

**UNIVERSIDADE CAMILO CASTELO BRANCO**

**JOÃO GUILHERME DE LACERDA E SOUZA**

**FÁRMACOS UTILIZADOS NA ANESTESIA EPIDURAL**

**SÃO PAULO  
2016**

**JOÃO GUILHERME DE LACERDA E SOUZA**

**FÁRMACOS UTILIZADOS NA ANESTESIA EPIDURAL**

Trabalho monográfico de conclusão do curso de Pós Graduação *LatoSensu* em Anestesiologia Veterinária (TCC) apresentado à UNICASTELO como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Anestesiologia Veterinária.

**Orientação:** Ms.Thalles Monteiro Ovando

**SÃO PAULO  
2016**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,  
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

L137f LACERDA E SOUZA, João Guilherme de.

Fármacos utilizados na anestesia epidural / João Guilherme de Lacerda e Souza – São Paulo: Universidade Camilo Castelo Branco (UNICASTELO), 2016.

41 f.

Trabalho monográfico (TCC), apresentado à UNICASTELO como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Anestesiologia Veterinária.

Orientação: Ms.Thalles Monteiro Ovando.

1. Anestesiologia veterinária. 2. Analgesia epidural. 3. Farmacologia. 4. Manejo da dor – Pequenos animais. I. Ovando, Thalles Monteiro. II. Título.

CDD 617.964

## Sumário

1.	INTRODUÇÃO .....	5
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	7
2.1	ANATOMIA E FISIOLOGIA.....	7
2.2	INDICAÇÕES .....	8
2.3	TÉCNICA.....	9
2.4	ANESTÉSICOS LOCAIS.....	11
2.4.1	Lidocaína.....	12
2.4.2	Bupivacaína.....	14
2.4.3	Ropivacaína.....	15
2.5	OPIÓIDES .....	16
2.5.1	Morfina.....	17
2.5.2	Meperidina.....	21
2.5.3	Tramadol.....	21
2.5.4	Fentanil .....	22
2.5.5	Buprenorfina .....	23
2.5.6	Butorfanol.....	24
2.5.7	Metadona.....	25
2.6.1	Xilazina .....	26
2.6.2	Clonidina .....	27
2.6.3	Romifidina .....	28
2.6.4	Medetomidina.....	29
2.7	ANTAGONISTAS DE RECEPTORES NMDA.....	29
2.7.1	Cetamina.....	30
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

## 1. INTRODUÇÃO

A anestesia epidural é uma técnica consagrada, onde podemos destacar algumas vantagens como segurança, eficiência, baixo custo, relaxamento muscular, redução na utilização de outros anestésicos e recuperação tranquila<sup>1,2,3,7,8</sup>. A quase ausência de quaisquer efeitos de depressão cardiorespiratória favorece sua indicação como protocolo alternativo bastante tolerável para animais de alto risco, onde anestesia geral tradicional pode ser contraindicada<sup>1,3,7,8,9</sup>. Apesar de todas essas vantagens, há algumas situações onde seu uso com sucesso pode ser limitado; como no caso de animais de risco e comportamento agressivo, septicemia, coagulopatias, neuropatias e lesões medulares<sup>1,2,3,9</sup>.

O conceito dessa modalidade anestésica pode ser entendido como uma forma efetiva para se administrar fármacos próximos a seus receptores na medula espinhal e nas raízes nervosas, causando bloqueio nervoso reversível das vias motoras e sensitivas que emergem da região caudal ao diafragma<sup>2,3,4,5,7,8</sup>, sendo considerado um dos protocolos de eleição em casos de cesarianas, devido causar uma mínima depressão cardiovascular na fêmea e respiratória nos fetos<sup>2,3,7,8,9,10</sup>.

O uso da via epidural também tem sido objetivo de incessantes pesquisas quanto a administração de diferentes fármacos, bem como da associação combinada entre os mesmos<sup>2,3,4,5,6</sup>. A sua utilização na dor pré, trans e pós-operatória, particularmente de agentes opióides, vem ganhando destaque nos últimos anos<sup>2,3,4,5</sup>, devido a seletividade em bloquear apenas a via sensitiva, produzindo analgesia dose dependente de melhor qualidade e duração em comparação à administração parenteral<sup>4,5,6,7,8,10</sup>.

Em alguns casos onde poderia ser inicialmente contraindicada, como para animais de risco e agressivos, onde um mínimo de estresse poderia gerar um colapso, a utilização em associação aos anestésicos gerais tem sido preconizada como uma forma de redução na dose dos mesmos<sup>1,2,3,5,7,10</sup>. Isto pode ser demonstrado quando utilizada após a indução com anestésicos inalatórios, onde não se consegue apenas uma analgesia preemptiva de longa duração, mas também ocorre uma diminuição na concentração alveolar mínima (CAM) desses anestésicos inalatórios<sup>2,4,7,8,10</sup>.

Ainda não é possível dizer com certeza que os animais sentem dor da mesma forma que os humanos, porém, as semelhanças relativas às vias de condução e ao processo de reconhecimento do fenômeno doloroso, fornecem suporte e embasamento para que essa suspeita seja uma possibilidade concreta<sup>7,8,10</sup>. Na contramão desse pensamento, existem os clínicos que se preocupam apenas com o uso de antibióticos em um animal submetido a cirurgia, mesmo sabendo que a infecção é apenas uma possibilidade, enquanto a dor é uma realidade<sup>4,7,8</sup>. Foi partindo dessa linha de raciocínio e vislumbrando a relevância do assunto que permitiu elaborar essa revisão de literatura.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA

A medula espinhal normalmente termina ao nível da 6ª vértebra lombar (L-6) no cão e pode avançar por mais dois espaços na gato (S-1), sendo que, na maioria dos cães, ocorre uma extensão do saco dural de 1 a 2 espaços além do final da medula<sup>3,7,10</sup>. Em cães de pequeno porte, filhotes e algumas raças, tanto a medula quanto as meninges podem, ocasionalmente, estender-se até o espaço lombosacro<sup>7</sup>.

Assim sendo, nos casos em que a medula e as meninges avançam para a região sacral, como nos gatos, é importante que a punção do espaço epidural seja muito cuidadosa, a fim de se evitar lesão medular iatrogênica<sup>6,7,8,10</sup>. Já em animais idosos, existe a possibilidade de haver processos degenerativos ocasionando fibrose ou calcificação dos espaços intervertebrais, o que pode limitar a utilização da técnica devido a diminuição ou ablação completa do espaço dural<sup>7,10</sup>.

Quando um fármaco é injetado no espaço epidural, parte dele se difunde pelo canal vertebral, enquanto outra parte é armazenada no tecido adiposo epidural; nesse período ocorrem duas coisas: enquanto uma parte do agente aplicado é removida pela circulação, outra quantidade vai permanecer no tecido neuronal, dependendo da sua lipossolubilidade<sup>3</sup>. O fármaco injetado por essa via fica quase todo restrito a essa área corpórea, tendo seus efeitos sistêmicos reduzidos<sup>2,3,7,8,10</sup>.

A anestesia epidural pode também ser denominada como peridural e extradural, devido sua posição externa em relação à dura-máter<sup>3</sup>. Nessa modalidade anestésica, obtém-se bloqueio dos nervos espinhais originados próximo ao espaço epidural, quando os mesmos emergem da dura-máter através dos forames intervertebrais, ocasionando bloqueio reversível de determinada área do corpo, sem que haja perda da consciência<sup>2,3,7,8</sup>.

Esse bloqueio irá dessensibilizar as fibras sensoriais e as fibras nervosas simpáticas. As fibras motoras são as últimas a serem bloqueadas e as primeiras a retornarem a sua função<sup>3,8</sup>. Os anestésicos locais possuem afinidade pelas fibras nervosas; quando alcançam qualquer parte desse tecido, são capazes de interromper a condução do impulso nervoso<sup>3,6,7,8</sup>.

De longe, os denominados anestésicos locais são os fármacos mais utilizados nessa modalidade de anestesia<sup>2,3,6,7</sup>, embora, inúmeras drogas também estejam sendo associadas a esses anestésicos; seja para aumentar sua potência e tempo de duração, ou com a finalidade analgésica<sup>1,2,3,4,5</sup>. Os mesmos agem impedindo a geração do potencial de ação pela célula nervosa, através de mecanismos de inibição iônica e consequente bloqueio dos canais de sódio e de cálcio, causando o esperado bloqueio segmentar<sup>3,7,8</sup>.

## 2.2 INDICAÇÕES

As indicações são múltiplas tanto para cães quanto gatos. No gato, o uso da anestesia epidural pode ser opção nos casos de dor associada a procedimentos ortopédicos nos membros pélvicos, como fraturas e amputações, cirurgias abdominais caudais, lesões na cauda, uretostomia, cesarianas, bem como em algumas cirurgias nos membros torácicos<sup>6,7,8,9,10</sup>. Animais com trauma severo no abdômen, pelve ou membros posteriores são candidatos a anestesia epidural<sup>6,7,10</sup>.

Nos cães, é utilizada para procedimentos obstétricos e ortopédicos em membros posteriores. Alguns exemplos incluem cirurgias de períneo, vagina, reto, ovariossalpingohisterectomia (OSH) e cesariana, bem como cirurgias ortopédicas no quadril e membros posteriores<sup>3,7,8,10</sup>. Vale lembrar que os ovários e os testículos são inervados pelo ramo genitourinário, proveniente da L2 e L3, sendo que o mesmo só é bloqueado com altas doses de anestésico local, ou quando este está associado a outros fármacos<sup>3,7,8</sup>. Em procedimentos considerados extremamente craniais, pode ser necessário recorrer a outras técnicas como a anestesia subaracnóide<sup>9,10,11,12</sup>.

