA NA DOR PÓS-INCISIONAL
EM CÃES**

**COMISSÃO JULGADORADO PROGRAMA DE MESTRADO EM
ANESTESIOLOGIA E CIRURGIA VETERINÁRIA**

Presidente: Prof^a. Dr^a. Celia Tie Nishimori Duque
Universidade de Franca - Unifran

Titular 1: Prof^o. Dr^o. Paulo Sérgio Patto dos Santos
Universidade Estadual Paulista - Unesp

Titular 2: Prof^o. Dr^o. Daniel Paulino Júnior
Universidade de Franca - Unifran

Franca, 28/05/2010

DEDICO este trabalho aos meus pais Adelino Smith Maia e Icléia Mancini Maia, a quem devo tudo o que sou, e a todos que queiram dedicar-se ao bem estar animal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS, primeiramente, por ter me dado pais maravilhosos e que sempre me apoiaram, além de ter me dado forças para realizar meu sonho, pois o caminho que percorri não foi fácil, mas Ele me ensinou que não era impossível.

Aos meus pais Adelino Smith Maia e Icléia Mancini Maia por todo o apoio e amor a mim oferecidos e às minhas irmãs Adelaide Smith Maia do Nascimento e Adriana Smith Maia, que sempre me apoiaram.

Ao professor Juan Carlos Duque Moreno, que gentilmente disponibilizou o analgésímetro digital (Von Frey), pois sem este não seria possível realizar este estudo.

À professora e orientadora Celina Tie Nishimori Duque pela orientação e ensinamentos.

Ao programa de pós-graduação em cirurgia e anestesiologia veterinária desta instituição e a todos os professores que se dedicaram a nós, alunos deste curso.

À residente Mônica Horr, a aluna Elisa Soares Laureth, e aos funcionários Tatiana Perez, Nelson do Nascimento e Bernardino da Silva Camargo, pela ajuda e dedicação.

Aos amigos Eliana Teixeira, Luis Filipe, Luana Teixeira, Carina Marques, Cristiane Arruda e Cyntia Moraes, mais que especiais, são como irmãos e irmãs, que já fazem parte da minha história e que farão parte das minhas melhores lembranças.

Aos cães.

*"No semblante do animal que não fala, há todo um discurso,
que somente um espírito sábio pode realmente entender"*
Gibran Khalil Gibran

RESUMO

MAIA, Andrea Smith. **Efeitos da infusão intravenosa contínua e da injeção epidural de cetamina racêmica na dor pós-incisional em cães.** 2010. 51f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) – Universidade de Franca, Franca.

A cetamina tem sido usada com sucesso no tratamento da dor, devido a sua ação antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato. Nesse sentido, este trabalho visou estudar os efeitos antinociceptivos da injeção epidural e infusão contínua da cetamina racêmica, na dor pós-incisional, em cães. Para tanto, utilizaram-se 10 cães, distribuídos em dois grupos: grupo infusão contínua (GIC), e grupo epidural (GEP), cada grupo foi formado por 5 animais. Os animais foram induzidos a anestesia com propofol na dose de 5 mg/kg, IV na veia cefálica, a qual havia sido cateterizada com cateter (22G) seguida de infusão contínua na taxa de 0,6 mg/kg/min para a colocação do cateter epidural (18G) no espaço lombo-sacro. Em seguida, realizou-se uma incisão cirúrgica no coxim plantar do membro pélvico direito, sendo imediatamente suturado com quatro pontos simples separado e fio de nylon 3-0. Dez minutos após, administrou-se injeção epidural de cetamina racêmica na dose de 0,6 mg/kg aos animais do GEP e para o grupo infusão contínua foi administrado bolus de 0,5 mg/kg IV de cetamina racêmica, na veia cefálica, seguida por infusão contínua na dose de 0,015 mg/kg/min. Foram aferidas frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal, pressão arterial sistólica, grau de sedação e claudicação. Ademais, com emprego de analgesímetro digital, mensurou-se a hiperalgesia mecânica em quatro regiões, sendo estas, cranial, lateral, medial e caudal à linha da incisão. Houve discreta redução da temperatura corpórea ao longo do período experimental nos dois grupos. Com relação à resposta da hiperalgesia mecânica, houve redução da resposta com relação ao momento basal, em todas as regiões nas quais as forças foram aferidas, além de diferenças entre os grupos em alguns momentos, no qual o grupo infusão contínua apresentou valores menores que o grupo epidural. Nos demais parâmetros não houve diferença significativa. Concluímos que ambas as vias são eficientes para uso da cetamina racêmica como analgésico, porém a via epidural mostrou-se mais eficiente quando comparada com a infusão contínua.

Palavra chave: Dor; cetamina; epidural; infusão contínua.

ABSTRACT

MAIA, Andrea Smith. **Effects of the continuous intravenous infusion and of the racemic ketamine epidural injection in the post-incisional pain in dogs.** 2010. 51f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) – Universidade de Franca, Franca.

Ketamine has been successfully used in pain treatment because of its antagonist action to N-methyl D-aspartate (NMDA). The aim of this work was to study the effects of the antinociceptive of the epidural injection and the continuous infusion of the racemic Ketamine on post-incisional pain, in dogs. For doing so, ten dogs were divided into two groups with 5 dogs in each namely the continuous infusion group (GIC) and the epidural group (GEP). The animals were anesthetized with propofol 5mg/kg, IV in the cephalic vein, which had been catheterized with catheter (22G) followed by continuous infusion in the rate of 0.6mg/kg/min for the insertion of the epidural catheter (18G) in the lombo-sacral space. Subsequently, a surgical incision in the footpad of the right pelvic limb was carried out, being immediately sutured with four simple separated stitches with nylon thread 3-0. Ten minutes afterwards, a racemic ketamine epidural injection was applied in rates of 0.6mg/kg in the GEP group and 0.5 mg/kg IV of racemic ketamine in the cephalic vein for the continuous infusion group, followed by continuous infusion in rates of 0.015mg/kg/min. Cardiac and respiratory frequencies were taken, as well as rectal temperature, blood pressure, sedation degree and claudication. Furthermore, with the application of digital analgesimeter, the mechanical hyperalgesia was measured in four regions: cranial, lateral, medial and caudal on the tail on the incision line. There was a slight reduction of body temperature during the experimental period in both groups. Regarding the answer to the mechanical hyperalgesia, there was a difference in all regions where strength was applied in different moments, observing a decrease in answer as regarding the baseline as well as differences between the groups in different moments, noticing that the GIC group showed lower rates. There were not any meaningful differences as regarding other parameters. It was concluded that both pathway are efficient to the use of racemic ketamine as a painkiller, even though the epidural pathway were more efficient compared to the the continuous infusion.

Key words: pain; ketamine; epidural; continuous infusion.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Cateter epidural 18G posicionado e adequadamente fixado à pele.	23
Figura 2 –	Incisão no coxim plantar do membro pélvico direito, abrangendo o estrato córneo e subcutâneo.	24
Figura 3 –	Sutura do coxim plantar com fio de nylon 3-0.	25
Figura 4 –	A: Analgesímetro Digital; B: Locais de aplicação da ponteira do analgesímetro digital. D: Caudal; L: lateral; V: Cranial; M: medial	28
Figura 5 –	Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (batimentos/min) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.	30
Figura 6 –	Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (movimentos/min) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.	31
Figura 7 –	Valores médios e desvios padrão da temperatura retal (graus celsius) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.	32
Figura 8 –	Valores médios e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.	33
Figura 9 –	Valores médios do escore de sedação obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.	34
Figura 10 –	Valores médios e desvios padrão da hiperalgia mecânica (gr) posição cranial obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.	36
Figura 11 –	Valores médios e desvios padrão da hiperalgia mecânica (gr) posição lateral obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.	37

Figura 12 –	Valores médios da hiperalgia mecânica (gr) posição caudal obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.	38
Figura 13 –	Valores médios e desvios padrão da hiperalgia mecânica (gr) posição medial obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.	39
Figura 14 –	Valores médios e desvios padrão da hiperalgia mecânica (gr), efetuada nas posições cranial, lateral, caudal e medial do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Escala de escores utilizada para determinar o comportamento dos animais relativo ao estado de alerta ou de sedação	27
Tabela 2 –	Escala de escores utilizadas para determinar o grau de claudicação dos cães tratados com cetamina racêmica por via epidural ou infusão contínua	27
Tabela 3 –	Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (batimentos/min), de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	30
Tabela 4 –	Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (movimentos/min) dos cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	31
Tabela 5 –	Valores médios e desvios padrão da temperatura retal (°C) dos cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	32
Tabela 6 –	Valores médios e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	33
Tabela 7 –	Valores médios e desvios padrão do escore de sedação, de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	34
Tabela 8 –	Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuada na posição cranial do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	36

Tabela 9 –	Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuadas na posição lateral do coxim plantar, obtido de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	37
Tabela 10 –	Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuados na posição caudal do coxim plantar, obtido de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	38
Tabela 11 –	Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuada na posição medial do coxim plantar, obtido de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica	39

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1 REVISÃO DA LITERATURA	14
1.1 DOR.....	14
1.2 CETAMINA	16
2 OBJETIVOS	21
3 MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1 ANIMAIS.....	22
3.2 PROCEDIMENTOS E DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	22
3.2.1 Preparo dos animais.....	22
3.2.3 Incisão cirúrgica.....	24
3.2.4 Administração dos fármacos	25
3.2.5 Avaliação dos parâmetros clínicos e comportamentais.....	26
3.2.6 Avaliação da hiperalgesia mecânica.....	27
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4 RESULTADOS	30
4.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	30
4.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA	31
4.3 TEMPERATURA RETAL	32
4.4 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA.....	33
4.5 SEDAÇÃO	34
4.6 CLAUDICAÇÃO.....	35
4.7 HIPERALGESIA MECÂNICA CRANIAL.....	36
4.8 HIPERALGESIA MECÂNICA LATERAL.....	37
4.9 HIPERALGESIA MECÂNICA CAUDAL.....	38
4.10 HIPERALGESIA MECÂNICA MEDIAL	39
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÕES	45
REFERÊNCIAS	46

INTRODUÇÃO

A dor é uma sensação desagradável que prejudica a recuperação de pacientes submetidos à cirurgia ou aqueles que foram acometidos por outras injúrias. Em algumas espécies, a tolerância à dor é mínima podendo levar ao óbito ocasionado por estresse.

A avaliação da dor é extremamente subjetiva e, para tal, deve-se levar em consideração os conhecimentos clínicos do médico veterinário, os diferentes escores de dor e, também, o conhecimento do proprietário em relação ao comportamento do animal.

Quando se estabelece um protocolo para controle da dor, deve-se ter conhecimento, não apenas, o tipo de lesão a que o paciente foi submetido, mas também o tipo de fármaco que será ideal para controlar a dor, pois, atualmente, existem inúmeros medicamentos que promovem analgesia. Dentre esses, a cetamina tem sido utilizada, não somente como um anestésico dissociativo, mas também como um analgésico eficiente que pode ser administrado isoladamente ou em associação à fármacos, pois sabe-se que a sua utilização permite reduzir a dose de outros analgésicos.

A cetamina é usada, frequentemente, na medicina humana para promover analgesia em pacientes terminais e em unidades de tratamento intensivo devido à sua ação antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), sem aumentar a sedação, proporcionando melhor qualidade de vida.

Na medicina veterinária, a cetamina está sendo aos poucos utilizada com o intuito de promover a analgesia, porém ainda de forma muito limitada.

Nesse sentido, este trabalho visou estudar e comparar os efeitos antinociceptivos da injeção epidural e da infusão contínua da cetamina racêmica na dor pós-incisional em cães.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 DOR

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor, o conceito de dor pode ser descrito como “uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais” (TEIXEIRA; PIMENTA 1994).

