

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOLOGIA

**EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA ADMINISTRAÇÃO SUBARACNOIDE DE
OPIÓIDES HIPERBÁRICOS E BUPIVACAÍNA HIPOBÁRICA NA ESPÉCIE
OVINA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

José Pedro Nogueira Estrella

**Porto Alegre, RS, Brasil
2012**

**EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA ADMINISTRAÇÃO SUBARACNOIDE DE
OPIÓIDES HIPERBÁRICOS E BUPIVACAÍNA HIPOBÁRICA NA ESPÉCIE
OVINA**

Por

José Pedro Nogueira Estrella

Dissertação para a conclusão ao Curso de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Fisiologia pertencente ao Instituto de Ciências Básicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS-RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Fisiologia.**

Orientador: Prof. Dr. Claudio Corrêa Natalini

**Porto Alegre, RS, Brasil.
2012**

RESUMO

Dissertação de Mestrado

Programa de Pós Graduação em Fisiologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

“EFEITOS FARMACOLÓGICOS DA ADMINISTRAÇÃO SUBARACNOIDE DE OPIÓIDES HIPERBÁRICOS E BUPIVACAÍNA HIPOBÁRICA NA ESPÉCIE OVINA”

Autor: José Pedro Nogueira Estrella

Orientador: Claudio Corrêa Natalini

Prover analgesia efetiva nas dores nociceptiva ou neuropática permanece um desafio, devido à limitada eficácia dos agentes disponíveis, ou então haver risco de efeitos adversos associados ao uso de determinadas substâncias. Novos conhecimentos fisiológicos e farmacológicos conferem à anestesia e analgesia subaracnóide um lugar de destaque na prática anestésica moderna. Este estudo objetivou investigar os efeitos farmacológicos da administração subaracnóide de opióides hiperbáricos e bupivacaína hipobárica na espécie ovina. Foram utilizados 12 ovinos adultos saudáveis, divididos em três grupos: GM (grupo morfina) a qual foi administrado $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ de morfina hiperbárica, GF (grupo fentanil) que recebeu $0,5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ de fentanil hiperbárico e GB (grupo bupivacaína) recebendo bupivacaína a 0,1% hipobárica, todas pela via subaracnóide por punção única no espaço lombo-sacro. Para conferir uma característica hiperbárica às soluções, foi utilizada dextrose a 10%, e para característica hipobárica, água destilada estérea, sendo tais densidades observadas através de um refratômetro óptico, o mesmo realizado com o líquido céfalo raquidiano. Avaliaram-se efeitos cardiorrespiratórios, comportamentais e o limiar doloroso através de um estímulo térmico através de uma lâmpada de 650 W, sobre os dermatômos das regiões glútea e torácica. Os resultados mostraram que o GM apresentou uma analgesia mais prolongada e intensa em relação aos outros dois grupos com o tempo médio de 315 ± 30 minutos, contra 60 ± 0 para o GF e $90 \pm 54,7$ para o GB. Tal analgesia foi segmentar na região glútea, não sendo observado na região torácica em nenhum dos três grupos, no entanto, sedação foi observada no grupo GF e bloqueio motor no GB. No GM não houve alterações tanto dos parâmetros cardiorrespiratórios, como sinais de excitação ou sedação do sistema nervoso central, indicando concomitante a analgesia segmentar a não migração cranial da morfina hiperbárica no espaço subaracnóide. A característica hiperbárica da morfina com a dextrose a 10% é eficaz para a analgesia segmentar na espécie ovina.

Palavras chaves: Analgesia subaracnóide, opióides hiperbáricos, bupivacaína hipobárica

ABSTRACT

Dissertação de Mestrado

Programa de Pós Graduação em Fisiologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

“PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF SUBARACHNOID ADMINISTRATION
OF HYPERBARIC OPIOIDS AND HYPOBARIC BUPIVACAINE IN SHEEP”

Providing effective analgesia in nociceptive or neuropathic pain remains a challenge due to limited efficacy of available agents, or no risk of adverse effects associated with the use of certain substances. Through new physiological and pharmacological knowledge, give the subarachnoid anesthesia and analgesia, a place in modern anesthetic practice. This present study aimed to investigate the pharmacological effects of subarachnoid administration of hyperbaric and hypobaric opioids in sheep. A total of 12 healthy adult sheep were divided into three groups: MG (morphine group) which was given 0.01 mg.kg^{-1} morphine hyperbaric FG (fentanyl group) received $0.5 \text{ fentanyl } \mu\text{g.kg}^{-1}$ hyperbaric and BG (bupivacaine group) received 0.1% hypobaric bupivacaine, all through a single puncture in subarachnoid space lumbosacral. To give a characteristic of hyperbaric solutions was used 10% dextrose, and characteristic hypobaric steric distilled water, these densities being observed through an optical refractometer, carried out in the same cerebrospinal fluid. We evaluated cardiorespiratory effects, and behavioral pain threshold through a thermal stimulus using a 650 W lamp, thoracic and gluteal regions. The results showed that MG showed an intense and more prolonged analgesia for the other two groups with the timely average of 315 ± 30 minutes from 60 ± 0 to FG and 90 ± 54.7 to BG. This analgesia is in the buttocks segment, was not observed in the thoracic region, any of the groups, however, sedation was observed in group FG and motor blockade in BG. MG no changes in both the cardiorespiratory parameters, as signs of arousal or sedation of the central nervous system, indicating concomitant segmental analgesia not cranial migration of morphine in hyperbaric subarachnoid space. The characteristic hyperbaric morphine with 10% dextrose is effective for analgesia segment in sheep.

Keywords: Subarachnoid analgesia, hyperbaric opioids and bupivacaine hypobaric

LISTA DE ABREVIATÖES

μg – micrograma

cm – centímetro

ECG – Eletrocardiograma

EVA – Escala analógica visual

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

HCO_3 – Bicarbonato

Kg – quilograma

LCR – Líquido céfalo raquidiano

mg – miligrama

mL - mililitro

mmHg – milímetros de mercúrio

OMS – Organização Mundial da Saúde

PaCO_2 - Pressão parcial arterial de dióxido de carbono

PAM – Pressão arterial média

PaO_2 – Pressão parcial arterial de oxigênio

SNC – Sistema nervoso central

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Mecanismo de ação dos anestésicos locais 17.
- Figura 2. Disposição anatômica das meninges envolvendo a medula espinha humana 19.
- Figura 3. Tempo de exposição à radiação térmica em segundos antes e após a administração de dextrose 10% via subaracnóide em um ovino nos três primeiros momentos descritos (M1, M2 e M3) 31.
- Figura 4. Média e desvio padrão da frequência cardíaca por minuto (FC) comparando entre os fármacos administrados via subaracnóide em ovinos nos respectivos momentos 32.
- Figura 5. Média e desvio padrão da frequência respiratória por minuto (FR) comparando entre os fármacos administrados via subaracnóide em ovinos nos respectivos momentos 32.
- Figura 6. Média e desvio padrão da pressão arterial média (PAM) em mmHg comparando entre os fármacos administrados via subaracnóide em ovinos nos respectivos momento 33.
- Figura 7. Média e desvio padrão da avaliação do tempo de exposição térmica no dermatomo da região glútea, nos respectivos momentos dos grupos morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárica na administração destes pela via subaracnóide na espécie ovina 34.
- Figura 8. Média e desvio padrão da avaliação do tempo em segundos da exposição térmica no dermatomo da região torácica, nos respectivos momentos dos grupos morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárica na administração deste pela via subaracnóide na espécie ovina 34.
- Figura 9. Gráficos sobre postos demonstrando as médias e desvio padrão do tempo de analgesia a exposição do estímulo térmico (segundos) na região glútea versus região torácica, para respectivos fármacos, morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárica 35.
- Figura 10. Média e desvio padrão da avaliação do tempo de analgesia total dos grupos morfina hiperbárico, fentanil hiperbárico, bupivacaína hipobárica 36.
- Figura 11. Média e desvio padrão do pH em ovinos submetidos a administração subaracnóide de morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárica 37.
- Figura 12. Média e desvio padrão do HCO_3^- em ovinos submetidos a administração subaracnóide de morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárico 37.
- Figura 13. Média e desvio padrão do PaO_2 em ovinos submetidos a administração subaracnóide de morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárico 38.
- Figura 14. Média e desvio padrão do PaCO_2 em ovinos submetidos a administração subaracnóide de morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárico 38.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	07
2. OBJETIVO	08
3. REVISÃO DE LITERATURA	09
3.1. Fisiologia da dor	09
3.1.1. Transdução	09
3.1.2. Transmissão	10
3.1.3. Modulação	10
3.1.4. Percepção	10
3.2. Farmacologia dos opióides	11
3.2.1. Receptores	11
3.2.2. Down regulation dos receptores	12
3.2.3. Farmacodinâmica	12
3.2.4. Opióides endógenos	13
3.2.5. Opióides e seus derivados	13
3.2.6. Toxicidade	14
3.3. Farmacologia dos anestésicos locais	15
3.3.1 Classificação e relação estrutura físico-química	15
3.3.2. Farmacodinâmica	17
3.3.3. Toxicidade	17
3.4. Anestesia e analgesia neuroaxial	19
3.4.1. Espaços epidural e subaracnóide, meninges e LCR	19
3.4.2. Administração subaracnóide e epidural	20
3.4.3. Bloqueio subaracnóide seletivo	22
3.4.4. Opióide hiperbárico subaracnóide	23
3.5. Espécie ovina na pesquisa no segmento neuroaxial	24
3.6. Lâmpada de calor como modelo de dor	25
4. MATERIAL E MÉTODO	26
4.1. Delineamento experimental	26
4.1.1. Preparação da substância para a administração subaracnóide	27
4.1.2. Punção subaracnóide e administração dos fármacos	27
4.1.3 Modelo do estímulo de dor e avaliação analgésica	28
4.1.4. Avaliação dos parâmetros vitais e hemogasométricos	29
4.1.5. Avaliação do bloqueio motor, sedação e excitação	29
4.1.6. Análise estatística	30
5. RESULTADOS	31
6. DISCUSSÃO	39
7. CONCLUSÃO	44
8. BIBLIOGRAFIA	45

1. Introdução

O entendimento da fisiopatologia, o reconhecimento e o tratamento da dor em animais e seres humanos envolvem conceitos comuns (KAMERLING, 1993). James Campbell cita pela primeira vez em 1996 que a dor deveria ser o 5º sinal vital e que se a mesma fosse avaliada com o mesmo zelo como os outros sinais vitais, haveria uma melhor chance de um tratamento adequado.

A falha no emprego da analgesia adequada pode levar ao surgimento da dor crônica, ou seja, quando essa passa de fisiológica, protetora a uma patológica. Por muitas vezes o motivo principal é a própria negligência do anestesiológico, uma vez que deixa de utilizar técnicas adequadas de analgesia no pós-operatório imediato (LAVAND'HOMME, 2011)

A dor pós-operatória, e o estresse como resposta ao trauma sofrido podem ser prevenidos em alguns casos, com a utilização de anestesia e analgesia regional, reduzindo a morbidade pós-operatória (MATHEWS, 1992; TAYLOR, 1992). Múltiplas comparações já foram realizadas entre a anestesia espinal e anestesia geral, sendo que, um estudo de meta-análise com quase 10.000 pacientes humanos, demonstrou uma redução significativa na morbidade e letalidade com o emprego do bloqueio regional (RODGER et al., 2000). Outra pauta importante é o tempo de internação hospitalar pós-cirúrgico, pois quando se utiliza técnicas de anestesia e analgesia neuroaxial, há uma redução deste período comparada a anestesia geral, havendo um menor custo hospitalar (FASSOULAKI et al., 2009).

Prover analgesia efetiva nas dores nociceptiva ou neuropática permanece um desafio, devido à limitada eficácia dos agentes disponíveis, ou então ao fato de haver risco de efeitos adversos associados ao uso de determinadas substâncias (CLARK & CLARKE, 1999). Por exemplo, os anti-inflamatórios não esteróides são efetivos para o tratamento de dor moderada a intensa, porém seu uso por tempo prolongado está associado com efeitos deletérios potenciais no trato gastrointestinal e danos renais (MATSUI et al., 2011; HARIRFOROOSH & JAMALI, 2009). Da mesma forma, a administração intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) de fármacos opióides, tem sido associada a íleo paralítico e alterações comportamentais, além de depressão respiratória, aumentando a morbidade e a mortalidade quando do uso de tais fármacos (CARVALHO, 2008; ADAMS et al., 1984).

O reconhecimento e resposta a dor envolve quatro processos fisiológicos: transdução, transmissão, modulação e percepção; e através desses conhecimentos fisiológicos existem diversas técnicas analgésicas que podem ser utilizadas interferindo em um destes processos ou na combinação deles, e uma alternativa plausível é a analgesia neuroaxial.

O uso da via neuroaxial para bloqueios anestésicos e analgesia já é descrita desde o século IX, tanto em animais, como no homem, pois Corning em 1885 administrou cocaína no espaço subaracnóide em um cão e Auguste Bier em 1898 administrou o mesmo princípio ativo no próprio espaço subaracnóide. Ambos descreveram os efeitos desse fármaco por essa via.

Atualmente os novos conhecimentos fisiológicos e farmacológicos, conferem à anestesia e analgesia subaracnóide um lugar de destaque na prática anestésica moderna (CHAVES & GUSMAN, 2004).

Essa técnica, porém, não é isenta de efeitos deletérios e complicações, e alguma morbidade vem sido descritas. Em destaque, a hipotensão arterial decorrente da vasodilatação periférica, consequência do bloqueio simpático com a utilização do anestésico local (CANGIANI et al., 2007) e também efeitos adversos tais como náuseas, vômitos e prurido e, mais seriamente, depressão respiratória grave no caso dos opióides (DUARTE et al. 2009).

Uma maneira de controlar a dispersão dos fármacos no espaço subaracnóide, diminuindo assim os efeitos colaterais, seria através de alterações da densidade destes em relação ao líquido céfalo raquidiano (LCR). Essa comparação entre densidades relativas é definida como baricidade, portanto, uma solução hiperbárica, isobárica e hipobárica seria aquela de maior, mesma e menor densidade respectivamente (IMBELLONI et al., 2009)

Diversas técnicas utilizando opióides isobáricos pela via subaracnóide associado ou não aos anestésicos locais, já estão bem descritos em várias publicações e conceituado para o uso clínico, no entanto no que se diz respeito a sua forma hiperbárica, as publicações se tornam escassas tanto para o homem quanto para os animais.

A bupivacaína é o anestésico local mais citado na literatura para técnicas de anestesia subaracnóide, porém quando se restringe objetivando uma anestesia seletiva, seja ela tanto para as anestésias unilaterais de membros inferiores, como para os bloqueios sensitivos isolados, as citações também se tornam escassas.

2. OBJETIVO

O presente estudo objetiva avaliar e comparar os efeitos de opióides hiperbáricos e a bupivacaína hipobárica na analgesia do estímulo doloroso térmico sobre os dermatômos pélvicos e torácicos em ovinos, e os efeitos de tais substâncias sobre o comportamento e as respostas cardiovasculares e respiratórias.

3. Revisão de literatura

3.1. Fisiologia da dor

Muitas são as afecções que produzem dor. Essa por sua vez, desencadeia uma série de respostas neuroendócrinas e cardiovasculares com o objetivo de preparar o organismo contra a agressão, em um tipo de resposta de “luta ou fuga” desencadeada pelo sistema nervoso autônomo simpático (KRAYCHETE et al., 2008).

Assim, ocorre um catabolismo e bloqueio do anabolismo pela secreção de hormônios contrarreguladores como glucagon, hormônio do crescimento, catecolaminas e corticosteróides, além da elevação da resistência a insulina, resultando em um aumento da glicemia, ácido lático e corpos cetônicos com conseqüente acidose metabólica. Paralelamente a essas alterações neuroendócrinas, há também as alterações hemodinâmicas, decorrente das aminas simpatomiméticas o que aumentam a resistência vascular periférica, com conseqüente aumento da pós-carga, maior trabalho cardíaco, levando a um aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio (MIYAKE et al., 1998)

As respostas fisiológicas decorrentes da dor descritas acima podem ser facilmente reconhecidas, porém elas ocorrem após a percepção dolorosa do indivíduo. Até que haja tal percepção, processos fisiológicos obrigatoriamente já ocorreram, e por isso estes também devem ser reconhecidas e estudadas. Tais processos para o organismo reconhecer a dor são divididos didaticamente em quatro etapas: transdução, transmissão, modulação e percepção.

3.1.1. Transdução

A transdução ocorre quando a energia mecânica, térmica ou química é convertida em um potencial de ação elétrico (transdução) através de nociceptores, que são terminações nervosas livres presentes na superfície corpórea e podem ser divididos em três subtipos: mecanorreceptores de alto limiar, que respondem à pressão; receptores mecano-térmicos de baixo limiar, que respondem a pressão e ao calor, e receptores polimodais, que respondem a pressão, calor e químicos. Receptores de alto limiar e receptores mecano-térmicos de baixo limiar são inervados por fibras nervosas A- δ mielinizadas, e os receptores polimodais são inervados por fibras não mielinizadas de condução mais lenta chamadas fibras C (BRENNER, 2004).

Quando o potencial de ação se propaga através dessas duas fibras se inicia o processo de transmissão e isso ocorrer sempre que um potencial de repouso de um nociceptor for excedido. Como nas lesões teciduais por exemplo, pois os nociceptores são sensibilizados por mediadores inflamatórios, denominado de “sopa sensibilizadora”. Entre esses mediadores químicos podemos citar a bradicinina, prostaglandinas, serotonina, histamina e citoquinas, que em processos inflamatórios agudos não tratados, há uma elevação na concentração desses no tecido, e assim,

estímulos nocivos de baixa intensidade podem se comportar com alto grau de dor, nesse caso denomina-se hiperalgesia (STOELTING & HILLIER, 2006). A dor patológica ocorre quando há uma persistência ou uma ativação anormal da via nociceptiva, podendo lesionar o sistema nervoso central (SNC). Fibras A- β , por exemplo, responsáveis pela sensação do tato, podem vir a se comportar como uma fibra nociceptiva. Esse estímulo não nocivo onde o indivíduo tem uma sensação dolorosa denomina-se alodinia (SCHESTATSKY, 2008).

3.1.2. Transmissão

A transmissão ocorre pelas fibras aferentes primárias citadas acima e se dirigem para o corno dorsal da medula, as quais trafegam por meio do trato de Lissauer, para segmentos acima e abaixo do nível de entrada, terminando nas porções do corno dorsal da medula, que apresenta uma organização laminar (Lâminas de Rexed), numeradas de I a X. Cada lâmina com características morfofuncionais e de recepção das fibras advindas da periferia, distintas, sendo a lamina II, que é a substância Gelatinosa (de Rolando), importante local para modulação da dor, pois é nessa região que se localizam neurônios inibitórios responsáveis pela modulação da dor, como os gabaérgicos, encefalinérgicos além de receptores opióides. As fibras C projetam os axônios na lâmina II, enquanto que as fibras A- δ nas lâminas I, II e V (BALDO, 2008).