A analgesia epidural em cães e gatos tem sido sugerida como uma técnica adjuvante a uma anestesia geral, devido à redução na utilização dos anestésicos inalatórios promovida pela administração do agente anestésico por essa via, o que reduz consideravelmente a depressão cardiopulmonar. Animais de risco e com estabilidade cardiovascular comprometida podem obter diversas vantagens com a combinação dessas duas técnicas anestésicas<sup>4,5,7,10</sup>.

A utilização de agentes analgésicos pela via epidural no período pré-operatório irá conferir não apenas uma boa analgesia pré e transoperatória, mas, dependendo do fármaco utilizado, poderá oferecer uma condição de diminuição efetiva e prolongada da dor no período pós-operatório<sup>4,5,7</sup>. O uso de opióides no controle da hiporalgia pós-operatória também tem sido utilizado com sucesso em caninos e felinos<sup>8,10</sup>.

Existem alguns casos particulares e não convencionais para o uso da via epidural. Opióides como a morfina, por exemplo, podem ser utilizados para aliviar algumas formas de dores não cirúrgicas, como no caso de abdômen agudo provocado por diferentes fatores, como traumatismo, obstrução, parvovirose e pancreatite<sup>7,8</sup>. Nesses casos, a vantagem adicional da morfina seria a de não interferir com a motilidade intestinal, normalmente alterada por esses processos patológicos<sup>7</sup>, além de não propiciar os efeitos indesejáveis observados pela sua aplicação por outras vias<sup>8,9,10,11</sup>.

Das situações onde anestesia epidural não é indicada, ou deve ser feita com cautela, podemos citar o caso de animais de risco, como pacientes cardiopatas que possuem comportamento agressivo, onde a agitação do animal durante a manipulação e contenção para a realização da técnica poderia gerar uma descarga indesejável de catecolaminas, o que, para o animal em questão, poderia ser fatal<sup>1,2,3,5</sup>.

Dos outros casos onde a anestesia epidural possa ser considerada arriscada para o animal, podemos destacar os casos de septicemia, hipotensão severa, algumas coagulopatias ou doenças relacionadas – onde uma hemorragia no espaço dural possa podiar ser fatal-, além de contraindicações óbvias como neuropatias e lesões medulares<sup>1,2,3,9</sup>.

## **2.3 TÉCNICA**

A condição ideal para a realização da anestesia epidural é que o animal esteja calmo, tranquilo e na posição adequada. Para isso, na maioria dos casos, há a necessidade do uso de associações sedativas e tranquilizantes ou, melhor ainda, que o animal esteja em plano anestésico superficial, não perdendo totalmente os reflexos

interdigitais que caracterizam a dor profunda, uma das formas de se verificar o sucesso do anestésico na obtenção da técnica<sup>3,8,9</sup>.

Após a tricotomia a assepsia rigorosa da região lombossacra, realiza-se um botão anestésico subcutâneo para dessensibilização do local indicado<sup>3,7,8,9,10</sup>. Em seguida faz-se a flexão espinhal do animal, mantido em decúbito ventral ou lateral – indicado para animais debilitados -, e inicia-se a abordagem ao canal epidural<sup>3,7,8,9</sup>. O sucesso dessa modalidade anestésica depende da localização correta do espaço epidural<sup>3,7,8</sup>.

O espaçamento epidural em cães e gatos é abordado habitualmente no espaço lombossacro, entre a sétima vértebra lombar (L7) e a primeira sacral (S1). Somente em casos onde o acesso não é possível, como no caso de calcificação ou fibrose intervertebral, o acesso pode ser tentado através do espaço entre a sexta e sétima vértebra lombar (L6-L7)<sup>3,8</sup>.

Na sequência, coloca-se o dedo polegar e médio na tuberosidade ilíaca do lado correspondente a cada dedo; esse procedimento facilita o posicionamento do dedo indicador, que fica assim projetado acima do espaço lombossacro<sup>3,8,9,10</sup>. Introduce-se, então, a agulha com o mandril (Tuohy) através da pele e tecido subcutâneo, injetando o fármaco após ultrapassar os ligamentos supraespinhoso, intervertebral e amarelo<sup>3,8,9,10</sup>.

A posição correta da agulha no espaço epidural pode ser constatada por diferentes técnicas. A mais utilizada é a perda de resistência apresentada durante a instilação do agente anestésico. O emprego de uma pequena bolha de ar dentro da seringa também pode ser citado; caso a mesma não se deforme, significa que o acesso está correto<sup>8,9,10</sup>. A contração dos músculos da cauda pode indicar que houve contato da agulha com alguns filamentos da cauda equina, confirmando também que a posição esta correta<sup>8</sup>.

No espaço epidural, é frequente se registrar uma pressão negativa, assim sendo, quando uma gota de anestésico é colocada no canhão da agulha e ocorre penetração no canal epidural, esta gota será imediatamente sugada para o interior da agulha, confirmando que o posicionamento é correto. Esse evento, denominado sinal

de Gutierrez, é bastante útil para a orientação do anestésista, embora esteja presente em um número limitado de animais<sup>3,7,8,9</sup>.

Antes de injetar o fármaco, realiza-se uma tração no êmbolo para verificar a ausência de sangue e líquido<sup>3</sup>. Deve-se instalar apenas uma parte do anestésico local, pois, devido ao seu pH, pode produzir irritação tecidual e efeitos adversos. A administração deve ser lenta, a fim de evitar progressão cefálica, bloqueio irregular e aumento da pressão dentro do canal<sup>8,9,10</sup>. A administração de pequenos volumes em animais em decúbito lateral poderá gerar hemibloqueio, devido a migração do anestésico, por gravidade, até áreas de declive<sup>8</sup>.

A quantidade recomendada de aplicação é bastante variável. Essa variação estará na dependência de diversos fatores, como duração do procedimento, localização da cirurgia, dentre outros. A lidocaína a 2%, por ser mais acessível e barata, é a mais utilizada. Uma das doses utilizadas é a de 0,22 ml/kg de peso, o que poderia gerar um bloqueio até a primeira vértebra lombar (L1). Em adição à Epinefrina, esse bloqueio dura em média de uma hora e meia até duas horas<sup>8,9</sup>.

Para confirmação do bloqueio, é necessário que, em menos de um minuto, ocorra o relaxamento do músculo esfíncter anal externo e da cauda. O relaxamento pode fazer com que ocorra a liberação de fezes, um efeito indesejável para qualquer cirurgia, particularmente, em procedimentos no períneo. A perda de reflexo digital e dor profunda normalmente é observada entre 6 a 10 minutos, sendo o animal após essa constatação liberado para o procedimento cirúrgico<sup>3,7,8</sup>.

## **2.4 ANESTÉSICOS LOCAIS**

São fármacos que bloqueiam de maneira reversível os canais de sódio da membrana celular, impedindo dessa forma, a condução dos impulsos aos tecidos excitáveis. Entre as características ideais dos anestésicos locais, pode-se citar a ação reversível e sem sequelas, oferecer um período hábil cirúrgico conhecido, não ser irritante e nem tóxico, ser estável e solúvel em água<sup>13</sup>.

O mecanismo primário de ação dos anestésicos locais consiste em bloqueio

dos canais de sódio voltagem-dependente. Eles bloqueiam a geração e a condução do impulso nervoso, impedindo a entrada do íon sódio para o interior da fibra nervosa por meio da inibição dos canais iônicos<sup>14</sup>.

A intensidade do bloqueio sobre a fibra nervosa está relacionada a seu grau de mielinização, sendo mais sensíveis as menos mielinizadas (como as fibras sensitivas e autonômicas) e menos sensíveis as altamente mielinizadas (como as fibras motoras). Disto, se deduz que, para os compostos menos lipossolúveis, o bloqueio motor é somente atingido com altas concentrações do fármaco, pois somente se consegue ter acesso ao local de ação<sup>13,14</sup>.

A presença de um grupo amina na estrutura dos anestésicos locais torna- os bases fracas, o que significa que, quando se encontram em solução, estão parcialmente em forma de base livre não ionizada e parcialmente como cátions ionizados, ou ácidos conjugados<sup>15</sup>.

O pKa constitui o pH, no qual a metade do composto está na forma ionizada e a outra metade não ionizada; lembrando que a porção representada pela fração não ionizada do anestésico é a principal responsável pela difusão através da bainha e da membrana plasmática do axônio. Isso determina o período de latência de cada composto e supostamente é bastante influenciado pelo pH do meio em qual se instala o anestésico<sup>15</sup>.

Quanto menor o pKa do anestésico local, menor será o período de latência. Existindo pouca base, o anestésico local perde sua capacidade de se difundir no meio extracelular na barreira lipídica do nervo. Dessa forma, não conseguirá atingir a membrana do axônio, onde irá agir, por essa razão, os anestésicos locais tem pouco efeito em regiões infectadas, onde o pH geralmente é muito ácido<sup>15</sup>.

#### **2.4.1 Lidocaína**

A lidocaína é um anestésico local hidrossolúvel do tipo amino-amida derivado da xilidin, sendo 10 vezes mais potente que a cocaína e 2 vezes a da procaína<sup>15,16,17,18</sup>. É o composto mais utilizado pela via epidural em medicina

veterinária, devido a seu fácil acesso, baixo custo, curta latência, baixa toxicidade e bom relaxamento muscular<sup>5,6,7,16,18</sup>. Este fármaco é apresentado em soluções de 1 a 2%, com ou sem adição de epinefrina<sup>5</sup>.

Sua utilização pela via epidural é geralmente em soluções a 2% com epinefrina, possibilitando assim o aumento da dose e da duração, reduzindo então sua toxicidade, retardando sua absorção e diminuindo o bloqueio simpático paravertebral, o que minimiza a hipotensão arterial<sup>2,3</sup>. Em compensação, quando se deseja um efeito predominante analgésico com pouca alteração na função motora, utiliza-se soluções diluídas, chegando a concentração de 1%<sup>6</sup>.