Além da sensação sensorial e emocional, estudos apontam também para outras características como o fator biológico ativo que é responsável por causar certas consequências perniciosas do estresse aos pacientes, como imunossupressão, retardo na cicatrização de feridas e aceleração de estados patológicos, entre outros (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). Para Lago et al. (2003), esses danos físicos e emocionais prejudicam a recuperação, inclusive, podem aumentar a mortalidade dos pacientes. A analgesia inadequada favorece o aparecimento de complicações pós-operatórias. Por isso, é imprescindível um adequado controle da dor pós-cirúrgica proporcionando, assim, o bem estar do paciente (MORELL; PÉRES, 2002).

A percepção da dor inicia-se por ativação de nociceptores que são ativados por mediadores inflamatórios denominadas substâncias algogênicas. Dentre essas substâncias, podemos citar as bradicininas, prostaglandinas, leucotrienos, serotonina, substância P e histamina (ANDRADE, 2002).

Iggo e Klemm (1996) relataram que a dor desencadeia estímulos ascendentes, ou seja, os impulsos são transmitidos pelo trato espinotalâmico, pelas vias espinoreticulares, proprioespinais e, também pelo V nervo sensorial. Esses impulsos chegam ao tálamo, que retransmite para o córtex sensitivo do animal, local onde a dor é reconhecida.

As fibras aferentes, que transmitem os estímulos produtores da dor, são de pequeno diâmetro e mielinizadas, denominadas fibras A, que respondem, em casos de dor rápida, com velocidade de 70 a 120 m/s também conhecida como dor aguda. Já as fibras não-mielinizadas, conhecidas como fibras C, são as responsáveis por

transmitir dor lenta e de longa duração. São conhecidas como dor por queimação, dor latejante, ou crônica, em velocidade de 0,5 m/s (IGGO; KLEMM, 1996).

Klemm (1996) ressaltou, ainda, que a dor pode ser, farmacologicamente atenuada, pois ao se administrar o medicamento ao animal, esse interfere na propagação dos impulsos nervosos que carregam informação nociceptiva (que são os responsáveis pelo reconhecimento da dor ao longo de ramos sensoriais específicos ou por depressão da consciência).

Os analgésicos podem atuar de três formas: inibindo os impulsos aferentes no cérebro e/ou na medula espinhal, este tipo de ação é obtida com o uso de opióides; interrompendo a condução do impulso com anestésicos locais, ou prevenindo a sensibilização do nociceptor com uso de anti-inflamatórios não esteroidais (CARROL, 1999).

A via epidural tem sido utilizada amplamente para promover a analgesia. Porém, sabe-se que é uma técnica que pode apresentar alguns riscos, tais como: traumatismo da medula espinhal, infecções, depressão respiratória, hipotensão, irritação, inflamação e fibrose (INTELIZANO et al., 2002).

Acosta et al. (2006) administraram 1 mg/kg de cetamina S(+) por via epidural em cães por dez dias e observaram bloqueio motor e sensorial. Em seguida, a coluna espinhal e as meninges foram submetidas a exames histológicos, e demonstraram que a borda da meninge não apresentou alterações, com exceção da infiltração local, que apresentou presença de macrófagos, linfócitos e poucos mastócitos. Além disso, não foi observada inflamação, fagocitose ou degeneração nas bordas da meninge nem atrofia, compressão ou desmielinização das áreas dorsais dos gânglios e da aracnóide. Dessa forma, os autores concluíram que não houve alteração celular na meninge dos cães associada à aplicação epidural de cetamina.

Em geral, os cães expressam a dor por vocalização, mordidas e automutilação da área afetada. No exame clínico, pode-se observar aumento da frequência cardíaca, da frequência respiratória e da pressão sanguínea, além de dilatação pupilar (IGGO; KLEMM, 1996).

É possível também avaliar a hiperalgesia mecânica pelo analgesímetro digital, que determina parâmetros de origem tátil, mecânica e quantifica, objetivamente, processos nociceptivos, pois a pressão da ponteira do aparelho fornece parâmetros

de força com unidade em gramas, deixando de ser uma avaliação subjetiva e tendo um caráter mais preciso (VALADÃO; MASSEI; OLESKOVICZ, 2002).

1.2 CETAMINA

A cetamina é uma aril-cicloexilamida, um congênere da fenciclidina, comercializada como uma mistura racêmica, ou seja, composta por partes iguais dos isômeros S(+) e isômero R(-). Entretanto, atualmente, estudos têm demonstrado que o isômero S(+) parece ser mais potente e ter menos efeitos colaterais que o isômero R(-) e a mistura racêmica (WHITE; WAY; TREVOR, 1982). Embora seja mais lipofílica que o tiopental, a cetamina é solúvel em água e disponível em solução de cloreto de sódio juntamente com o conservante cloreto de benzetônio (EVERS; CROWDER, 2003). Apresenta metabolização hepática, tendo como metabólito a norcetamina, a qual exerce atividade reduzida no sistema nervoso central (SNC) sendo, posteriormente, excretada pela urina e bile (CHANG; GLAZKO, 1974).

Possui grande volume de distribuição e rápida depuração, o que a torna adequada para infusão contínua (EVERS; CROWDER, 2003).

Seu mecanismo de ação é seletivo, ocasionando depressão da função neural do córtex e do tálamo, com concorrente estimulação de partes do sistema límbico, incluindo o hipocampo e o antagonismo do receptor NMDA, responsáveis pelos efeitos analgésico, anestésico, psicomimético e neuroprotetor. Além disso, por ser um anestésico dissociativo, caracteriza-se pelo estado de catalepsia, olhos abertos com olhar fixo, nistagmo, podendo ainda, ocorrer movimento muscular involuntário (LIN, 2007).

Os únicos anestésicos gerais que não exercem efeitos significativos nos receptores GABA (ácido gama-aminobutírico) ou receptores de glicina são a cetamina, o óxido nítrico e o xenônio. Demonstrou-se que todos esses agentes inibem um tipo diferente de canal iônico aberto por ligante, o receptor NMDA, que são canais catiônicos abertos por glutamato, sendo relativamente seletivos para o cálcio e estando envolvidos na modulação, em longo prazo, nas respostas sinápticas (potencialização em longo prazo) e na neurotoxicidade mediada pelo glutamato (ZEILHOFER et al., 1992).

Concentrações plasmáticas de 1 µg/ml de cetamina são consideradas subdoses anestésicas, porém são capazes de produzir analgesia, elevando o limiar de dor, sendo a analgesia promovida para dor somática maior do que para dor visceral (NIMMO; CLEMENTS, 1994).

Receptores NMDA estão envolvidos em respostas à hiperalgesia após injúria tecidual e inflamação, sugerindo que o uso de cetamina pode ser efetivo em reduzir a hiperalgesia nesses casos. A infiltração local de cetamina pode produzir um breve efeito anestésico local e quando aplicada pela via epidural, produz profunda analgesia somática e pouca visceral. A administração de subdoses anestésicas de cetamina em infusão contínua e em combinação com outro analgésico, previne ou diminui as dores pós-operatória e crônica (FU; MIGUEL; SCHARF, 1997; WAGNER et al., 2002).

Pesquisas recentes demonstraram a eficácia da cetamina no controle da dor crônica, no período pré-operatório e em unidades de tratamentos de crianças queimadas, devido ao seu efeito analgésico e sedativo (ARONI et al., 2009).

Pacientes que apresentam dor severa após a cirurgia permanecem mais tempo no hospital, e podem tornar-se predispostos a desenvolver dor crônica. Logo, o uso de pequenas doses de cetamina no período pré-operatório e transoperatório tem auxiliado na prevenção da dor no pós-operatório (BINHAS; MARTY, 2009).

Bazin (2009) e Deng et al. (2009) observaram, em humanos, que baixas doses de cetamina podem reduzir a dor no período pós-operatório e o consumo de opióides. De forma semelhante, Onaka e Yamamoto (2008) verificaram que a infusão contínua de cetamina pode ser usada como coadjuvante do remifentanil, diminuindo dessa forma, os efeitos indesejáveis ocasionados por este opióide, além de reduzir o requerimento de outros medicamentos, como os anti-inflamatórios não-esteroidais no período pós-operatório.

Nikolaev, Nikoda e Svetlov (2008) estudaram a eficiência de vários analgésicos e suas combinações após a remoção de disco intervertebral lombar. Observaram que o uso de lornoxicam em combinação com subdoses de cetamina aumentou o grau de analgesia, sem causar aumento da frequência de reações adversas e minimizou a intensidade da dor 24 horas após a cirurgia.

Crianças em tratamento de câncer em estágio final podem apresentar dor mesmo utilizando altas doses de opióides. Além disso, o estado de sedação causado pelo opióide limita a habilidade de comunicação e de atividades, o que

interfere na qualidade de vida desses pacientes. Dessa forma, a cetamina, quando empregada em baixas doses, foi útil para controlar a dor, pois pôde prevenir o desenvolvimento de tolerância ao opióide, promovendo analgesia sem aumentar o efeito sedativo (CONWAY et al., 2009).

Tsui et al. (2004) descreveram um paciente de dois anos e oito meses de idade com neuroblastoma que, mesmo sendo tratado com morfina e metadona, apenas teve o alívio da dor quando a cetamina foi adicionada ao tratamento. Já Klepstad et al. (2001) utilizaram a cetamina para controle da dor em um paciente com glioblastoma multiforme espinal cervical. De forma semelhante, Laufer et al. (2005) administraram a cetamina-S(+) em um paciente de 11 anos com tumor maligno, alcançando resultados positivos de analgesia.

Para comparar os efeitos da cetamina epidural e intravenosa e a duração e analgesia, Findlow e Doyle (1998) avaliaram 19 crianças com Talipes equinovarus (deformidade do pé, caracterizada pela flexão plantar fixa e rotação interna), no período pós-operatório e constataram que pacientes que receberam a cetamina (0,5 mg/kg) associada à bupivacaína permaneceram com analgesia prolongada sendo que a meia vida de eliminação da cetamina foi de 11,3 horas. Os autores sugerem que a duração do bloqueio sensitivo foi devido à ação espinal específica da cetamina seguida pela absorção e ação sistêmica.

Quando a cetamina foi comparada à morfina, ambas administradas pela via epidural, no pós-operatório de herniorrafia em humanos, observou-se que o tempo de analgesia pós-operatória para cetamina utilizada isoladamente foi de 5,8 horas e de morfina foi de 18,80 horas (PÉREZ, 2006). Já Subramaniam et al. (2001) avaliaram a eficácia da cetamina pela via epidural combinada com morfina para analgesia pós-cirúrgica e verificaram que o período analgésico da cetamina foi de 10 a 12 horas, além de diminuir o requerimento de suplementação de morfina epidural nas primeiras 24 horas pós-cirúrgica.

Pedraz et al. (1991) estudaram a administração de cetamina extradural em cães para avaliar a farmacocinética, distribuição e seus produtos biotransformados e concluíram que a concentração de cetamina no fluido cerebrospinal foi maior do que a encontrada no plasma, porém a meia vida foi similar, com 2,96 horas no plasma e 3,31 horas no fluido cerebrospinal.

Acosta et al. (2005) avaliaram a analgesia e os efeitos adversos proporcionados pela cetamina S(+) isolada ou associada a morfina, ambas aplicadas

por via epidural nos períodos trans e pós-operatórios em cadelas submetidas a ovariectomia. Nenhum animal apresentou aumento significativo da dor no transoperatório, o que leva a conclusão de que houve adequada analgesia no pós-operatório, com mínimos efeitos adversos, em ambos os grupos.

Para determinar a analgesia promovida pela administração de 2 mg/kg de cetamina epidural, Hamilton, Johnston e Broadstone (2005) avaliaram a analgesia promovida em cães que apresentavam inflamação da membrana sinovial, promovida, propositalmente, por um agente químico: o cristal de urato de sódio. Nos animais que receberam a cetamina epidural 12 horas após a inflamação pelo agente químico, não verificou-se analgesia significativa. Porém, em cães que receberam a cetamina anteriormente ao agente químico, observou-se diminuição do escore de dor, o que demonstra que a cetamina reduz ou previne a dor, porém não previne o estabelecimento da reação inflamatória da dor.