3.1.3. Modulação

A medula espinhal que tradicionalmente foi considerada como simples estação intermediária para os impulsos sensoriais, sabe-se atualmente que é formada de complexa estrutura contendo grande variedade neuronal e arranjos sinápticos que permite não somente a recepção e transmissão dos impulsos sensoriais, mas também elevado grau de modulação central envolvendo integração, seleção e dispersão apropriada dos impulsos sensoriais. A liberação de neurotransmissores nociceptivos excitatórios pelas fibras aferentes primárias promove a ativação de neurônios de segunda ordem no corno dorsal. Por seguinte, respostas reflexas espinhais bem como a ativação através de tratos ascendentes, por exemplo, o trato espino-talâmico, a informação nociceptiva se propaga até centros supra-espinhais (formação reticular, mesencéfalo, hipotálamo e córtex cerebral) (LEMÔNICA & CARVALHO, 2007).

3.1.4. Percepção

Quando as informações chegam ao centros supra-espinhais, resulta na percepção consciente da dor, ou seja, a transdução, transmissão e modulação bem sucedidas integrou-se as funções tálamo-cortical, reticular e límbica para produzir a experiência subjetiva e emocional consciente e final da dor (TRANQUILLI et al., 2005). A associação internacional do estudo da dor (IASP – do inglês) tem como consenso a definição de dor como sendo uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano (IASP, 2011). O termo emocional colocado nessa definição (a sensibilidade emocional ou moral) ainda é termo de discussão entre pesquisadores, pois alguns qualificam que somente os

mamíferos primatas seriam capazes de sentir dor por terem uma região tálamo-cortical mais desenvolvidos que os mamíferos não primatas. Estes apesar de todos os eventos bioquímicos comprovadamente ocorrer, exceto a “emoção”, estariam sofrendo um processo de nocicepção e não de dor.

3.2. Farmacologia dos opióides

O uso de substâncias opióides já é descrita a mais de 5.000 anos, tendo a palavra ópio de origem grega o significado de suco, pois eram extraídos do suco da papoula (*Papaver somniferum*). Em 1805, Friedrich Sertüner isolou e deu o nome de morfina em homenagem a Morfeus, Deus grego dos sonhos, muito provavelmente devido aos seus efeitos no SNC de sedação e bem estar (FERRAZ, 1999). Farmacologicamente, os constituintes ativos do ópio são alcalóides, e este possui 24, porém apenas dois possuem uso clínico, a morfina e a codeína, sendo o restante denominado derivado opióide. Derivados opióides é o grupo de fármacos mais importante e eficaz no tratamento da dor, inclusive recomendado nas dores de moderada a intensa segundo a escada analgésica para o tratamento da dor (2º e 3º degrau) descrita pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2004).

3.2.1. Receptores

Um receptor de um fármaco é o componente macromolecular com qual um fármaco, ou uma substância interage para iniciar seus efeitos farmacológicos. A interação de fármaco e receptor é denominado de “ação”. Se houver um início de uma sequência de efeitos que sucede com a ação, passam então a ser denominados de “efeitos”. Se a ação e o efeito biológico ocorrerem após interação fármaco-receptor, ele é considerado um agonista, no entanto, se após essa interação não ocorrer nenhum evento biológico esperado e ainda, impede a ação de qualquer agonista, essa substância é chamada de antagonista. Existem aquelas substâncias que interagem com menor intensidade que os agonistas puros, conhecidos como agonistas parciais (GOZZANI, 1994).

Os receptores opióides são encontrados em vários tecidos como trato gastrointestinal no plexo mioentérico, coração, rins, pâncreas e sistema nervoso central e periférico. Esses receptores são estimulados pelos opióides na superfície de membrana celular de forma estereoespecífica, descrita como interação “fármaco-receptor”, onde os agonistas foram descritos como “chaves” que se encaixam em uma “fechadura” o receptor, e a partir disso ocorrer a ação e o efeito biológico esperado (BRANSON & GROSS, 2003). Esses receptores são ligados a proteína G e por isso ativam múltiplas vias de segundo mensageiro, em associação com o acoplamento de efetores, o tráfego de receptores e a sinalização nuclear. Martin et al. (1976) sendo farmacologistas, propuseram a existência de três tipos de receptores opióides. Eles denominaram conforme o fármaco agonista utilizado em: receptor μ (Mu) por causa da morfina, κ (Kappa) devido a cetociclazocine, σ (sigma) sendo utilizado a N-alinomertazocine, que posteriormente ficou

comprovado não ser um receptor opióide (FERRAZ, 1999). Quatro anos depois Kosterlitz et al. (1980) propuseram um quarto receptor denominado de delta (δ), devido ao fato desse receptor ter sido descoberto em ductos deferentes (defferens) de hamisters.

Atualmente, apesar de ainda na literatura esses receptores serem encontradas como, Mu, Kappa e delta, um consenso da união internacional de farmacologia realizado em 1996 nomearam os receptores conforme seus ligantes endógenos e os identificados por um algarismo numérico correspondente a ordem cronológica da demonstração de sua existência por meio de clonagem. Sendo assim, a designação genérica desses receptores a qual os opióides agem agonizando, foram denominados Op (de opióide) e esta acrescentada um número. Como o receptor δ foi o primeiro a ser clonado, foi nomeado receptor Op1, e como os receptores κ e μ foram clonados na sequência, passaram a ser chamados de Op2 e Op3 respectivamente (DHAWAN et al., 1996).

Ocorreu um período de tempo considerável entre a definição da família dos receptores opióides e a descoberta de um novo receptor (opioid receptor like-1 – ORL (1)), porém este, não foi extensamente estudado (STUCKY et al., 2001). Atualmente há muitas pesquisas envolvendo variantes desses receptores e como eles atuam.

3.2.2. Down-regulation dos receptores

A alteração no número e na afinidade dos receptores, oferece-nos um mecanismo atrativo para explicar a perda de capacidade de resposta, tão característica da tolerância à um fármaco. A *down-regulation* dos receptores opióides é caracterizada por uma perda generalizada dos receptores, onde a base molecular não esta muito bem definida. No entanto se sabe que as fosforilações da AMPc estariam diretamente relacionado a este evento (NUNES et al., 2005).

Alguns autores acreditam que a *down-regulation* é agonista seletiva e portanto depende da eficácia intrínseca dos agonistas, no entanto, a *down-regulation* não parece ser o fator essencial a tolerância aos opióides (BAUMHAKER, 1993; BHARGAVA & GULATI, 1990).

Vários estudos com técnicas de biologia molecular são realizado atualmente na tentativa de elucidar este mecanismo de *down-regulation* dos receptores opióides, através de sinalizações bioquímicas e expressões gênicas (WANG & TRAINOR, 2011; KAPLAN et al., 2011)

3.2.3. Farmacodinâmica

Os opióides produzem analgesia através de sua ligação a receptores específicos acoplados à proteína G, que se localizam no cérebro e em regiões da medula espinhal envolvidas na modulação e percepção da dor. A nível molecular, a interação proteína G e receptor ativado irão afetar a regulação dos canais iônicos, modulando o processamento do Ca^{++} intracelular, alterando assim a fosforilação das proteínas. Os opióides exercem duas ações acopladas a

proteína G, diretas e bem estabelecidas sobre os neurônios: (1) fecham os canais de Ca^{++} voltagem dependentes nas terminações nervosas pré-sináptica e, portanto reduzem a liberação de transmissores excitatórios como glutamato, acetilcolina, noraepinefrina, serotonina e substância P, e (2) hiperpolarizam o neurônio pós-sináptico através de aberturas de canais de K^{+} , inibindo a transmissão (SCHUMACHER et al., 2008). Tais ações produzem um potente efeito analgésico diretamente na medula espinhal, mas especificamente no corno dorsal da medula, comprovado por administrações diretas de opióides via subaracnóide (ESCHERTZHUBER, et al., 2008)

3.2.4. Opióides endógenos

Como muitos fármacos que alterem a excitabilidade dos neurônios o fazem através de ação sobre os receptores sinápticos, foi considerado que os receptores opióides do sistema de analgesia deveriam ser os receptores para alguma substância natural do organismo, para algum neurotransmissor semelhante à morfina. Portanto uma extensa pesquisa foi realizada a procura de um opióide natural do sistema nervoso, e hoje se sabe, que há aproximadamente uma dúzia destas encontradas em diferentes partes do SNC, e todas elas são produtos da degradação de três grandes moléculas proteicas: pró-opiomelanocortina, pró-encefalina e pró-dinorfina. Entre as mais importantes destas substâncias opióides estão a β -endorfina, a metencefalina, a leuencefalina e a dinorfina. As duas encefalinas em quantidades maiores que as dinorfinas, são encontradas no tronco cerebral e na medula espinhal, enquanto que a β -endorfina é encontrado tanto na hipófise como no hipotálamo (GUYTON & HALL, 2006). Nenhum dos opióides endógenos são totalmente específicos para um dos três receptores existentes (DICKENSON, 1991).

3.2.5. Opióides e seus derivados

Os opióides são classificados de acordo com a ação em seu receptor em: agonistas (morfina, fentanil, meperidina, metadona, etorfina, heroína), agonistas parciais (buprenorfina), antagonistas (naloxona, naltrexona) e agonistas-antagonistas (agonista κ (Op2) e antagonista μ (Op3); butorfanol, nalbufina).

A morfina, por ter sido o primeiro opióide utilizado como analgésico, é o padrão com quais os outros analgésicos modernos são comparados, e de forma arbitrária, se diz que o potencial analgésico dela é "1", sendo assim, por exemplo, o fentanil se diz que tem um poder analgésico de 50 a 100 vezes maior que a morfina enquanto que a meperidina tem apenas 1/10 de sua potência (CODA, 2006).

O índice terapêutico (DL50/ DE50) é a relação entre a dose de um fármaco que produz efeitos letais em 50% dos animais testados (DL50) e a dose que produz os efeitos desejados em 50% dos animais. De maneira geral, os opióides possuem uma ampla margem de segurança (índice terapêutico) quando testados em modelos animais. No caso da morfina, o índice terapêutico é de 69,5, enquanto o do fentanil é 277. Outra característica importante que deve ser

ressaltado é a lipossolubilidade do opióide, pois substâncias altamente lipofílicas atravessam facilmente a membrana lipídica das células, inclusive a barreira hemato-encefálica (BERNARD, 2002). Assim a solubilidade lipídica (coeficiente octanol/água) é de 1,4 da morfina e 813 para o fentanil, fato este que explicaria o maior tempo de ação e maior risco de depressão respiratória tardia da morfina quando administrado no espaço subaracnóide em relação ao fentanil, que este é rapidamente absorvido para o leito vascular e metabolizado, enquanto que para a morfina haveria a possibilidade de uma migração cranial do espaço citado (BERNARD, 2002).

Em um estudo clássico, Payne & Inturrisi (1985) observaram e compararam a distribuição da morfina e metadona marcados com carbono 14 (C-14) após a punção lombar no LCR de ovelhas. Concentrações na cisterna-magna de morfina foram detectadas 30 a 40 minutos após a administração lombar, ocorrendo então uma migração cranial da mesma. Tal situação não ocorreu com a metadona. Esses mesmos autores atribuíram esse fato a maior lipossolubilidade da metadona em relação à morfina, sugerindo que esse último fármaco possa vir ter mecanismos supra-espinhais mesmo sob administrações espinhais.

Vale ressaltar que a depressão respiratória é dose dependente para qualquer opióide agonista, sob qualquer via.

3.2.6. Toxicidade

Na utilização dos opióides, a maior preocupação e mais amplamente reconhecida e potencialmente fatal em relação à toxicidade é a depressão respiratória, seja ela por via neuroaxial ou via sistêmica, sendo esta última a de maior risco (DUARTE et al., 2009).

A morbidade ocasionada pelos opióides agonistas é decorrente de um subreceptor da família μ_2 que ocasiona um aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (CO_2) no sangue arterial e deslocamento da curva de resposta ao CO_2 para a direita, caracterizando sensibilidade diminuída a frações inspiratórias aumentadas de CO_2 . Os agonistas opióides agem nos centros que regulam o ritmo respiratório, na região do bulbo, podendo aumentar as pausas entre os movimentos respiratórios e aumentar o tempo expiratório. A diminuição da sensibilidade ao CO_2 pode ser decorrente da redução de acetilcolina dos neurônios do centro ventilatório no bulbo, em resposta a hipercapnia (STOELTING & HILLIER, 2006).

A localização exata de onde os opióides estariam atuando no centro respiratório, e a identificação neuroquímica foram investigados recentemente em um estudo complexo por Montandon et al. (2011), em bulbos de ratos, através de administração de fentanil e naloxona em regiões específicas do tronco cerebral, identificados por técnicas de imunohistoquímica. Os autores identificaram que a região exata responsável pela depressão respiratória ocasionada pelos opióides seria o complexo pré-Bötzing, através de receptores de neurocinina-1. Ou seja, que o peptídeo substância P estaria sendo responsável pelo marcapasso respiratório nesta região do bulbo, e os opióides diminuiriam a liberação deste no complexo pré-Bötzing.

O complexo Bötzingger contém neurônios inspiratórios e expiratórios localizados próximos à superfície ventral do bulbo (ZIN et al., 2008). Este envia seus axônios para o núcleo ambíguo, localizado dentro do grupo respiratório ventral, enquanto que os neurônios localizados nesta região emitem seus axônios para o grupo respiratório dorsal do núcleo do trato solitário. Uma região relativamente pequena próxima a terminação rostral da coluna ventrolateral que se estende do núcleo facial até a medula espinhal é chamada de complexo pré-Bötzingger, que possui neurônios com atividade pré-inspiratória, com propriedades tipo marca-passo (ZIN et al., 2008).

O melhor tratamento para depressão respiratória ocasionada pelos agonistas opióides seria a utilização de um antagonista como a naloxona, mas ressaltando que além dos efeitos deletérios, os efeitos benéficos de analgesia também poderão ser antagonizados (GOWAN et al., 1988).

Outro inconveniente no que diz respeito à toxicidade seria o prurido intenso, sendo este relacionado a um mecanismo não tão bem esclarecido, todavia, parece esta resultar de um efeito central por ascensão cefálica do opióide no LCR, como já comentado ou de uma ação periférica própria dos opióides a partir de receptores μ espinhais. Este efeito pode ser diminuído com o uso de anti-histamínicos ou abolido com antagonistas (ALVAREZ, 2000).

3.3. Farmacologia dos anestésicos locais

Os anestésicos locais são substâncias químicas capazes de provocar diminuição temporária e reversível da sensibilidade e motricidade e função autonômica de uma parte específica do corpo quando injetados localmente em concentrações adequadas. Esse bloqueio ocorre a um local específico nos poros dos canais de Na^+ nos nervos e bloqueiam o movimento iônico através desses poros (FERREIRA, 1986). A qualidade e a segurança da utilização deste grupo de fármaco nas anestésias espinhais foi fator decisivo no atual desenvolvimento da cirurgia moderna.

3.3.1. Classificação e relação estrutura físico – química

Os anestésicos locais mais utilizados nas anestésias neuroaxiais são a lidocaína, de ação intermediária e a bupivacaína de ação prolongada. A uniformidade estrutural dos anestésicos locais aminoamidas deve-se as características comuns das três partes fundamentais que compõem sua molécula: (1) radical aromático: é a porção lipossolúvel do fármaco responsável por sua penetração do nervo. Entre os exemplos de radicais aromáticos estão o ácido benzoico (cocaina, benzocaína), o ácido para-aminobenzoico (procaína) ou a xilidina (lidocaína, bupivacaína); (2) cadeia intermediária: é o esqueleto da molécula, as alterações desta levam a variações tanto da potência como da toxicidade dos anestésicos locais; (3) grupo amina: é a porção ionizável da molécula que vai sofrer a influência do pH do meio e, portanto, é a única que

pode ser manipulada pelo anestesiológico. É ela que determina a velocidade de ação do anestésico local (CARVALHO, 1994).

A ligação da cadeia intermediária ao grupo aromático permite a classificação dos anestésicos locais em aminoéster pela ligação éster e em aminoamidas pela ligação amida, servindo também como diferencial em sua biotransformação (VALE & DELFINO, 2000). Os aminoésteres são hidrolisados pela colinesterase plasmática com a formação de PABA (alergênico), os do grupo aminoamida são de meia vida mais prolongado, sendo metabolizados pelo fígado através das CYPs (VALE & DELFINO, 2000).

O peso molecular desempenha um papel relevante na movimentação dos anestésicos locais através dos canais de Na^+ da membrana nervosa, além de ser um fator preponderante no grau de permeabilidade através da dura-máter. A lipossolubilidade esta diretamente relacionada com a potência anestésica intrínseca do anestésico local, no entanto, também aumenta a toxicidade do mesmo diminuindo a sua margem de segurança e por fim, o grau de ionização (pKa), onde o início do bloqueio é determinado por este, podendo ser manipulado pelo anestesiológico, conforme já comentado anteriormente (PEREIRA, 2007).

De modo geral os anestésicos locais são bases fracas e estão clinicamente disponíveis sob a forma de sais para aumentar a solubilidade e a estabilidade. No organismo, ocorrem como base sem carga (forma molecular) ou como cátion (forma ionizado), as proporções relativas dessas duas formas são determinadas pelo seu pKa e pelo pH dos líquidos corporais, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbach: $pKa - pH = \log \text{ionizado} / \text{não ionizado}$. (CARVALHO, 1994).

Como pKa da maioria dos anestésicos locais situa-se na faixa de 8,0 a 9,0, a maior porcentagem existente nos líquidos corporais em pH fisiológico estará sob a forma ionizada, ou seja, com a carga (WHITE & KATZUNG, 2007). A forma ionizada é a forma mais ativa no local receptor porque não pode sair facilmente dos canais fechados, entretanto, a forma molecular (sem carga) é essencial para penetração através das membranas biológicas, produzindo um efeito clínico (figura 1), visto que o receptor de anestésicos locais não é facilmente acessível pelo lado externo da membrana celular. Essa é a razão a qual um anestésico local ser menos efetivo em tecidos contaminados em pH extracelular baixo, pois a forma molecular não consegue atravessar tais membranas (WHITE & KATZUNG, 2007).