A lidocaína, além de possuir efeitos analgésicos, possui efeitos antiarritmogênicos, na dose de 1 a 2 mg/kg<sup>5,15,17</sup>. Sua administração pela via intravenosa, apesar de promover uma diminuição significativa da CAM dos anestésicos inalatórios e promover uma boa analgesia, é contra indicada em animais gestantes por atravessar a barreira placentária, o que poderia causar uma depressão cardiovascular nos fetos<sup>15</sup>.

Porém, quando administrada pela via epidural, a concentração plasmática sanguínea é mantida baixa e constante, não deprimindo significativamente os fetos<sup>15</sup>. De acordo com esse pensamento, Lavor<sup>22</sup> conclui que a utilização da anestesia epidural em animais gestantes, com a dose de 1ml/4,5kg e indução com halotano, é superior em promover mínima depressão neonatal e materna comparada aos protocolos anestésicos com propofol, etomidato e tiopental<sup>22</sup>.

A dose máxima da lidocaína é de 12mg/kg em cães e de 6mg/kg em gatos; em doses superiores a essas, podem ser observados efeitos colaterais como sonolência, tremores musculares, hipotensão, náuseas e vômitos<sup>5</sup>. Segundo Codopassi<sup>15</sup>, a dose máxima de lidocaína com epinefrina é de 9mg/kg e de 7mg/kg sem epinefrina.

O período de duração da lidocaína em anestesia epidural é de 120 à 150 minutos, limitando a realização de procedimentos de longa duração. A dose máxima permitida é de 1 ml/5kg de lidocaína a 2% associada a epinefrina, sendo que o período de latência é de 5 a 10 minutos<sup>17</sup>. O relaxamento muscular produzido pela lidocaína é mais intenso que o demonstrado pela bupivacaína; entretanto, a duração da anestesia é menor<sup>23</sup>.

## 2.4.2 Bupivacaína

É um anestésico local composto por uma mistura racêmica de isômeros S (-) e R (+) de grande uso na rotina veterinária. Tem sido usada com maior frequência pela via epidural, na realização de procedimentos cirúrgicos prolongados dos membros pélvicos e para promover analgesia em parturientes humanas<sup>24</sup>.

Esse fármaco possui um período de latência de 20 minutos. O período de ação está em torno de 6 horas para bloqueio motor e até 10 horas para bloqueio sensitivo, quando o mesmo é empregado a uma concentração de 0,5%. Em concentrações menores, tanto a duração do bloqueio motor como o sensitivo diminuem<sup>13</sup>.

Na dose de 5mg/kg em cães e de 3,8 em gatos podem ocorrer crises convulsivas, hipotensão arterial, taquicardia, fibrilação ventricular até mesmo a arritmia cardíaca. Sua dose máxima é de 2mg/kg. As concentrações comerciais são de 0,25 e 0,5%<sup>4,15</sup>. Sua toxicidade é maior que a da lidocaína; tanto para o sistema nervoso central, como para o sistema cardiovascular.

A bupivacaína tem demonstrado uma grande interação com outros fármacos, principalmente com a lidocaína, apresentando semelhanças na permeabilidade, embora o pico de ação da bupivacaína se estabeleça mais devagar que a lidocaína. Em contrapartida, o período de ação da bupivacaína equivale a quase duas vezes mais o da lidocaína<sup>5</sup>. A associação desses fármacos na mesma proporção tem como objetivo mesclar os efeitos benéficos de ambos, como o curto período de latência e bom relaxamento muscular promovido pela lidocaína com a duração prolongada da bupivacaína<sup>18,25</sup>.

Em um estudo comparativo entre a bupivacaína e a ropivacaína, foi constatado que ambos possuem toxicidade semelhante<sup>26</sup>. Segundo Valezuela<sup>27</sup>, o isômero S (+) apresenta menor toxicidade cardíaca, decorrente de sua menor afinidade no bloqueio dos canais de sódio das células cardíacas inferiores a da isômero R (+), estas observadas em cobaias.

### 2.4.3 Ropivacaína

A ropivacaína é classificada como anestésico local do grupo amino- amida<sup>31</sup>; possui ação vasoconstritora, o que aumenta o período de latência e duração, não havendo necessidade, portanto, de associação com a adrenalina<sup>15</sup>. É comercializada na forma de isômero puro, isto é isômero S (-)<sup>34</sup>. A ropivacaína é completamente absorvida no sítio neuronal, sendo rapidamente distribuída em órgãos com alta perfusão, como o coração, cérebro, pulmão e fígado; este último é o maior responsável pelo seu metabolismo<sup>15</sup>.

Este fármaco também é menos potente que a bupivacaína em relação ao bloqueio motor<sup>29</sup>, sendo empregada em anestesia infiltrativa e em bloqueios no sistema nervoso central e periférico. Sugere-se não se ultrapassar a dose de 3mg/kg, sendo que, cuja seja administrada uma dose maior, o animal pode apresentar crises convulsivas<sup>21</sup>.

A ropivacaína ainda não é muito utilizada na medicina veterinária por causa da escassez de informações sobre seus efeitos, bem como por ser de difícil acesso. Seu uso é muito maior na rotina de anestesistas humanos pela via epidural, devido apresentar características como menor neurotoxicidade e cardiotoxicidade, quando comparada a bupivacaína<sup>29</sup>.

Akerman, *et al* 1988, apud Curtis, *et al* 2004, mostrou modelos experimentais em cães onde o bloqueio motor observado foi de menor intensidade e duração em comparação a bupivacaína<sup>30</sup>. Esse “fraco” bloqueio motor foi favorável, pois diminui o tempo de hospitalização dos pacientes, que voltaram as suas funções motoras mais rapidamente em comparação a bupivacaína, porém, com as mesmas vantagens da mesma no bloqueio sensorial<sup>29,33</sup>.

Na concentração de 0,2% promove anestesia transoperatória para a cirurgia abdominal humana similar a promovida pela bupivacaína a 0,25%, em anestesia epidural, e em volumes iguais<sup>35</sup>. Estudos clínicos experimentais têm demonstrado a segurança da ropivacaína em relação as estruturas nervosas, quando administrada pela via subaracnoidea. O assunto é importante quando se considera o uso acidental

durante o bloqueio peridural<sup>32</sup>.

A eficácia da bupivacaína e ropivacaína em anestesia lombar peridural e subaracnoidea em cães tem sido comparada. Os efeitos de concentrações diferentes de ropivacaína (0,25, 0,5, 0,75 e 1%) e de bupivacaína (0,25, 0,5, 0,75%) foram estudados com o volume constante de 3 ml para peridural e 1 ml para subaracnoidea. Nesse experimento, não foram observadas reações adversas como irreversibilidade do bloqueio ou outras sequelas. A duração do bloqueio motor alcançou 103 minutos e 163 minutos para a ropivacaína a 0,75% e bupivacaína a 0,75% respectivamente. A redução da potência da ropivacaína ocorre devido à baixa solubilidade lipídica. A adição de epinefrina não prolonga a duração do bloqueio motor de ambos os fármacos e não diminui consistentemente a concentração máxima de cada agente<sup>36</sup>.

A associação da ropivacaína com o fentanil tem sido bastante utilizada, pois essa combinação melhora a dinâmica analgésica ao mesmo tempo em que minimiza o bloqueio motor e outros efeitos colaterais dos anestésicos locais<sup>36</sup>. O propósito de adicionar opióides solúveis em lipídicos, nesse caso o fentanil, é aumentar a eficácia analgésica, além de reduzir a DL<sub>50</sub> da bupivacaína e ropivacaína de maneira dose-dependente sem aumentar o bloqueio motor<sup>32</sup>.

## 2.5 OPIÓIDES

Os opióides ocupam o lugar de maior importância no controle de dor, pois drogas capazes de aumentar o limiar de dor, causando indiferença à mesma, fazendo com que haja diminuição de fatores nem sempre desejáveis como o medo, a ansiedade e a apreensão. Os opióides atuam em receptores específicos que se dividem em 3 famílias até hoje identificadas como o *mi*, *kappa* e *sigma*. Esses receptores já foram intensamente estudados<sup>14,15</sup>.

Os receptores opióides são proteínas complexas localizadas na membrana celular com um terminal amina extracelular, um terminal carboxila intracelular e sete sítios transmembrânicos. Em sua porção citoplasmática, o receptor se liga-se a proteína G que serve de mediador quando da ativação deste mesmo receptor por um agonista opióide<sup>38</sup>.

Outro efeito comprovado dos agonistas opióides, é a inibição dos canais de cálcio voltagem-dependentes, diminuindo o influxo de cálcio para dentro da célula, inibindo a liberação de neurotransmissores. A soma destes eventos com a variada distribuição dos receptores opióides pelo sistema nervoso central promove uma gama de respostas comportamentais variadas. Estas vão de moderada a tranquilização até severa excitação<sup>15</sup>.

Receptores opióides estão localizados em muitas áreas do cérebro, além da medula espinhal e do plexo mioentérico; também foram identificadas em vários outros tecidos como nas membranas sinoviais<sup>15</sup>. Esses fármacos possuem afinidades variadas por diferentes receptores, constituindo, assim, a base para classificação deste grupo de fármacos tipicamente utilizada<sup>15</sup>.

São subdivididos em agonistas, agonista-antagonistas e antagonistas. Agonista opióide ou agonistas totais são drogas que causam ativação dos receptores opióides e resultam em uma resposta farmacológica clássica com eficácia total. Agonista-antagonista ou agonista parcial são opióides que causam respostas parciais, ou seja, de menor eficácia em um ou mais tipos de receptores opióides, além de terem efeito antagonista. Por fim, os opióides antagonistas possuem afinidade por receptores opióides, mas não produzem resposta farmacológica alguma e podem competir com outros opióides, sendo considerados antagonistas competitivos<sup>37</sup>.

