

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E AMBIENTAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

LUIZ GUILHERME ACHCAR CAPRIGLIONE

**AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA E SEDATIVA DA ADMINISTRAÇÃO DE XILAZINA,
CETAMINA + XILAZINA, BUTORFANOL E MEPERIDINA + MIDAZOLAM, EM
OVINOS**

*(Sedative and nociceptive evaluation of administration of xylazine, ketamine +
xylazine, butorphanol and meperidine + midazolam, in sheep)*

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2012

LUIZ GUILHERME ACHCAR CAPRIGLIONE

**AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA E SEDATIVA DA ADMINISTRAÇÃO DE XILAZINA,
CETAMINA + XILAZINA, BUTORFANOL E MEPERIDINA + MIDAZOLAM, EM
OVINOS**

*(Sedative and nociceptive evaluation of administration of xylazine, ketamine +
xylazine, butorphanol and meperidine + midazolam, in sheep)*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal. Área de concentração: Anestesiologia
Veterinária do Setor de Ciências Agrárias e Ambientais da
Pontifícia Universidade Católica do Paraná, para obtenção do
título de Mestre em Ciência Animal.

Orientadora: Prof.^a Dra. Cláudia Turra Pimpão

São José dos Pinhais

2012

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por iluminar e abençoar todos os dias de minha vida.

Agradeço a minha esposa Cristina Rauen Ribas pelo amor, carinho e incentivo, que me ajudou a superar todos os obstáculos encontrados.

Agradeço a minha linda família, aos meus pais (Ana Maria Achcar Capriglione e Luiz Gonzaga Capriglione) e aos meus irmãos (Leonardo, Melissa e Michelle Achcar Capriglione) que sempre me apoiaram valorizando o estudo, me dando suporte e carinho quando precisei.

Agradeço a minha Prof.^a orientadora Cláudia Turra Pimpão que sempre me incentivou e, deu-me ânimo e apoio para seguir a carreira acadêmica.

Agradeço a Prof.^a Cassiana Maria Garcez Ramos pelos primeiros ensinamentos na área de Anestesiologia Veterinária.

Agradeço ao Corpo Docente e funcionários presentes na Unidade Hospitalar de Animais de Companhia da PUCPR durante o período de residência, 2008-2010, pelo acolhimento e aperfeiçoamento na profissionalização.

Agradeço ao Prof. Dr. Pedro Vicente Michelotto e aos pesquisadores e funcionários do laboratório experimental de cultivo celular coordenado pelo Prof. Dr. Paulo Roberto Slud Brofman pelo apoio há pesquisa.

Também, gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro pela excelente assistência técnica proporcionada através de sua revisão.

Muito Obrigado a Todos!

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

α	Alfa
μ	Mi
κ	Kappa
δ	Sigma
μg	Micrograma
AINEs	Anti-inflamatório não esteroide
BUT	Grupo butorfanol
CET+XIL	Grupo cetamina + xilazina
COX	Cicloxygenase
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
kg	Quilograma
M+M	Grupo meperidina + midazolam
mA	Miliampére
mg	Miligramma
mL	Mililitro
m^2	Metro quadrado
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
SC	Subcutânea
XIL	Grupo xilazina

LISTA DE TABELAS E QUADROS

CAPÍTULO 1

Quadro 1 - Dose dos diferentes analgésicos utilizados em ovinos.....24

Quadro 2 - Dose dos anestésicos locais e analgésicos para administração por via epidural em ovinos.....33

CAPÍTULO 2

Quadro 1- Distribuição dos escores para avaliação da sedação.....52

Tabela 1 - Porcentagem de ovinos com observações clínicas e comportamentais de sedação evidenciadas em um período de 55 minutos após administração intramuscular de xilazina 0,05 mg/kg (XIL); cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg (CET+XIL); butorfanol 0,4 mg/kg (BUT) e meperidina 4 mg/kg + midazolam 0,4 mg/kg (M+M), (n:8).....58

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 2

- Figura 1 - Representação cronológica da avaliação nociceptiva e sedativa indicando os momentos avaliados no estudo.....51
- Figura 2 - Comparação das médias entre os grupos nos diferentes momentos da avaliação nociceptiva por estímulo elétrico (mA) nos ovinos após administração intramuscular de xilazina 0,05 mg/kg (XIL); cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg (CET+XIL); butorfanol 0,4 mg/kg (BUT) e meperidina 4 mg/kg + midazolam 0,4 mg/kg (M+M), (n: 8).....54
- Figura 3 - Comparação das médias em relação ao momento basal e os momentos subsequentes da avaliação nociceptiva por estímulo elétrico (mA) nos ovinos após administração de xilazina 0,05 mg/kg/IM, (n: 8).....55
- Figura 4 - Comparação das medianas sobre o escore sedativo e valores máximos e mínimos nos ovinos após administração intramuscular de xilazina 0,05 mg/kg (XIL); cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg (CET+XIL); butorfanol 0,4 mg/kg (BUT) e meperidina 4 mg/kg + midazolam 0,4 mg/kg (M+M), (n:8).....56
- Figura 5 - Comparação das médias da porcentagem de redução da altura de cabeça nos ovinos do momento basal em relação aos momentos subsequentes de cada grupo. Cada grupo foi tratado com xilazina 0,05 mg/kg/IM (XIL); cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg/IM (CET+XIL); butorfanol 0,4 mg/kg/IM (BUT) e meperidina 4 mg/kg/IM + midazolam 0,4 mg/kg/IM, (M+M).....59