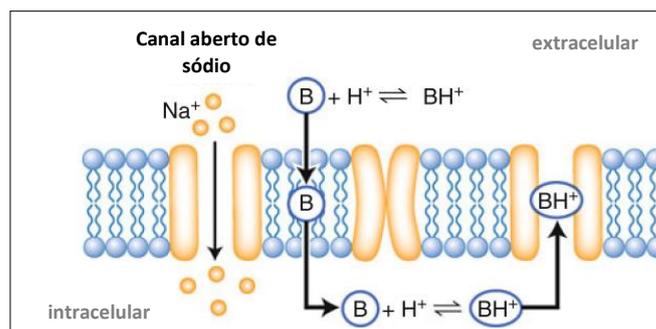


Figura 1. - Mecanismo de ação dos anestésicos locais: As setas indicam a sequência do bloqueio do canal de Na^+ . A forma molecular extracelular (B) atravessando a membrana lipídica, e na sequência ficando sob a forma ionizada intracelular (BH^+) bloqueando o canal de Na^+ . (Adaptado de James, R. in: *The requisites in anaesthesiology. 1st ed., Elsevier Mosby 2004, Philadelphia*)

3.3.2. Farmacodinâmica

Os anestésicos locais bloqueiam a condução, diminuindo ou impedindo o grande aumento transitório na permeabilidade das membranas excitáveis ao Na^+ , normalmente provocado por leve despolarização da membrana. Tal ação se deve a sua interação direta com os canais de Na^+ operados por voltagem (figura 1). A medida que a ação anestésica se desenvolve progressivamente no nervo, o limiar para excitabilidade elétrica aumenta gradativamente, e a condução nervosa final não se realiza. Em concentrações mais elevadas, os anestésicos locais podem bloquear os canais de K^+ , assim, o bloqueio da condução não é acompanhado por uma alteração grande ou estável no potencial de repouso da membrana (BRUNTON et al., 2010).

Da farmacodinâmica dos anestésicos locais outras teorias seriam que a porção lipossolúvel expandiria a membrana celular, interferindo com a condutância do sódio; a ocorrência de alteração das cargas de superfície da membrana, impedindo a propagação do potencial de ação; ou ainda que estivessem deslocando o Ca^{++} de locais que controlam a condutância ao Na^+ (PEREIRA, 2007).

3.3.3. Toxicidade

A toxicidade sistêmica dos anestésicos locais é resultado de altas concentrações plasmáticas, podendo ser por absorção do local de aplicação, ou a administração intravenosa inadvertida. Esse tipo de toxicidade é um risco real da anestesia regional, mesmo tendo uma baixa incidência na medicina humana, em torno de 0,2 %, ela pode representar um risco potencialmente fatal, pela dificuldade de tratamento (AUROY, et al., 2002)

Por essa razão pode ocorrer o risco de intoxicação sistêmica, e os simples bloqueios dentários são passíveis de complicações (SOUSA & PRADO 1991); ou até mesmo com o uso tópico do EMLA (do inglês - eutectic mixture of local anesthetics) que é uma mistura de lidocaína com prilocaína considerado extremamente segura (RINCON et al., 2000).

Qualquer membrana excitável poder sofrer a ação estabilizadora do anestésico local diretamente relacionada com a sua potência, por exemplo, doses crescentes de bupivacaína e lidocaína revelam ter diferente potência na capacidade de bloqueio dos canais de Na^+ no hipocampo, e nos canais de Na^+ e Ca^{++} do músculo cardíaco (VALE & VALE, 1986).

O SNC é de 4 a 6 vezes mais sensível às intoxicações que o sistema cardiovascular, produzindo primeiramente um padrão de excitação, podendo ocorrer convulsão, seguido de depressão, apnéia e colapso cardiovascular (LIU et al., 1983). Se uma dose extremamente alta de anestésico local for administrada por via intravenosa, ocorrem sinais moderados breves de excitação do SNC seguidas rapidamente por depressão generalizada (KHURSHEED & STEFFEY, 2003).

Devido o espaço epidural ser totalmente vascularizado, a administração venosa inadvertida em anestésias epidurais e consequente intoxicação por esta categoria de fármacos é relatados na medicina humana (CHERNG, et al., 2002; PLOWMAN et al., 1998). A simples medida de aspirar a seringa antes da administração deve ser sempre utilizada, pois apesar de sua simplicidade, esta é bastante eficaz na prevenção da administração venosa inadvertida de anestésico local. Não há relatos deste tipo de complicação nas anestésias subaracnóidea direta, talvez pelo fato de se observar claramente o refluxo obrigatório do LCR.

No entanto, na anestesia subaracnóide, existe uma preocupação com a neurotoxicidade tal como, a síndrome da cauda equina e a irritação radicular transitória, podendo ser resultantes da administração direta dos anestésicos locais com o LCR, e este por sua vez, em contato direto com a medula espinhal. Segundo Stoelting & Hiller (2007), a incidência de sintomas neurológicos não é alterada pela diminuição das concentrações de lidocaína de 2% a 1%, ou 0,5%, sendo estas semelhantes às incidências de sintomas descritos com a lidocaína a 5%. Em um estudo comparando a lidocaína a 2% e a ropivacaína a 1% administrados no espaço subaracnóide em cães, na dose de 1 mL para cada 10 cm de distância da coluna vertebral, avaliou-se alterações clínicas e histopatológicas da medula espinhal. Os autores observaram no grupo que recebeu a lidocaína alterações clínicas e histopatológicas mais intensas que o grupo que recebeu ropivacaína, sendo que estas alterações do tecido nervoso foram de superfície, ou seja, onde há um contato direto do anestésico local com o LCR. Nesse estudo não foi citado a baricidade dos anestésicos (GANEM et al., 2003). Nessa técnica de anestesia, a bupivacaína têm se demonstrado mais segura em relação a esse tipo de neurotoxicidade que a lidocaína (ARAI & ROCA, 2007).

3.4. Anestesia e analgesia neuroaxial

3.4.1. Espaços epidural e subaracnóide, meninges e LCR.

O SNC está contido e protegido na caixa craniana e o canal vertebral, sendo envolvidas por membranas de tecido conjuntivo denominado meninges. Estas são formadas por três camadas, que da região mais externa em direção a interna da coluna vertebral seguem a seguinte ordem: dura-máter, aracnoide e pia-máter (Figura 2) (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004). A dura-máter, que envolve a medula espinhal, é separada do periósteo das vértebras, formando-se entre os dois o espaço epidural, no entanto, entre a dura-máter e aracnoide não existe um espaço em condições normais, sendo conhecido como espaço subdural virtual. A aracnoide separa-se da pia-máter pelo espaço subaracnóide, que contém o LCR, havendo uma ampla comunicação entre o espaço subaracnóide do encéfalo e da medula (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

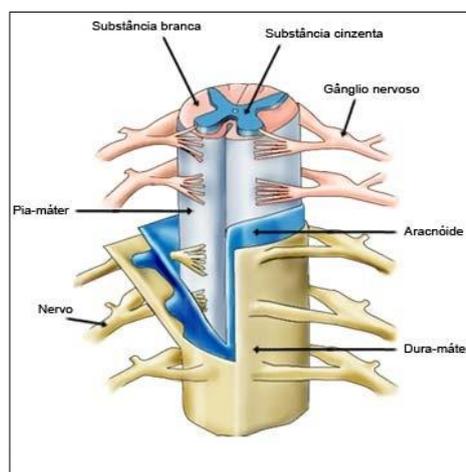


Figura 2. Disposição anômica das meninges envolvendo a medula espinhal humana, seguindo da camada mais externa a interna, dura-máter, aracnoide e pia-máter (disponível no site <http://littlebabsi.wordpress.com/2010/04/06/medula-espinhal/>).

O LCR é um fluido aquoso e incolor que ocupa espaço subaracnóide e as cavidades ventriculares, tendo como principal função a proteção do SNC. Ele é formado principalmente pelos plexos coróides e uma pequena parte se forma a partir do epêndima das paredes ventriculares e dos vasos da leptomeninge (MACHADO, 2000). Esse LCR é constantemente produzido, sendo seu excedente absorvido pela circulação venosa através das vilosidades aracnóideas, que são herniações da aracnoide para o interior das veias, permitindo por um processo de osmose a eliminação do excedente produzido (ZARZUR, 2007). A absorção dos analgésicos e anestésicos

injetados no espaço subaracnóide, assim como a eliminação, depende também do fluxo do LCR, sendo este sentido do local de produção nos plexos coróides, em sentido caudal para os locais de absorção junto às vilosidades da aracnoide (GREENE, 1985). Apesar de existir essas vilosidades, quando um fármaco é administrado no espaço subaracnóide, o clearance de eliminação é em torno de três vezes menor quando comparada a administração epidural, tal acontecimento ocorre pelo maior aporte sanguíneo e gordura existente neste último espaço (CLEMENT et al., 2004).

3.4.2. Administração subaracnóide e epidural

Técnicas de analgesia e anestesia pela via neuraxial são muito utilizadas e descritas na medicina, seja tanto pela via epidural ou pela via subaracnóide, anestésicos locais e opióides são fármacos amplamente administrados por estas.

A escada da dor e terapia analgésica sugerida nos anos 80 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) seria uma escada progressiva para um tratamento polimodal de analgésicos e anti-inflamatórios, onde o primeiro degrau seria considerado um tratamento de dor leve, e o último degrau um tratamento diferenciado para uma dor intensa. No entanto, alguns autores sugerem um quarto degrau, que seria o tratamento intervencionista, e neste incluem-se terapias como bloqueios periféricos e a utilização da via neuroaxial para administração de analgésicos (CORTEZ & HUERTAS, 2000; MIGUEL, 2000).

A analgesia neuroaxial com opióides é um tratamento efetivo para pacientes com câncer em um estágio avançado e terminal que apresentarem dores de moderada a intensa, pois pela via subaracnóide por exemplo, pode se utilizar baixas doses deste grupo de fármaco, obtendo menores efeitos colaterais com a mesma efetividade analgésica (MYERS et al., 2010). Ao utilizar opióides pela via neuroaxial, independentemente do agente utilizado, da técnica (torácica ou lombar), utilização ou não de cateteres, tipo e tempo da avaliação de dor, é descrito que esses promovem uma melhor analgesia pós-operatória quando comparados pela via sistêmica (BLOCK et al, 2004).

Rocca et al., (2002) fizeram uma comparação sobre a utilização da morfina pelas vias epidural ou venosa em 563 pacientes submetidos a toracotomia, cirurgia esta considerada de dor intensa. Os autores avaliaram os pacientes até 48 horas após a cirurgia e concluíram que a morfina via epidural em termos de intensidade e duração de analgesia, efeitos colaterais e complicações, apresenta maiores benefícios quando comparada a administração via intravenosa, mesmo essa última via ter sido utilizado doses maiores. No caso específico de trabalho de parto, a analgesia epidural com opióides não interfere no mesmo, e quando se faz o uso desta técnica, não há um aumento estatisticamente significativo do número de cesáreas comparado à administração isolada de analgésicos por via sistêmica (SHARMA et al., 1997).

Em cirurgias de ressecção hepática, a analgesia epidural com morfina demonstrou ser ineficaz em 20% dos casos, o que põem em pauta a utilização desta via nessas cirurgias ou em

pacientes heparinizados, pois estes podem apresentar quadros de deficiência na cascata de coagulação, havendo assim um alto risco de hematoma e hemorragia subdural, principalmente com a utilizações de cateteres (REVIE et al., 2011; HARTOG & MILLS, 2009) Uma alternativa a esse problema seria talvez a administração por punção única de opióide via subaracnóide, a qual Pietri et al (2006) demonstraram ser satisfatório com a utilização de morfina, em um estudo comparativo com analgesia epidural.

A utilização do termo anestesia neuroaxial, é empregada quando se utiliza os anestésicos locais inibindo por completo a transmissão nervosa, impedindo a percepção dolorosa a nível supra-espinhal, atuando em parte da transmissão dolorosa, seja por via epidural ou subaracnóide, conforme o espaço a ser administrado. Em um estudo randomizado duplo-cego comparando a anestesia subaracnóide com anestesia geral para cesáreas, a primeira demonstrou ser mais segura em relação ao neonato, pois houve menos alterações no índice de Apgar, índice este utilizado na medicina humana para avaliar a responsividade e alguns padrões fisiológicos neonatais (MANCUSO et al, 2010).

É factível também a realização de analgesia neuroaxial com a utilização de anestésicos locais por bloqueio selecionado de fibras sensitivas, sem bloqueio de fibras motoras. Um exemplo disso é através da utilização de concentrações baixas de bupivacaína para analgesia do parto, pela via epidural (CORTES et al., 2006). Imbelloni et al. (2008) tentaram realizar um bloqueio seletivo das fibras sensitivas com baixas doses de lidocaína hipobárica a 0,6% subaracnóide para cirurgias ano-retais. Apesar de alguns pacientes apresentarem leve bloqueio de fibras motoras, essa incidência foi baixa, proporcionando maior conforto a estes pacientes.

As complicações graves das anestésias neuroaxiais estão em torno de 1:10.000, dentre destas a via epidural apresenta maior índice significativo quando comparada a via subaracnóide, mesmo esta última sendo a mais realizada pela simplicidade da técnica na medicina humana (MOEN et al., 2004; AROMAA et al., 1997). O uso de opióides por via epidural tem uma ação sistêmica significativa devido à absorção, pois como já foi comentado é uma região bastante irrigada, e uma ação liquórica, que se faz pela passagem do fármaco pelas meninges dura-máter e aracnoide, por sua vez, a via subaracnóide não há uma ação sistêmica significativa (ALVAREZ et al., 2001). Em relação ao uso de anestésicos locais via subaracnóide, a grande vantagem é por se utilizar pequena massa de anestésico local, proporcionando uma anestesia de qualidade e praticamente isenta de reação sistêmica (IMBELLONI, 2000).

Essas baixas doses da via subaracnóide, em relação à via epidural pode ser explicado pela diferença de permeabilidade entre as meninges. Bernard & Hill (1990) avaliaram a permeabilidade de meninges in vitro de macaco e cães e observaram que entre estas, a dura-máter é a mais permeável de todas, seguida da pia-máter. Entretanto, a aracnoide é muito pouco permeável, e tal fato explicaria que ao administrar um fármaco no espaço epidural, haveria a necessidade de massas maiores comparado ao espaço subaracnóide. Sultan et al., (2010)

observaram através de uma ampla meta análise de 1945-2008, que a dose denominada “single-shot”, ou seja, a dose mínima efetiva analgésica em aplicação única, pela via epidural seria de 2,5 a 3,75 mg totais e por via subaracnóide seria necessário uma dose 20 vezes menor, em torno de 0,08 a 0,15 mg totais no adulto.

3.4.3. Bloqueio subaracnóide seletivo

Como já citado anteriormente, a anestesia raquidianas ou subaracnóide foi descrita há vários anos por Corning primeiramente em 1885, e em seguida por Bier em 1899. Após quase 10 anos Barker e Braun entre 1905 e 1907 introduziu um novo conceito a esta técnica, a baricidade, pois foi adicionada glicose a cocaína, com a finalidade de modificar suas propriedades físicas, tornando-a hiperbárica, (REIS Jr., 2008).

Barker em 1907 conceituou que era possível controlar o nível da anestesia subaracnóide modificando a posição do paciente na mesa em relação à baricidade do anestésico, sendo óbvio que a dispersão das soluções hiperbáricas depende da gravidade, assim, de modo similar as soluções hipobáricas tem a sua dispersão em oposição à gravidade (VALE, 1998). Revisão de literatura com soluções hipobáricas já foi realizado na década de 50, onde é citado Babcock como o primeiro pesquisador a utilizar este tipo de solução em anestesia subaracnóide mostrando, portanto que soluções hiper ou hipobáricas já são descritas a muitos anos atrás (SNYDER, 1950).

A postura do paciente para a anestesia subaracnóide seletiva é essencial, assim como a baricidade do anestésico local. Uma dessas posturas seria a posição “canivete” a qual o paciente encontra-se com o a região pélvica elevada em relação à região torácica, associada a utilização de soluções de bupivacaína a 0,1% e 0,15% hipobáricas, essa postura permite um bloqueio totalmente seletivo nas cirurgias ano-retais, sem alterações hemodinâmicas e nem bloqueio motor (MAROOF, et al., 1995; IMBELLONI et al., 2010). Em cirurgias de membro inferior, é possível a realização de técnicas que permitem uma anestesia seletiva ao membro a ser operado, utilizando baixas doses de soluções hiperbáricas ou hipobáricas (KAYA et al., 2004).

Imbelloni et al. (2004) realizaram um estudo, onde utilizou-se a bupivacaína 0,5% hiperbárica para bloqueio de membro inferior unilateral, obtendo em seus resultados índices satisfatórios de 85% de sucesso. Para tanto, os autores recomendam a permanência do paciente em decúbito lateral com o membro a ser operado para baixo por 20 minutos, tempo este necessário para o anestésico se depositar em hemi-medula espinhal, conforme a gravidade. Na utilização de solução hipobárica de bupivacaína a 0,15%, os autores obtiveram 70% de sucesso no bloqueio unilateral, e assim como o estudo anterior, mantiveram também os pacientes por um período de 20 minutos em decúbito lateral, porém desta vez com o membro a ser operado para cima, devido a característica hipobárica do fármaco (IMBELLONI et al., 2002).

A razão de se fazer a anestesia subaracnóide restrita ou seletiva, é diminuir a extensão do bloqueio cirúrgico no lado a ser operado, reduzindo as doses e, conseqüentemente, possíveis

efeitos colaterais, promovendo uma anestesia de duração suficiente para o procedimento. Os mais importantes fatores a serem considerado para que se realize a hemianalgesia são: tipo e calibre da agulha, densidade do anestésico relativa à do LCR, posição do paciente, velocidade de administração da solução e dose/concentração/volume da solução anestésica (IMBELLONI, 2007).

3.4.4. Opióide hiperbárico subaracnóide

O uso isolado de opióides hiperbáricos é extremamente rara de se encontrar na literatura, onde em uma extensa investigação através do site de busca de literatura médica científica, o *pub-med*, foram achados apenas 6 citações.

Brizgys & Shnider (1984) foram os primeiros autores a relatarem a preocupação com os efeitos colaterais sistêmico da morfina em uma paciente portadora da síndrome de Wolff-Parkinson-White, e justificam que utilização da administração da mesma concomitante com a dextrose 10%, alterando sua baricidade ou seja, tornando-a hiperbárica, evitaria uma possível migração cranial da mesma, podendo resultar em uma depressão respiratória tardia.

Em um estudo com trinta parturientes que necessitavam de analgesia no momento do parto, foi administrado 0,5 e 1,0 mg de morfina associado a dextrose a 7,5% com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais, como náuseas e prurido, utilizando doses menores à aquelas descritas até então. A analgesia foi avaliada através de uma escala visual analógica de dor (EVA), associada a uma equação ([EVA antes da morfina – EVA pós morfina / EVA antes morfina] x 100) determinando em porcentagem a eficácia da técnica. Todos os pacientes que receberam 0,5 mg e 88% que receberam 1 mg obtiveram mais de 50% de alívio da dor, e 42% e 59% que receberam 0,5 e 1 mg respectivamente, obtiveram 100% de analgesia. O máximo alívio de dor relatado foi entre 90 a 120 minutos, e a duração máxima foi de 8 horas. Apenas duas pacientes solicitaram mais analgésicos antes do parto, 4 horas após a administração de 1 mg de morfina. Das 30 parturientes, 23 eram primíparas e 8 eram múltíparas, sendo que dessas, 7 e 9 evoluíram para o parto normal respectivamente, demonstrando que o fator morfina não interferiu nesses índices. Apesar de a analgesia ter sido eficiente neste estudo, os efeitos colaterais como prurido e náusea foram observados, sendo que o efeito de hiperbaricidade mesmo mantendo as pacientes levemente sentadas, não trouxe benefícios, no entanto, não ocorreu depressão respiratória tardia (ABBOUD et al., 1984).