Sua analgesia é mediada em nível supraespinhal e espinhal pela ativação de qualquer dos tipos de receptores. Em nível espinhal, inibem a liberação de substância P pelos terminais nervosos da fibra aferente C, localizada na substância gelatinosa no corno dorsal da medula<sup>14</sup>. Esse processo reduz a transmissão de sinais nociceptivos ao trato espinotalâmico, os quais seriam carreados a centros cerebrais. Já em nível supraespinhal, atuam em locais como a matéria cinzenta periaquedutal, a rafe mediana e o lócus coeruleus. Em adição, os opióides ativam as fibras eferentes descendentes inibitórias serotoninérgicas e noradrenérgicas, que se projetam ao corno dorsal da medula espinhal, inibindo estímulos nociceptivos da medula espinhal<sup>37</sup>.

### **2.5.1 Morfina**

É um alcaloide natural derivado do ópio, primeiramente isolado em 1806.

Permanece até os dias atuais como um dos opióides de eleição no tratamento e prevenção de dor moderada e severa. Apresenta ação moderada sobre os receptores *kappa* e *sigma*<sup>13</sup>. Como os demais agonistas totais de receptores *mi*, os efeitos colaterais como excitação, disforia, depressão respiratória podem se evidenciar com o emprego de doses elevadas<sup>13</sup>.

A depressão respiratória ocorre com menor frequência em pacientes tratados com morfina epidural do que em pacientes tratados com morfina sistêmica. A incidência deste efeito no homem é relativamente baixa, mas pode comprometer a vida do paciente se ocorrer durante o sono<sup>14</sup>. Pelligrino<sup>15</sup> avaliou a função da morfina no LCR após injeção de 0,7mg/kg diluídos em 3 ml de solução salina. A depressão respiratória ocorreu de 1,5 a 2 horas e se manteve até 6 horas após a administração<sup>15</sup>.

Quando administrada pela via intravenosa rápida, a morfina pode causar liberação de histamina, reduzindo a pressão arterial devido a degranulação de mastócitos perivasculares<sup>31</sup>. Nas doses recomendadas, promove sedação discreta em cães, sendo seu efeito analgésico dose-dependente, com início de ação ao redor de 30 minutos e com ação de 3 a 4 horas<sup>13,40</sup>.

A morfina é eliminada principalmente pela urina depois da conjugação com o ácido glicurônico. A deficiência da glicuronil-transferase nos felinos prolonga a meia vida desse fármaco, o que permite aumentar de 4 a 6 horas o intervalo posológico nessa espécie<sup>13</sup>. O efeito farmacológico mais importante da morfina e dos opióides correlatos é a analgesia que ocorre sem a perda da consciência<sup>41</sup>.

Apesar da frequência cardíaca se reduzir após a administração do fármaco – e isto se deve ao aumento do tônus vagal -, a morfina proporciona estabilidade cardiovascular, sendo empregada de forma segura em pacientes com deterioração da função circulatória<sup>39</sup>.

O vômito é um efeito adverso de ocorrência relativa em cães, e a falta de jejum favorece seu aparecimento, o que desestimula o uso por alguns clínicos; esse efeito, porém, é pouco frequente quando a morfina é administrada no período de recuperação anestésica ou quando é empregada no paciente com dor aguda<sup>2,4</sup>. O uso crônico de morfina pode ser acompanhado de uma grande lista de transtornos

digestivos, como náuseas, vômitos e constipação<sup>13,41</sup>.

A morfina é contraindicada em animais urêmicos, pois este fármaco aumenta a liberação de hormônio antidiurético, o que pode restringir gravemente a produção de urina<sup>13</sup>.

A retenção urinária, também relatada, tem três possíveis mecanismos: o primeiro seria a inibição local do detrusor através de receptores opióides. Essa teoria tem sido refutada em estudos em humanos devido ao tônus diminuído da parede urinária após administração parenteral de morfina. O segundo, seria a ação inibitória no centro primário de micção no tronco cerebral caudal, entretanto, resultados experimentais têm demonstrado que o relaxamento da bexiga e a analgesia após a morfina epidural ocorre aproximadamente 15 a 30 minutos. O terceiro é o mais aceitável dentre todos os motivos, sendo admitido um mecanismo espinal. Estudos cistométricos caninos têm demonstrado relaxamento do detrusor e capacidade vesicular aumentada após a injeção espinal de morfina, logo, é possível que a morfina se ligue a esses receptores e interrompa o fluxo parassimpático sacral, resultando no relaxamento do detrusor e aumento da repressão vesical<sup>45</sup>.

A morfina é o opióide mais utilizado pela via epidural para o manejo da dor abdominal, tanto em caninos, quanto em felinos. Neste caso, inicia-se com uma dose de 0,07 a 0,1 mg/kg associada ou não ao anestésico local. Na administração por essa via, observa-se um período de latência prolongado, que pode se estender de 60 a 90 minutos<sup>6</sup>; porém, seu efeito analgésico pode durar até 24 horas<sup>44</sup>, Seu efeito é mais evidente em dor prolongada do que em dor aguda, agindo especificamente na dor sem alterar sensação de tato, visão e audição<sup>15</sup>.

Devido ser hidrossolúvel, a morfina permanece no líquido cefalorraquidiano por longos períodos, sendo absorvida lentamente e podendo ocorrer uma dispersão rostral com analgesia distante do local da aplicação<sup>13,42</sup>. A dose empregada por essa via é 10 vezes menor que a utilizada pela via sistêmica; isso certamente reduz de maneira significativa o aparecimento de efeitos colaterais. Na administração isolada do agente, deve-se diluir a morfina em um volume de 0,26 ml/kg, para que ocorra a dispersão no espaço epidural<sup>16</sup>.

Em alguns animais, a morfina promove intenso desconforto inicial, como dor e prurido localizado, que pode ser suprimido quando se associa a um anestésico local<sup>13</sup>. O prurido generalizado, que pode ser outro possível efeito colateral, parece ser dose-dependente. A frequência de apresentação em humanos varia entre 90 a 100% na dose de 10mg, e até 28% nas doses de 2 a 5 mg. A explicação para esse fenômeno ainda não está clara. Alguns descartam que a liberação de histamina pelos conservantes do agente tenha um papel importante, porém, para outros, é evidente a participação dessas cininas no processo alérgico instaurado após o uso do fármaco<sup>16</sup>.

Como adjuvante da anestesia inalatória, a analgesia peridural com morfina permite diminuição significativa na concentração alveolar mínima do halotano para manter o plano anestésico ideal em cães<sup>37</sup>. Em estudo comparando o uso da morfina epidural em cães com a dose de 0,1 mg/kg, em volumes de 0,26 ml/kg e 0,13 ml/kg, o opióide diminuiu a CAM do halotano em membros pélvicos e torácicos, testados por estímulos elétricos, mantendo o equilíbrio hemodinâmico dos cães em ambas as situações<sup>43</sup>.

O coeficiente de partição óleo/água da morfina é de 1,4:1, isso faz com que 29% desse opióide seja absorvido na gordura epidural e aproximadamente 71% passe para a circulação sistêmica ou atravesse a durá-mater. Após essa passagem, pode alcançar variadas concentrações no LCR, sendo que o pico de concentração da morfina no LCR lombar são alcançados entre 5 a 60 minutos nos cães, enquanto que no homem esses picos ocorrem entre 30 minutos a 4 horas. Dessa maneira, as concentrações médias da morfina no LCR em cães são 15 vezes maiores do que aqueles observados no homem em relação a quantidade dessa substância injetada pela via epidural<sup>12</sup>.

A morfina é eliminada lentamente do LCR, permitindo uma concentração suficiente para substituir constantemente as moléculas dissociadas dos receptores, sendo possível manter longos períodos de analgesia.

Castro<sup>13</sup> obteve, após a administração da morfina pela via epidural, nas doses de 2, 4, 6, e 8 mg, analgesia de respectivamente, 514, 543-718, 722-938 e 865 minutos. As evidências demonstraram que o aumento da dose prolongou a

duração da analgesia. Embora esta seja a única justificativa para o uso inicial de doses maiores em relação a doses mínimas efetivas, esta prática é questionável, já que o risco de complicações posteriores aumenta consideravelmente.

### 2.5.2 Meperidina

Também conhecida como petidina, é um opióide sintético agonista *mi* puro, análogo da morfina, muito utilizado na medicina veterinária como analgésico e como agente pré-anestésico. Apresenta grande margem de segurança, causando menor depressão cardiovascular, respiratória e gastrointestinal que a morfina<sup>13,42,46</sup>. Sua utilização pela via intravenosa não é recomendada, devido ao risco de hipotensão por causa da liberação de histamina ser significativo<sup>40</sup>.

Esse fármaco possui período de ação pouco duradouro, devido sua rápida metabolização hepática. A administração de meperidina pela via epidural em gatos apresenta duração analgésica de aproximadamente 1 a 4 horas<sup>18,37</sup>.

Em virtude de sua fórmula estrutural se assemelhar à atropina, esse agente pode causar discreta taquicardia<sup>42</sup>. Devido possuir efeito antiespasmódico<sup>36</sup>, seu uso é de fundamental importância para o controle da dor em animais obstruídos.

A meperidina produz bloqueio motor e sensitivo satisfatório por apresentar forte efeito anestésico local em comparação aos outros opióides. Devido essa característica, na administração de baixos volumes pela via epidural em associações aos anestésicos locais, irá causar um aumento do bloqueio motor<sup>48</sup>.

Durante o trabalho de parto em mulheres, a meperidina promoveu analgesia em 75% das pacientes, concluindo que a vantagem deste opióide no trabalho de parto foi o de proporcionar menores efeitos indesejáveis, como a hipotensão<sup>7</sup>.

Segundo Maia<sup>47</sup>, a associação de ropivacaína com petidina pela via epidural em cães apresentou de leve a moderado grau de sedação, com duração de bloqueio sensitivo menor do que quando administrado apenas a ropivacaína.