DeRossi et al. (2009) utilizaram a cetamina isolada na dose de 0,5 mg/kg e cetamina associada a lidocaína nas doses de 0,25 mg/kg e 0,1 mg/kg, respectivamente, por via epidural e comparou com 0,2 mg/kg de lidocaína administrada por via epidural. Nesse estudo verificou-se que a cetamina usada isoladamente ou associada à lidocaína promoveu excelente efeito analgésico, sem causar desconforto e ataxia em novilhas submetidas a procedimentos reprodutivos. Kamiloglu et al. (2003) empregaram injeção epidural de cetamina nas doses de 2 e 3 mg/kg em bovinos, e constataram que os dois grupos apresentaram analgesia perineal adequada, embora em alguns casos de uretostomia e prolapso de útero, não tenha promovido relaxamento muscular adequado, a analgesia foi promovida sem alterações da frequência respiratória, frequência cardíaca e da temperatura corporal.

Duque et al. (2004) avaliaram a analgesia pós-incisional em cães utilizando a cetamina racêmica ou cetamina (S+) ambas administradas pela via epidural. Observaram que a cetamina racêmica foi mais efetiva que a cetamina (S+), mas os dois grupos mostraram-se eficientes em promover analgesia pós-incisional.

Para avaliar a dor pós-operatória, Valadão; Massei; Oleskovics (2002) observaram os efeitos da injeção epidural de 0,1 mg/kg morfina ou 0,2 mg/kg cetamina. Neste estudo, a morfina apresentou-se mais eficiente que a cetamina, pois os animais que receberam morfina, não apresentaram sensibilidade quando aplicado os testes de Von Frey, tendo reduzido a dor por 24 horas.

Leme et al. (2008) realizaram injeção epidural de cloridrato de tiletamina, associado ao zolazepam e avaliaram a analgesia por padrões respiratórios, comportamentais e por aplicação dos filamentos de Von Frey, na região perianal e no coxim plantar. Não foram observadas mudanças no padrão respiratório e os testes de Von Frey demonstraram ausência de dor na região do músculo esfíncter anal externo e no coxim plantar em todos os animais, porém os mesmos apresentaram ataxia dos membros pélvicos.

Quando Martin et al. (1997) estudaram os efeitos hemodinâmicos promovidos pela cetamina epidural em cães anestesiados com isoflurano não observaram diferenças significativas, demonstrando ser um fármaco bastante seguro aplicado por esta via.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos antinociceptivos da injeção epidural e da infusão contínua da cetamina racêmica, na dor pós-incisional em cães, bem como analisar possíveis alterações cardiorrespiratórias que o fármaco poderia causar.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Foram utilizados 10 cães machos e fêmeas adultos, evitando-se animais em gestação ou estro, sem raça definida, considerados hígidos após exames clínico e laboratorial (hemograma, perfil renal e perfil hepático), pesando entre 10 e 25 kg e distribuídos em dois grupos denominados GEP (n=5) e GIC (n=5). Os animais eram provenientes do canil experimental da Universidade de Franca, UNIFRAN.

Este trabalho foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Instituição e foi aprovado com protocolo número 002/10.

3.2 PROCEDIMENTOS E DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

3.2.1 Preparo dos animais

Inicialmente realizou-se a tricotomia da região dorsal do quadril, limitando-se a um retângulo traçado a partir das tuberosidades ilíacas, com aproximadamente 15 cm de comprimento, bem como do membro torácico direito, com aproximadamente 5 cm de comprimento. Posteriormente, os animais foram contidos manualmente, sobre uma mesa cirúrgica e foi colocado um cateter intraveno (22G)¹ na veia cefálica do membro torácico direito para fornecimento de propofol² na dose inicial de 5 mg/kg, por via intravenosa (IV). Imediatamente após, a anestesia foi mantida pela infusão intravenosa contínua de propofol na taxa de 0,6 mg/kg/min, por meio de bomba de

¹ Cateter intravenoso 22G, NIPRO Medial Ltda, Sorocaba, SP.

² Propovan 1%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

infusão de seringa³. Após a indução anestésica, os cães de ambos os grupos foram posicionados em decúbito esternal, mantendo-se os membros pélvicos tracionados cranialmente. Na sequência, foi efetuada a antissepsia da região previamente tricotomizada com clorexidine solução 0,5% e por palpação das apófises espinhosas de L7 e S1, identificou-se o espaço lombo-sacral.

Em seguida, introduziu-se uma agulha hipodérmica 40x16⁴ avançando-a até ultrapassar o ligamento amarelo, alcançando o espaço epidural. Subsequentemente, foi colocado um cateter epidural (18G)⁵, direcionando-o cranialmente dentro do canal vertebral e posteriormente, a agulha foi retirada, verificando-se antes a introdução correta do cateter de acordo as suas marcações, em oito centímetros a partir da pele.

Preparou-se uma solução de heparina contendo 5000 UI diluída em 250 ml de solução salina a 0,9%, e administrou-se 0,5 ml no cateter, para evitar coagulação e obstrução do mesmo. Logo após, o cateter foi fixado na pele do animal com pontos simples separados com o uso de fio de náilon 3-0⁶ (FIG. 1).



Figura 1 – Cateter epidural 18G posicionado e adequadamente fixado à pele.

³ Bomba de infusão Samtronic, modelo 680T, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Agulha hipodérmica 40x16, BD Precision Glide, Curitiba, PR.

⁵ Cateter epidural 18G Portex, Imp. Cirúrgica Fernandes, São Paulo, SP.

⁶ Nylon 3-0 Monofilamento preto, Technofio, Goiânia, GO.

3.2.2 Incisão cirúrgica

Antes da administração dos fármacos, foi realizada uma incisão longitudinal de 2 cm no coxim plantar do membro pélvico direito, abrangendo o estrato córneo e o tecido subcutâneo (FIG. 2), que foi imediatamente suturada com quatro pontos simples separados, empregando-se fio de nylon 3-0⁷ (FIG. 3).

Após o término da sutura, interrompeu-se a infusão contínua de propofol, porém os animais permaneceram em decúbito esternal durante a recuperação da anestesia e realização da administração de infusão contínua das soluções testadas.



Figura 2 – Incisão no coxim plantar do membro pélvico direito, abrangendo o estrato córneo e tecido subcutâneo.

⁷ Nylon 3-0 Monofilamento preto, Technofio, Goiânia, GO.



Figura 3 – Sutura do coxim plantar com fio de nylon 3-0.

3.2.3 Administração dos fármacos

Dez minutos após o término da sutura da incisão realizada no coxim plantar, com os animais acordados administraram-se os fármacos em ensaio cego, ou seja, o profissional responsável pelas aferições dos parâmetros, especialmente da hiperalgesia mecânica, não havia conhecimento da via de administração da cetamina. Esta conduta foi adotada para que o observador não fosse influenciado durante as avaliações.

Os animais do GEP receberam injeção epidural de cetamina racêmica⁸ na dose de 0,6 mg/kg. O volume final de injeção foi ajustado com solução salina a 0,9%⁹ para 0,3 ml/kg e o tempo total de injeção epidural foi de três minutos. Imediatamente após, iniciou-se infusão contínua de 20 ml de solução salina a 0,9%

⁸ Vetaset 10%, Fort Dodge Saúde Animal Ltda, Campinas, SP.

⁹ Solução isotônica de cloreto de sódio a 0,9%, Glicolabor Indústria Farmacêutica Ltda. Ribeirão Preto, SP.

durante uma hora, por meio de bomba de infusão de seringa, pela veia cefálica canulada anteriormente.

No grupo GIC, administrou-se 0,3 ml/kg de solução salina a 0,9% no espaço epidural na mesma velocidade citada anteriormente. Em seguida, administrou-se um bolus de 0,5 mg/kg de cetamina racêmica, seguida por infusão contínua na dose de 0,015 mg/kg/min, completando um volume total de 20 ml, sendo administrado durante uma hora, por meio de bomba de infusão de seringa.

3.2.4 Avaliação dos parâmetros clínicos e comportamentais

Registraram-se a frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bat/min), aferida por auscultação com estetoscópio; a frequência respiratória (f) em movimentos respiratórios por minuto (mov/min), pela observação dos movimentos do gradil costal; a temperatura retal (T) em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$), registrada por uso de termômetro clínico digital; e a pressão arterial sistólica (PAS), em milímetros de mercúrio (mmHg), por método não invasivo, com o emprego do Doppler¹⁰ vascular portátil. Para este último parâmetro, realizou-se tricotomia sobre a artéria ulnar, onde o sensor foi posicionado e os manguitos utilizados apresentavam largura equivalente à 40% do diâmetro do membro do animal, sendo posicionado acima da articulação do cotovelo. Ademais, observou-se o comportamento dos animais relativo ao estado de alerta ou de sedação (S), segundo escore de sedação (TAB. 1) e o grau de claudicação do membro incisado (C), segundo escore de claudicação (TAB. 2) (DUQUE et al., 2004).

Os parâmetros foram avaliados preliminarmente para obtenção dos parâmetros basais (Basal). Posteriormente, foram reavaliados nos tempos 1, 1,5, 2, 4, 6, 12, 24, 48 horas após a administração da cetamina racêmica (T1; T1,5; T2; T4; T6; T12; T24 e T48, respectivamente).

Adicionalmente, foram observadas ocorrências de quaisquer outras alterações clínicas ou comportamentais durante todo o período experimental.

¹⁰ Doppler vascular Medmega, mod. DV610, Franca, SP, Brasil.

Tabela 1 – Escala de escores utilizada para determinar o comportamento dos animais relativo ao estado de alerta ou de sedação

Escore de Sedação	
Comportamento	Escore
Alerta e deambula com facilidade	0
Sonolência, permanece em posição quadrupedal com a cabeça abaixada e os olhos semi fechados	1
Sonolência, adota decúbito lateral ou external e responde ao chamado	2
Sonolência, adota decúbito lateral ou external e não responde ao chamado	3

Fonte: Duque et al. (2004).

Tabela 2 – Escala de escores utilizadas para determinar o grau de claudicação dos cães tratados com cetamina racêmica por via epidural ou infusão contínua

Escore de Claudicação	
Parâmetro	Escore
Apoio total	0
Apoio parcial em posição quadrupedal e andando (defende o membro)	1
Apoio parcial unicamente em posição quadrupedal (quando caminha não apóia)	2
Não apóia o membro	3

Fonte: Duque et al. (2004).

3.2.6 Avaliação da hiperalgesia mecânica

A hiperalgesia mecânica (HM) foi mensurada na região peri-incisional utilizando-se o analgesímetro digital¹¹ (FIG. 4A). O animal foi posicionado em decúbito lateral direito e contido, para que desta forma não pudesse ver o momento da avaliação.

Procedeu-se a avaliação com a ponteira do aparelho, em cada um dos pontos a 3 mm de distância ao redor da incisão (cranial, lateral, caudal e medial) (FIG. 4B),

¹¹ Analgesímetro digital Von Frey, modelo EFF301, Insight Pesquisa e Ensino, Ribeirão Preto, SP.

até a obtenção de uma resposta aversiva (retirar ou sacudir o membro, ou ainda vocalizar), em cada um dos quatro pontos.