Gray et al. (1986) realizaram estudo em 50 pacientes submetidos a toracotomia, objetivando comparar o poder de analgesia de 10 mcg.kg⁻¹ de morfina em soluções hipobárica e hiperbárica e constatar o surgimento de uma possível depressão respiratória. Na solução hipobárica, a morfina foi diluída em solução salina 0,9% e administrada em 21 pacientes, enquanto que a solução hiperbárica teve como diluente a dextrose a 5% e administrado em 29 pacientes, ambos os grupos a punção foi realizada entre L2-L3 ou L3-L4 e a administração foi previamente ao ato cirúrgico. A duração da analgesia foi estatisticamente maior com a solução

hipobárica, obtendo um tempo hábil de até 23 horas, contra 19 horas do grupo hiperbárico. Vale salientar que neste estudo foi observado depressão respiratória com a PaCO₂ de 59 mmHg em um paciente que recebeu morfina hipobárica.

Para observar as propriedades cinéticas da morfina hiperbárica ou isobárica no espaço subaracnóide, realizou-se um estudo utilizando técnica de cromatografia líquida (HPLC), para observar as concentrações no LCR após a administração lombo-sacra de 2,0 mg morfina hiperbárica e isobárica com dextrose a 7% e solução fisiológica a 0,9% respectivamente em 5 pacientes com câncer. Destes pacientes, dois receberam a solução isobárica e três a solução hiperbárica. O LCR foi coletado no 10º espaço intercostal em intervalos regulares em até 15 horas após a administração. A concentração máxima (C_{max}) encontrada no grupo isobárico, foi de 5 minutos no paciente um (30 µg.ml⁻¹) e 15 minutos no paciente dois (60 µg.ml⁻¹), e a meia vida de eliminação de 108 e 140 minutos respectivamente. No grupo hiperbárico essas concentrações teve um aumento gradativo e lento, perdurando a C_{max} de 4 a 5 horas, em concentrações muito menores em relação à primeira solução, oscilando entre 0,8 a 3.3 µg.ml⁻¹ e a meia vida de eliminação entre 144 e 246 minutos. Esses valores comprovam a rápida distribuição e migração cranial com altas concentrações no LCR da morfina isobárica em relação a hiperbárica (CAUTE et al., 1988).

Fernandez-Lieza & Panderó (2000) relatam com sucesso a utilização deste tipo de técnica com metadona hiperbárica em dois pacientes com câncer, e Natalini et al. (2006) que realizaram um experimento na espécie equina com a utilização de opióides hiperbáricos via subaracnóide, avaliando os dermatômos e a analgesia nesta espécie em um modelo de dor com estímulo elétrico.

3.5. Espécie ovina na pesquisa no segmento neuroaxial.

Existem ainda poucos avanços no que diz respeito a novos fármacos e técnicas de analgesia, uma vez que o grupo de analgésicos mais recomendado nas dores mais intensas, é do mesmo grupo descoberto a milhares de anos atrás. Talvez um fator contribuinte a isso, seria as poucas pesquisas existentes com modelos animais alternativos, onde a espécie roedora é disparadamente o modelo animal mais utilizado em pesquisas, devido ao custo e praticidade (IASP, 2010).

Os modelos *in vivo* são essenciais para compreensão e novas descobertas através do dinamismo fisiológico real. Se a pesquisa for para uma futura aplicabilidade humana, um modelo animal *in vivo* deve apresentar uma anatomia e fisiologia o mais próximo possível da realidade humana. Em um estudo comparando a coluna vertebral do homem com a espécie ovina, pesquisas que envolvem o canal vertebral na região torácica e lombar, a espécie ovina pode ser utilizada pela semelhança e facilidade ao acesso a essas regiões, no entanto, haveria uma limitação na região cervical (WILKE et al., 1997). Modelos de coluna vertebral ideal comparada a

humana, não existe, no entanto em um amplo estudo anatômico comparando diferentes espécies, a espécie ovina foi considerada um modelo bastante útil para pesquisas que envolvam a medula espinhal e coluna vertebral (SHENG et al., 2010).

A coluna vertebral de um ovino normalmente possui sete vértebras cervicais, treze torácicas e seis ou sete lombares, sendo mais comum a presença de somente seis nessa espécie (SISSON, 2000). O sacro é dividido em quatro segmentos, sendo que a última vertebra pode estar separada ou parcialmente fusionada, e por fim as vértebras coccígeas que podem variar conforme a raça, mas em sua maioria representado por três vértebras na espécie ovina (SISSON, 2000).

A medula espinhal dessa espécie se prolonga até segmentos finais das vertebra sacrais, sendo que o cone medular normalmente termina entre segmentos de 2º ou 3º espaço sacral, dando início então à cauda equina (DELLMONN & McCLURE, 2000). Não há particularidade e considerações especiais diferente de outros mamíferos, exceto por uma leve pigmentação mais acinzentada e escura na meninge aracnoide por presença leve de melanina (DELLMONN & McCLURE, 2000).

Em pesquisas que envolvam a administração de fármacos no espaço subaracnóide, a espécie ovina já foi utilizada com êxito. Grader et al. (2003) estudaram os efeitos da administração crônica de morfina subaracnóide e avaliaram os efeitos comportamentais, neurológicos e de neurotoxicidade através de cortes histopatológicos da medula espinhal, e concluíram que administrações em doses baixas de 3 mg não causam efeitos neurológicos e nem inflamatórios na medula espinhal de ovelhas, quando comparado a solução fisiológica.

Em outro estudo, foram avaliados os efeitos da morfina administrada no espaço subaracnóide em ovelhas para cirurgias experimentais ortopédicas de membro posterior, onde neste foi comparado os efeitos da mesma em uma dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ com conservante, sem conservante e diluído em solução salina. Os autores concluem que a morfina subaracnóide nesta dose, não promoveu analgesia suficiente e atrapalhou a avaliação cirúrgica, pois efeitos colaterais como prurido e ataxia ficaram evidentes em ambos os grupos (WAGNER et al., 1996).

3.6. Lâmpada de calor como modelo de dor

Métodos para estimar a intensidade do estímulo necessário para evocar uma sensação dolorosa na pele, podem ser classificados sob os títulos: mecânica, química, elétrica e térmica. Por exemplo o método introduzido por Von Frey em 1898 que envolve a produção da sensibilidade dolorosa por pressão através de filamentos rígidos, empiricamente correlacionada a quantidade de pressão e do limiar de dor, esse método ficou conhecido como “filamentos de Von Frey” (LEVIN et al., 1978).

Hardy et al. (1940) descrevem pela primeira vez a alternativa de usar o calor de uma lâmpada para um modelo de dor. Neste modelo ele utiliza pacientes humanos no experimento, e após a aplicação de tinta preta de nanquim na região a ser exposto ao calor, utilizou-se uma lâmpada de 1000 watts por no máximo 3 segundos de exposição. Esse modelo foi eficiente na época para o estudo do ácido acetilsalicílico como analgésico.

O modelo térmico de dor através do uso de lâmpada incandescente está validado em experimentos com equinos com a finalidade de testar a efetividade analgésica tais como os α -2 agonistas, a buprenorfina e tramadol (KAMERLING et al., 1988; CHRISTOVÃO et al., 2006; CARREGARO et al., 2007; DHANJAL et al., 2009). Nesses estudos, a região a ser avaliada é pintada de preto e observa-se o reflexo de retirada do membro após a exposição a luz e ou quando a mesma é focada na cernelha do cavalo, observa-se o reflexo do frêmito cutâneo, que é através do tremor da pele. Havendo um aumento do tempo de exposição da luz após a administração do analgésico, o efeito antinociceptivo de tal é considerado eficaz.

Em ratos, ficou demonstrado que quando a taxa de calor é aplicada de forma rápida (6°C por segundo) as fibras mielinizadas A δ são ativadas, e quando esse calor é aplicado de forma mais lenta (0,9°C por segundo), as fibras C é que são ativadas (YEOMANS & PROUDFIT, 1996).

O uso de uma lâmpada como fonte de calor tem a vantagem de que não há um contato direto com a pele do animal, não havendo assim um estímulo tátil, porém deve-se tentar minimizar ao máximo os fatores inerentes a pele, que podem facilitar ou refletir a absorção do calor, uma tentativa de reduzir este artefato seria o escurecimento da pele com tinta sugerida por Kamerling et al na década de 80 (LOVE et al., 2011).

Esses modelos de dor que envolve radiação térmica, no caso o calor, é necessário que as temperaturas atinjam níveis acima de 45°C, pois é em torno desta que os nociceptores começam a ser ativados e por seguinte iniciar sua despolarização com o início da transmissão nociceptiva (PURVES et al., 2004; GYTON & HALL, 2006). Não há relatos na literatura com esse tipo de modelo de dor na espécie ovina.

4. Material e método

A fase experimental do presente estudo foi realizada junto a Unidade de Experimentação Animal (UEA), do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pertencente a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Essa pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da própria instituição sob protocolo nº 07-287.

4.1. Delineamento experimental

Foram utilizados 13 animais adultos da espécie ovina, fêmeas, sem raça definida, com idade entre 2 a 5 anos e peso médio 29,9 \pm 6,5 kg, provenientes da UEA/UFRGS. Previamente ao

experimento, os animais foram submetidos a avaliações clínicas detalhadas, quando se coletou amostras de sangue, para exames laboratoriais hematológicos, bioquímicos e eletrolíticos, com a finalidade de uniformidade experimental e confirmação da higidez. Os animais foram mantidos em baias individuais com fornecimento de água e pastagem *ad libitum*.

O estudo foi realizado através de um experimento “cego”, ou seja, o avaliador da analgesia durante todo o experimento não sabia a qual tratamento o animal tinha sido submetido previamente, sendo estes randomizados. Vale ressaltar ainda, para que houvesse uma padronização de tal avaliação analgésica, o avaliador foi mantido o mesmo durante todo este estudo, sendo o protocolo revelado somente ao término da pesquisa.

Os animais foram divididos em quatro grupos de quatro animais de acordo com o fármaco administrado, sendo eles: O grupo morfina hiperbárica (GM), fentanil hiperbárico (GF), bupivacaína hipobárica (GB) e controle (GC), sendo este último administrado dextrose a 10% de forma isolada. As substâncias foram administradas em punção única pela via subaracnóide.

A mensuração dos parâmetros monitorados foi realizada imediatamente antes da injeção subaracnóide (momento basal – M0), aos 15 (M1), 30 (M2), 45 (M3), 60 (M4), 120 (M5), 180 (M6), 240 (M7), 300 (M8), 360 (M9) e 420 (M10) minutos após a administração dos fármacos e da dextrose a 10% via subaracnóide, com exceção das variáveis hemogasométricas arteriais, que foram avaliadas no momento basal, 30 minutos e 12 horas após a punção. No momento em que o animal esboçasse alguma reação de desconforto, apenas no próximo momento seria repetido o teste analgésico.

4.1.1. Preparação da substância para a administração subaracnóide

Todas as substâncias eram preparadas em um ambiente de temperatura controlada a 22°C e obtinham um volume final de 2 mL, objetivando a avaliação “cega”. No grupo GM, a morfina em uma concentração de 1% foi administrada na dose de 0,01 mg.kg⁻¹ e no grupo GF, a dose do fentanil a uma concentração de 50 µg.ml⁻¹ utilizada foi de 0,2 µg.kg⁻¹. Em ambos os grupos o seu volume foi completado com dextrose a 10%. No grupo GB, a bupivacaína foi diluída de 0,5% a uma concentração de 0,1% com água destilada estérea para injeção, e por fim no grupo GC foi administrado dextrose a 10% de forma isolada. Previamente a administração a densidade das substâncias foram analisadas através de refratômetro óptico portátil, e caso a densidade obtivesse um valor maior que a do LCR do animal, essa substância era considerada hiperbárica, caso obtivesse uma densidade menor, ela seria considerada hipobárica.

4.1.2. Punção subaracnóide e administração dos fármacos

Previamente a punção foi realizada tricotomia e anti-sepsia com álcool 70% para realização de bloqueio anestésico com 2 mL de lidocaína a 1% com epinefrina (1:200.000) na pele e região subcutânea por onde seria realizado a punção, com a finalidade de prover um conforto ao

animal uma vez que, este não poderia ser submetido aos efeitos de qualquer sedativo ou tranquilizante. Após 20 minutos assepsia cirúrgica era realizada com álcool-iodo-álcool na região lombo-sacra, sendo que no momento da punção foi utilizado campo operatório e luva cirúrgica estéril. A punção subaracnóide foi através de uma agulha específica para este procedimento do tipo espinhal cortante de Quincke 22G de 10 cm de comprimento.

O correto posicionamento da agulha no espaço subaracnóide era confirmado através da presença de refluxo do LCR previamente e logo após a administração do fármaco, esta última para comprovar a ausência de possível mudança no posicionamento da agulha durante a administração, e ainda, previamente a esta foi coletada 0,1 mL de LCR para avaliação da densidade do mesmo através do refratômetro óptico, havendo uma comparação posterior com a densidade dos fármacos.

Qualquer presença de sangue, ou ausência deste refluxo em ambos os momentos, o experimento era abortado. A administração do fármaco foi realizada em um período total de 30 segundos, ou seja, um mL a cada 15 segundos.

4.1.3 Modelo do estímulo de dor e avaliação analgésica

Como modelo de dor foi utilizado a estimulação térmica através de uma lâmpada de 650 watts adaptada a um spot, para estímulo de dor somático cutâneo. O calor produzido foi testado previamente ao experimento através de um termómetro a base de álcool em graus Celsius a uma distância de 10 cm.

As regiões estimuladas foram baseadas no estudo anatômico de Kirk (1963), sendo tais regiões a pélvica, especificamente na inserção da musculatura glútea e a torácica entre o 11º, 12º e 13º espaços intercostais, tais dermatômos mapeados na espécie ovina foram descrito pelo autor diferenciando o plexo sacral responsável pela inervação da região glútea através de nervos emergentes dos segmentos espinhais S2 e S3, da região torácica citada inervada pelos segmentos espinhais T11, T12; T13 e L1. As mesmas foram submetidas à tricotomia e pintadas com tintura de nanquim preta. Esse estímulo foi aplicado no momento basal e nos momentos consequentes já mencionados anteriormente.

Tal estímulo foi considerado positivo quando o animal realizou movimentos voluntários da cauda, membros, tronco, pescoço ou cabeça ou coicear ou direcionar a cabeça para o lado em que o estímulo foi aplicado, sendo este tempo cronometrado a partir do acionamento da luz no local desejado. O tempo deste foi estipulado após o teste com o termómetro. O período máximo foi de 45 segundos a 10 cm de distância, onde a temperatura neste pico de tempo foi de 70°C; foi registrado também o tempo que de acordo com literatura, seria aquele a qual houvesse uma estimulação dos nociceptores, sendo este registrado em 22 segundos a uma temperatura de 45°C. O tempo máximo foi incluso a fim de evitar danos aos animais caso não respondessem ao estímulo térmico. A cada um destes, os lados eram

alternados para fins de evitar possíveis lesões e a cada final de experimento os animais eram tratados com anti-inflamatório não esteroidal, no caso o cetorolaco, e aspersão tópica através de um spray contendo calamina, cânfora e difenidramina, objetivando alívio e conforto ao animal.

4.1.4. Avaliação dos parâmetros vitais e hemogasométricos

A mensuração de frequência cardíaca e respiratória foi realizada através do monitor multiparamétrico e a pressão arterial média (PAM) invasiva, através de um manômetro de pressão e cateterização após um botão anestésico da artéria auricular. A frequência cardíaca (FC) foi mensurada por um eletrocardiograma (ECG) através de sensores em forma de “garra” presos no gradil torácico nas primeiras vértebras do lado esquerdo e direito e na região inguinal também de ambos os lados; a frequência respiratória foi através (FR) do parâmetro oscilométrico dos sensores do ECG no gradil torácico, confirmado também por visualização direta da mesma.

Para realização da gasometria arterial foi utilizado um aparelho portátil de hemogasometria, a coleta de sangue foi através da artéria auricular, e as variáveis analisadas foram: pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, com a utilização de um kit descartável após coletas individualizadas.

4.1.5. Avaliação do bloqueio motor, sedação e excitação.

O bloqueio motor, sedação e excitação foram realizados através de uma avaliação subjetiva de um único avaliador de maneira independente em uma tabela classificando-os em graus da seguinte maneira: ausente (-), leve (+), moderada (++) e intensa (+++), para tanto no que diz respeito da avaliação do bloqueio motor, foi considerado os seguintes parâmetros:

Ausente: o animal não apresentava nenhum tipo de ataxia nos membros posteriores, se locomovendo pela sala normalmente.

Leve: o animal apresentava uma ataxia com leve incoordenação ao se locomover, no entanto sem perda da propriocepção consciente do membro posterior, a qual se flexionava o casco na superfície dorsal em contato com o chão e o mesmo retornava automaticamente em posição normal.

Moderado: Animal se encontra em total ataxia, quase que se impossibilitando de se locomover, perda da propriocepção, no entanto o reflexo patelar continua presente.

Intensa: Total bloqueio motor, com perda de propriocepção e reflexo patelar.

Os graus de sedação foram descritas da seguinte maneira:

Ausente: Animal totalmente responsivo a estímulos sonoros e alimentar, sem nenhum grau de abaixamento de cabeça.

Leve: Animal totalmente responsivo aos estímulos sonoros, no entanto com leve perda de apetite quando oferecido alimento, e com leve abaixamento de cabeça.

Moderado: Pouco responsivo aos estímulos sonoros, perda de apetite e com abaixamento de cabeça bem evidente.

Intensa: Não responsivo aos estímulos sonoros concomitantemente as descrições acima da sedação moderada.

Avaliação dos graus de excitação:

Ausente: Animal com comportamento idêntico antes da administração dos fármacos.

Leve: Aumento de sensibilidade a estímulos externos, não há necessidade de contenção física.

Moderado: Agitação independente ao estímulo, porém o animal é passível de contenção física por uma única pessoa.

Intensa: Animal totalmente inquieto, agitado, presença de nistagmo, mais de uma pessoa necessário para conter.

4.1.6. Análise estatística

Para a hipótese nula (H_0) foi considerada a ausência de diferença entre os fármacos administrados pela via subaracnóide no limiar doloroso mínimo ao estímulo térmico. Outra hipótese alternativa (H_a) foi de que os opióides e o anestésico local administrados pela via subaracnóide aumentassem o limiar ao estímulo térmico em ovinos na região pélvica e torácica. O nível de significância foi de 5% para rejeição da H_0 em favor da H_a . O tamanho amostral foi calculado através do software Sigmastat 3.1, em um valor α de 20% e β de 80%, em um intervalo de confiança p : 0,05 sendo a diferença mínima de 10 segundos de tempo para a reação nociceptivo térmico. Os dados paramétricos foram avaliados na comparação de médias de tempo de analgesia ao longo do experimento através de modelo de estimativas generalizadas (Generalized Estimated Equation – GEE). E para comparar o tempo total de analgesia entre os grupos foi utilizado ANOVA de uma via. Ambos os testes foi utilizado o programa SPSS versão 18.0.