### 2.5.3 Tramadol

É um opióide agonista *mi* sintético de ação central e de baixa potência, tendo

seu efeito analgésico influenciado por diversos mecanismos que afetam a via noradrenérgica e serotoninérgica, envolvidas na neuromodulação da resposta a dor<sup>3,2</sup>. É atribuída a esse fármaco uma ação anestésica local<sup>52</sup>.

O tramadol, por apresentar menor depressão respiratória, não causa liberação de histamina<sup>49</sup> e por apresentar maior estabilidade cardiovascular em doses terapêuticas, tem sido utilizado em pacientes críticos. Até mesmo nos cardiopatas é usado na medicação pré anestésica, como forma de melhorar a analgesia transoperatória e proporcionar uma recuperação confortável para o animal<sup>4</sup>.

O tramadol se difere dos opióides agonistas *mi* quanto a ligação, atividade e metabolismo, apresentando baixa afinidade aos receptores "OPI3", aproximadamente cerca de 6000 vezes menor que a morfina<sup>50,54</sup>. A sua utilização pela via epidural tem sido bastante estudada nessa última década, tendo resultados favoráveis, como o que mostra Guedes<sup>51</sup>, que concluiu que o tramadol pela via epidural na dose de 1 mg/kg não provocou alteração clínica na função hemodinâmica e respiratória. Além disso, o estudo demonstrou que o tramadol também produziu analgesia adequada durante o transoperatório, com um período de quatro horas no pós-operatório em cães submetidos à substituição do ligamento cruzado cranial. Concordando com isso, Natalini<sup>53</sup>, observou que isso ocorre em equinos, enquanto Campagnol<sup>49</sup> inviabilizou o emprego da associação tramadol com lidocaína para a realização de ovário salpingo histerectomia em cães<sup>53</sup>.

#### **2.5.4 Fentanil**

O fentanil é um agonista "*m*" seletivo 150 vezes mais potente que a morfina; também pode ser administrado pela via epidural. Por ser altamente lipossolúvel, este apresenta um período de latência e efeito analgésico de curta duração. A estabilidade hemodinâmica é um ponto favorável na utilização do fentanil.

Pode-se observar diminuição na frequência cardíaca, porém, sem alteração na contratibilidade do miocárdio e resistência periférico, permitindo manter um volume minuto adequado. Seu metabolismo é fundamentalmente pela via hepática<sup>13</sup>.

Em relação ao seu local de ação após a injeção epidural, ainda há muita

controvérsia entre os autores, sendo que alguns acreditam que sejam na medula espinhal, enquanto outros sugerem a região supraespinhal, devido a absorção para a circulação e distribuição para o encéfalo<sup>29</sup>.

Alguns estudos atribuem uma ação sistêmica do fentanil demonstrando que a concentração plasmática fica inalterada durante os períodos de analgesia, enquanto outros autores concluem que esse fármaco possui ação espinhal, pois a concentração plasmática dosada em momento de conforto e analgesia pós-operatória foi inferior a concentração mínima necessária para promover analgesia<sup>55</sup>.

A adição de fentanil epidural aumenta a analgesia e permite o uso de baixas concentrações de ropivacaína e bupivacaína, isso propicia uma maior satisfação dos pacientes. Comparação previa de analgesia epidural com bupivacaína e ropivacaína são obscurecidas pela adição de opióides epidurais, pois a adição de pequenas doses de fentanil proporcionou analgesia pós-operatória satisfatória<sup>29,32</sup>.

O fentanil em associações com outras drogas é altamente lipossolúvel, reduzindo o período de latência da morfina no homem quando ambas são combinadas<sup>18</sup>.

A administração de fentanil pela via epidural na dose de 4 microg/kg em gatos anestesiados com isoflurano, produziu redução significativa da frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial média entre os momentos que vão dos 5 minutos a 120 minutos da aplicação<sup>5</sup>.

Em estudo comparativo entre a analgesia oferecida pela administração epidural e intravenosa de fentanil, obteve-se como resultado a necessidade de complementação da analgesia nos humanos pertencente ao grupo que recebeu fentanil pela via intravenosa<sup>55</sup>.

### **2.5.5 Buprenorfina**

É um opióide agonista parcial de receptores *mi* e possui ação antagônica em receptor *kappa*<sup>41,42,56</sup>. Possui potencia analgésica 30 vezes superior a da morfina, porém, seu efeito analgésico é menor que os agonistas puros<sup>13</sup>. Diferente da morfina a

buprenorfina é um fármaco altamente lipofílico.

A ligação e dissociação dos receptores *mi* ocorre lentamente, o que explica um período de latência de 30 a 40 minutos e um período de ação prolongado, devendo ser administrada 45 minutos antes que o efeito analgésico seja requerido. Seu período de ação varia de 8 a 12 horas, sendo indicado na analgesia pós-operatória<sup>42</sup> e em procedimentos com dor leve e moderada associada a procedimentos cirúrgicos abdominais, torácicos, ortopédicos e na OSH<sup>41</sup>. É considerado o analgésico ideal para tratamento de dor visceral.

Por causar antagonismo *mi* parcial, a buprenorfina apresenta menor tendência a causar efeitos colaterais como excitação, disforia e depressão respiratória<sup>1</sup>, porém, sua administração costuma estar acompanhada de bradicardia<sup>13</sup>.

A buprenorfina no homem na dose de 0,004 mg/kg fornece uma duração de ação que chega a 27 horas. Em doses de 0,008 sua ação efetiva pode chegar a 44 horas<sup>18</sup>.

A efetividade analgésica da buprenorfina epidural (0,04 mg/kg) foi similar a da morfina epidural (0,1 mg/kg) em cães, segundo estudos realizados por Smith<sup>56</sup>, concluiu que a principal vantagem oferecida por este fármaco, além do preço mais em conta, período hábil de analgesia de 15 a 18 horas, e o fato de não causar liberação de histamina.

### **2.5.6 Butorfanol**

É um opióide sintético agonista *kappa* (OP2) e antagonista parcial *mi* (OP3), sendo considerado um excelente analgésico visceral. É muito utilizado para promover ação sedativa, causando mínimos efeitos colaterais como depressão respiratória e constipação. É cerca de 3 a 7 vezes mais potente e 18 vezes mais lipossolúvel que a morfina<sup>13,41,58,59,60,61,62</sup>. Pela via epidural promove analgesia por 2 a 5 horas<sup>13,62</sup>, devido a este curto período de ação seu uso pela via epidural é limitado no tratamento pós-operatório, mesmo com as mínimas alterações cardiorrespiratórias<sup>8</sup>.

Segundo Otero<sup>13</sup>, o butorfanol não possui a capacidade de diminuir a

CAM dos anestésicos inalatórios, fato este contestado por Troncy<sup>8</sup>, que conseguiu reduzir a CAM do isoflurano em 31% em cães, na dose de 0,25 mg/kg. Porém, vale citar que, com essa dose, observam-se efeitos indesejáveis graves como alterações cardiovasculares nos primeiros 45 minutos.

Em estudo realizado em cães, o uso de butorfanol associado à lidocaína pela via epidural permitiu, sem complicações, a realização de ovário-salpingo-histerectomia, enquanto que a associação lidocaína mais cetamina ou apenas lidocaína isolada não obtiveram resultados favoráveis<sup>62</sup>.

Quando Ishyi<sup>63</sup> comparou o uso da lidocaína isolada e associada ao butorfanol para a cirurgia de reconstituição do ligamento cruzado em cães, pela via epidural, concluiu que a duração do bloqueio sensitivo foi mais duradoura com o uso da lidocaína e butorfanol, do que com lidocaína isolada.

Em estudo realizado por Maia<sup>47</sup>, na Avaliação cardiorespiratória e analgésica da ropivacaína associada com butorfanol, petidina e morfina, pela via epidural, obteve como resultado uma maior sedação na associação ropivacaína associada ao butorfanol, não causando alterações cardiovasculares significativas.

### **2.5.7 Metodona**

É um opióide sintético agonista *mi* puro, com efeito analgésico similar à morfina e duração de efeito consideravelmente maior. Apresenta meia-vida plasmática de cerca de 20 horas. Possui a vantagem de não promover vômito e nem realizar a liberação de histamina, podendo ser utilizada pela via intravenosa. Apresenta menor efeito sedativo que a morfina<sup>13</sup>.

Normalmente estimula a frequência respiratória, causando relaxamento e perda do controle postural em cães. Podem ser observados sinais como salivação e defecação, após seu uso. Após a aplicação sistêmica, a analgesia dura em torno de 2 a 6 horas<sup>41</sup> e pela via epidural dura 9 horas<sup>15</sup>.

## **2.6 AGONISTAS *alfa*<sub>2</sub>**

Essa classe de fármacos produz seus efeitos sedativos-analgésicos pela ativação dos receptores *alfa<sub>2</sub>* adrenérgicos localizados no sistema nervoso central. Esses fármacos produzem bom relaxamento muscular na maioria dos pacientes. Essa característica tornou essa classe popular para o uso como fármaco de contenção química para procedimentos diagnósticos breves e menores<sup>13</sup>.

Causam um aumento agudo da resistência vascular e na pressão sanguínea. Esse aumento está associado à ativação de receptores *alfa<sub>2</sub>*, localizados em vários leitos vasculares. A resposta típica desse aumento agudo na pressão é o desenvolvimento da bradicardia vagal reflexa. Dentre 15 a 30 minutos, a ação central do agonista começa a fazer efeito, diminuindo a liberação de noradrenalina pelo terminal nervoso simpático. Esse efeito reduz o tônus vascular basal, resultando na redução da pressão arterial<sup>64</sup>.