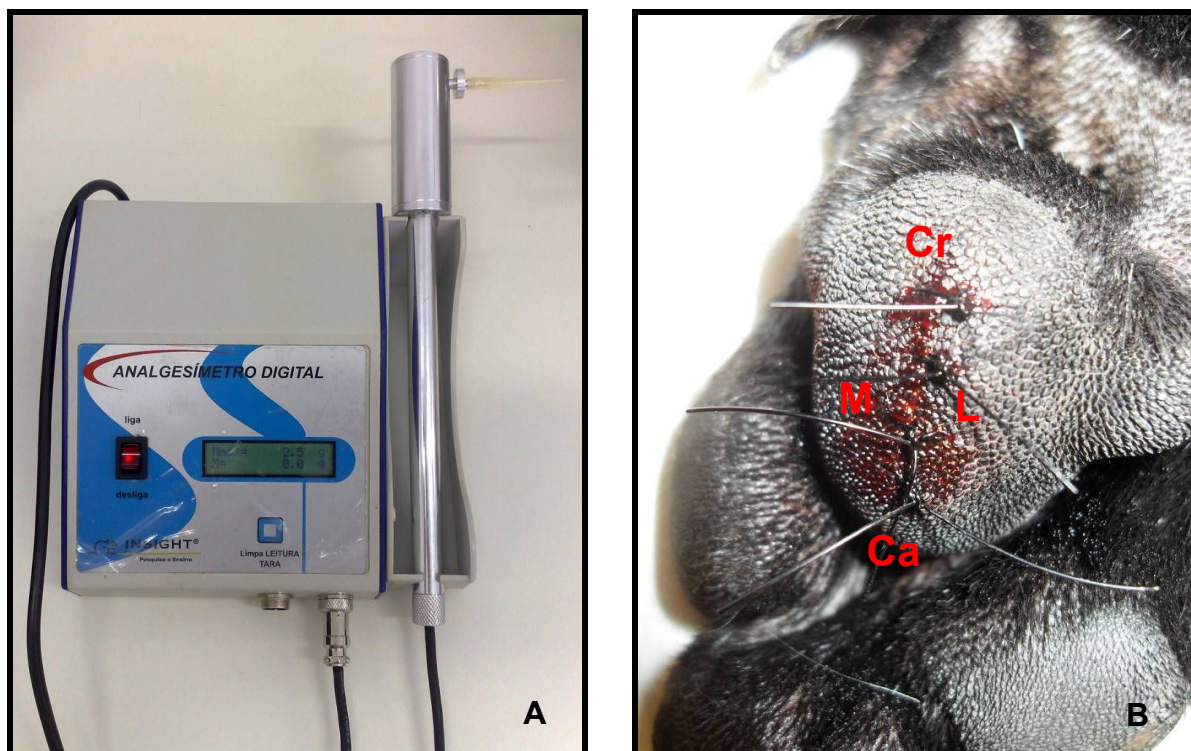


Figura 4 – A: Analgesímetro digital; **B:** Locais de aplicação da ponteira do analgesímetro digital no coxim plantar. Cr: cranial; L: lateral; Ca: caudal; M: medial.

Realizou-se a limpeza diária da ferida cirúrgica com solução salina a 0,9%, seguida de aplicação rifocina spray¹². Nos três primeiros dias após o término das avaliações, os animais receberam meloxicam, na dose de 0,2 mg/kg no primeiro dia e nos demais, 0,1 mg/kg pela via subcutânea.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos na fase experimental foram submetidos à análise estatística pelo programa de computador Jandel SigmaStat for Windows, Jandel Corporation, 1993.

¹²Rifamicina 10mg, Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, Suzano, SP.

Foi utilizada a análise de variância para repetições múltiplas ANOVA de uma via, para os dados paramétricos, na avaliação das diferenças das médias ao longo do tempo dentro de cada grupo. Para comparação entre os grupos, empregou-se o teste t, ambos seguidos pelo teste de Student-Newman-Keuls.

Para os dados não paramétricos, utilizou-se a análise de variância ANOVA de repetições múltiplas para escores, na avaliação das diferenças das médias ao longo do tempo dentro de cada grupo, seguida pelo teste de Student-Newman-Keuls. A comparação entre os grupos, nos diferentes intervalos, foi realizada pelo teste de Mann-Whitney, seguida pelo teste de Student-Newman-Keuls. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

Em relação a frequência cardíaca, houve diferença entre os grupos, apenas nos momentos T4 e T48, nos quais o GIC apresentou valores maiores que GEP (TAB. 3 e FIG. 5).

Tabela 3 – Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (batimentos/min) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica

Grupos	Basal	T1	T1,5	T2	T4	T6	T12	T24	T48
GIC	97 [10,46]	101 [21,99]	90 [18,08]	84 [14,14]	98* [11,50]	92 [13,66]	101 [11,09]	102 [12,56]	101* [12,32]
GEP	83 [11,79]	82 [6,23]	78 [4,43]	75 [7,59]	77 [10,84]	89 [18,78]	86 [4,50]	91 [3,31]	83 [8,98]

* Nas colunas denota diferença entre os grupos pelo teste de Student-Newman-Keuls $p \leq 0,05$.

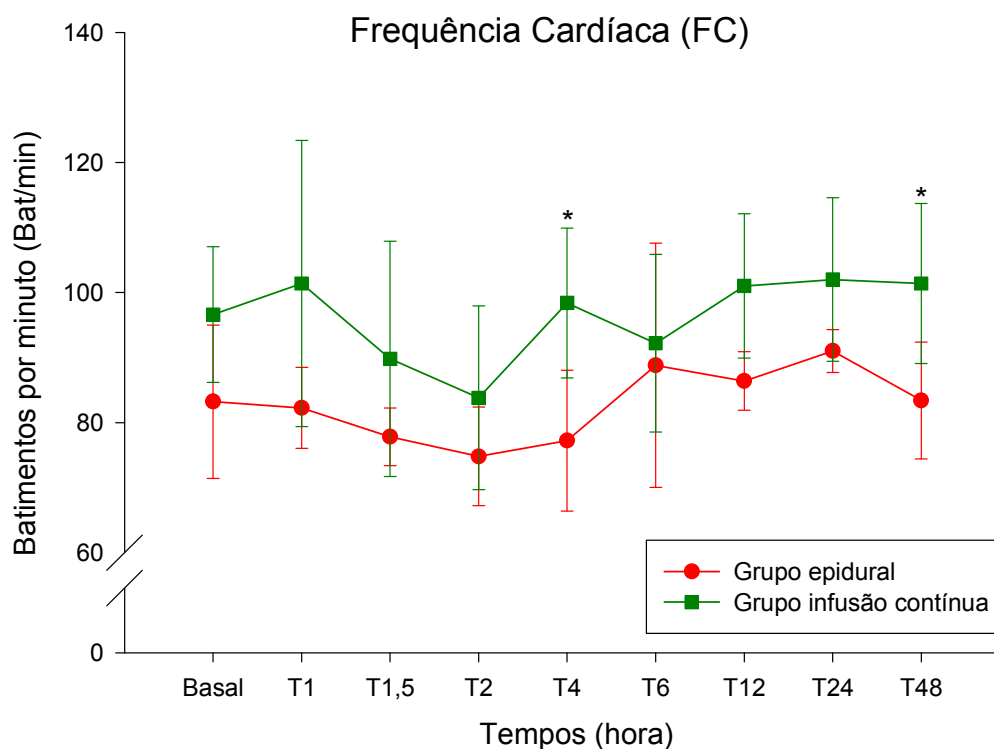


Figura 5 – Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (batimentos/min) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica. * demonstra diferença entre grupos.

4.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (f)

A frequência respiratória não apresentou diferença entre os momentos dentro de cada grupo e nem entre os grupos (TAB. 4 e FIG. 6).

Tabela 4 – Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (movimentos/min) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica

Grupos	Basal	T1	T1,5	T2	T4	T6	T12	T24	T48
GIC	31 [18,26]	30 [10,12]	23 [8,53]	22 [6,75]	25 [8,71]	26 [6,80]	28 [12,0]	23 [3,91]	37 [31,28]
GEP	36 [28,71]	26 [15,23]	26 [11,93]	20 [7,38]	40 [33,12]	43 [38,52]	41 [26,71]	51 [38,13]	18 [5,85]

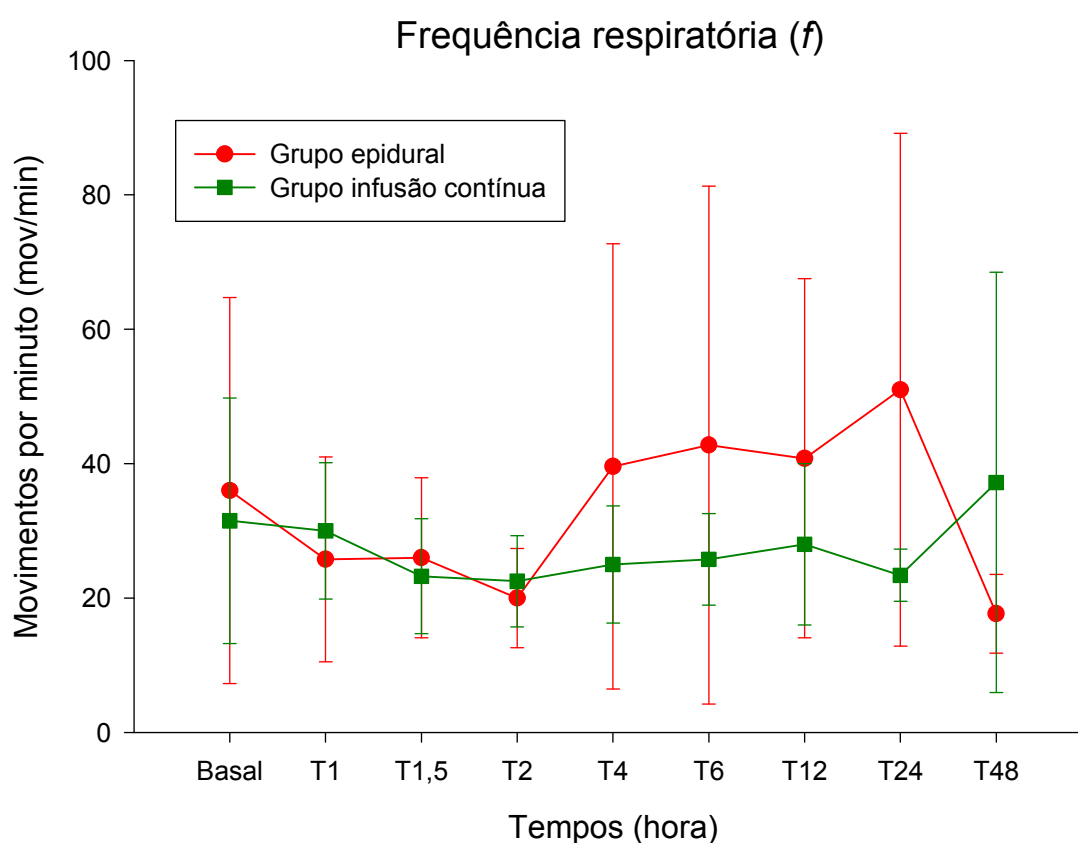


Figura 6 – Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (movimentos/min) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.

4.3 TEMPERATURA RETAL (T)

No grupo infusão contínua (GIC), houve redução da temperatura retal em todos os momentos, quando comparado ao momento basal, exceto o T48 que foi maior que T1. No grupo epidural (GEP), o mesmo resultado foi observado, porém com diferença estatística somente em T1, T1,5 e T2, quando comparado ao momento basal, havendo ainda aumento deste parâmetro no T24, quando comparado ao T1, conforme demonstrado na TAB. 5 e FIG. 7.

Tabela 5 – Valores médios e desvios padrão da temperatura retal (°C) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica

Grupos	Basal	T1	T1,5	T2	T4	T6	T12	T24	T48
GIC	39,3 [0,58]	37,9a [0,55]	38,4a [0,54]	38,6a [0,52]	38,2a [0,23]	38,5a [0,28]	38,4a [0,16]	38,6a [0,15]	38,8b [0,66]
GEP	39,0 [0,69]	37,9a [0,76]	38,1a [0,41]	38,2a [0,33]	38,6 [0,42]	38,7 [0,43]	38,5 [0,36]	38,8b [0,61]	38,7 [0,39]

Letras minúsculas diferentes nas linhas denotam diferença entre momentos dentro do grupo pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$): a = diferente de basal; b = diferente de T1.