5. Resultados

As densidades específicas das soluções estudadas através de refratômetro óptico foram de 1043 para a dextrose 10%; quando esta associada à morfina no GM e fentanil no GF, as densidades encontradas foram 1042 e 1034 respectivamente, já a bupivacaína diluída a 0,1% em água destilada no GB obteve uma densidade de 1001. O LCR dos animais estudados obteve uma densidade específica previa a administração dos fármacos de 1006, o que conferiu uma característica hiperbárico aos opióides e hipobárico ao anestésico local.

No grupo controle, o primeiro animal não apresentou diferenças no tempo de exposição térmica entre o momento basal e os três primeiros momentos de medição (M1, M2 e M3) e, portanto o grupo controle foi excluído do estudo (figura 3).

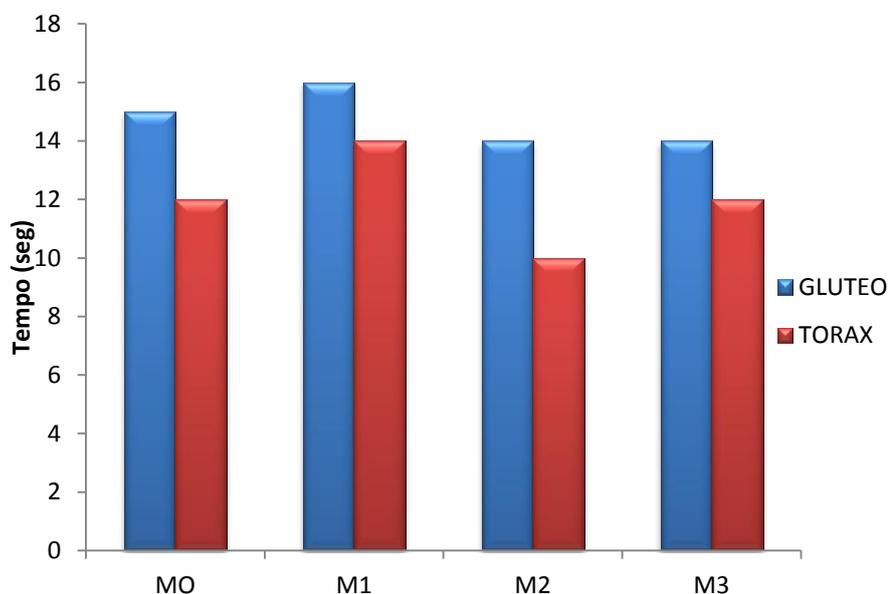


Figura 3. Tempo de exposição à radiação térmica em segundos (eixo – x) antes (M0) e após a administração de dextrose 10% via subaracnóide em um ovino nos três primeiros momentos descritos (15, 30 e 45 min.).

No que diz respeito aos parâmetros vitais, os fármacos não afetaram significamente a frequência cardíaca (figura 4), frequência respiratória (figura 5) ou a pressão arterial (figura 6).

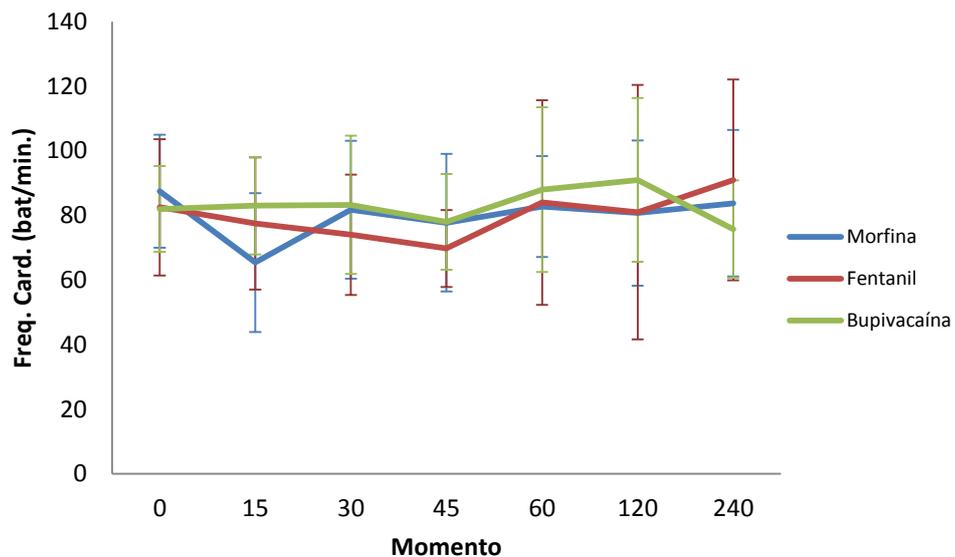


Figura 4. Média e desvio padrão da frequência cardíaca por minuto (FC) comparando entre os fármacos administrados via subaracnóide em ovinos (n =4 / grupo) nos respectivos momentos (0, 15, 30, 45, 60, 120, 240 min).

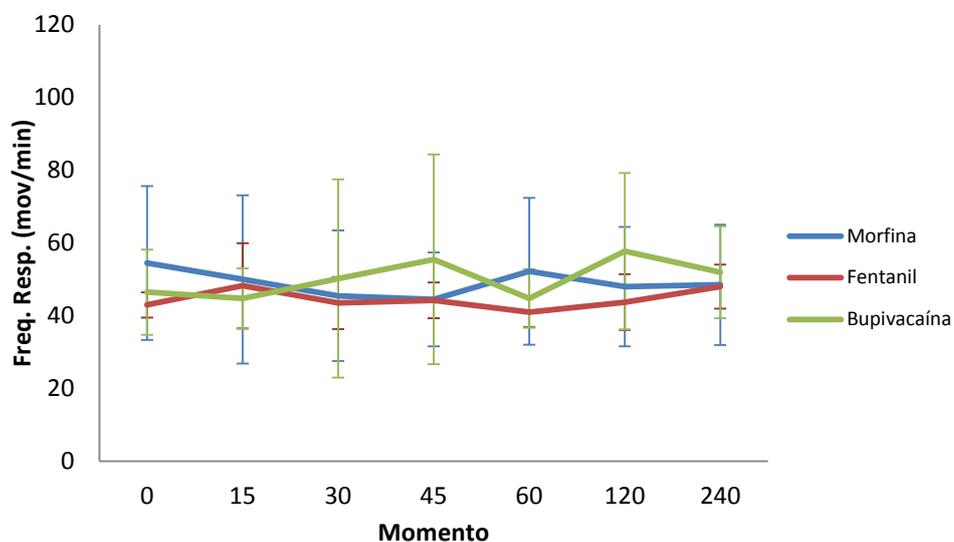


Figura 5. Média e desvio padrão da frequência respiratória por minuto (FR) comparando entre os fármacos administrados via subaracnóide em ovinos (n =4 / grupo) nos respectivos momentos (0, 15, 30, 45, 60, 120, 240 min).

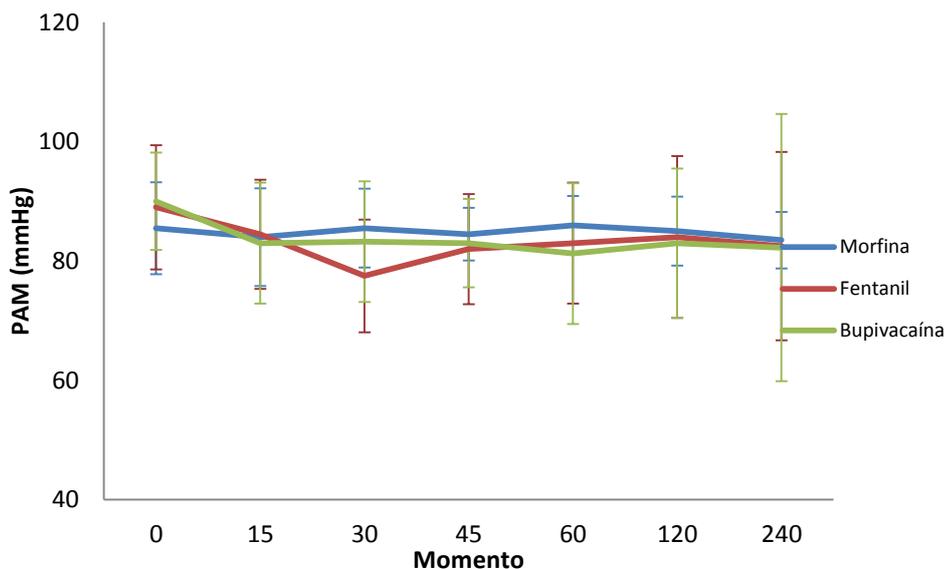


Figura 6. Média e desvio padrão da pressão arterial média (PAM) em mmHg comparando entre os fármacos administrados via subaracnóide em ovinos (n =4 / grupo) nos respectivos momentos (0, 15, 30, 45, 60, 120, 240 min).

No que tange aos efeitos do SNC em relação sedação e ou excitação, no GF todos os animais apresentaram um sedação de grau leve a moderado, tendo uma duração média de $48,75 \pm 14$ min. de efeitos sedativos. Nos outros grupos (GM e GB) não ocorreu nenhum grau de sedação. Em relação à excitação, nenhum animal apresentou sinais típicos deste tipo de comportamento, uma vez que todos, sem exceção, apresentaram um padrão dócil e de fácil manipulação. Na avaliação do bloqueio motor, os grupos GM e GF não ocorreu grau de bloqueio motor, no entanto no grupo GB, o bloqueio motor ocorreu de leve a moderado em todos os animais, oscilando entre os momentos M1 a M6 obtendo uma média total de 78 ± 90 minutos. Um animal apresentou um bloqueio mais seletivo de um membro.

A analgesia segmentar foi estatisticamente significativa comparando os dermatômos da região glútea (figura 7) versus a região torácica (figura 8), em todos os grupos avaliados, tendo a primeira região valores de tempo à exposição térmica maior quando comparada a segunda região (figura 9).

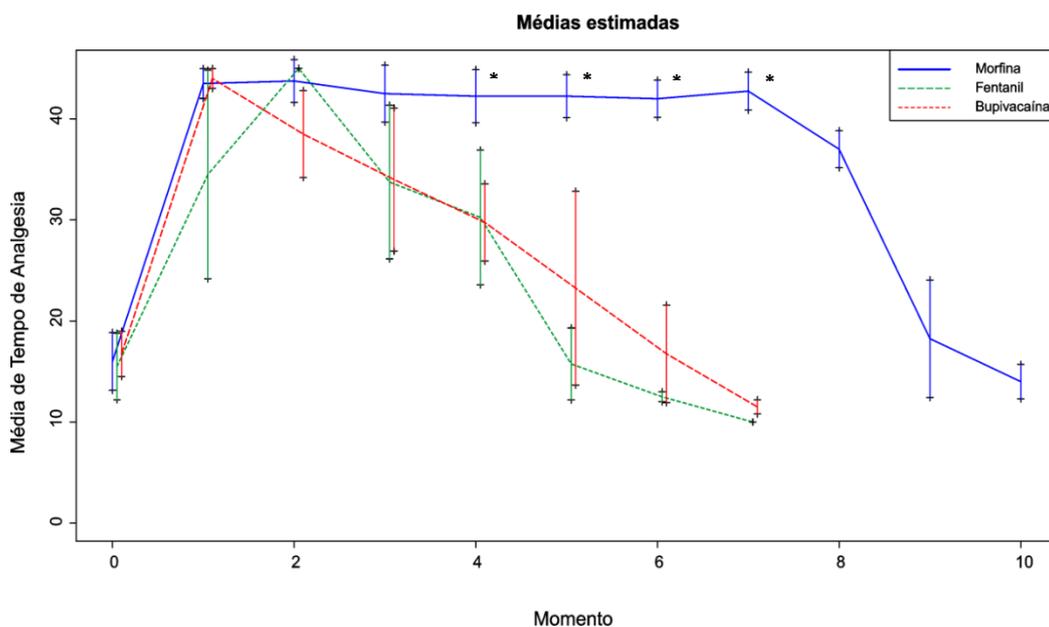


Figura 7. Média e desvio padrão da avaliação do tempo (eixo x – segundos) de exposição térmica no dermatomo da região glútea, nos respectivos momentos (eixo y) dos grupos morfina hiperbárica (GM), fentanil hiperbárico (GF) e bupivacaína hipobárica (GB) na administração destes pela via subaracnóide na espécie ovina. * estatisticamente significativo fator fármaco (n = 4 / grupo; GEE - P < 0,05).

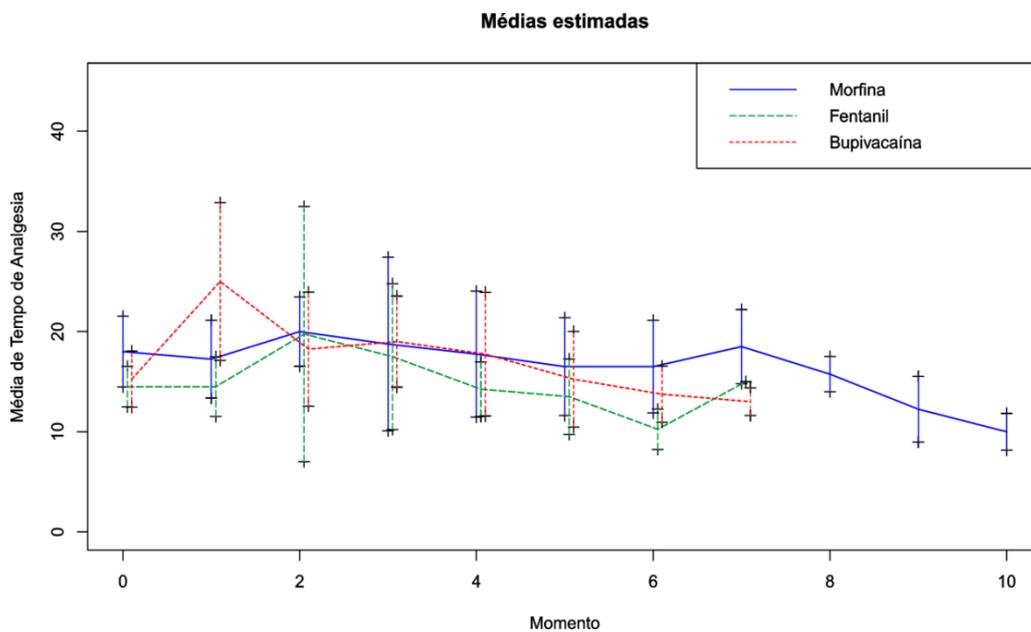


Figura 8. Média e desvio padrão da avaliação do tempo (eixo x - segundos) de exposição térmica no dermatomo da região torácica, nos respectivos momentos (eixo y) dos grupos morfina hiperbárica (GM), fentanil hiperbárico (GF) e bupivacaína hipobárica (GB) na administração deste pela via subaracnóide na espécie ovina (n = 4 / grupo).

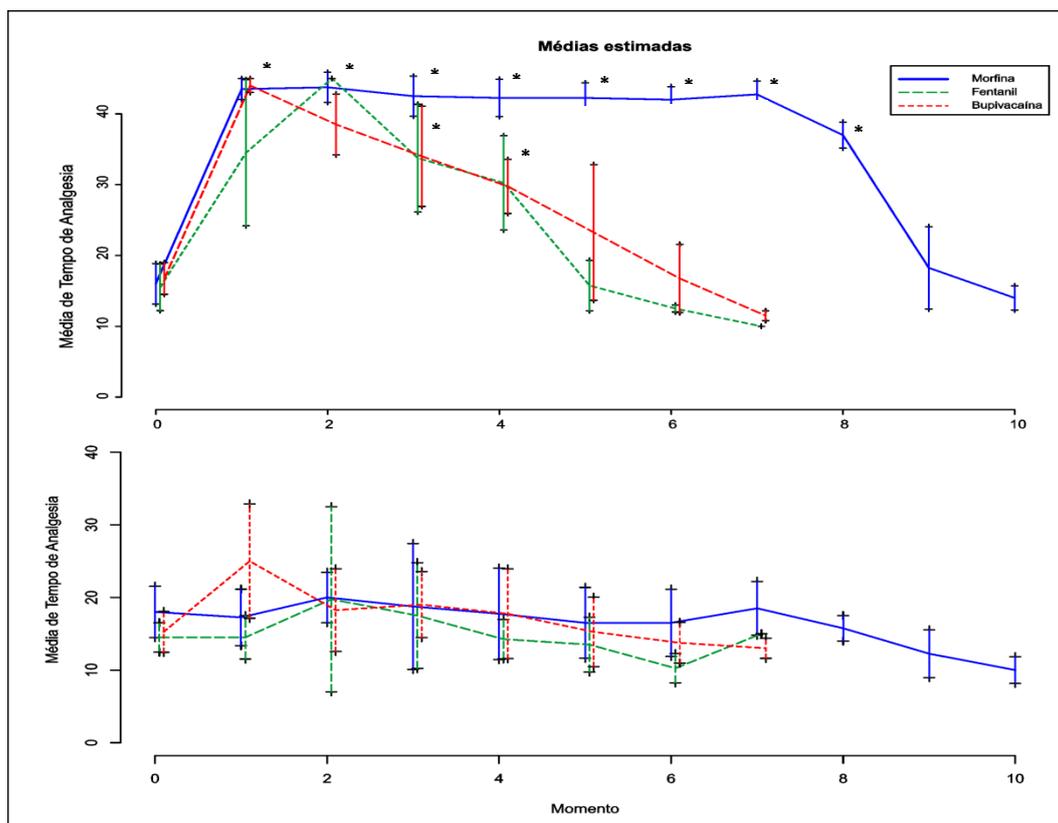


Figura 9. Gráficos sobre postos demonstrando as médias e desvio padrão do tempo de analgesia a exposição do estímulo térmico (segundos) na região glútea (local 1) versus região torácica (local 2), para respectivos fármacos, morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárica * estatisticamente significativo glúteo vs tórax (GEE - $P < 0,05$).

Em relação á duração de analgesia, o grupo GM foi estatisticamente superior ($p < 0,05$) em relação ao grupo GF e GB, sendo estes dois últimos sem diferença significativa. Os tempos médios em minutos foram de 315 ± 30 ; para o grupo GM; 60 ± 0 para o grupo GF e $90 \pm 54,7$ para o grupo GB (figura 10).