SUMÁRIO

RESUMO GERAL	10
ABSTRACT.....	110
CAPÍTULO 1 - ANALGESIA EM OVINOS.....	13
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	14
1 INTRODUÇÃO	15
2 AVALIAÇÃO E RECONHECIMENTO DA DOR EM OVINOS.....	16
3 ANALGÉSICOS UTILIZADOS EM OVINOS.....	22
3.1 OPIOIDES	25
3.2 α 2-AGONISTAS	26
3.3 AINES.....	29
3.4 OUTROS PROTOCOLOS.....	30
4 ANESTESIA LOCAL E REGIONAL	30
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS.....	35
CAPÍTULO 2- AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA E SEDATIVA DA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR DE XILAZINA, CETAMINA + XILAZINA, BUTORFANOL E MEPERIDINA + MIDAZOLAM, EM OVINOS.....	43
RESUMO.....	44
ABSTRACT.....	45
1 INTRODUÇÃO	46
2 MATERIAIS E MÉTODOS	48
2.1 ANIMAIS	48
2.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL	49
2.3 DOSE DOS ANALGÉSICOS TESTADOS E VIA DE ADMINISTRAÇÃO	49
2.4 AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA.....	50
2.5 ESCORE DE SEDAÇÃO	51

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	53
3 RESULTADOS.....	54
4 DISCUSSÃO	60
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
REFERÊNCIAS.....	67

RESUMO GERAL

Várias considerações devem ser tomadas no manejo da dor em ovinos, uma vez que qualquer analgésico só deverá ser administrado em uma espécie com base científica em relação à eficácia analgésica verificada. Este estudo teve por objetivo avaliar os efeitos sobre a nocicepção e sedação promovidos com a administração intramuscular de xilazina, cetamina + xilazina, meperidina + midazolam e butorfanol em ovinos. Oito ovinos mestiços Ile de France e Texel, pesando $52,8 \pm 2,9$ (Kg) e aproximadamente um ano foram distribuídos em um estudo clínico cruzado comparando quatro grupos em um período de 60 minutos. Grupo xilazina (XIL) 0,05 mg/kg; Grupo cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg (CET+XIL); Grupo butorfanol (BUT) 0,4 mg/kg; Grupo meperidina 4 mg/kg + midazolam 0,4 mg/kg (M+M). O limiar nociceptivo foi avaliado por um teste baseado na resposta de retirada do membro por meio de um estímulo elétrico subcutâneo (mA). Para avaliar a sedação foi mensurada a distância entre altura da cabeça do ovino com a superfície e um escore (0-10) baseado nas alterações clínicas e comportamentais. Os resultados encontrados indicam que a administração intramuscular de xilazina associada ou não à cetamina resultou em uma maior elevação no limiar nociceptivo comparado aos demais tratamentos opioides (XIL: $11,2 \pm 3,5$ mA; CET+XIL: $9,4 \pm 2,3$ mA; M+M: $9,0 \pm 2,5$ mA; BUT: $7,8 \pm 2$ mA). A dose estudada de cetamina não melhorou os efeitos sobre o limiar nociceptivo do grupo CET+XIL comparado ao grupo XIL. Embora o valor máximo do escore de sedação do grupo M+M (5) tenha sido superior ao grupo XIL (3) e CET+XIL (3), não houve diferença significativa sobre o escore de sedação entre as medianas dos três grupos (3). O grupo BUT obteve ovinos com disforia sem sinais de sedação (0). Considerando proporcionar um maior efeito antinociceptivo, com sinais clínicos de sedação menos intensos e sem excitação dos ovinos, os protocolos utilizados no grupo XIL e CET+XIL se adequaram com maior consistência em relação aos grupos opioides.