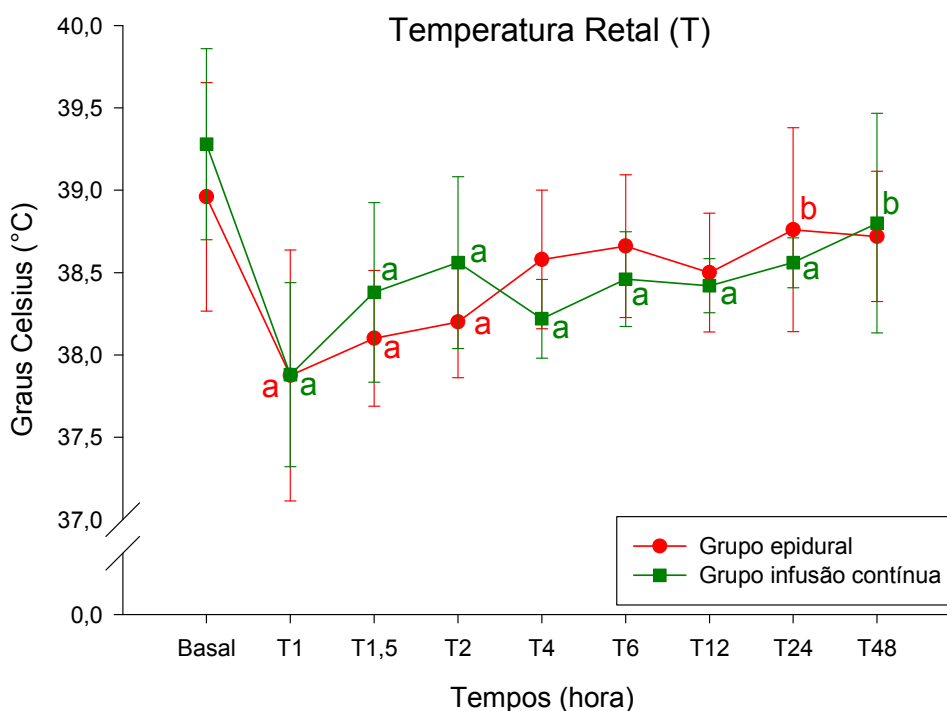


Figura 7 – Valores médios e desvios padrão da temperatura retal (°C) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica. a = diferente de basal; b = diferente de T1.

4.4 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

A pressão arterial sistólica não apresentou diferença entre os grupos e nem entre os momentos dentro de cada grupo (TAB. 6 e FIG. 8).

Tabela 6 – Valores médios e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica

Grupos	Basal	T1	T1,5	T2	T4	T6	T12	T24	T48
GIC	139 [19,49]	143 [23,34]	137 [26,78]	137 [24,89]	148 [29,49]	139 [27,92]	146 [27,92]	137 [32,90]	144 [33,61]
GEP	119 [10,24]	124 [19,97]	111 [17,02]	111 [10,83]	116 [19,49]	133 [17,88]	134 [12,94]	137 [19,40]	132 [12,40]

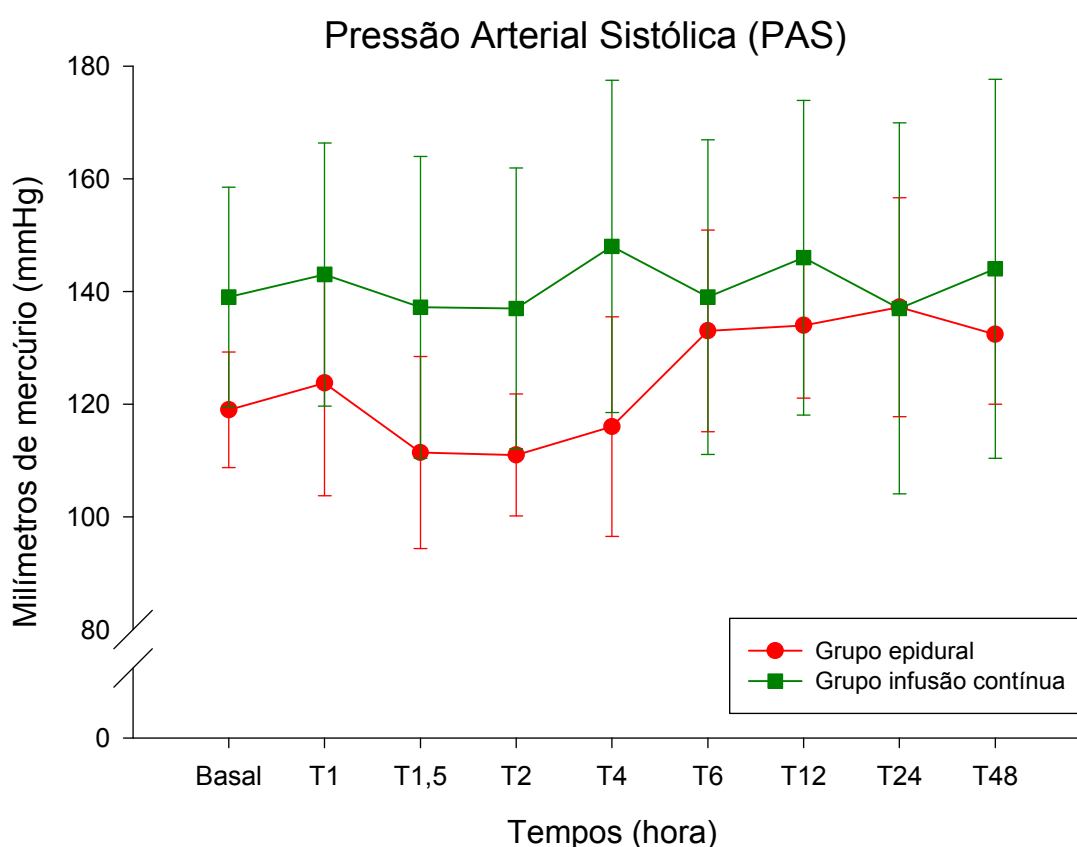


Figura 8 – Valores médios e desvios padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.

4.5 SEDAÇÃO

Apenas um animal apresentou escore de sedação 1 no T1, porém não houve diferença estatística entre os grupos e nem entre os momentos dentro de cada grupo (TAB. 7 e FIG. 9).

Tabela 7 – Valores médios e desvios padrão do escore de sedação obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica

Grupos	Basal	T1	T1,5	T2	T4	T6	T12	T24	T48
GIC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GE	0	0,4 [0,89]	0	0	0	0	0	0	0

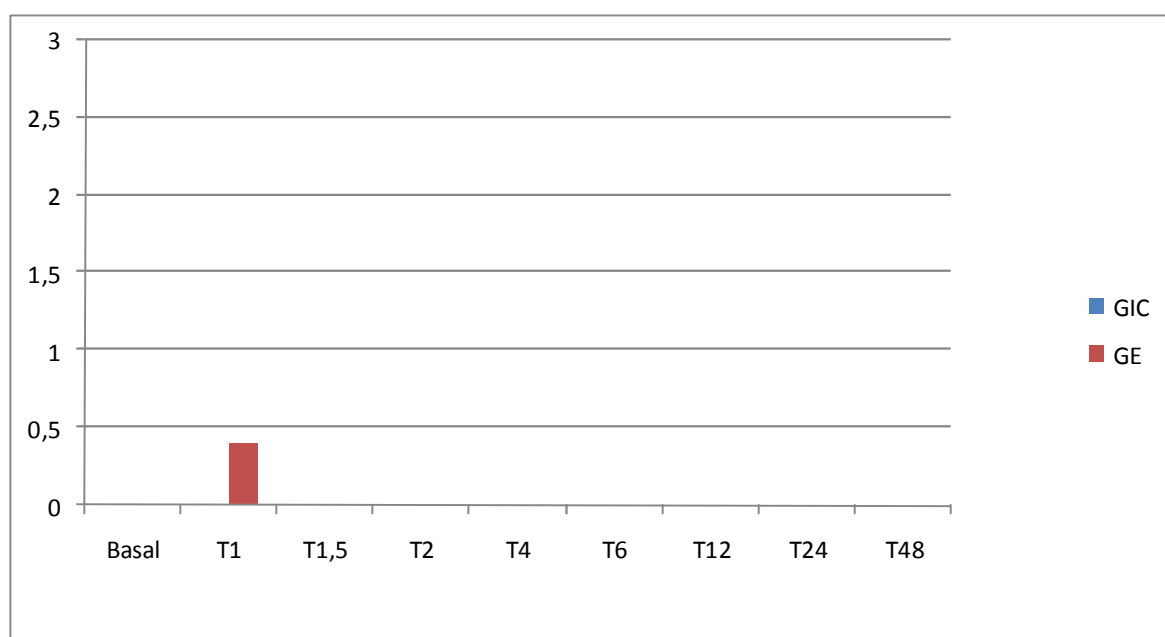


Figura 9 – Valores médios do escore de sedação obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.

4.6 CLAUDICAÇÃO

Nenhum animal apresentou claudicação, desta forma não houve diferença entre os grupos e nem entre os momentos dentro de cada grupo.

4.7 HIPERALGESIA MECÂNICA CRANIAL

No grupo infusão contínua (GIC), verificou-se que houve redução das médias nos momentos T12, T24 e T48, quando comparado ao momento basal e, ainda em T12, quando comparado ao T1. Já no grupo que recebeu injeção epidural (GEP), houve redução deste parâmetro nos momentos T6, T12, T24 e T48, quando comparados aos demais momentos. Na comparação entre os grupos, o GIC foi menor que GEP no T1,5, T2 e T4 (TAB. 8 e FIG. 10).

Tabela 8 – Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuada na posição cranial do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.

Grupos	Basal	T1	T1,5	T2	T4	T6	T12	T24	T48
GIC	640,2 [186,97]	409,3 [197,34]	298,5* [138,23]	254,4* [106,17]	220,2* [80,24]	194,7 [98,63]	151,9ab [89,37]	207,3a [83,61]	169,9a [70,65]
GEP	704,2 [179,03]	692,7 [239,98]	611,7 [224,11]	567,2 [229,52]	554,1 [234,00]	389,8ab cde [271,13]	308,5ab cde [324,76]	268,3ab cde [198,24]	251,5ab cde [197,17]

Letras minúsculas diferentes nas linhas denotam diferença entre momentos dentro do grupo pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$): a = diferente de basal; b = diferente de T1; c = diferente de T1,5; d = diferente de T2; e = diferente de T4. * Denota diferença entre os grupos pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$).

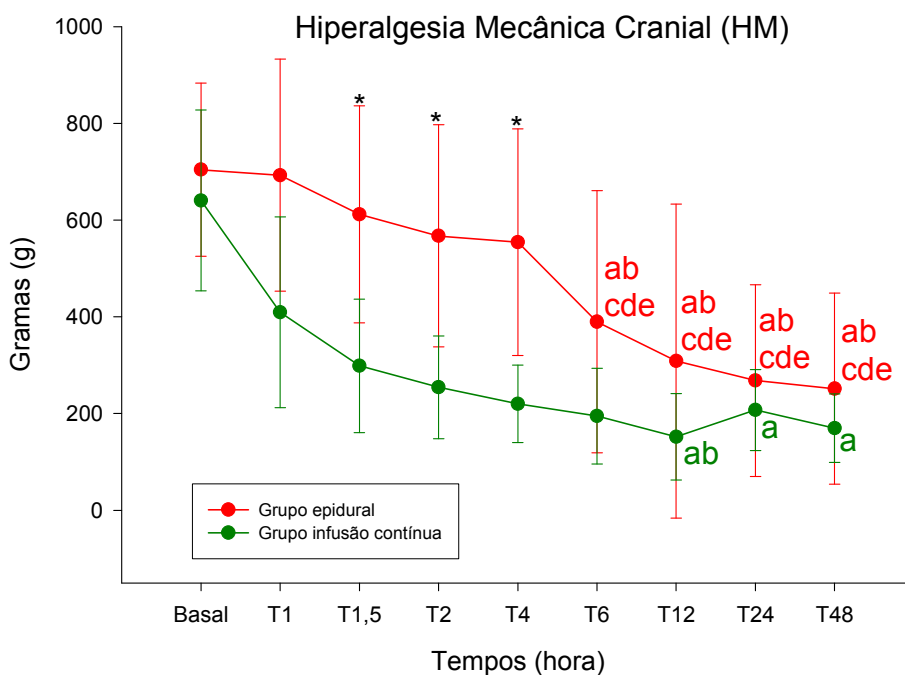


Figura 10 – Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuada na posição cranial do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica. a = diferente de basal; b = diferente de T1; c = diferente de T1,5; d = diferente de T2; e = diferente de T4. * Denota diferença entre os grupos.