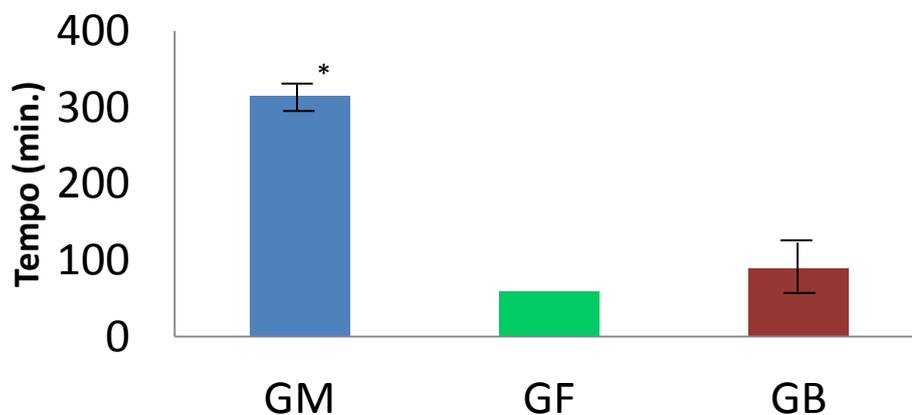


Figura 10. Avaliação do tempo de analgesia total (eixo x – minutos) dos grupos morfina hiperbárico (GM), fentanil hiperbárico (GF), bupivacaína hipobárica (GB) (n = 4 / grupo). * estatisticamente significativo (ANOVA de uma via - $p < 0,05$).

Em relação aos valores hemogasométricos realizados no momento basal (M0), 30 minutos (M2) e 12 horas (M12) após a administração da morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárica via subaracnóide, não houve alterações significativas, mantendo-se os valores dentro dos padrões fisiológicos da espécie ovina. As figuras de 11 a 14 representam consecutivamente as variáveis de pH, HCO_3^- , PaO_2 e PaCO_2 . Em relação ao fator fármaco, não houve diferença estatística nestas variáveis.

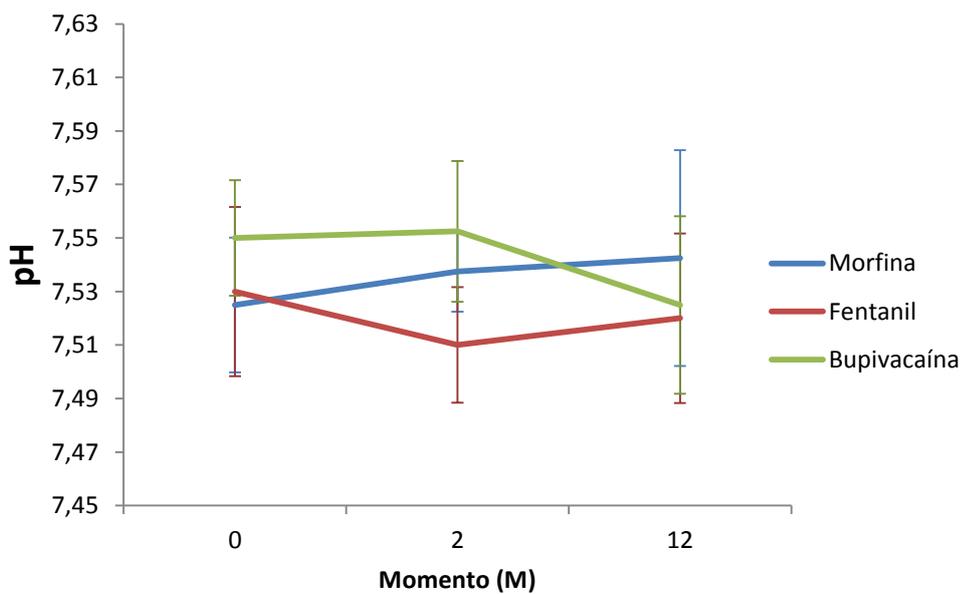


Figura 11. Média e desvio padrão do pH em ovinos submetidos a administração subaracnóide de morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárica (n = 4 / grupo).

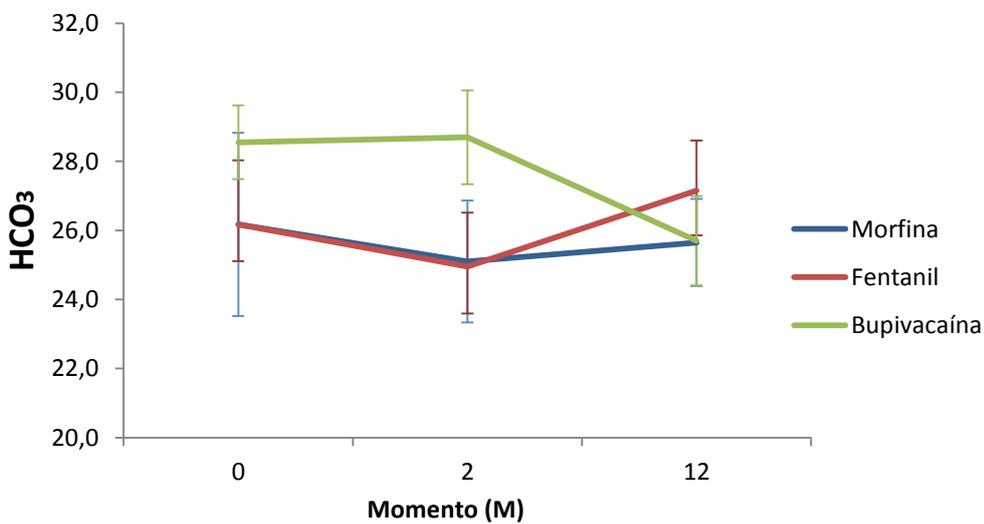


Figura 12. Média e desvio padrão do HCO₃⁻ em ovinos submetidos a administração subaracnóide de morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárica (n = 4 / grupo).

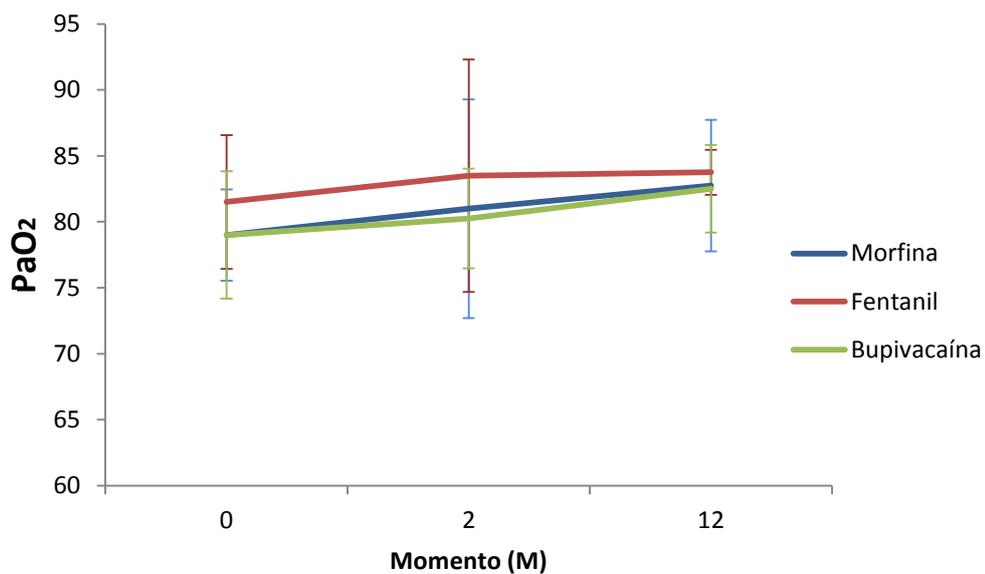


Figura 13. Média e desvio padrão do PaO₂ em ovinos submetidos a administração subaracnóide de morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárico (n = 4 / grupo).

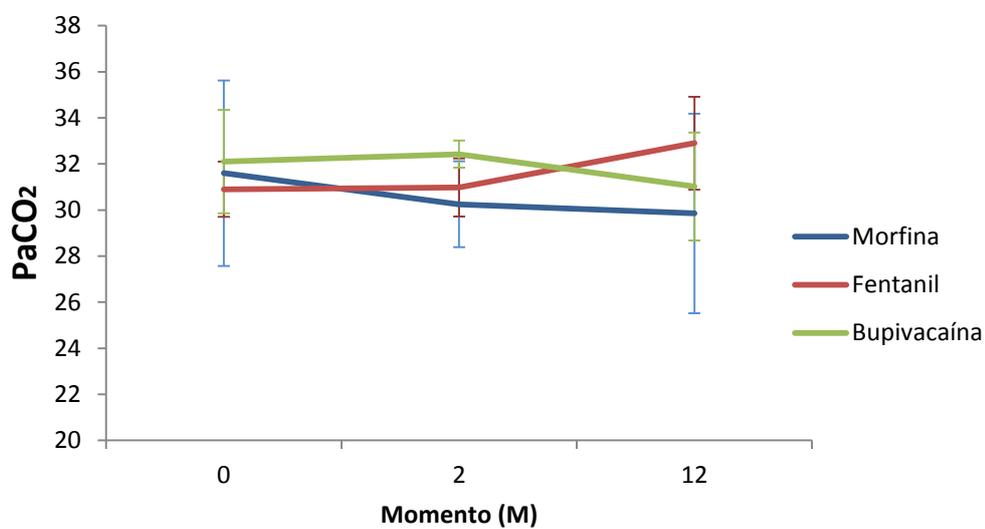


Figura 14. Média e desvio padrão do PaCO₂ em ovinos submetidos a administração subaracnóide de morfina hiperbárica, fentanil hiperbárico e bupivacaína hipobárico (n = 4 / grupo).

6. Discussão

A administração dos opióides morfina e fentanil hiperbáricos e do anestésico local bupivacaína hipobárica pela via subaracnóide produziram analgesia segmentar significativa na região glútea em relação à região torácica, pois o tempo de exposição térmica em relação ao momento basal na primeira região citada foi maior nos momentos subsequentes, fato este que não ocorreu em nenhum momento com a região torácica. Tal consequência não foi observada por Natalini et al. (2006) em um estudo semelhante ao nosso, onde os autores administraram pela via subaracnóide 5 mL dos opióides morfina, metadona e buprenorfina hiperbáricos diluídos em dextrose a 10% na espécie equina e avaliaram a analgesia através de um estímulo elétrico nos dermatômos perineal, sacral, lombar e torácico, e não observaram diferença analgésica entre estes, no entanto, os autores ressaltam que não houve nenhum tipo de alteração respiratória, hemodinâmica e principalmente excitação do SNC.

Ainda com base neste estudo, os autores confirmaram que a dextrose a 10% de forma isolada não produziu nenhum grau de analgesia após a administração subaracnóide, o que foi observado em nosso estudo em um único animal do grupo GC. Após esta observação, motivos éticos, justificou-se a exclusão do grupo controle do estudo.

Os fármacos produziram efeitos analgésicos diferentes estatisticamente. Segundo Bernard (2002), tanto o fentanil como a bupivacaína, apesar de serem de grupos farmacológicos e terem mecanismos de ações diferentes, apresentam uma lipossolubilidade semelhante, sendo esta muito maior quando comparada à morfina, o que explicaria o tempo de ação semelhante entre os dois primeiros fármacos citados independentemente da baricidade.

Esta característica farmacológica põe em pauta dúvidas se os efeitos no que diz respeito ao local de ação dos opióides lipofílicos, como o fentanil por exemplo, administrado pela via neuroaxial, seria ou não sistêmica e ainda se há diferenças de intensidade de analgesia. Privado et al (2004) realizaram um estudo onde compararam a intensidade de analgesia deste fármaco pela via epidural versus via venosa em 30 pacientes humanos no pós-operatório imediato. Neste estudo cego os pacientes foram divididos em dois grupos, venosa versus epidural, com a mesma dose para ambos os grupos de 100 µg totais de fentanil, e ainda, para avaliação analgésica foi utilizada a escala numérica verbal. Caso estes pacientes apresentassem dor, haveria uma suplementação com anti-inflamatório tenoxicam primeiramente, e se caso esta suplementação ainda não fosse suficiente, seria realizado um bloqueio total com bupivacaína via neuroaxial. Os autores observaram que o grupo que recebeu o opióide por via epidural necessitou de um menor resgate analgésico comparado àquele que recebeu por via venosa, e por essa razão concluíram que o fentanil administrado na dose de 100 µg pela via epidural produz uma melhor analgesia quando comparado pela via venosa na mesma dosagem, sugerindo então um mecanismo de ação espinal.

Em outro estudo semelhante, Cooper et al. (1995) avaliaram a qualidade de analgesia pós-cesariana em 40 mulheres administrando o opióide por ambas as vias citadas no estudo anterior, tendo objetivo de investigar se o efeito do fentanil via epidural teria ou não uma ação direta na medula espinhal, ou se esta seria uma ação sistêmica. Para tanto foi avaliado através da analgesia controlada pelo paciente sob infusão contínua a necessidade da quantidade do fármaco concomitante avaliação analgésica através da EVA. Os autores obtiveram como resultado uma melhor qualidade analgésica com menores quantidades da necessidade do uso do fentanil no grupo que foi administrado pela via epidural concluindo que este teria sim uma ação direta na medula espinhal.

Em nossos resultados, o grupo GF apresentou uma analgesia segmentar como já foi citado anteriormente, demonstrando assim como nos estudos anteriores uma ação local na medula espinhal do fentanil e não sistêmica para analgesia, entretanto, somente neste grupo os animais apresentaram claramente algum grau de sedação o que corrobora com as teorias de uma possível e também ação sistêmica deste fármaco.

São poucos relatos deste tipo de comparação do fentanil quando se trata da via subaracnóide, pois esta via na maioria dos estudos existentes há sempre uma associação de algum tipo de anestésico local para realização de um bloqueio total subaracnóide, contudo, existe um estudo específico comparando os níveis de sedação e ansiedade através de uma escala específica em parturientes com a utilização de bupivacaína isolada ou associada a este opióide, tendo como resultado uma correlação positiva do aumento dos níveis de sedação à associação do anestésico local com fentanil, sugerindo talvez que o mesmo, em doses baixas pela via subaracnóide, poderia estar atuando de forma sistêmica agindo no sistema reticular, o que resultaria nesta sedação (MARUCCI et al., 2003).

O grupo GB em relação à analgesia não houve diferença estatística comparado ao grupo GF, tanto no que diz respeito ao tempo de duração à exposição térmica, como na segmentação do local de ação, no entanto, a tentativa de se realizar um bloqueio seletivo de fibras sensitivas não foi efetiva, pois todos os animais apresentaram um grau de bloqueio das fibras motoras. Tentativas de bloqueios seletivos utilizando bupivacaína hipobárica também não apresentam 100% de efetividade, por exemplo, quando se comparou a efetividade em bloqueios seletivos de membro inferior, com bupivacaína hipobárica versus hiperbárica. O índice de efetividade foi de 76% e 80%, respectivamente, sendo que a concentração do anestésico local hipobárico neste estudo foi de 0,18% (KAYA et al., 2004).

Entretanto, Imbelloni et al (2007) compararam este tipo de bloqueio unilateral em 150 pacientes, adicionando mais um grupo em relação ao estudo anterior, a bupivacaína de forma isobárica, sendo que todos os grupos receberam a mesma dose de 5 mg totais. Os resultados deste estudo foram semelhantes ao anterior, porém com o grupo bupivacaína hipobárica apresentando maior efetividade, obtendo índices de sucesso de 80% contra 76% e 28% dos

grupos hiperbáricos e isobáricos, respectivamente. A concentração de bupivacaína hipobárica neste estudo foi levemente menos concentrada em relação ao estudo anterior, tendo a concentração final de 0,15% e uma duração total de analgesia de $84,30 \pm 14$ minutos.

Essa mesma concentração de 0,15% de bupivacaína hipobárica foi utilizada para bloqueio das fibras sensoriais seletivo em pacientes submetidos à posição “canivete” em cirurgias ano-rettais comparando-a com o mesmo fármaco, porém na apresentação hiperbárica a 0,5%, ambas pela via subaracnóide na dose de 6 mg totais (IMBELLONI et al, 2006). Os autores observaram um bloqueio mais seletivo das raízes dorsais sacrais com menor bloqueio das fibras motoras nos pacientes que receberam a solução hipobárica, sendo que estes tiveram um tempo de recuperação total de 105 ± 25 minutos (IMBELLONI et al, 2006).

Em nosso experimento, tanto a concentração como a dose do anestésico local foram ainda mais baixa em relação aos estudos citados anteriormente, sendo utilizado uma concentração final de 0,1% e a dose de 2 mg totais. Vindo de encontro, Maroof et al (1995) utilizaram a mesma concentração de bupivacaína hipobárica que o nosso estudo, porém em 20 pacientes humanos submetidos a cirurgias ano-rettais na mesma posição citada ao estudo acima, na dose de 5 mg totais. Este estudo, assim como o nosso, avaliou a densidade da solução previamente a administração através de um refratômetro óptico, obtendo o mesmo valor final de 1.001. Após a punção e administração entre os espaços L3-L4, os autores observaram uma leve migração cranial até L-1, com bloqueio caudal efetivo das fibras sensitivas, e total ausência de bloqueio motor em todos os pacientes. Talvez este estudo tenha demonstrado que a concentração da bupivacaína hipobárica a 0,1% seja ideal para este tipo de bloqueio sensorial seletivo, entretanto diferentemente de nossa pesquisa, a posição “canivete” com a região pélvica elevada seja essencial para a efetividade do bloqueio sensorial isolado, além também de haver o fator anatômico, como o término da medula espinhal e prolongamento do saco dural entre as espécies humana e ovina. A duração de analgesia deste estudo foi superior aos nossos resultados do GB, obtendo uma média e desvio padrão de $339,5 \pm 182,9$ minutos.

Em todos os estudos citados, assim como no presente estudo, nenhuma alteração hemodinâmica ocorreu, pois as doses utilizadas para estes bloqueios seletivos são mais baixas que as doses tradicionalmente utilizadas para bloqueio total na anestesia subaracnóide com bupivacaína, por exemplo, dose de 15 mg totais em cirurgias ano-uretrais (ABRÃO et al., 2011).

Como citado anteriormente, os grupos GF e GB apresentaram um tempo de ação semelhantes, ao contrário do grupo GM, que teve um período de ação 3 vezes maior em relação aos grupos anteriores, devido à sua característica farmacológica de hidrossolubilidade. Natalini et al (2006), entre os opióides administrados na espécie equina, a morfina + glicose 10%, na dose de $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$, em uma densidade de 1042, obtiveram uma analgesia bem pronunciada segundo os autores em torno de 120 minutos, o que difere de nossos resultados, que apesar de a dose e a densidade terem sido as mesmas em ambos estudos, o tempo médio de analgesia foi superior,

sendo este de 315 minutos. No entanto, apesar desta diferença, vindo de encontro com nossos resultados, o opióide que obteve maior tempo de analgesia foi aquele com a menor lipossolubilidade, no caso a morfina. Já Abboud et al. (1984) obtiveram um tempo total de analgesia um pouco maior em relação ao nosso estudo, que oscilou entre 6 a 8 horas em parturientes. Porém, a dose utilizada de morfina hiperbárica em tal experimento foi mais alta, de 0,5 e 1,0 mg totais contra 0,3 mg em média do nosso, assim como a concentração de dextrose para diluição da solução foi de 7,5%, ou seja, uma concentração menor em relação ao nosso estudo, que foi de 10%.