Os *alfa<sub>2</sub>* agonistas produzem seus efeitos analgésicos por mecanismo semelhante ao dos opióides. Receptores *alfa<sub>2</sub>* estão ligados a proteína G associados a membrana, nas quais induzem uma sequencia de eventos que abrem os canais de potássio da membrana, nas quais induzem a uma sequencia de eventos que abrem os canais de potássio da membrana neuronal. A perda de potássio intracelular hiperpolariza os neurônios ascendentes, fazendo com que fiquem menos suscetíveis aos estímulos excitatórios, inibindo a passagem de estímulos de dor através do sistema nervoso central, produzindo analgesia sistêmica mais visceral que somática<sup>77</sup>.

### **2.6.1 Xilazina**

Um agonista *alfa<sub>2</sub>* pré-sináptico com propriedades tranquilizantes, relaxante muscular de ação central e analgésico. É um dos primeiros compostos a ser utilizado em medicina veterinária. Promove uma série de efeitos no aparelho cardiovascular, cuja intensidade depende da dose e via de administração. Em função da similaridade da estrutura química da xilazina com a da lidocaína, especula-se que a xilazina possa ocasionar algum efeito anestésico local<sup>62</sup>.

No sistema respiratório, a xilazina promove o relaxamento da laringe e inibe o reflexo da tosse. A frequência respiratória diminui mesmo em dose terapêuticas, mas

pouca influência nos gases sanguíneos<sup>13,62</sup>. A xilazina sofre biodegradação hepática e os seus metabólitos são excretados 70% pela via renal e 30% pela bile<sup>66</sup>. Pode ocorrer hiperglicemia por hipoinsulinemia decorrente da estimulação adrenérgica *alfa*<sub>2</sub> sobre as células beta do pâncreas.

Quando esse fármaco é administrado pela via intramuscular ou intravenosa, apresenta diversos efeitos colaterais como bradicardia, bloqueios atrioventriculares, redução da frequência respiratória e ataxia. Como tentativa de diminuir os efeitos colaterais desta droga, a xilazina tem sido utilizada pela via epidural; mesmo assim, a xilazina provoca decréscimo na frequência cardíaca e na pressão arterial média, podendo sensibilizar o miocárdio às ações das catecolaminas e deprimir o termo-regulação central.

A administração epidural de xilazina em cães durante procedimentos cirúrgicos ortopédicos exerce um efeito antinoceptivo<sup>65</sup>. Mesma administrada pela via epidural, além da analgesia, a xilazina produz sedação e miorelaxamento por inibição da transmissão interneural medular<sup>65</sup>; seu efeito analgésico dura aproximadamente 240 minutos<sup>67,68</sup>.

A associação de lidocaína com xilazina (0,25 mg/kg) no espaço epidural promove analgesia mais cranial (T12), além de aumentar o período de ação da lidocaína. Os efeitos colaterais são os mais intensos quando administrados por outras vias<sup>18</sup>.

Em estudo realizado por Steagall<sup>10</sup>, a administração epidural (0,1, 0,2, e 0,4 mg/kg) de xilazina em cães diminuiu respectivamente em quantidades dose dependentes a CAM do isoflurano (8, 22, 33%), onde em todas as doses, ocorreu a diminuição da frequência cardíaca. Somente a dose maior causou ataxia e bloqueio atrioventricular de segundo grau.

### **2.6.2 Clonidina**

É um agonista *alfa*<sub>2</sub>parcial adrenérgico, sendo de grande uso na rotina médica humana em casos de resistência aos opióides e em neuropatias, se administrando pela via epidural<sup>13</sup>. A clonidina quando administrada pela via epidural

demonstra rápida absorção, a partir do canal espinhal para o líquido cefalorraquidiano, alcançando pico de concentrações plasmáticas no sangue arterial em 10 minutos e no sangue venoso em 30 a 45 minutos<sup>69,70</sup>.

Apresenta como vantagem a ausência de depressão respiratória, vômito e dependência química<sup>71</sup>. A ação analgésica da clonidina é em locais periféricos, supra-espinhal, e principalmente espinhal, incluindo ativação dos receptores *alfa*<sub>2</sub> pós sinápticos das vias descendentes noradrenergicas, dos neurônios colinérgicos e da liberação do óxido nítrico. Essa analgesia permanece por 4 horas<sup>69,70</sup>. A desvantagem seria apenas sua pouca analgesia no pós-operatório imediato.

A associação com lidocaína vem sendo muito utilizada na anestesia epidural com o propósito de diminuir a toxicidade e a concentração plasmática da lidocaína<sup>74</sup>. Campagnol<sup>75</sup> proporcionou analgesia para a realização de OSH em cães com epidural de lidocaína associado à clonidina.

### **2.6.3 Romifidina**

É um potente agonista *alfa*<sub>2</sub> pré-sináptico quimicamente relacionado à clonidina. Apesar de poucos estudos terem sido realizados em cães e gatos, a romifidina tem sido utilizada nessas espécies<sup>13,76</sup>. Esta droga apresenta seletividade por receptores *alfa*<sub>1</sub> e *alfa*<sub>2</sub>.

Sedação, decúbito, analgesia e relaxamento muscular são observados após administração da romifidina, havendo redução na frequência cardíaca e respiratória de forma proporcional a dose administrada. Apesar dos efeitos farmacológicos serem comparados ao da xilazina, a romifidina tem maior duração. Apresenta um período de latência de 5 a 10 minutos quando administrado pela via intramuscular. A romifidina pode ser utilizada em doses baixas em caninos para obtenção de efeitos ansiolíticos<sup>13</sup>.

A romifidina promove menor efeito sedativo que a detomidina, sendo mais eficaz que a xilazina. Sua sedação tem sido considerada uma das grandes vantagens quando comparada a outros *alfa*<sup>77</sup>.

Em estudo comparando as alterações cardiorespiratórias e a analgesia trans e pós-operatório após administração epidural de clonidina ou romifidina em cães

submetidos a cirurgia de luxação coxofemoral, obteve-se, durante a observação eletrocardiográfica no grupo da romifidina, a presença de bloqueio atrioventricular de primeiro e segundo grau, além da depressão no segmento S-T, 30 minutos após a administração epidural do fármaco. Também foram registradas bradiarritmias e hipertensão no grupo romifidina, a qual obteve valores acima de 170mmHg, explicando que a bradiarritmia foi devido a dose de romifidina alta, deprimindo assim a condução no nódulo atrioventricular<sup>69</sup>. A hipertensão foi consequente a estimulação de receptores pós-sinápticos, resultando em vasoconstrição periférica.

A administração de altas doses de agonista *alfa*<sub>2</sub>, pelas vias intravenosa e epidural em bolus produz vasoconstrição suficiente para levar a grandes períodos de hipertensão<sup>78</sup>.

#### **2.6.4 Medetomidina**

É um composto racêmico formado por partes iguais de dexamedetomidina e levomedetomidina, sendo que o primeiro é o ingrediente ativo do composto, o qual promove os efeitos sedativos, analgésicos e relaxamento muscular. A seletividade desse composto por receptores *alfa*<sub>2</sub> é cerca de vezes superior a da xilazina, o que confere uma maior potência.

O efeito sobre os aparelhos cardiovascular e respiratório é similar aos observados com o uso da xilazina, porém sua intensidade pode ser maior, costumando levar alguns animais a uma cianose, mesmo que os níveis de oxigênio no sangue arterial estejam no limite normal na oximetria. A bradicardia que acompanha este composto favorece a extração de oxigênio do sangue, diminuindo os níveis venosos desse gás, o que altera a coloração da mucosa.

A medetomidina promove vômito em 20% dos caninos e 90% dos felinos.

### **2.7 ANTAGONISTAS DE RECEPTORES NMDA**

A cetamina, como antagonista de receptor NMDA, previne a despolarização de acumulação para a liberação de glutamato e, em doses subanestésicas, produz analgesia. Além de poder ser utilizada para a indução de anestesia, pode-se realizar

infusão no trans e pós-operatório, causando analgesia pós-operatória prolongada. O uso deste fármaco previne a excitação promovida pelo glutamato, evitando a sensibilidade central<sup>13,42</sup>.

### **2.7.1 Cetamina**

A cetamina é um anestésico dissociativo capaz de produzir um estado de analgesia e anestesia, por meio da dissociação no córtex sensorial. Possui efeito simpatomimético, podendo causar excitação no SNC. Por via epidural, praticamente não causa alterações cardiorespiratórias<sup>70,80</sup>. A cetamina pode produzir neurotoxicidade quando aplicada acidentalmente pela via espinhal. Essa ação foi atribuída ao clorobutamol, um conservante utilizado na preparação da cetamina<sup>8</sup>.

A cetamina administrada no espaço epidural pode ter um efeito adicional quando associada a outro agente anestésico, como os anestésicos locais e até mesmo os opióides. Contudo quando for administrado isoladamente no espaço epidural, não é efetiva como analgésico pós-operatório<sup>18,62</sup>.

Após sua administração via epidural, a cetamina é distribuída para o plasma e líquido cefalorraquidiano em aproximadamente 20 minutos<sup>81</sup>. Por essa via, pode produzir analgesia cutânea em cães, com mínimos efeitos hemodinâmicos. A dose de 3,5 mg/kg em cães, viabilizou a realização de cirurgias que variaram de 30 a 45 minutos<sup>82</sup>.

Em estudo realizado por RAO<sup>83</sup>, uma dose de 0,4 mg/kg de cetamina administrada por via epidural parece ser efetiva para a produção de analgesia por um tempo superior a 90 minutos no cão. Valadão<sup>44</sup> ratificou esse estudo, pois, após administração de 0,2 mg/kg de cetamina em cães, obteve analgesia efetiva em 90 minutos, observando também redução da hiperalgesia pós-incisional, sem causar alterações comportamentais.

No homem existem relatos da utilização da cetamina S(+) pela via epidural, em uma dose de 0,2 mg/kg, objetivando analgesia trans e pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas<sup>79</sup>.