4.8 HIPERALGESIA MECÂNICA LATERAL

No grupo infusão contínua houve redução das médias em todos os momentos com relação ao basal, e além disso, T48 foi ainda menor que T1.

Já no grupo epidural houve redução dos valores em T6, T12, T24 e T48 quando comparado ao momento basal. Ademais, T12, T24 e T48 ainda foram menores que T1, T1,5, T2 e T4. Na comparação entre grupos, observou-se que nos momentos T1, T1,5, T2 e T4, o GIC foi menor que GEP (TAB. 9 e FIG. 11).

Tabela 9 – Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuada na posição lateral do coxim plantar, obtido de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural(GEP) de cetamina racêmica.

Grupos	Basal	T1	T1,5	T2	T4	T6	T12	T24	T48
GIC	612,5 [192,71]	396,9a* [117,01]	334,6a* [84,88]	281,4a* [71,85]	261,5a* [92,18]	245,2a [104,65]	222,2a [111,23]	223,6a [81,21]	174,3ab [90,99]
GEP	702,4 [134,60]	609,1 [119,69]	625,4 [106,11]	622,6 [127,13]	535,1 [205,25]	401,8a [255,64]	327,8ab cde [197,43]	212,1ab cde [56,58]	312,8ab cde [221,42]

Letras minúsculas diferentes nas linhas denotam diferença entre momentos dentro do grupo pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$): a = diferente de basal; b = diferente de T1; c = diferente de T1,5; d = diferente de T2; e = diferente de T4. * Denota diferença entre os grupos pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$).

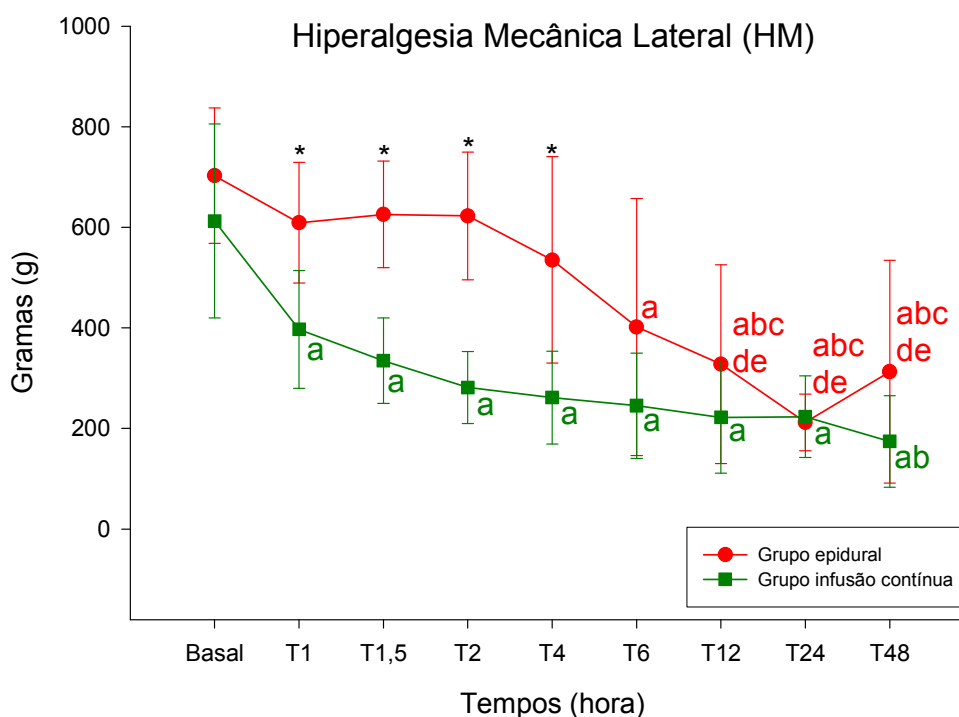


Figura 11 – Valores médios e desvio padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuada na posição lateral do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural(GEP) de cetamina racêmica. a = diferente de basal; b = diferente de T1; c = diferente de T1,5; d = diferente de T2; e = diferente de T4. * Denota diferença entre os grupos.

4.9.HIPERALGESIA MECÂNICA CAUDAL

No grupo infusão contínua, verificou-se redução das médias em todos os momentos quando comparado ao momento basal e ao T1. No grupo epidural o T24 e T48 foram menores que o momento basal, T1, T1,5, T2 e T4. Entre grupos, observou-se que no T1,5, T2, T4 e T12, as médias do GIC foram menores que no GEP (TAB. 10 e FIG.12).

Tabela 10 – Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuada na posição caudal do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica.

Grupos	Basal	T1	T1,5	T2	T4	T6	T12	T24	T48
GIC	716,5 [118,79]	448,1a [187,82]	305,5ab* [35,32]	268,7ab* [87,53]	239,2ab* [60,55]	244,4ab [201,57]	169,7ab* [54,39]	182,7ab [99,25]	191,6ab [103,02]
GEP	684,8 [161,49]	708 [154,09]	661,0 [194,88]	665,8 [228,39]	647,5 [259,82]	540,0 [326,28]	514,2 [318,88]	389,2abcde [354,60]	331,7abcde [303,51]

Letras minúsculas diferentes nas linhas denotam diferença entre momentos dentro do grupo pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$): a = diferente de basal; b = diferente de T1; c = diferente de T1,5; d = diferente de T2; e = diferente de T4. * Denota diferença entre os grupos pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$).

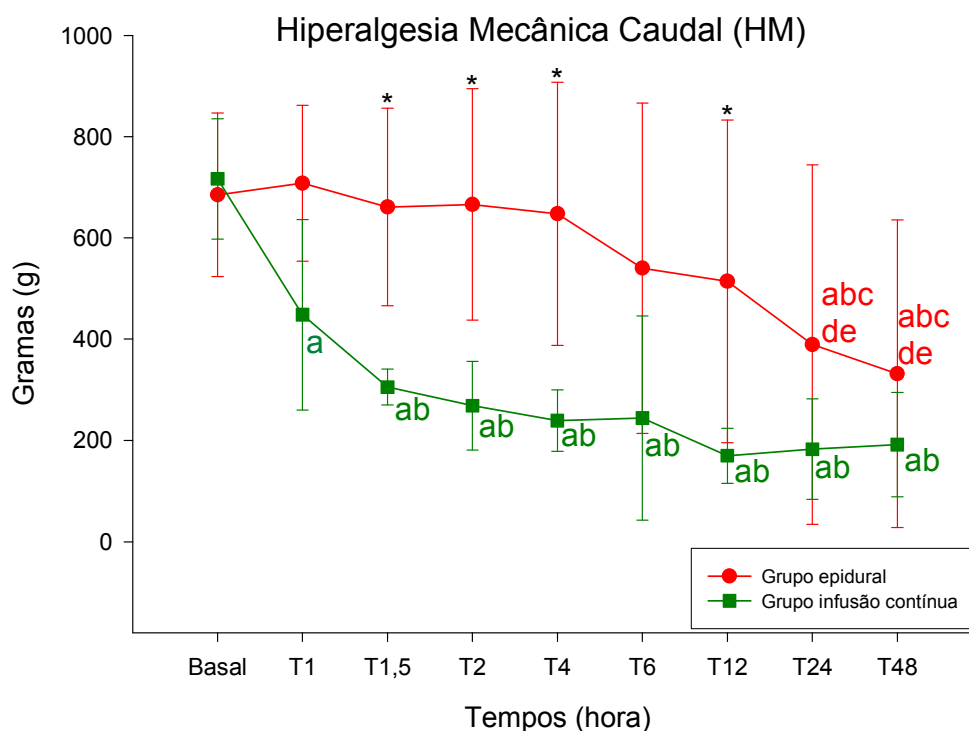


Figura 12 – Valores médios da hiperalgesia mecânica (gr) efetuada na posição caudal do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica. a = diferente de basal; b = diferente de T1; c = diferente de T1,5; d = diferente de T2; e = diferente de T4. * Denota diferença entre os grupos.

4.10.HIPERALGIA MECÂNICA MEDIAL

No grupo infusão contínua, houve redução dos valores em comparação ao momento basal em todos os momentos, exceto no T1h. Além disso, T4h, T12h, T24h e T48h também foram menores que T1h. No grupo epidural, houve diminuição da média no T12h, T24h e T48h quando comparado ao momento basal, T1h e T1,5h. Ademais, essa diferença ainda foi significativa nos momentos T12h e T48h quando comparado aos momentos T2h e T4h. Na comparação entre grupos, os valores de GIC foram menores que no GEP no T1,5h, T2h e T4h (TAB. 11 e FIG. 13).

Tabela 11 – Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr) efetuada na posição medial do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidura (GEP) de cetamina racêmica.

Grupos	Basal	T1	T1,5	T2	T4	T6	T12	T24	T48
GIC	707,7 [168,74]	576,2 [166,79]	428,7a* [100,92]	363,8a* [137,04]	307,8ab* [89,99]	374,8a [151,58]	257,5ab [134,62]	235,2ab* [153,57]	233,9ab [136,03]
GEP	790,7 [102,44]	767,3 [131,56]	776,6 [119,24]	730,1 [141,31]	730,7 [134,31]	579,7 [312,17]	493,8abcde [306,04]	535,6abc [235,98]	466,0abcde [219,35]

Letras minúsculas diferentes nas linhas denotam diferença entre momentos dentro do grupo pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$): a = diferente de basal; b = diferente de T1; c = diferente de T1,5; d = diferente de T2; e = diferente de T4. * Denota diferença entre os grupos pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p < 0,05$).

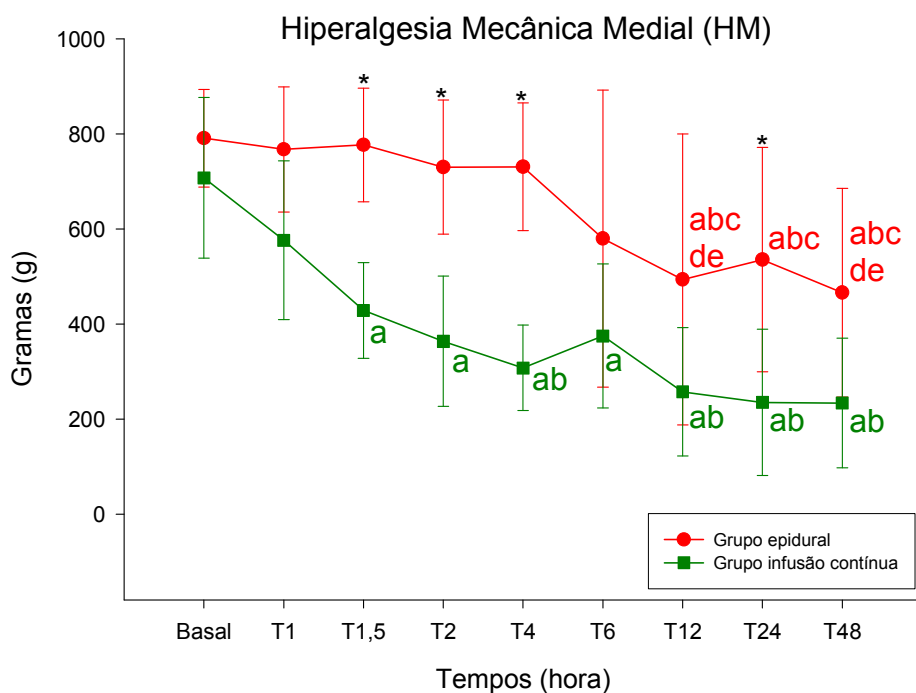


Figura 13 – Valores médios e desvios padrão da hiperalgesia mecânica (gr), efetuada na posição medial do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica. a = diferente de basal; b = diferente de T1; c = diferente de T1,5; d = diferente de T2; e = diferente de T4. * Denota diferença entre os grupos.