Palavras-chave: Analgésicos. Ovinos. Dor. Farmacologia. Nocicepção

ABSTRACT

Many considerations must be taken into account when concerning the management of pain in sheep, since any analgesic should only be given to specific species with scientific basis in relation to the verified analgesic efficacy. This study aimed to evaluate the effects on nociception and sedation promoted with intramuscular administration of xylazine, ketamine + xylazine, meperidine + midazolam and butorphanol in sheep. Eight crossbred sheep Ile de France and Texel, weighing 52.8 ± 2.9 (Kg) and approximately one year were distributed in a crossover clinical study comparing four groups in a period of 60 minutes. Group xylazine (XIL) 0.05 mg/kg; Group ketamine 2 mg/kg + xylazine 0.05 mg/kg (KET+XIL); Group butorphanol (BUT) 0.4 mg/kg; Group meperidine 4 mg/kg + midazolam 0.4 mg/kg (M+M). The nociceptive threshold was evaluated by a test based on the limb withdrawal response using a subcutaneous electrical stimulation (mA). To evaluate the sedation was measured distance between the head height of the sheep with the surface and a score (0-10) based at the clinical and behavioral changes. The results indicate that intramuscular administration of xylazine with or without ketamine resulted in a higher elevation in nociceptive threshold compared to other treatments opioids (XIL: 11.2 ± 3.5 mA; KET+XIL: $9.4 \pm 2, 3$ mA, M+M: 9.0 ± 2.5 mA; BUT: 7.8 ± 2 mA). The studied dose of ketamine did not improve the effects on the nociceptive threshold in group KET+XIL compared to group XIL. Although the maximum value of sedation score of group M+M (5) was higher than in group XIL (3) and KET+XIL (3), no significant difference on the sedation score between the medians of three groups (3). The group BUT got sheep with dysphoria no signs of sedation (0). Considering provide a greater antinociceptive effect, with clinical signs of sedation less intense and without excitation of sheep, the protocol used in the group XIL and KET+XIL demonstrated these characteristics with greater consistency compared to the groups opioids.

Keywords: Analgesics. Sheep. Pain. Pharmacology. Nociception

CAPÍTULO 1

ANALGESIA EM OVINOS – Revisão

(Analgesia in sheep – Review)

CAPÍTULO 1 – ANALGESIA EM OVINOS – Revisão

(Analgesia in sheep – Review)

Luiz Guilherme Achcar Capriglione¹; Cristina Santos Sotomaior²; Cláudia Turra Pimpão³

¹ Mestrando em Ciência Animal – PUCPR, médico veterinário, pesquisador PUCPR, luizcapriglione@yahoo.com.br

² Prof^a. Dr^a. Medicina e Produção de Ovinos e Caprinos – PUCPR, médica veterinária;

³ Prof^a. Dr^a. Farmacologia e Toxicologia Veterinária – PUCPR, médica veterinária, claudia.pimpao@pucpr.br

RESUMO

Para o correto reconhecimento e manejo da dor em ovinos vários fatores devem ser considerados. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre analgesia e reconhecimento da dor em ovinos. A presença da dor em ovinos pode ser diagnosticada através das alterações comportamentais, clínicas e hormonais. Vários protocolos analgésicos são usados para promover analgesia em ovinos incluindo o uso de anestésicos locais, AINEs, α -2 agonistas, antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato e opioides. Embora existam restrições clínicas com o uso dos agentes α -2 agonistas em ovinos, várias pesquisas tem demonstrado que estes agentes são mais efetivos para promover analgesia quando comparado com outras classes farmacológicas nesta espécie. Considerando procedimentos cirúrgicos, as técnicas de anestesia local e regional são fundamentais para manejo da dor aguda.

Palavras-chave: Analgesia. Dor. Nocicepção. Ovinos. Ruminantes

ABSTRACT

For the correct recognition and management of pain in sheep many factors must be considered. The aim of this study was to perform a review in literature about analgesia and recognition of pain in sheep. The presence of pain in sheep can be diagnosed through behavioral changes, clinical and hormonal. Many protocols analgesics are used to promote analgesia in sheep including the use of local anesthetics, NSAIDs, α -2 agonists, N-methyl-D-aspartate receptor antagonists and opioids. Although there are restrictions clinics with the use of agents α -2 agonists in sheep, many research have demonstrated that these agents are more effective to promote analgesia when compared with other pharmacological classes in this species. Considering surgical procedures, techniques of the regional and local anesthesia are fundamental to management of acute pain.

Key-words: Analgesia. Pain. Nociception. Sheep. Ruminants

1 INTRODUÇÃO

Em decorrência da domesticação dos ovinos durante o manejo, a contenção física pode ser praticada com facilidade nesta espécie, permitindo desta forma a realização de diferentes técnicas de anestesia local. Antes de realizar a técnica de anestesia local ou regional para alívio da dor, recomenda-se a sedação ou anestesia geral do ovino em algumas circunstâncias (RIEBOLD, 2007). Antes e após o período de ação dos anestésicos locais, o tratamento da dor cirúrgica deverá ser controlado com o uso parenteral de analgésicos sistêmicos, que podem ser administrados pela via subcutânea (SC), intramuscular (IM) e intravenosa (IV). Contudo, a administração de analgésicos por via IM tem demonstrado apresentar maior pico de duração analgésica em relação às vias SC e IV (GRANT, UPTON, 2004).