Esta diferença no tempo de analgesia fica mais pronunciada quando este opióide é administrado pela via epidural mesmo em diferentes espécies. Natalini & Robson (2000), ao administrarem a morfina epidural na espécie equina, obtiveram um tempo hábil do fármaco em até 19 horas. Na espécie felina essa duração pode alcançar tempo de até 16 horas (PYPENDOP et al., 2008); e em humanos pode existir uma oscilação de 12 até 24 horas em administração única de morfina epidural (POSSO et al., 2007; HAKANSON et al., 1989). No entanto, em um estudo se avaliou a necessidade de resgate analgésico nas primeiras 24 horas pós-cesariana comparando a morfina por ambas as vias, epidural e subaracnóide, e como resultado os autores não observaram diferença estatística aos grupos cuja dose utilizada foi de 200 µg via subaracnóide e 3 mg via epidural. Ainda nesse mesmo estudo, quando se reduziu a dose para 100 µg totais pela via subaracnóide, tal grupo apresentou uma maior necessidade de resgate analgésico em relação aos outros dois, porém ressalta-se, que os efeitos colaterais reduziram significativamente proporcionando maior conforto aos pacientes, sendo esta a dose indicada pelos autores, pois mesmo apresentando diferença estatística em relação ao resgate analgésico, ainda sim, mais de 90% deste grupo apresentou uma excelente qualidade analgésica pós-cesariana quando associado a uma anti-inflamatório não esteroide, o cetoprofeno (SARVELA et al., 2002).

Outra pauta importante que deve ser salientado, é que a morfina utilizada na forma isobárica, em uma temperatura a 37°C, ela passa a ser hipobárica em relação ao LCR, pois o aumento de temperatura faz com que as soluções se tornem menos densas, ou seja, quando o anestesista administra uma solução isobárica a 22°C, esta ao entrar em contato com o LCR a uma temperatura corpórea, passa a apresentar uma característica de hipobaricidade, podendo resultar em alterações importantes de sua cinética (IMBELLONI et al., 2009; RICHARDSON & WISSLER, 1997).

Apenas no estudo citado anteriormente de Caute et al. (1988) foi possível observar a rápida migração cranial da solução de morfina isobárica em relação à hiperbárica, através de medições das concentrações destas no LCR em regiões mais craniais a punção, ressaltando ainda que neste estudo a morfina isobárica foi diluída em solução fisiológica, o que provavelmente a tornou ainda mais hipobárica no espaço subaracnóide.

Probabilidade de dispersões craniais de morfina no espaço subaracnóide, deve ser de total conhecimento pelo anestesiológico, pois estas são de potencial risco de depressão respiratória. Segundo Sultan et al. (2011) em uma revisão sistemática de literatura, incluindo mais de 360 artigos sobre esse assunto, observaram que não há diferenças na utilização da morfina entre a via epidural ou subaracnóide para tal morbidade, sendo os índices de ocorrência muito próximos de 2,8% e 3% respectivamente. Ainda nesta mesma revisão, observaram que o risco de depressão respiratória tem uma característica bifásica, ou seja, podem ocorrer antes dos primeiros 120 minutos após a punção, denominada como depressão imediata, ou em torno de 8 a 12 horas, denominada depressão tardia, sendo esta última de maior ocorrência. Nenhum dos artigos citados com morfina hiperbárica descreve este tipo de morbidade, havendo uma correlação no aumento da baricidade com redução na migração cranial de tal opióide.

Essas depressões podem ser diagnosticadas através de exames hemogasométricos, primeiramente por aumento dos níveis da PaCO₂, seguido de queda da PaO₂. Em nosso estudo tentamos observar algum tipo de depressão respiratória nesse padrão bifásico, aos 30 minutos (M2) e 12 horas (M12) após administração subaracnóide das soluções, e como resultado nenhuma alteração significativa da PaCO₂ e nem da PaO₂ nestes momentos foram observados, assim como durante todo o experimento, nenhum sinal clínico de depressão respiratória também foi observado. Apesar de no homem valores abaixo de 80 mmHg ser considerado de maneira simplista um quadro de início de hipoxemia (PASTORE & DALFIOR, 2006); em ovelhas sadias Onmaz et al. (2009) observaram esses valores médios de PaO₂ de 58 mmHg, o que corrobora com o nossos resultados, onde no grupo morfina a média e o desvio da PaO₂ foi de $80 \pm 7,4$ mmHg. Outro fator relevante foi a PaCO₂ pois nenhum grupo ou indivíduo apresentaram hipercapnia, o que confirma ainda mais a não presença da depressão respiratória em nenhum momento, uma vez que este quadro hemogasométrico é uma característica clara de depressão respiratória por morfina via subaracnóide (BAILEY et al., 1993).

Entretanto, alguns indivíduos apresentaram uma PaCO₂ baixa, o que pode ser explicado pelo fato de os animais não se encontrarem sob efeito de tranquilizantes ou sedativos, pode ter havido um aumento do estresse com conseqüente aumento da FR, o que justificaria em alguns indivíduos mais estressados uma queda da PaCO₂, resultando em uma leve alcalose respiratória.

7. Conclusões

- O estímulo térmico com a lâmpada de 650 watts é um modelo nociceptivo eficiente, permitindo uma avaliação da analgesia de forma mais quantitativa.
- A característica hiperbárica com adição da dextrose a 10% em 0,01 mg. kg⁻¹ de morfina é eficaz, pois permitiu uma analgesia segmentar na região glútea em relação a região torácica, assim como, a ausência de efeitos colaterais específicos de uma migração cranial da mesma.
- O fentanil na dose de 0,5 µg.kg⁻¹ associado a dextrose 10% pela via subaracnóide, apresentou uma analgesia espinhal segmentar, porém de modo fugaz com provável absorção sistêmica
- A bupivacaína 0,1% hipobárica para realização do bloqueio seletivo sensorial no corno dorsal da medula, não é efetivo na espécie ovina em estação.
- Todos os fármacos não causaram alterações significativas nos parâmetros vitais, bem como nos valores hemogasométricos
- Sugere-se maiores investigações com o uso de opióides hiperbáricos subaracnóide, pois este assunto é ainda de grande escassez na literatura.

8. Bibliografia

ABBOUD, T.K.; SHNIDER, S.M.; DAILEY, P.A.; RAYA, A.; SARKIS, N.M.; GROBLER, N.M.; SADRI, S.; KHOO, S.S.; DESOUSA, B.; BAYSINGER, C.L.; MILLER, F. Intrathecal administration of hyperbaric morphine for the relief of pain in labour. **British Journal of Anaesthesia**. 1984, 56: 1351-1360.

ABOULEISH, E. Apnoea Associated With The Intrathecal Administration of Morphine in Obstetrics. **British Journal of Anaesthesia**, 1988, 60: 592-594.

ABRÃO, J.; BIANCO, M.P.; ROMA, W.; KRIPPA, J.E.S.; HALLAK, J.E. Mioclonia espinal após anestesia subaracnoide com bupivacaína. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 2011, v. 61, 5: 619-623.

ADAMS, S.B., LAMER, C.H., MASTY, J. Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. **American Journal of the Veterinary Research**, 1984, v.45, p.795-799.

ALVAREZ, M.A. Opióides no espaço peridural. In: **Anestesia peridural, atualização e perspectiva**. Delfino, J. & Vale, N. Atheneu, São Paulo. 2000, p. 93-98.

ALVAREZ, M.A.; ACOSTA, J.A.G.; GODOY, M.C. Opióides na raquianestesia. In: Imbelloni, L.E. **Tratado de anestesia raquidiana**, Medidática, Curitiba. 2001. p. 87-88.

ARAI, T.; HOKA, S. Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics. **Journal of Anesthesia**, 2007, v 21, 4: 540-541

AROMAA, U.; LAHDENSUU, M.; COZANITIS, D.A. Severe complications associated with epidural and spinal anaesthesias in Finland 1987-1993. A study based on patient insurance claims. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**. 1997, v 41, 4: 445-452.

AUROY, Y., BENHAMOU, D.; BARGUES, L.; ECOFFEY, C.; FALISSARD, B., MERCIER, F., Major complications of regional anesthesia in France. The SOS regional anesthesia hotline service. **Anesthesiology**. 2002;97:1274-1280.

BAILEY, P.L.; RHONDEAU, S.; SCHAFER, P.G.; LU, J.K.; TIMMINS, B.S.; FOSTER, W.; PACE, N.L.; STANLEY, T.H. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. **Anesthesiology**. 1993, v. 79, 1: 49-59.

BALDO, M.V.C. Somestesia. In: **Fisiologia**. Aires, M.M. Guanabara Koogan, 3 ed, Rio de Janeiro, 2008, p. 242-257.

BAUMHAKER, Y.; KEREN, O.; SARNE, Y. Selective and interactive down-regulation of mu- and delta-opioid receptors in human neuroblastoma SK-N-SH cells. **Molecular Pharmacology**. 1993, v44, 2: 461-467.

BERNARDS, C.M.; HILL, H.F. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. **Anesthesiology**. 1990, v. 73, 6: 1214-1219.

BERNARDS, C.M. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**. 2002, v. 16, 4: 489-505.

BHARGAVA, H.N.; GULATI, A. Down-regulation of brain and spinal cord mu-opiate receptors in morphine tolerant-dependent rats. **European Journal of Pharmacology**. 1990, v190, 3: 305-311.

BLOCK, B.M.; LIU, S.S.; ROWLINGSON, A.J.; COWAN, A.R.; COWAN Jr, J.A.; WU, C.L. Efficacy of Postoperative Epidural Analgesia. **JAMA**. 2004, V 291, 10: 1197-1198.

BRANSON, K.R.; GROSS, M.E. Agonistas e antagonistas opióides. In: **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Adams, H.R. Guanabara Koogan, 8 ed, Rio de Janeiro, 2003, p. 224-248.

BRENNER, G.J. Base neural da dor. In: **Massachusetts general hospital manual de controle da dor**. Ballantyne, J.; Fishman S.M.; Abdi, S. Guanabara Koogan, 2 ed, Rio de Janeiro, 2004, p. 3-19.

BRIZGYS, R.V.; SHNIDER, S.M. Hyperbaric intrathecal morphine analgesia during labor in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. **Obstetrics and Gynecology**. 1984, v. 64, 3: 44-46.

BRUNTON, L.; PARKER, K.; BLUMENTHAL, D.; BUXTON, I. Analgésicos opióides. In: **Goodman & Gilman Manual de farmacologia e terapêutica**. 11 ed., Artmed, Porto Alegre, RS. 2010, P.349-371.

CANGIANI, L.M., LUTTI, M.N.; CANGIANI, L.H.; ESTEVES, L.O. In: **Tratado de anestesiologia – SAESP**. Cangiani L.M.; Posso, I.P.; Potério, G.M.G., Nogueira, C.S. 2 ed, Atheneu, São Paulo, 2007, p. 1163-1192.

CARREGARO, A.B.; LUNA, S.P.; MATAQUEIRO, M.I.; QUEIROZ-NETO, A. Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. **American Journal of Veterinary Research**. 2007, v. 68, 3: 246-250.

CARVALHO, B. Respiratory Depression After Neuraxial Opioids in the Obstetric Setting. **Anesthesia and Analgesia**. 2008, 107: 956-961.

CARVALHO, J.C.A. Farmacologia dos anestésicos locais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 1994, v. 44, 1: 75-82.

CAUTE, B.; MONSARRAT, B.; GOUARDERES, C.; VERDIE, J.C.; LAZORTHES, Y.; CROS, J. BASTIDE, R. CSF morphine levels after lumbar intrathecal administration of isobaric and hyperbaric solutions for cancer pain. **Pain**. 1988, v. 32, 2: 141-146.

CHAVES, I.M.M.; GUSMAN, P.B. Anestesia subaracnoide. In: **Anestesiologia princípios e técnicas**. Manica, J. 3 ed. Artmed, Porto Alegre, RS. 2004, p.672-695.

CHERNG, C.H.; WONG, C.S.; HO, S.T. Ropivacaine-induced convulsion immediately after epidural administration--a case report. **Acta anesthesiologica Sinica**. 2002, v 40, 1: 43-45

CHRISTOVÃO, F.G.; ZAMUR, G.; MATAQUEIRO, A.; QUEIROZ-NETO, A. Sedative and antinociceptive effects of romifidine and xylazine in Thoroughbred mares. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. 2006, v 58, 6: 1030-1036.

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

CLEMENT, R.; MALINOVSKY, J.; HILDGEN, P.; DOLLO, G.; ESTEBE, J.P.; CHEVANNE, F.; LE VERGE, R.; LE CORRE, P. Spinal Disposition and Meningeal Permeability of Local Anesthetics. **Pharmaceutical Research**. 2004, v. 21, 4: 706-716

CODA, B.A., Opioids. In: **Clinical Anesthesia**. Barash, P.G.; Cullen, B.F.; Stoelting, R.K. 5 ed, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, p. 353-383.

COOPER, D.W.; RYALL, D.M.; DESIRA, W.R. Extradural fentanyl for postoperative analgesia: predominant spinal or systemic action? **British Journal of Anaesthesia**, 1995; v. 74, 2: 184-187.

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 Enantiomérico de 50% (S75-R25) a 0,25%, Associadas ao Fentanil para Analgesia de Parto com Deambulação da Parturiente. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 2006, v. 56, 1: 16-27.

CORTEZ, G.; HUERTAS, F.R. Revaluación del segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS. **Revista de la Sociedad Española del dolor**. 2000. 7: 343-344.

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

DAHWAN, B.N.; CESSSELIN, F.; RAGHUBIR, R.; REISINE, T.; BRADLEY, P.B.; PORTOGHESE, P.S.; HAMON, M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. **Pharmacological Review**. 1996 v. 48, 4: 567-592.

DELLMANN, H.D.; McCLURE, R.C. Sistema nervoso dos ruminantes. In: **Anatomia dos animais domésticos**, Sisson & Grossman. Guanabara Koogan, 5 ed, Rio de Janeiro, 1986, p. 823-872.

DHANJAL, J. K.; WILSON, D.V.; ROBINSON, E.; TOBIN, T.T.; DIROKULU, L. Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 2009, 36: 581-590.

DICKENSON, A.H. Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. **British Medical Bulletin**. 1991; v 47, 3:690-702.

DUARTE, L.T.D.; FERNANDEZ, M.C.B.C.; COSTA, V.V.; SARAIVA, R.A. Incidência de Depressão Respiratória no Pós-Operatório em Pacientes Submetidos à Analgesia Venosa ou Peridural com Opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2009, v.59, 4: 409-420.

ESCHERTZHUBER S.; HOHLRIEDER, M.; KELLER, C., OSWALD, E.; KUEHBACHER, G.; INNERHOFER P. Comparison of high and low dose intrathecal morphine for spinal fusion in children. **British Journal of Anaesthesia**. 2008 100 (4): 538-43.

FASSOULAKI, A.; PETROPOULOS, G.; STAIKOU, C.; SIAFAKA, I.; SARANTOPOULOS, C. General versus neuroaxial anaesthesia for caesarean section: impact on the duration of hospital stay. **Journal of Obstetrics and Gynecology**. 2009, v. 29, 1: 25-30.

FERRAZ, P.G. Receptores e antagonistas opióides: revisão da classificação e propriedades dos receptores e seus dois principais antagonistas, naloxona e naltrexona. **Revista de neuropsiquiatria da infância e adolescência**. 1999, 3:106-111.

FERNANDEZ-LIESA J.I., PANADERO A. Use of intrathecal hyperbaric methadone in postoperative analgesia of thoracic surgery. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**. 2000, v. 25, P.325.

FERREIRA, A.A. Anestésicos locais. In: **Anestesiologia**. Posso, I.P. Paramed, São Paulo, 1986, p. 119-129.

GANEM, E.M.; VIANNA, P.T.; MARQUES, M.; CASTIGLIA, Y.M.; VANE, L.A. Effects of spinal administration of large volumes of 2% lidocaine and 1% ropivacaine on spinal cord and meninges: experimental study in dogs. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 2003, v. 53, 3: 351-360.

GEHLING, M.; TRYBA, M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. **Anaesthesia**. 2009, 64: 643-651.

GOWAN, J.D.; HURTIG, J.B.; FRASER, R.A.; TORBICKI, E.; KITTS, J. Naloxone infusion after prophylactic epidural morphine: effects on incidence of post-operative side-effects and quality of analgesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**, 1988;35:143-148.

GOZZANI, J.L. Opióides e antagonistas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 1994, v. 44, 1: 65-73.

GRADERT, T.L.; BAZE, W.B.; SATTERFIELD, W.C.; HILDEBRAND, K.R.; JOHANSEN, M.J.; HASSENBUSCH, S.J. Safety of Chronic Intrathecal Morphine Infusion in a Sheep Model. **Anesthesiology**. 2003, 99: 188-198.

GRAY, J.R.; FROMME, G.A.; NAUSS, L.A.; WANG, J.K.; ILSTRUP, D.M. Intrathecal Morphine for Post-Thoracotomy Pain. **Analgesia and Anesthesia**. 1986, 65: 873-876.

GREENE, N.M. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. **Anesthesia and Analgesia**. 1985, 64: 715-730.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Sensações somáticas: Dor, cefaleia e sensações térmicas. In: **Tratado de Fisiologia médica**. Elsevier, 11 ed, Rio de Janeiro, 2006, p. 598-612.

HAKANSON, E.; BENGTSSON, M.; RUTBERG, H.; ULRICK, A.M. Epidural morphine by the thoracic or lumbar routes in cholecystectomy. Effect on postoperative pain and respiratory variables. **Anaesthesia and Intensive Care**. 1989, v. 17, 2:166-169.

HARDY, J.D.; WOLFF, H.G.; GOODELL, H. Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: observation on spatial summation of pain. **The Journal of Clinical Investigation**. 1940, v. 19, 4: 649-657.

HARIRFOROOSH, S.; JAMALI, F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Expert opinion on drug safety**. 2009, v.8, 6: 669-681.

HARTOG, A.; MILLS, G. Anaesthesia for hepatic resection surgery. **Continuing education in anaesthesia, critical care & pain**. 2009, v 9, 1: 1-5.

IASP - INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR STUDY OF PAIN [homepage na internet] United States of América [Atualização em 2010; acesso em outubro de 2011] Disponível em

<http://www.iaspain.org/AM/AMTemplate.cfm?Section=HOME&CONTENTID=15073&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm&SECTION=HOME>.

IMBELLONI, L.E. Anestesia peridural ou anestesia raquidiana na moderna obstetrícia?. In: **Anestesia peridural, atualização e perspectiva**. Delfino, J. & Vale, N. Atheneu, São Paulo. 2000, p. 323-330.

IMBELLONI, L.E. O estado da arte da raquianestesia unilateral. **Revista Brasileira de anesthesiologia**. 2007, v.57, 6: 589-591.

IMBELLONI, L.E.; BEATO, L.; CORDEIRO, J.A. Raquianestesia unilateral com baixa dose de bupivacaína 0,5% hiperbárica. **Revista Brasileira de Anesthesiologia**. 2004, v 54, 5: 700-706.