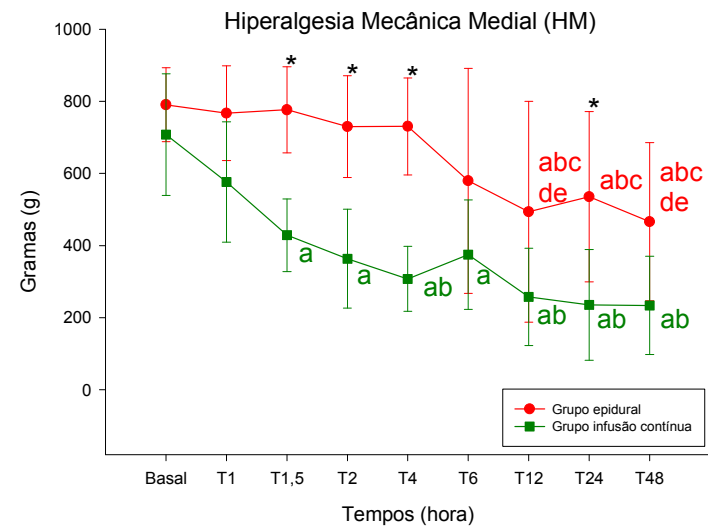
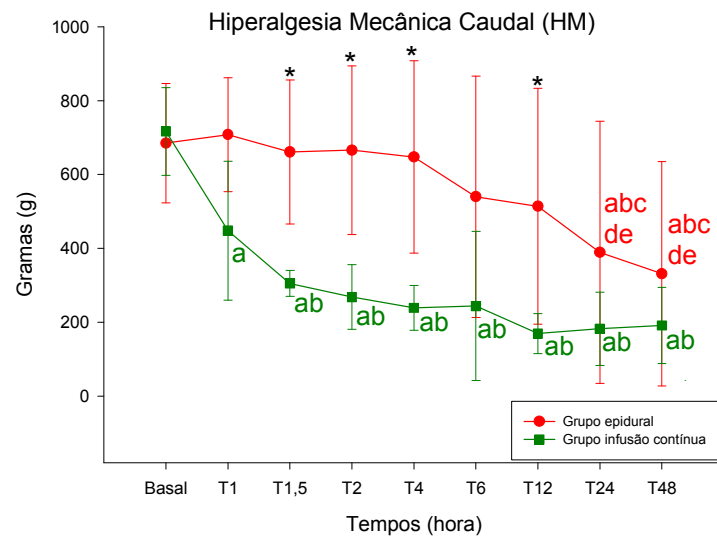
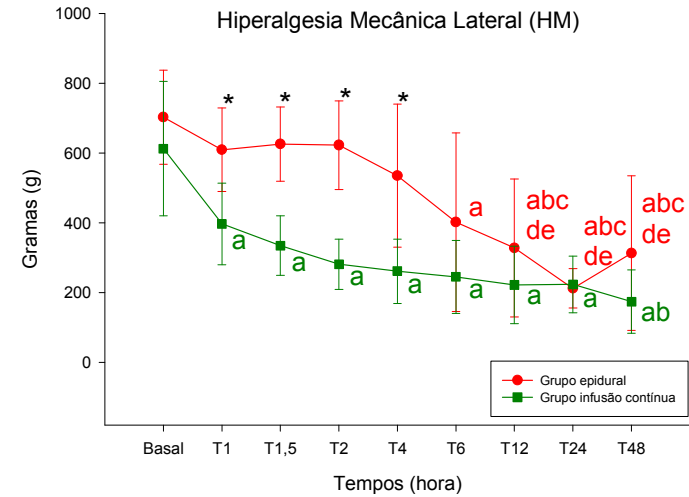
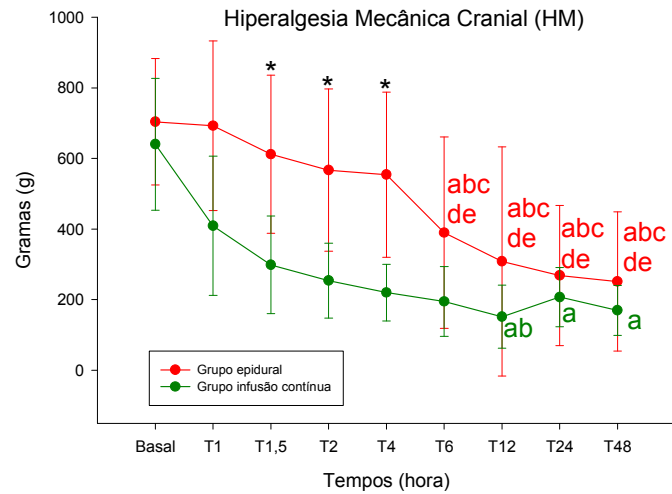


Figura 14 – Valores médios e desvios padrão da hiperalgisia mecânica (gr),efetuada nas posições cranial, lateral, caudal e medial do coxim plantar, obtidos de cães submetidos à infusão contínua (GIC) ou injeção epidural (GEP) de cetamina racêmica. a = diferente de basal; b = diferente de T1; c = diferente de T1,5; d = diferente de T2; e = diferente de T4. * denota diferença entre os grupos.

5 DISCUSSÃO

Através dos resultados obtidos, é possível tecer alguns comentários a respeito e cotejá-los com a literatura.

Nesse sentido, analisando os resultados da frequência cardíaca e da pressão arterial, verificou-se que o grupo infusão contínua apresentou valores maiores que o grupo epidural durante todo o período experimental, sendo significativo somente em alguns momentos na FC, isso pode ter ocorrido devido a diferença de tamanho entre os animais do grupo infusão contínua, pois este grupo apresentou-se com três animais menores, já no grupo epidural todos os animais apresentavam-se com a mesma estatura, e é sabido que animais menores apresentam maior débito cardíaco e pressão arterial.

Aumento significativo na FC e PAS geralmente ocorrem após administração intravenosa de cetamina (WRIGHT, 1982; WHITE; WAY; TREVOR, 1982). Segundo Muir III e Sams (1992), a administração de baixas doses de cetamina demonstrou aumento no índice cardíaco, sugerindo que o fármaco aumenta o desempenho cardiovascular durante anestesia inalatória. O uso deste fármaco pela via intravenosa também tem demonstrado melhora na estabilidade hemodinâmica em pacientes humanos (HEMMINGSEN; NIELSEN, 1991). Por outro lado, baixas doses de cetamina (<0,5 mg/kg) pela via epidural administradas em humanos para análise da eficácia analgésica, não apresentaram nenhum efeito sobre a frequência cardíaca e pressão arterial (CHUNG et al., 1986). Martin et al. (1997) também verificaram resultados hemodinâmicos semelhantes quando administraram cetamina pela via epidural em cães anestesiados com isoflurano.

Relativamente à frequência respiratória, embora não tenha apresentado diferenças significativas, foi possível verificar que o grupo que recebeu cetamina por infusão contínua apresentou menores médias do que os animais do grupo epidural. Segundo Valadão, Mazzei e Oleskovics (2002) este fármaco é considerado depressor moderado do sistema respiratório, porém sem afetar os gases sanguíneos. Corroborando nossos resultados, Jacobson, McGrath e Smith (1994) avaliaram os efeitos da indução e manutenção da anestesia com cetamina e

midazolam e também verificaram depressão moderada da frequência respiratória associada a redução significativa da PaO₂ com mínimas alterações na PaCO₂.

Quando a cetamina é administrada pela via epidural, não há relatos de alterações na frequência respiratória. DeRossi et al. (2009) realizaram esta técnica em bezerros e não verificaram alteração significativa. De forma semelhante, Guedes et al. (2006) estudaram os efeitos da administração pré-operatória de cetamina racêmica pela via epidural no intuito de promover analgesia em ovelhas e também não verificaram qualquer alteração na frequência respiratória.

A temperatura retal de ambos os grupos comportou de forma semelhante, pois praticamente todos os momentos foram diferentes do basal. Este resultado provavelmente ocorreu pois no momento basal os animais apresentavam-se mais agitados e com isso, a temperatura corpórea era mais alta. A partir de T1, os animais já estavam mais calmos, uma vez que estavam se recuperando da anestesia com propofol. Desta forma, pode-se supor que essa alteração foi causada pelo anestésico injetável. Segundo Fantoni (2002), o propofol reduz a taxa de metabolismo basal, além de ocasionar vasodilatação arterial e venosa, por deprimir o SNC, favorecendo a diminuição da temperatura do animal. Ferro et al. (2005) anestesiaram cães com diferentes taxas de infusão de propofol e obtiveram resultados semelhantes, ou seja, redução gradual e contínua da temperatura corpórea dos animais testados até o término do experimento.

Em nosso estudo, após T1, a temperatura retal foi aumentando, demonstrando tendência à retornar ao valor basal. Além disso, no grupo que recebeu infusão contínua as médias foram ligeiramente acima do GEP possivelmente pelo efeito da cetamina pela via intravenosa. Sabe-se que este fármaco pode produzir hipertonicidade e rigidiz da musculatura esquelética e isto ocasiona aumento da temperatura retal (VALADÃO; MAZZEI; OLESKOVICZ, 2002), sendo que esses sinais foram visualizados em todos os animais do GIC na primeira hora após a aplicação da cetamina. Ademais, acredita-se que não tenha ocorrido influência da variação da temperatura ambiente pois os animais foram mantidos em ambiente climatizado durante o período do experimento.

Não foi observada sedação nos animais, com exceção de apenas um cão do grupo epidural. Este resultado provavelmente foi observado pela utilização de doses baixas que não foram suficientes para promover efeitos sistêmicos como sedação ou excitação, corroborando Duque et al. (2004). Em contrapartida, outros autores

relataram efeito sedativo após aplicação epidural de cetamina (SEGURA et al., 1998; AITHAL et al., 1999), sendo que essas diferenças provavelmente foram obtidas devido ao uso de doses mais elevadas do fármaco (dose anestésica) e possivelmente pelo sinergismo com outros anestésicos empregados concomitante.

Em nosso estudo, nenhum animal apresentou claudicação sugerindo que a cetamina em doses sub-anestésicas é eficiente em reduzir a dor pós-incisional, independente da via de administração. Segundo Duque et al. (2004), este efeito certamente não está relacionado com as propriedades anestésicas da cetamina pois a ausência de claudicação excedeu o tempo de duração de ação. Sonoda e Omote (1996) descreveram que a administração sistêmica de cetamina poderia ativar o sistema monoaminérgico descendente, tendo como resultado, um importante efeito analgésico por um efeito supraespinal. Por outro lado, o efeito da cetamina na sensibilização central, e subsequentemente na hiperalgesia poderia estar relacionada à inibição não-competitiva dos receptores NMDA (WOOLF; CHONG, 1993).

Analisando os resultados obtidos após avaliação com o analgesímetro digital, foi possível verificar que a analgesia ocasionada pela administração de cetamina pela via epidural perdurou mais tempo do que a infusão contínua. Após o término da aplicação da cetamina por infusão contínua já foi possível observar redução dos valores do analgesímetro digital, demonstrando aumento da hiperalgesia mecânica, enquanto que no grupo epidural, esse fenômeno não foi observado até seis horas após a aplicação do medicamento. Este resultado provavelmente não foi ocasionado pelo efeito anestésico do fármaco, uma vez que já se ultrapassou o período de ação do mesmo.

Kawamata et al. (2000) observaram que o efeito anti-hiperalgésico da cetamina na presença de inflamação estava relacionada ao antagonismo dos receptores NMDA espinhais e supra-espinhais. Em nosso estudo, este mecanismo provavelmente foi responsável pela redução da dor pós-incisional tanto pela administração da cetamina pela via epidural quanto por infusão contínua, resultado este observado pelos valores elevados da hiperalgesia mecânica.