Para o correto reconhecimento e manejo da dor, vários fatores devem ser considerados, como: a espécie envolvida, a avaliação dos sinais clínicos da dor, a classificação do procedimento quanto ao grau da dor causado (por exemplo: toracotomia, procedimentos múltiplos e ortopédicos são classificados como os mais potencialmente dolorosos), a utilização de analgesia preemptiva, o uso de analgesia multimodal, a frequência e duração da terapia analgésica, a eficácia do analgésico sistêmico, a disponibilidade do medicamento e a viabilidade econômica (COULTER et al., 2009).

Diversos analgésicos sistêmicos podem ser utilizados em ovinos. Entretanto, recomenda-se utilizar aqueles com eficácia analgésica comprovada por meio de diferentes métodos de avaliação nociceptiva. Os ruminantes de forma geral são sensíveis aos agentes $\alpha 2$ -agonistas. Estes apresentam potente efeito analgésico e sedativo em ovinos, entre os fármacos desta classe destacam-se a xilazina, a clonidina, medetomidina e a dexmedetomidina (KASTNER, 2006). No Brasil e em outros países, devido o baixo custo e à disponibilidade para uso veterinário na fórmula de cloridrato de xilazina 2%, este é um dos agentes $\alpha 2$ -agonistas mais utilizado em ruminantes domésticos.

Vários aspectos fisiológicos interferem na resposta analgésica e comportamental com o uso dos agentes opioides em ovinos. A administração dos opioides tradicionais, tais como morfina, meperidina e butorfanol causam estimulação do sistema nervoso central em ovinos (GALATOS, 2011).

Consequentemente, pode ser observada a ocorrência de efeitos comportamentais com diferentes graus de inquietude. A ocorrência de disforia ou excitação em ovinos ocorre com maior frequência quando somente o agente opioide é usado e em altas doses (KASTNER, 2006).

Os agentes opioides são potentes analgésicos em várias espécies, entretanto em ovinos suas propriedades analgésicas são menos eficazes (GRANT et al., 1996; KASTNER, 2006). Outras técnicas podem ser realizadas para controle da dor intra-operatória, como a infusão intravenosa contínua de agentes analgésicos, tais como lidocaína sem vasoconstritor, cetamina e agentes opioides (KRONEN et al., 2005; ABU-SERRIAH et al., 2006; RASKE et al., 2010; GALATOS, 2011). O uso de agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são essenciais no tratamento da dor aguda após o procedimento cirúrgico (RIEBOLD, 2007).

O acesso ao diagnóstico da dor em ovinos tem sido relatado, assim como estudos abordando as alterações comportamentais em decorrência da dor e os diferentes tipos de tratamento para promover analgesia.

Considerando o contexto acima relatado, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre reconhecimento e tratamento da dor em ovinos.

2 AVALIAÇÃO E RECONHECIMENTO DA DOR EM OVINOS

Na atualidade, não existe a menor dúvida que os animais são capazes de sentir dor. A dor se define como: “uma experiência sensorial e/ou emocional desagradável, associada ou não a um dano potencial dos tecidos” (OTERO, 2005).

Quando um animal sente dor, implica que o estímulo nocivo foi percebido a nível cortical e, portanto é uma percepção consciente de desconforto agudo ou crônico em graus variáveis (HELLYER et al., 2007). A dor pode ser resultado de um trauma, doença ou estresse emocional evidenciada por mudanças comportamentais e biológicas (BOSMANS et al., 2009).

Diferentes classificações da dor têm sido propostas na literatura. A dor pode ser classificada conforme sua anatomia (visceral ou somática), com relação ao tempo de duração (aguda ou crônica) e sobre a sua etiologia (neuropática ou inflamatória), (LEMKE, 2004). A dor inflamatória ocorre em consequência de um trauma tecidual e inflamação, enquanto que a dor neuropática está associada a uma

injúria nervosa. Tanto a dor inflamatória como a neuropática pode estar presente no trauma cirúrgico, como ocorre no procedimento de amputação (MUIR, WOOLF, 2001).

A dor perioperatória pode ser classificada como fisiológica ou patológica (WOOLF, CHONG, 1993). A dor fisiológica é definida como o tipo de dor que é sentida abruptamente sobre um curto período de tempo (BOSMANS et al., 2009). Esta requer uma entrada de limiar nocivo alto, é bem localizada, passageira e serve como uma função protetora (LEMKE, 2004). A dor patológica por outro lado, é definida como a dor após um trauma grave e persistente além do curso normal de uma doença aguda, ou que leva além do período de tempo para uma lesão curar (BOSMANS et al., 2009). Este tipo de dor pode ser associado a processos patológicos crônicos, persistentes ou recorrentes durante meses ou anos. Esta requer uma entrada de limiar nocivo baixo, resulta em um desconforto prolongado e sensibilidade anormal e, portanto não possuem uma função protetora (LEMKE, 2004; HELLYER et al., 2007).