Acosta<sup>12</sup> utilizou cetamina S(+) isolada na dose de 1 mg/kg e cetamina S(+)

na dose de 1 mg/kg associada a morfina na dose de 0,05 mg/kg, ambos pela via epidural de cadelas submetidas a OSH, obtendo como favorável um bom período de analgesia trans e pós-operatória.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 – CANTO, S. P.; MELLO, J. R. B. Avaliação de seis protocolos anestésicos para anestesia epidural dos calinos. **Acta Scientiae Veterinarie**, v. 30, n. 01, p. 9-17, 2002.
- 02 – STEAGALL, M. P. V. M. Anestesia e analgesia epidural em pequenos animais: o que há de novo?. **Encontros de anestesiologia veterinária**. VII São Luís, maio 2005.
- 03 – LUNA, S. P. L. **Anestesia e analgesia por via epidural em cães**. Atualização farmacológica para uma técnica tradicional. 2006.
- 04- VALADÃO, C. A. A.; DUQUA, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Ciência Rural**, Santa Catarina, v. 32, n. 02, p. 347-355, 2002.
- 05- WELLER, R. S. W.; BUTTERWORTH, J. Opioids as local anesthetic adjuvants for peripheral nerve block. **Techniques in regional anesthesia and pain anagement**, v. 08, n. 03, p. 123-128, 2004.
- 06- LEE, L. Local anesthesia & analgesia. **Veterinary Health Sciences**, p. 1-18, 2005.
- 07- POLYDORO, A. S.; NATALINI, C. C.; GRAISER, A. G.; HENNEMANN, C. R. A. Analgesia e anestesia epidural em cães e gatos. **A hora veterinária**, v. 25, n. 149, 2006.
- 08- OTERO, P.E. Administração epidural e espinhal de analgésicos, In: **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2005, cap. 12, p. 192- 211.
- 09- MATHEWS, K.A. Manejo da dor em felinos, In: OTERO, P.E. **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais**, São Caetano do Sul: Interbook, 2005, cap 12, p. 156-167.
- 10- MURKIN, J. M. Central analgesics mechanisms: A review of opioid receptor physiopharmacology and related antinociceptive systems. **J. Cardiothoracic. Vasc. Anesth.**,v. 05, p. 268-277, 1991.

11 – PASCOE, P. J.; DYSON, D. H. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs: epidural morphine VS. intercostals bupivacaine. **Vet. Surg.**, v. 22, n. 02, p. 141-147, 1993.

12 – PELLIGRINO, D.A., PETERSON, R. D., HENDERSON , S.K., et al. Comparative ventilatory effects of intravenous versus fourth cerebroventricular infusions of morphine sulfate in the unanesthetized dog. **Anesthesiol**, v. 71, p. 250-259. 1989.

13 – JONG, R.H. Local anesthetic pharmacology. In: BROWN D.L. Regional anesthesia and analgesia. Philadelphia: **W. B. Saunders**, 1996, cap 06, p. 124-142.

14 – OTERO, P. E. Drogas analgésicas. In: **Dor**: Avaliação e tratamento em pequenos animais. São Caetano do Sul: Interbook, 2005, cap. 07, p. 96-109.

15 – CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D.T.; BERNARDI, M. M. In: SPINOSA, H. S.; GÓPNOAK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002. cap. 12, p. 129-136.

16 - SHARDA, R.T. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. In: THURMON, J.C. **Veterinary Anesthesia**. Baltimore: Williams&Wihins, 1996, p. 426-447.

17 - MASSONE, F. Anestdsia Local. In: Fantoni, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em caes e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 18, p. 193-198.

18 - LUNA, S. P. L. Uso de novos fármacos no espaço epidural: aplicações clínicas. **Cães&gatos**, São Paulo, n.86, outubro 1999.

19 - PETERSEN-FELIX, S., CURATOL, M. Neuroplasticity and wind-up – *Theoretical and clinical aspects*. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANESTHESIA, 2000, Berne. **Proceedings...** Berne: ECVA, 2000. P. 12-13.

20 - POPILSKIS, S., CANCEL, D., DANILO, P., *et al.* Prolonged postsurgical analgesia: affects epidural fentanyl infusion in dogs. In: **World congress of veterinary anaesthesia**, 2000. P. 77.

21 - POPILSKIS, S., KOHN, DF., LAURENT, L., *et al.* Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for postthoracotomy pain in dogs. **J. Vet. Anesth.** V. 20, p.21-28.

22 - LAVOR, M. S. L.; POMPERMAYER, L. G.; NISHIYAMA, S. M.; DUARTE, T. S.; FILGUEIRAS, R. R.; ODENTHAL, M. E. Efeitos fetais e maternos do propofol, etomidato, tiopental e anestesia epidural, em cesariana eletivas em cadelas. **Ciência Rural.** Santa Maria, v. 34, n. &, p. 1831-1839, 2004.

23 - MAMA, K. R.; STEFFEY, E. P. Anestésicos locais. In: ADAMS, H.; HICHARD. **Farmacologia e terapêutica em veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara, 2003, p. 285-298.

24 - CÔRTEZ, C. A. F.; CASTRO, L. F. L.; SERAFIM, M. M.. OLIVEIRA, A. S.; GELMINI, M.; PETRI, R. B. Estudo comparativo entre bupivacaína racêmica a 0,25% e bupivacaína com excesso anantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,25%, associado ao fentanil para analgesia de parto com deambulação da parturiente. **Revista Brasileira de Anestesiologia,** Campinas, v. 56, n. 1, 2006.

25 – CRUZ, M. L.; LUNA, S.P.L.; R.M.O.; MASSONE, F.; CASTRO, G.B. Epidural anaesthesia lignocaine, bupivacaine or a mixture of lignocaine and bupivacaine in dogs. **Journal veterinary anaesthesia,** v. 24, p. 30-32, 1997.

26 – UDELSMANL, A.; MUNHOZ, D.C; SILVA, W. A.; MORAES, A.C.; MARCONDES, G. Comparação entre os efeitos hemodinâmicos da intoxicação aguda com bupivacaína racêmica e a mistura com excesso enantiomérico de 50 % (S75-R25). Estudo Experimentais em caes. **Revista Brasileira de Anestesiologia,** Campinas, v. 56, 04, p. 391-401, 2006.

27- VENEZUELA, C.; SNYDERS , D.J; BENNETT, P. B, Stereosactivite block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. **Circulation,** v. 95, p. 3014-3024, 1995.

28 – TANAKA, P. P.; SOUZA, R. O.; SALVALAGGIO, M. F. O.; TANAKA, M. A. A.

Estudo comparativo entre a bupivacaina a 0,5% e a mistura enantiomérica de bupivacaina (S75- R25) a 0,5% em anestesia peridural em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de membros inferiores. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v.53, p. 331-337, 2003.

29– FERNÁNDEZ, J.; GUIOSOLA.; SERRANO, M.L.; CABO, B.; MUNÓZ L.; PLAZA, A.; TRIGO, C.; VALLE, S. G. Acomparison of 0,0625% bupivacaine with fentanyl and 0,1% ropivacaine with fentanyl for continuous epidural labor analgesia. **The internation anesthesia research society**, v. 92, n. 01, p. 1261-1265, 2001.

30 – CURTIS, F. G.; FURLANI, R.; CASTIGLIA, Y. M. M. Injeção intravascular acidental de ropivacaina a 0,5% durante a realização de anestesia perdural toraxica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Campinas, v. 54, n. 06, novembro 2004.

31 – CÔRTEZ C. A. F.; OLIVEIRA, A. S.; CASTRO, L. F.; CAVALCANTI, F. S.; SERAFIM, M. M.; C.; FILHO, S. T. Estudo comparativo entre a bupivacaina a 0,5%, mistura enantiométrica de bupivacaina (S75-R25) a 0,5% e ropivacaina a 0,75% associadas ao fentanil em anestesia peridural para cesarianas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Campinas, v. 53, p. 177-187.

32- HODGOSON, P. S.; LIU, S. P. S. A. Comaparison of ropivacaine with fentanyl to bupivacaine with fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. **Anesthanalg**, v. 92, p.1024-1028, 2001.

33- SHARD, R. T.; MUIR, W. W. Analgesic, hemodynamic and respiratory effects of caudal epidurally administered ropivacaine hydrochloride in mares. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, n. 28, p.61-74, 2001.

34- FELDMAN, H. S.; DVOSKIN, S.; HALLDIN, M. H. Comparative local anesthetic efficacy and pharmacokinetics of peridurally administered ropivacaine and bupivacaine in the sheep. **Reg. Anesth.**, v.22, n.5, p. 451-460, 1996.

35- KLAMT, J. G.; GARCIA, L. V.; STOCHE, R. M.; REIS, M.; REIS, M. P. Anestesia

peridural continua com ropivacaína a 0,2% associada a anestesia geral para cirurgia do abdômen superior em crianças. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Campinas, v.53, n.2, p. 160-168, 2003.

36-SKJOLDEBRAND, A.; GARLE, M.; GUSTAVSSON, L.; JOHANSSON, H.; LUNNEL, N. O.; RANE, A. Analgesia during labour with pethidine peridurally. **Actaanaesthesiolscand**, v.74, p. 153, 1982.

37-JONES, R. S. Peridural analgesia in the dog and cat. **Vet j**, v. 161, n.2 p. 123-131.

38-TRONCY, E.; JUNOT, S.; KEROACK S.; SAMMUT, V.; PIRABOT, P.; GENEVOIS, J. P. Results of preemptive peridural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). **Jam vet med assoc**, v. 221, n. 5, p. 666-672.

39-LUCAS, A. N.; FIRTH, A. M.; ANDERSON, G. A.; VINE, J. H.; EDWARDS, G. A. Comparasion of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. **Scientific reports**, v. 218, n. 6, p. 884-889, march 15, 2001.

40- PASCOE, P. J. Opiod analgesics. **Vet clin north am small animpract**, v. 30, n. 4, p. 757-772, jul 2000.