Valadão, Mazzei e Oleskovicz (2002) compararam os efeitos da injeção epidural de morfina ou cetamina em cães e verificaram que a cetamina reduziu a hiperalgesia pós-operatória pós-incisional em cães sem promover alterações comportamentais, mas com efeito analgésico inferior à morfina. De forma

semelhante, Rédua et al. (2002) também verificaram que a cetamina produziu efeito analgésico pré-emptivo em cavalos. Já Slingsby e Waterman-Pearson (2000) observaram que uma única dose sub-anestésica de cetamina aplicada pela via intravenosa poderia promover analgesia eficiente e que a administração do mesmo no período pré-operatório poderia apresentar vários benefícios do que quando aplicado no pós-operatório. De forma semelhante, WAGNER et al. (2002) concluíram que a administração perioperatória de doses baixas de cetamina em cães submetidos a amputação de membro torácico aumentou a analgesia e o conforto no período pós-operatório.

Vale ressaltar que estudos em humanos têm demonstrado resultados da comparação entre a administração pré-incisional e a feita ao término da cirurgia mostrando que aquela proporcionou melhor analgesia do que a administração após o final da cirurgia (FU; MIGUEL; SCHARF, 1997; KWOK et al., 2004). Em nosso estudo, o efeito analgésico da cetamina mostrou-se eficiente embora no grupo infusão contínua não tenha apresentado-se tão evidente.

6 CONCLUSÕES

Baseado nas observações realizadas e na análise dos resultados, foi possível concluir que:

- a administração de cetamina pela via epidural ou por infusão contínua não produziram alterações importantes nas variáveis cardiorrespiratórias testadas;
- a administração de cetamina tanto pela via epidural quanto por infusão contínua promoveram analgesia. Entretanto, quando administrada pela via epidural a analgesia foi mais prolongada.

REFERÊNCIAS¹³

ACOSTA, A. D. et al. Analgesic effects of epidurally administered levogyral ketamine alone or in combination with morphine on intraoperative and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 66, n. 1, p. 54-61, 2005.

ACOSTA, A. D. et al. Ultrastructure of canine meninges after repeated epidural injection of S(+)-ketamine. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, Schaumburg, v. 31, n. 5, p. 438-444, 2006.

AITHAL, H. P. et al. Epidural anaesthesia with ketamine in dogs with poor surgical risk. **Indian Veterinary Research Institute**, Izzatnagar, v. 76, p. 330-332, 1999.

ANDRADE, S. F. Analgésicos. **Manual de terapêutica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. Cap. 6, p. 77-88.

ARONI, F. et al. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. **The Journal of Clinic Pharmacology**, Atenas, v. 49, n. 8, p. 957-964, 2009.

BAZIN, V. et al. Effects of perioperative intravenous low dose of ketamine on postoperative analgesia in children. **European Journal of Anaesthesiology**, Nantes, v. 27, n. 1, p. 47-52, 2010.

BINHAS, M.; MARTY, J. Systemic analgesia for postoperative pain management in the adult. **Journal de Chirurgie (Paris)**, Créteil, v. 146, n. 1, p. 15-23, 2009.

CARROL, G. L. Analgesics and pain. **Veterinary Clinics of north America Small Animal Practice**, Texas, v. 29, n. 3, p. 701-719, 1999.

CHANG, T.; GLAZCO, A. J. Biotransformation and disposition of ketamine. **International Anesthesiology Clinics**, Boston, v. 12, n. 2, p. 157-177, 1974.

¹³ Conforme Manual de normas para elaboração e apresentação de trabalhos acadêmicos da UNIFRAN 2009. Disponível em <http://www.unifran.br/site/canais/pesquisa/iniciacao/documentacao/normasTCC_2009.pdf>.

CHUNG, S. K. et al. Epidural ketamine for postoperative pain relief. **Anaesthesia Sinica**, Buenos Aires, v. 24, p. 251-257, 1986.

CONWAY, M. et al. Use of continuous intravenous ketamine for end-stage cancer pain in children. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, Hartford, v. 26, n. 2, p. 100-106, 2009.

DENG, G. F. et al. Remifentanil combined with low-dose ketamine for postoperative analgesia of lower limb fracture: a double-blind, controlled study. **Chinese Journal of Traumatology**, Hubei, v. 12, n. 4, p. 223-227, 2009.

DEROSSI, R. et al. Effects of caudal epidural ketamine and/or lidocaine on heifers during reproductive procedures: a preliminary study. **The Veterinary Journal**, Oxford, p. 1-3, Prelo, 2009. doi10.1016/j.tvjl2009.06.029.

DUQUE, M. J. C. et al. Pre-emptive epidural ketamine or S(+)-ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. **Veterinary surgery**, California, v. 33, p. 361-367, 2004.

EVERS, A. S.; CROWDER, C. M. Anestésicos gerais. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (Org.). **Goodman & Gilman As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. cap. 4, p. 257-277.

FANTONI, D. T. Recuperação pós-anestésica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Org.). **Anestesia em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2002. cap. 35, p. 369-378.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Org.). **Anestesia em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2002. cap. 31, p. 323-336.

FERRO, P. C. et al. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n. 5, p. 1103-1108, set-out, 2005.

FINDLOW, D.; DOYLE, E. Comparison of the effects of epidural and intravenous ketamine on the duration of epidural analgesia in children. **Acute Pain**, Edinburgh, v. 1, n. 4, p. 17-21, 1998.

FU, E. S.; MIGUEL, R.; SCHARF, J. E. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. **Anesthesia and Analgesia**, Tampa, v. 84, n. 5, p. 1086-1090, 1997.

GUEDES, A. G. P. et al. Effects of preoperative epidural administration of racemic ketamine for analgesia in sheep undergoing surgery. **American Journal of Veterinary Research**, Bethesda, v. 67, p. 222-229, 2006.

HAMILTON, S. M.; JOHNSTON, S.; BROADSTONE, R. V. Evaluation of analgesia provided by the administration of epidural ketamine in dogs with a chemically induced synovitis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Virginia, v. 32, n. 1, p. 30-39, 2005.

HEMMINGSSEN, C.; NIELSEN, J. E. Intravenous ketamine for prevention of severe hypotension during spinal anaesthesia. **Acta Anaesthesiologia Scandinavica**, Oxford, v. 35, p. 755-757, 1991.

INTELIZANO, T. R. et al. Técnicas de anestesia local. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Org). **Anestesia em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2002. cap. 19, p. 100-208

IGGO, A.; KLEMM, W. R. Mecanismos sensoriais somestésicos. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. (Org). **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 41, p. 714-728.

JACOBSON, J. D.; McGRATH, C. J.; SMITH, E. P. Cardiorespiratory effects of induction and maintenance of anesthesia with ketamine-midazolam combination, with and without prior administration of butorphanol or oxymorphone. **American Journal of Veterinary Research**, Bethesda, v. 55, n. 4, 1994.

KAMILOGLU, et al. Epidural injection of ketamine hydrochloride for perineal analgesia in cattle. **Irish Veterinary Journal**, Ireland, v.56, n. 10, p. 514-516, 2003.

KAWAMATA, T. et al. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. **Anesthesiology**, Iowa city, v. 93, p. 520-528, 2000.

KLEMM, W. R. Neurofisiologia da consciência. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. (Org). **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 48, p. 814-824.

KLEPSTAD, P. et al. Long-term treatment with ketamine in a 12-years-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, Trondheim, v. 23, n. 9, p. 616-619, 2001.

KWOK, R. F. et al. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. **Anesthesia & Analgesia**, San Francisco, v. 98, p. 1044-1049, 2004.

LAGO, P. M. et al. Analgesia e sedação em situações de emergência e de tratamento intensivo pediátrico. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 79, p. 223-230, 2003.

LAUFER, M. et al. Treatment of extreme tumour pain with morphine and s-ketamine. A case report of an 11-year old girl. **Schmerz**, Leipzig, v. 19, n. 3, p. 220-224, 2005.

LEME, M. C. et al. Avaliação do uso de Tiletamina e Zolapezam por via Epidural em Cães. **Arquivos de Ciências Veterinária e Zoologia da Unipar**, Umuarama, v. 11, n. 1, p. 21-26, 2008.

LIN, H. C. Dissociative anesthetics. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Org). **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Ames: Blockwell Publishing, 2007. cap. 12, p. 301-302.

MARTIN, D. D. et al. Hemodynamic effects of epidural ketamine in isoflurane anesthetized dogs. **Veterinary Surgery**, California, v. 26, p. 505-509, 1997.

MORELL, A. G.; PÉREZ, C. S. Efecto de dosis bajas intravenosas de ketamina em la analgesia postoperatoria de histerectomía y anexectomía. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, Elda, v. 49, n. 5, p. 247-253, 2002.

MUIR III, W. W.; SAMS, R. Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Bethesda, v. 53, p. 1802-1806, 1992.

NIKOLAEV, A. P.; NIKODA, V. V.; SVETLOV, V. A. Multimodal approach to analgesia in patients with neuropathic pain. **Anesteziologija i Reanimatologija journal**, Russian, n. 5, p. 99-103, 2008.

NIMMO, W. S.; CLEMENTS, J. A. Ketamine. In: PRYS-ROBERTS, C.; HUG, C. C. (Org). **Pharmacokinetics of Anesthesia**. Boston: Blackwell Scientific, 1984. p. 235.

ONAKA, M.; YAMAMOTO, H. Balanced anesthesia with continuous ketamine reduces adverbs effects of remifentanil. **Masui**, Habikino, v. 57, n. 10, p. 1218-1222, 2008.

PEDRAZ, J. L. et al. Pharmacokinetics and distribution of ketamine after extradural administration to dogs. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 67, n. 3, p. 319-316, 1991.

PÉREZ, S. F. G. Ketamine epidural en cirugía de hemiabdomen inferior. **Revista de la Sociedad Española del Dolor**, Sancti Spiritus, v. 13, n. 3, p. 145-150, 2006.

RÉDUA, M. A. et al. The pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 29, p. 200-206, 2002.

SEGURA, I. G. et al. Epidural injection for ketamine for perineal analgesia in the horse. **Veterinary Surgery**, California, 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. **Research in Veterinary Science**, New York, v. 69, p. 147-152, 2000.

SONODA H.; OMOTE, N. Analgesic mechanism of ketamine. **Masui**, Habikino, v. 45, p. 689-697, 1996.

SUBRAMANIAM, K. et al. Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. **Journal of Clinical Anesthesia**, New Delhi, v. 13, p. 339-344, 2001.

TEIXEIRA, M. J.; PIMENTA, C. A. M. A. Evolução do conhecimento. In: TEIXEIRA, M. J. (Org). **Dor: Conceitos gerais**. 1. ed. São Paulo: Limay, 1994. p. 3-5.

TSUI, B. C. et al. Intravenous ketamine infusion as na adjuvant to morphine in a 2-years-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. **Journal of Pediatric Hematology and Oncology**, Alberta, v. 26, n. 10, p. 678-680, 2004.

VALADÃO, C. A. A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: avaliação do efeito analgésico pelo emprego do filamento de Von Frey. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 54, n. 4, p. 338-339, 2002

WAGNER, A. E. et al. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Fort Collins, v. 221, n. 1, p. 72-75, 2002.

WHITE, P. E.; WAY, W. L.; TREVOR, A. J. Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. **Anesthesiology**, [s.l.], n. 56, p. 119-136, 1982.

WOOLF, C. J.; CHONG, M.S. Preemptive analgesia; treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. **Anesthesia & Analgesia**, San Francisco, v. 77, p. 362-379, 1993.

WRIGHT, M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. **J. American Veterinary Medical Association**, New York, v. 180, p. 1462-1471, 1982.

ZEILHOFER, H. U. et al. Differential effects of ketamine enantiomers on NMDA receptor currents in cultured neurons. **European Journal of Pharmacology**, Goettingen, v. 213, n. 1, p. 155-158, 1992.

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](#)