Em condições clínicas, a dor patológica pode ser classificada pelos seus mecanismos mais prováveis, incluindo a inflamação e neuropatia (BOSMANS et al., 2009). A transecção de nervo e compressão nervosa são possíveis causas de dor neuropática, enquanto que procedimentos cirúrgicos, trauma, isquemia, osteoartrites e infecção induzem a dor inflamatória (BOSMANS et al., 2009).

A dor inflamatória e neuropática é caracterizada por hipersensibilidade no sítio da lesão e no tecido adjacente (WOOLF, SALTER, 2000). A dor parece aumentar espontaneamente a um estímulo que nunca normalmente produzisse iniciar a dor (alodinia) ou o estímulo nocivo realizado evoca uma maior e mais prolongada dor (hiperalgesia).

As vias da dor podem ser divididas dentro de cinco fases interrelacionadas: transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção (WOODWARD, 2008).

A transdução ocorre em consequência da nocicepção, que é a recepção de sinais da ativação de nociceptores, os quais são receptores que detectam estímulos de danos teciduais (HELLYER et al., 2007). A nocicepção ocorre por um processo sequencial que inclui a transdução de estímulos nocivos em sinais elétricos pelos nociceptores periféricos (LAMONT et al., 2000). Em seguida, ocorre à condução de sinais codificados pelos neurônios aferentes para o corno dorsal da medula espinhal,

e subsequente transmissão e modulação dos sinais tanto a nível espinal como supra espinal (LAMONT et al., 2000).

Os nociceptores são terminações nervosas não encapsuladas, amplamente distribuídas sobre a pele e tecidos profundos (HELLYER et al., 2007). Existe uma variedade de neurorreceptores que são capazes de converter diferentes estímulos (por ex. mecânico, térmico, químico) em impulsos nervosos elétricos (WOODWARD, 2008). Alguns nociceptores respondem somente a uma destas modalidades, embora outros sejam sensíveis a uma variedade de estímulos, como os nociceptores polimodais (HELLYER et al., 2007).

Os nociceptores mecânicos respondem a intensa pressão (apertar, beliscar, pinçar) e os nociceptores térmicos respondem a temperaturas extremas; estes dois tipos de nociceptores podem ser classificados em conjunto, denominado como nociceptores mecanotérmicos (LEMKE, 2004).

Nociceptores polimodais respondem para estímulos mecânicos, térmicos e químicos (RAJA et al., 1988). Além de registrar variações mecânicas e térmicas, a maioria dos nociceptores é capaz de atuar como quimiorreceptores (PELLEGRINO, 2005). Em certas condições patológicas nas quais ocorre lesão tecidual, como: isquemia, traumatismo, inflamação e queimadura, são produzidas localmente as substâncias chamadas algésicas, como bradicinina, prostaglandina E, liberação de potássio, histamina, serotonina e acetilcolina, as quais são capazes de estimular e sensibilizar os nociceptores polimodais (PELLEGRINO, 2005).

Pesquisas de dor tem revelado a presença de um tipo funcional particular de nociceptor, referido como nociceptores silenciosos ou dormentes (HELLYER et al., 2007). Os nociceptores silenciosos são ativados por estímulos químicos (mediadores inflamatórios) e respondem a estímulos mecânicos e térmicos somente depois destes terem sido ativados (HELLYER et al., 2007).

Os nociceptores respondem a estimulação que ocorrem em eventos que causem danos teciduais, envolvendo as fibras nervosas tipo-C e delta (δ)-A (WOODWARD, 2008). Em humanos, quando realizada a estimulação das fibras A é descrita como causando uma sensação de dor acentuada em picada e que das fibras C uma sensação dolorida fraca em queimação (HELLYER et al., 2007).

As fibras nervosas δ -A, são mielinizadas e estão associadas com uma velocidade de condução rápida (5-30 m/s), enquanto que as fibras nervosas C não

são mielinizadas e estão associadas com uma velocidade de condução lenta (0,5-2 m/s), (HELLYER et al., 2007). Ambos os tipos de fibras nociceptivas inervam a pele (dor superficial) e estruturas somáticas e viscerais profundas (dor profunda), (HELLYER et al., 2007).

Após a transdução, o estímulo elétrico gerado é transmitido em impulso nervoso aferente para camadas superficiais e profundas no corno dorsal da medula espinhal (BOSMANS et al., 2009). Vários neurotransmissores são responsáveis pela transmissão de mensagens nociceptivas periféricas até os neurônios da medula espinhal, nestes se incluem os aminoácidos excitatórios (glutamato, aspartato) e neuropeptídeos (substância P, neurocinina, somatostatina, colecistoquinina, peptídeo intestinal vasoativo), (LEMKE, 2004; PELLEGRINO, 2005).