IMBELLONI, L.E.; VIEIRA, E.M.; GOUVEIA, M.A.; NETINHO, J.G.; CORDEIRO, J.A. Bupivacaína a 0,15% hipobárica para raquianestesia posterior (dorsal) versus bupivacaína a 0,5% hiperbárica para procedimentos cirúrgicos anorretais em regime ambulatorial. **Revista Brasileira de Anesthesiologia**. 2006, v. 56, 6: 571-582.

IMBELLONI, L.E.; BEATO, L.; GOUVEIA, M.A. Raquianestesia Unilateral com Bupivacaína Hipobárica. **Revista Brasileira de Anesthesiologia**. 2002, v. 52, 5: 542-548.

IMBELLONI, L.E.; BEATO, L.; GOUVEIA, M.A.; CORDEIRO, J.A. Baixa dose de bupivacaína isobárica, hiperbárica ou hipobárica para raquianestesia unilateral. **Revista Brasileira de anesthesiologia**. 2007, v.57, 3: 261-271.

IMBELLONI, L.E.; GOUVEIA, M.A.; CORDEIRO, J.A. Bupivacaína 0,15% Hipobárica Versus Lidocaína 0,6% Hipobárica para Raquianestesia Posterior em Cirurgia Anorretal Ambulatorial. **Revista Brasileira de Anesthesiologia**. 2010, v.60, 2: 113-120.

IMBELLONI, L.E.; GOUVEIA, M.A.; VIEIRA, E.M.; CORDEIRO, J.A. Selective sensory spinal anaesthesia with hypobaric lidocaine for anorectal surgery. **Acta Anaesthesiol Scandinavica**. 2008, 52: 1327-1339

IMBELLONI, L.E.; MOREIRA, A.D.; GASPAR, F.C.; GOUVEIA, M.A.; CORDEIRO, J.A. Avaliação da Densidade dos Anestésicos Locais e da Combinação com Adjuvantes. Estudo em Laboratório. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 2009, v.59, 2: 154-165.

IONESCU, T.I.; TAVERNE, R.H.; DROST, R.H.; ROELOFS, J.M.; WINCKERS, E.K.; VAN ROSSUM, J.M. Epidural morphine anesthesia for abdominal aortic surgery – pharmacokinetics. **Regional Anesthesia**. 1989, v. 14, 3: 107-114.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Tecido Nervoso. In: **Histologia básica – texto/atlas**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 129-158.

KAMERLING, S.G.; WECKMAN, T.J.; DEQUICK, D.J.; TOBIN, T. A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. **Journal of Pharmacological Methods**. 1985, v. 13, 3: 267-274.

KAMERLING, S.G.; CRAVENS, W.M.; BAGWELL, C.A. Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. **European Journal of Pharmacology**. 1988, v. 151, 1: 1-8.

KAMERLING, S.G. Narcotics and local anesthetics. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, 1993; v.9, n.3, p.605-20.

KAMERLING, S.G., BAKER, S.A., SHORT, C.R., et al: Models for assessing stimulation, depression and analgesia: Relevance to calculation of threshold values. **Proceedings 9th Internal Conference Racing Anal Veterinary**, New Orleans, 1992, p.153-164.

KAPLAN, E.; BINYAMINY, B.; GAFNI, M.; KEREN, O.; SARNE, Y. Membrane-delimited proteolytic regulation of opioid receptors. **Brain Research**. 2011, 1386: 25-34,

KAYA, M.; OGUZ, S.; ASLAN, K.; KADIOGULLARI, N. A Low-Dose Bupivacaine: A Comparison of Hyperbaric and Hypobaric Solutions for Unilateral Spinal Anesthesia. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**. 2004, v.29, 1: 17-22.

KHURSHEED, R.M.; STEFFEY, E.P. Anestésicos Locais. In: **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Adams, H.R. Guanabara Koogan, 8 ed, Rio de Janeiro, 2003, p. 285-2298.

KIRK, E.J. The dermatomes of the sheep. **The Journal of Comparative Neurology**. 1963, 134: 353-370.

KLAMT J.G., GARCIA L.V., PRADO W.A. Analgesic and adverse effects of a low dose of intrathecally administered hyperbaric neostigmine alone or combined with morphine in patients submitted to spinal anaesthesia: pilot studies. **Anaesthesia**, 1999, v. 54, p. 27.

KOSTERLITZ, H.W.; LORD, J.A.H.; PATERSON, S.J.; WATERFIELD, J.J. Effects of changes in the structure of enkephalins and of narcotic analgesic drugs on their interactions with mu- and delta-receptors. **British Journal of pharmacology**. v. 68, 2: 333-342

KRAYCHETE, D.C.; GOZZANI, J.L.; KRAYCHETE, A.C. Dor neuropática: Aspectos neuroquímicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2008, 5: 492-505.

KUBA, H.; KONOMI, K.; OHMORI, H. Development of membrane conductance improves coincidence detection in the nucleus laminaris of the chicken. **Journal of Physiology**, 2002, 2: 529-542.

LAVAND'HOMME, P. The progression from acute to chronic pain. **Current Opinion in Anesthesiology**. 2011, 24: 545-550.

LAURETTI, G.R. Opióides. In: **Tratado de anestesiologia – SAESP**. Cangiani L.M.; Posso, I.P.; Potério, G.M.G., Nogueira, C.S. 2 ed, Atheneu, São Paulo, 2007, p. 351-358.

LEMÔNICA, L.; CARVALHO, W.A. Fisiopatologia da dor e mecanismo de analgesia. In: **Tratado de anestesiologia – SAESP**. Cangiani L.M.; Posso, I.P.; Potério, G.M.G., Nogueira, C.S. 2 ed, Atheneu, São Paulo, 2007, p. 379-415.

LEVIN, S.; PEARSALL, G.; RUDERMAN, R.J. Von Frey's method of measuring pressure sensibility in the hand: an engineering analysis of the Weinstein-Semmes pressure aesthesiometer. **The Journal of Hand Surgery**. 1978, v. 3, 3: 211-216.

LIU, P.L.; FELDMAN, H.S.; GIASI, R.G.; PATTERSON, COVINO, B.G. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. **Anesthesia and Analgesia**. 1983, 62: 375-379.

LOVE, E.J.; MURRELL, J.; WHAY, H.R. Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 2011, 38: 3-14.

MACHADO, A. Anatomia macroscópica da medula espinhal e seus envoltórios. In: **Neuroanatomia funcional**. 2 ed, Atheneu, São Paulo, 2000, p. 35-42.

MANCUSO, A.; De VIVO, A.; GIACOBÉ, A.; PRIOLA, V.; MAGGIO-SAVASTA, L.; GUZZO, M.; De VIVO, D., MANCUSO, A. General versus spinal anaesthesia for elective caesarean sections: effects on neonatal short-term outcome. A prospective randomised study. **The journal of maternal-fetal and neonatal medicine**. 2010, v 23, 10: 1114-1118.

MAROOF, M.; KHAN, R.M.; SIDDIQUE, M.; TARIQ, M. Hypobaric spinal anaesthesia with bupivacaine (0.1%) gives selective sensory block for ano-rectal surgery. **Canadian Journal Anaesthesia**. 1995, v 42, 8: 691-694.

MARUCCI, M.; DIELE, C.; BRUNO, F.; FIORE, T. Subarachnoid anaesthesia in caesarean delivery: effects on alertness. **Minerva Anestesiologica**. 2003. v.69, 11: 809-824.

MATHEWS, N.: A review of equine pain models. In: **Animal Pain**, 1 ed. Short, C.E., Van Poznak, A., Churchill Livingstone: New York, 1992, p.403-407.

MATSUI, H.; SHIMOKAWA, O.; KANEKO, T. NAGANO, Y.; RAI, K.; HYODO, I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**. 2011, v.48, 2: 107-111

MIGUEL, R. International treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder?. **Cancer Control**. 2000. 7: 149-156.

MOEN, V.; DAHLGREN, N.; IRESTEDT, L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. **Anesthesiology**. 2004, v 101, 4: 950-959.

MONTANDON, G.; QIN, W.; LIU, H.; REN, J.; GREER, J.J.; HORNER, R.L. PreBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons mediate opioid-induced respiratory depression. **The Journal of Neuroscience**. 2011, v 31, 4: 1292-1301.

MIYAKE, R.S.; REIS, A.G.; GRISI, S. Sedação em crianças. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 1998, v. 44, 1: 56-64.

MYERS, J.; CHAN, V.; JARVIS, V.; DILKS, C.W. Intraspinal techniques for pain management in cancerpatients: a systematic review. **Support Care Cancer**. 2010, 8:137-149.

NATALINI, C.C. Derivados opióides. In: **Teorias e Técnicas em Anestesiologia Veterinária**. 1 ed, Artmed, Porto Alegre, 2007, p. 49-52.

NATALINI C. C., LINARDI R.L., POLYDORO A. S. Analgesic effects of subarachnoidally administered hyperbaric opioids in horses. **American Journal Veterinary Research**. 2006, v. 67, p.941-946.

NATALINI, C.C., ROBINSON, E.P. Evaluation of the analgesic effect of subarachnoidly administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **American Journal of the Veterinary Research**, 2000, v. 61, p.1579-1586.

NORDBERG, G.; HEDNER, T.; MELLSTRAND, T.; BORG, L. Pharmacokinetics of epidural morphine in man. **European of Journal Clinical Pharmacology**. 1984, v. 26, 2: 233-237.

WHO – World Health Organization [Home page na internet] United States [Atualizado em 2004, acesso em setembro de 2011], disponível em: www.who.int/hiv/imai/genericpalliativecare082004.pdf.

ONMAZ, A. C.; GUNES, V., ATALAN, G.; GELFERT, C.; ATALAN, G. Comparison of arterial and venous blood gas values in sheep before and during isoflurane anaesthesia. **Revue de Médecine Vétérinaire**. 2009, v. 160, 7: 356-361.

PASTORE, L.; DALFIOR, L. Sistema respiratório e ventilação mecânica: trocas gasosas. In: **Paciente Crítico diagnóstico e tratamento**. Schettino, G.; Cardoso, L.F.; Mattar Jr., J.; Torggler Filho, F. 1 ed, Manole, Barueri, SP., 2006, p.82-86.

PAYNE, R.; INTURRISI, C.E. CSF distribution of morphine, methadone and sucrose after intrathecal injection. **Life Sciences**. 1985. 12: 1137-1144.

PEREIRA, R.I.C. Farmacologia dos anestésicos locais. In: **Tratado de anestesiologia – SAESP**. Cangiani L.M.; Posso, I.P.; Potério, G.M.G., Nogueira, C.S. 2 ed, Atheneu, São Paulo, 2007, p. 1141-1148.

PIETRI, L.; SINISCALCHI, A.; REGGIANI, A.; MASETTI, M.; BEGLIOMINI, B.; GAZZI, M.; GERUNDA, G.E.; PASETO, A. The Use of Intrathecal Morphine for Postoperative Pain Relief After Liver Resection: A Comparison with Epidural Analgesia. **Anesthesia and Analgesia**. 2006, 102: 1157-1163

PLOWMAN, A.N.; BOLSIN, S.; MATHER, L.E. Central nervous system toxicity attributable to epidural ropivacaine hydrochloride. **Anaesthesia Intensive Care**, 1998, 2: 204-206

POSSO, I.P.; ROMANEK, R.M.; AWADE, R.; SOUSA, A.M.T. Princípios do tratamento da dor aguda. **Tratado de anesthesiologia – SAESP**. Cangiani L.M.; Posso, I.P.; Potério, G.M.G., Nogueira, C.S. 2 ed, Atheneu, São Paulo, 2007, p. 427-450.

PRIVADO, M.S.; SAXATA, R.K.; ISSY, A.M.; GARCIA, J.B.S. Estudo comparativo entre fentanil por vias peridural e venosa para analgesia em cirurgias ortopédicas. **Revista Brasileira de Anesthesiologia**. 2004, v. 54, 5: 634-639.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G.J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W.C.; LAMANTIA, A.S.; McNAMARA, J.O.; WILLIAMS, S.M. Pain: nociceptores. In: **Neuroscience**. 3 ed, Sinauer Association, Sunderland, MA. 2004, p. 209-228.

PYPENDOP, B.H.; SIAO, K.T.; PASCOE, P.J.; ILKIW, J.E. Effects of epidurally administered morphine or buprenorphine on the thermal threshold in cats. **American journal veterinary research**. 2008, v. 69, 8: 983-987.

RAWAL, N., SJOSTRAND, U.H. Clinical application of subarachnoid and intrathecal opioids for pain management. **Internal Anesthesia Clinics**, 1986, v.24, p.43-57.

REIS Jr., A. Homenagem a August Karl Gustav Bier por Ocasão dos 100 Anos da Anestesia Regional Intravenosa e dos 110 Anos da Raquianestesia. **Revista Brasileira de Anesthesiologia**. 2008, v 58, 4: 409-424.

REVIE, E.J.; MASSIE, L.J.; McNALLY, S.J.; McKEOWN, D.W.; GARDEN, O.J.; WIGMORE, S.J. Effectiveness of epidural analgesia following open liver resection. **The official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association (HPB)**. 2011, V 13, 3: 206-211.

RICHARDSON, M.G.; WISSLER, R.N. Densities of Dextrose-Free Intrathecal local Anesthetics, Opioids, and Combinations Measured at 37°C. **Anesthesia and Analgesia**. 1997, 84: 95-99.

RINCON, E.; BAKER, R.L.; IGLESIAS, A.J.; DUARTE, A.M. CNS toxicity after topical application of EMLA cream on a toddler with molluscum contagiosum. **Pediatric Emergency Care**. 2000, V 16, 4: 252-254.

ROCCA, D.; COCCIA, C.; POMPEI, L.; COSTA, M.G.; PIERCONTI, F.; MARCO, P.; TOMAMASELLI, E.; PIETROPAOLI, P. Post-thoracotomy analgesia: epidural vs intravenous morphine continuous infusion. **Minerva Anestesiologica**. 2002, v 68, 9: 681-693.

RODGER, A.; WALKER, N.; SHUNG, S.; MCKEE, A.; KEHLET, H.; ZUNDERT, A.; SAGE, D.; FUTTER, M.; SAVILLE, G.; CLARK, T.; MACMAHON, S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. **British Medicine Journal**, 2000; v 321: 1-12.

SARVELA, J.; HALONEN, H.; SOIKKELI, A.; KORTTILA, K. A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. **Anesthesia and Analgesia**. 2002, v. 95, 2: 436-440.

SCHESTATSKY, P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. 2008, v.28, 3: 177-187.

SCHUMACKER, M.A.; BASBAUM, A.I.; WAY, W.L. Analgésicos opióides e antagonistas. In: **Farmacologia básica e clínica**. Katzung, B.G., Mc Graw Hill, 10 ed, Rio de Janeiro, 2008. P.439-458.

SHARMA, S.K.; SIDAWI, E.J.; RAMIN, S.M.; LUCAS, M.J.; LEVENO, K.J.; CUNNIGHAM, G.F. Cesarean Delivery: A Randomized Trial of Epidural versus Patient-controlled Meperidine Analgesia during Labor. **Anesthesiology**. 1997, v 87, 3: 487-494.

SHENG, S.R.; WANG, X.Y.; XU, H.Z.; ZHU, G.Q.; ZHOU, Y.F. Anatomy of large animal spines and its comparison to the human spine: a systematic review. **European spine journal**. 2010, v. 19, 1: 46-56.

SISSON, S. Osteologia dos ruminates. In: **Anatomia dos animais domésticos**, Sisson & Grossman. Guanabara Koogan, 5 ed, Rio de Janeiro, 1986, p. 823-872.

SNYDER, M.C. Hypobaric spinal anesthesia: A review of the literature and some clinical observations. **Anesthesiology**. 1951, v. 12, 3: 301-307.

SOUZA, J.A.F.; PRADO, M.T. Intoxicação sistêmica por anestesia local: Relato de caso. **Revista Brasileira de Odontologia**. 1991, v 48, 3: 50-52

STOELTING, R.K.; HILLIER, S.C. Dor. In: **Farmacologia e fisiologia na prática anestésica**. Artmed, 2 ed, Porto Alegre, 2006, p. 720-736.

STUCKY, C.L.; GOLD, M.S.; ZHANG, X. Mechanisms of pain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**. 2001, v. 98, 21: 11845-11860.

SULTAN, P.; GUTIERREZ, M.C.; CARVALHO, B. Neuraxial Morphine and Respiratory Depression Finding the Right Balance. **Drugs**. 2011, v. 71, 14: 1807-1819.

TAYLOR, P.M. Stress response to anaesthesia in horses. In: **Animal Pain** ed. SHORT, C.E., VAN POZNAK, A., Churchill Livingstone: New York, 1992, p.322-325.

TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A. Terminologia, fisiologia, reconhecimento e estratégias clínicas para tratamento da dor. In: **Tratamento da dor**. Roca. 3 ed, São Paulo, 2005. P. 1-12.

UPPINGTON, J. Opióides. In: **Massachusetts general hospital manual de controle da dor**. Ballantyne, J.; Fishman S.M.; Abdi, S. Guanabara Koogan, 2 ed, Rio de Janeiro, 2004, p. 115-139.

VALE, N.B. Centenário da raquianestesia cirúrgica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. 1998, (48), 6: 507-520.

VALE, N.; DELFINO, J. Farmacologia dos anestésicos locais In: **Anestesia peridural, atualização e perspectiva**. Delfino, J. & Vale, N. Atheneu, São Paulo. 2000, p. 41-61.

VALE, N.B.; VALE, L.F.B. Variações circadianas das atividades convulsivantes e anticonvulsivantes de amidas anestésicas locais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 1986, 36: 352-362.

WAGNER, A.E.; DUNLOP, C.I.; TURNER, A.S. Experiences with morphine injected into the subarachnoid space in sheep. **Veterinary Surgery**. 1996, v. 25, 3: 256-260.

WANG, Q.; TRAYNOR, J.R. Opioid-induced down-regulation of RGS4: role of ubiquitination and implications for receptor cross-talk. **The Journal Of Biological Chemistry**. 2011, 10: 7854-7864.

WHITE, P.F.; KATZUNG, B.G. Anestésicos locais. In: **Farmacologia básica e clínica**. Katzung, B.G., Mc Graw Hill, 10 ed, Rio de Janeiro, 2008. P.369-378.

WILKE, H.J.; KETTLER, A.; WENGER, K.H.; CLAES, L.B. Anatomy of the Sheep Spine and Its Comparison to the Human Spine. **The Anatomical Record**. 1997, 247: 542-555.

YEOMANS, D.C.; PROUDFIT, H. K. Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: electrophysiological evidence. **Pain**. 1996, 68: 141–150.

ZARZUR, E. Coluna vertebral – Considerações anatômicas. In: **Tratado de anestesiologia – SAESP**. Cangiani L.M.; Posso, I.P.; Potério, G.M.G., Nogueira, C.S. 2 ed, Atheneu, São Paulo, 2007, p. 1149-1162.

ZIN, W.A.; ROCCO, P.R.M.; FAFFE, D.S. Fisiologia da Respiração. In: **Fisiologia**. Aires, M.M.Guanabara Koogan, 3 ed, Rio de Janeiro, 2008, p. 605-676.