41-GÓRNIAK, S. L. Hipnoanalgésicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNATI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002. Cap. 15, p. 129-136.

42-FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle dar. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. Cap. 31, p. 323-336.

43-VALVERD, A.; DYSON, D. H.; COCKSHUTT, J. R.; MCDONELL W. N.; VALLIANT A. E. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane

combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. **Am J Vet Res**, v. 52, n.3, p. 505-509.

44-VALADÃO, C. A. A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de Von Frey. **Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia**, v. 54, n.4, 2002.

45- HERPERGER, L. J. Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. **Can vet j**, v. 39, p. 650-652, 1998.

46- MCKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K. W. Analgesia. In: **Veterinary anesthesia and analgesia**. 3. ed. St. Louis: Mosby, p. 327-331, 2003.

47- MAIA, C. A. A. **Avaliação cardiorespiratória e analgésica da ropivacaína associada a morfina, petidina ou butorfanol administrados pela via peridural em cães**. 110 f. Dissertação mestrado em anestesiologia veterinária- Universidade Estadual Paulista Botucatu, 2006.

48- ROSSI, R.; SAMPAIO, B. F. B.; VARELA, J. V.; JUNQUEIRA, A. L. Perineal analgesia and hemodynamic effects of the epidural administration of meperidine or hyperbaric bupivacaine in conscious horses. **Can vet j**, v. 45, p. 42-47, 2004.

49- CAMPAGNOL, D.; MONTEIRO, E. R.; LUNA, S. P. L.; LOPES, M. D.; PRESTES, N. C. Efeitos cardiorespiratório e analgésico da clonidina e do tramadol, associados a lidocaína, em anestesia epidural em cães. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v.9, n.1, p. 286-288, janeiro, 2002.

50- DAYER, P.; DESMEULES, J; COLLART, L. Pharmacology of tramadol. **Drugs**, v.53, n.2, p. 18-24, 1997.

51- GUEDES, A. G. P.; NATALINI, C. C.; ALVES, S. D. L.; OLIVEIRA, S. T. Tramadol via epidural em cães submetidos a substituição do ligamento cruzado cranial. **Ciência Rural**, v. 32, n.2, p. 345-346, 2002.

52- MIRANDA, H.; PINARD, G. Antinocepção, tolerância, e exame comparativo da

- dependência entre morfina e tramadol. **Biochembehav the farmacol**, v.61, p. 357-360, 1998.
- 53- NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorfanol, tramadol, and in horse. **Am j vet j res**, v. 61, n.12, p. 1579-1586, 2000.
- 54- BARAKA, A.; JABBOUR, S.; NADER, A.; KHOURY, G.; SIBAI, A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. **Can j anesth**, v. 40, n. 4, p. 308-313.
- 55- PRIVADO, M. S.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GARCIA, J. B. *Estudo comparativo entre fentanil por vias peridural e venosa para analgesia de operações ortopédicas*. **Revista brasileira de anesthesiologia, Campinas**, v. 54, n. 5, p. 634- 639.
- 56- SMITH, L. J.; Yu, J. K. A comparison of epidural buprenorphine with epidural morphine for postoperative analgesia following stifie surgery in dogs. **Veterinary anesthesia analgesia**, v. 28, p. 87-96, 2001.
- 57- LARCELLES, D.; WATERMAN, A. Analgesia in cats. In: **Practice**. p. 203-213, 1997.
- 58- CODA, B. A. Opioids. In: BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K. **Clinical anesthesia**. 3 Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, p. 329-358, 1997.
- 59- HUNT, C. O.; NAULTY, J. S.; MALINOW, A. M.; DATTA, S.; OSTHEIMER, G. W. Epidural butorphanol-bupivacaïne for analgesia during labor and delivery. **Veterinary anesthesia analgesia**, v. 68. p. 323-327, 1989.
- 60- ABOUD, T. K.; ZHU, J.; AFRASIAB, A.; REYES, A.; SHERMAN. G.; KHAN, R.; VERA CRUZ, R.; STEFFENS, Z. Epidural butorphanol augments lidocaine sensory anesthesia during labor. **Regional anesthesia**, v. 16, p. 165-167, 1991.

- 61- CAMANN, W. R.; LOFERSKI, B. L.; FANCIULLO, G. F.; STONE, M. L.; DATTA, S. Does epidural administration of butorphanol offer clinical advantage over the intravenous route? **Anesthesiology**, v. 76, p. 216-220, 1992.
- 62- ISHY, H. M.; LUNA, S. P. L.; GONÇALVES, R. C.; CRUZ, M. L. Uso da lidocaína isolada ou associada a cetamina ou ao butorfanol em anestesia epidural em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia. **Revista brasileira de ciência veterinária, Rio de Janeiro**, v. , n. 1, p. 134-136, 2002.
- 63- ISHY, H. M.; LUNA, S. P. L.; GONÇALVES, R. C.; BIASI, F.; CRUZ, M. L. Uso da lidocaína isolada ou associada ao butorfanol em anestesia peridural em cães submetidos a substituição do ligamento cruzado cranial. **Ciência Animal Brasileira**, 2002; 1(Supl): 202.
- 64- SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L. Tranquilizantes, relaxantes musculares de ação central e antidepressivos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabata, 2002. Cap. , p. 146-157.
- 65- OTTO, K. A.; PIEPENBROCK, S.; RISCHCE, B.; BOTE, C. Effects of epidural xylazine on EEG responses to surgical stimulation in isoflurane anesthetized dogs. **Veterinary surgery**, v. 25, p. 185, 1996.
- 66- MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Handbook of veterinary anesthesia**. 2 Ed. Missouri: Mosby, 1995, p. 15-35, 66-73.
- 67- KELAWALA, N. H.; KUMAR, A.; CHAUDARY, S.; SINGH, H. N.; SINGH, H. P. Effects of epidural xylazine with diazepam premedication in dog. **Indian veterinary Journal**, v. , p. 552-557, 1996.
- 68- RECTOR, E.; OTTO, K.; KIETZMANN, M.; KRAMER, S.; LANDWEHR, S.; HART, S.; NOLTE, I. Beurteilung der antinozizeptivenwirkung von

xylazinenachepiduraler application beihunden in allgemeinanesthesiamitisofluran. Berl munch. **Tierarzti wochenschr**, v. 110, p. 15-23, 1997.

69- BRONDANI, J. T.; NATALINI, C. C.; RAISER, A. G.; MAZZANTI, A.; PRATI, L. Analgesia epidural com clonidina ou romifidina em cães submetidos a cirurgia coxofemoral. **Arq. Brás. Med. Vet. Zootec**, v. 56, n. 2, p. 175-182, 2004.

70- ROSO, N. C.; VIANNA, P. T. G.; CASTIGLIA, Y. M. M.; BRAZ, J. R. C. Efeitos hemodinâmicos e renais de injeção de doses elevadas de clonidina no espaço peridural do cão. **Rev. Bras. Anestesiologia, Campinas**, v. 55, n. 3, 2005.

71- EISENACH, J. C.; DUPEN, S.; DUBOIS, M. et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain, **Pain**, v. 61, p. 391-399, 1995.

72- CARDOSO, M. M. S. C.; PAPA, F. V.; VIEIRA, R. F.; KONDO, M. M.; TORRES, M. L. A. T. Efeito da adição de clonidina subaracnóide a bupivacaína hiperbárica e sufentanil para analgesia del parto. **Rev. Bras. Anestesiologia. Campina**, v. 56, n. 2, 2006.

73- CHIGNONE, M.; CALVILLO, O.; QUINTIN, L. et al. Hemodynamic effects of clonidine injected epidural in halothane anesthetized dogs. **Can. J. Anaesth**, v. 36, p. 46-50, 1987.

74- MAZOIT, J. X.; BENHAMOU, D.; VEILLETE, Y.; SAMII, K. Clonidine and or adrenalina decrease lignocaine plasma peak concentration after epidural injection. **British. Journal. Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 2, p. 242-245, 1996.

75- COMPAGNOL, D.; LUNA, S. P. L.; MONTEIRO, E. R.; LOPES, M. D.; PRESTES, N. C. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da clonidina e do tramadol associados a lidocaína, em anestesia epidural em cães. **Revista Brasileira de ciências veterinária, Rio de Janeiro**, v. 9, n. 1, p. 286-288, 2002.

76- ENGRAD, G. C.; FLACK, T. E.; HOLLINGWORTH, E. et al. Sedative effects of romifidina in the dog. **J Small Anim Pract**, v. **37**, p. 19-25, 1996.

77- CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: **Anestesia em cães e gatos**. SãoPaulo: Roça, 2002. Cap. 13, p. 151-158.

78- TONG, C.; EISENACH, J. C. Alfa<sup>2</sup>- adrenergic agonists. **Anesth. Clin. North Am**, v. **12**, p. 49-63, 1994.

79- HALL, L. W.; CLARKE, K. W. **Veterinary anesthesia**, BailliereTindall, London, 8 ed., 1983.

80- PASCOE, P. J. Drugs in the epidural space. In: **Proceedings of the sixty international congress of veterinary anesthesiology**, 6, 1997.

81- PEDRAZ, J. L.; CALVO, M. B.; GASCON, A. R. Pharmacokinetics and distribution of ketamine after extradural administration to dogs. **British. Journal Anaesthesia**, v. **67**, p. 310-6, 1991.

82- WONG, C. S.; LIAW, W. J.; TUNG, C. S.; SU, Y. F; HO, S. T. Ketamine potentiates analgesic effects of morphine in postoperative epidural pain control. **Regional Anesthesia**, v. 21, p. 534-541, 1996.

83- BADNER, N. H.; REID, D.; SULLIVAN, P.; GANAPATHY, S.; CROSBY, E. T.; MAKENNA, J.; LUI, A. Continuous epidural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery: a dose-finding study. **Canadian. Journal Anaesthesia**, v. **43**, p. 17-22, 1996.