A plasticidade responsável pela hipersensibilidade da dor clínica apresenta duas formas gerais chamadas de modulação e modificação (WOOLF, SALTER, 2000; BOSMANS et al., 2009). A modulação representa mudanças reversíveis na excitabilidade dos neurônios centrais e sensoriais primários, mediados por alterações pós-translacionais induzidas nos receptores ou nos canais dos íons pela ativação da cascata de transdução de sinais intracelulares (WOOLF, SALTER, 2000). A modificação representa alterações de longa duração na expressão dos transmissores, receptores, e nos canais dos íons (WOOLF, SALTER, 2000), de tal forma que alterações nos padrões dos genes podem ocorrer, mudando o fenótipo dos neurônios (MUIR, WOOLF, 2001). Como resultado, a resposta do estímulo normal é distorcido (WOOLF, SALTER, 2000).

O maior mecanismo responsável pela modulação é através da fosforilação dos receptores, canais dos íons, ou associada às proteínas reguladoras (WOOLF, SALTER, 2000; BOSMANS et al., 2009). Com isto ocorre alteração das propriedades funcionais intrínsecas ou na expressão da superfície celular dos canais dos neurônios sensoriais e dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal (WOOLF, SALTER, 2000; BOSMANS et al., 2009).

A modulação pode servir para modular ou amplificar os impulsos nervosos aferentes, este efeito pode permanecer por um período de tempo após o insulto inicial ter cessado (WOODWARD, 2008). Dois dos moduladores responsáveis são os receptores do tipo N-Metil-D-Aspartato (NMDA) excitatório e inibitório (WOODWARD, 2008). Os receptores NMDA parecem ser responsáveis pela

memória da dor e seu bloqueio pode contribuir significativamente na prevenção da dor (PARIKH et al., 2011).

A ativação de nociceptores de baixa frequência por estímulos nocivos leves geram um rápido potencial pós-sináptico excitatório que sinalizam o início, duração, intensidade e localização do estímulo. As entradas de frequência maiores gerados por estímulos nocivos intensos ou sustentados resultam em liberação de neuromoduladores, assim como o glutamato (WOOLF, SALTER, 2000). O glutamato ativa os receptores NMDA abrindo os canais e facilitando a entrada de cálcio e potássio e a saída de sódio, iniciando o potencial de ação. A cetamina atua bloqueando o interior do canal, impedindo o fluxo de íons e inibindo o estímulo excitatório mediado pelo glutamato (VISSER, SCHUG, 2006). A cetamina tem propriedades analgésicas que são mediadas por numerosos mecanismos. O antagonismo não competitivo dos receptores NMDA conta com um para maioria dos seus efeitos analgésicos através de um bloqueio de canais uso-dependente (VISSER, SCHUG, 2006).

Em sua forma simples, as vias nociceptivas são compostas por uma cadeia de três neurônios (LEMKE, 2004). Os neurônios da primeira cadeia são os neurônios aferentes primários responsáveis pela transdução de estímulos nocivos e na condução de sinais a partir de tecidos periféricos para os neurônios do corno dorsal da medula espinhal (LEMKE, 2004). Os neurônios da segunda cadeia recebem informações dos neurônios aferentes primários e projeta para os neurônios da medula, ponte, mesencéfalo, tálamo e hipotálamo (LEMKE, 2004). Os neurônios da terceira ordem integram sinais dos neurônios supra-espinhais para os neurônios espinhais e projeta para a área cortical e subcortical aonde a dor é finalmente percebida (LEMKE, 2004).

A habilidade de reconhecer a dor em animais é um fator importante na proteção e no bem estar animal, visto que a avaliação da dor em animais de fazenda é frequentemente difícil (STUBSJOEN et al., 2009). Por serem animais estoicos, podem não demonstrar a dor facilmente, mas sentem dor e da mesma forma como em outras espécies deve ser tratada. Vacas podem não mostrar sinais óbvios a presença de dor crônica à exceção na redução do rendimento de leite (SHORT, 1998).

Embora alguns estudos avaliando os comportamentos em resposta a dor, assim como a eficácia analgésica de alguns medicamentos em ovinos terem sido realizados (NOLAN et al., 1987a; GRANT, UPTON, 2001a; MCCRACKEN et al., 2010), o correto manejo da dor, assim como o reconhecimento da dor em ovinos não recebeu a mesma atenção como em outras espécies (STUBSJOEN et al., 2009).

Hiperalgesia é uma mudança relacionada entre a percepção da dor e a intensidade do estímulo doloroso. Isto resulta em um limiar do estímulo nociceptivo diminuído com uma resposta a dor aumentada (RAJA et al., 2000). A hiperalgesia foi observada em ovelhas com mastite crônica (DOLAN et al., 2000) e após castração e amputação de cauda em carneiros jovens e adultos sem analgesia adequada (MCCRACKEN et al., 2010).

Dois sistemas tem particular importância quando são mensurados indicadores fisiológicos de estresse e dor. A resposta do sistema adrenomedular simpático e do sistema adrenocortical-pituitário-hipotalâmico (HUGHAN et al., 2001; STUBSJOEN et al., 2009). A resposta do sistema adrenomedular simpático causa aumento na frequência cardíaca e pressão arterial, devido liberação de catecolaminas. A mensuração da frequência cardíaca e pressão sanguínea podem ser usadas para detectar condições dolorosas em carneiros (PEERS et al., 2002). Marcado aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, média e diastólica é observada após castração e amputação de cauda de carneiros jovens sem analgesia adequada (PEERS et al., 2002). Outro método para detectar condições dolorosas e de estresse, é através da mensuração de hormônios resultantes da estimulação do sistema adrenocortical-pituitário-hipotalâmico (HUGHAN et al., 2001; PEERS et al., 2002; STUBSJOEN et al., 2009). A estimulação do sistema adrenocortical-pituitário-hipotalâmico causa aumento da concentração plasmática do hormônio adrenocorticotrófico, assim como de fator de liberação de corticotrofina e de glicocorticoides (HUGHAN et al., 2001; STUBSJOEN et al., 2009).

Mortes súbitas de ovinos podem ocorrer em cirurgias sem analgesia adequada (GRAY, MACDONELL, 1986). Em decorrência da dor ocorre aumento exagerado da liberação de catecolaminas podendo causar fibrilação ventricular (GRAY, MACDONELL, 1986).

Consequentemente à dor, efeitos deletérios sobre o organismo ocorrem, causando estresse severo, mudanças comportamentais, perda de peso, assim

como, desordens termorreguladoras, imunológicas, metabólicas, neuroendócrinas e cardiopulmonares (ANDERSON, MUIR, 2005).

Várias alterações comportamentais de dor em ovinos foram observadas após castração e amputação de cauda sem analgesia adequada, dentre estes sinais foram relatados inquietação, desconforto, vocalização, rolamento, chutando ou pisando com os pés, saltar, relaxamento dos membros, olhar para o local da cirurgia, posições anormais, inapetência, bruxismo dental, imobilidade e taquipnéia (MOLONY, KENT, 1997; KENT et al., 1998; HALL et al., 2001; MCCRACKEN et al., 2010).

Outro método utilizado para detectar a presença de dor e condições de estresse em diversas espécies é por meio da mensuração da temperatura do olho através de termografia infravermelha (STUBSJOEN et al., 2009). Entretanto em carneiros a termografia infravermelha do olho é um método menos sensível na detecção da dor que a variabilidade na frequência cardíaca (STUBSJOEN et al., 2009).

3 ANALGÉSICOS UTILIZADOS EM OVINOS

Muitos medicamentos utilizados atualmente não foram aprovados e não se sabe sobre a sua efetividade em tratar a dor em ovinos, entretanto diversos pesquisadores demonstraram que os agentes $\alpha 2$ -agonistas apresentam potentes efeitos analgésicos em ovinos (GRANT et al., 1996; KASTNER, 2006; GALATOS, 2011). Conforme os resultados do estudo de Grant et al. (1996), a xilazina na dose de 0,05 mg/kg/IM obteve um efeito antinociceptivo por estímulo elétrico maior comparado aos analgésicos buprenorfina (0,005 mg/kg/IM), metadona (0,6 mg/kg/IM) e flunixin meglumine (2 mg/kg/IM) em ovinos.

Embora haja conhecimento das propriedades analgésicas dos agentes $\alpha 2$ -agonistas em ovinos (GRANT et al., 1996; GRANT, UPTON, 2001a; KASTNER, 2006; GALATOS, 2011), sua indicação para controle da dor pós-operatória em estudos experimentais não tem sido frequentemente referenciada na literatura médica científica (COULTER et al., 2009). Conforme o estudo de Coulter et al. (2009), houve um crescimento na utilização de analgésicos comparando o período de 2000-2001 com 2005-2006 em procedimentos experimentais envolvendo animais

de pesquisa publicados em periódicos ingleses. Entretanto muitos estudos envolvendo animais de pesquisa ainda não realizam uma terapia analgésica adequada (COULTER et al., 2009). Segundo Coulter et al. (2009) os principais analgésicos referenciados para controle da dor pós operatória em ovinos publicados nos anos de 2000-2001, estavam relacionados ao uso da buprenorfina, fentanil transdérmico, dipirona sódica, ácido acetilsalicílico e do flunixin meglumine. No período de 2005-2006, os principais analgésicos citados para uso em ovinos foram: buprenorfina, fentanil transdérmico, carprofeno, flunixin meglumine, dipirona sódica e cetoprofeno (COULTER et al., 2009).

Vários protocolos analgésicos são utilizados para alívio da dor em ovinos, incluindo o uso de anestésicos locais, $\alpha 2$ -agonistas, opioides, AINEs e antagonistas de receptores NMDA, (HUGHAN et al., 2001; RASKE et al., 2010; GALATOS, 2011; DE ROSSI et al., 2012). As doses dos diferentes agentes analgésicos utilizados em ovinos estão apresentados no quadro 1.

Quadro 1. Dose dos diferentes analgésicos utilizados em ovinos

Analgésico	Dose	Rota	Duração	Referência
AINEs				
Ácido Tolfenâmico**	2 mg/kg	IV	-	Lizarraga, Chambers (2005);
Ácido Acetilsalicílico	50-100 mg/kg	PO	12 horas	Hellyer et al. (2007)
Ácido Acetilsalicílico	10 mg/kg	IV	-	Chambers et al. (1995);
Fenilbutazona	8 mg/kg	IV, PO	-	Lizarraga, Chambers (2005);
	2,2mg/kg	IV	24 horas	Abu-Serriah et al. (2007)
Flunixin	2,2 mg/kg	IV	12 horas	Chambers et al. (1995);
Cetoprofeno**	3 mg/kg	IV, PO	24 horas	Hellyer et al. (2007)
				Lizarraga, Chambers (2005); Hellyer et al. (2007)
Carprofeno	4 mg/kg	-	-	Coulter et al. (2009);
Dipirona	25 mg/kg	IV	-	Chambers et al. (1995)
Opioides				
Butorfanol**	0,2-0,4 mg/kg	IV, IM	4 horas	Waterman et al. (1991);
				Hellyer et al. (2007)
Buprenorfina**	0,006 mg/kg	IV, IM, SC	4 horas	Nolan et al. (1987b);
	0,01 mg/kg	IM	6 horas	Abu-Serriah et al. (2007)
Meperidina	5 mg/kg	IM	0,25-0,5 horas	Valverde, Doherty, (2008)
Metadona	0,6 mg/kg	IM	-	Grant et al. (1996)
Morfina	0,05-0,5 mg/kg	IV, IM, SC	4-6 horas	Hellyer et al. (2007)
Fentanil Patch**	2 µg/kg/h (15 mg/70 kg)	Transdérmico	Até 72 horas	Ahern et al. (2009)
Fentanil (infusão)	0,15-0,4µg/kg/min	IV	Infusão	Kronen et al. (2005)
Remifentanil	0,33 µg/kg/min	IV	Infusão	Coonen et al. (2010)
α2-agonistas				
*Xilazina**	0,05-0,1	IM, IV	>1 hora	Grant et al. (1996)
*Clonidina**	6 µg/kg	IV	2 horas	Nolan et al. (1987a)
*Romifidina	0,003- 0,02	IM, IV	2-4 horas	Valverde, Doherty, (2008)
*Medetomidina**	2-7 µg/kg	IV	2 horas	Muge et al. (1994)
*Detomidina	0,003-0,01	IM, IV	2-4 horas	Valverde, Doherty (2008)
Protocolos				
Cetamina/Xilazina**	C: 1/ X: 0,02 mg/kg	IM	-	Hughan et al. (2001)
Cetamina/Lidocaína**	C: 10/L: 20 µg/kg/min	IV	Infusão	Raske et al.(2010)

* Não recomendado o uso em animais com doenças respiratórias pré-existent e usar com cautela por IV;** Analgesia verificada; - não informado; SC - Via subcutânea; IM - Via intramuscular; IV- Via intravenosa; PO - Via oral; h: hora.

3.1 OPIOIDES

Historicamente os agentes opioides são utilizados para controle e manejo da dor em diversas espécies, entretanto em ovinos sua eficácia analgésica tem sido questionável (GRANT et al., 1996). Outra desvantagem do uso de opioides em ovinos ocorre quando estes são administrados de forma isolada e em dose alta, causando estimulação do sistema nervoso central e mudanças comportamentais (LUDBROOK et al., 1995; KASTNER, 2006).

Os agentes opioides podem ser administrados em ovinos para promover analgesia visceral, mas a duração da analgesia é de curta ação (GALATOS, 2011). Vários analgésicos opioides podem ser usados em ovinos, como: butorfanol, morfina, metadona, meperidina, fentanil transdérmico ou injetável, buprenorfina, hidromorfina e oximorfina (WATERMAN et al., 1991; CARROL, HARTSFIELD, 1996; SCHAUVLIEGE et al., 2006; RIEBOLD, 2007; VALVERDE, DOHERTY, 2008; AHERN et al., 2009; COULTER et al., 2009).

A administração de midazolam com metadona ambas na dose de 0,1 mg/kg/IV tem sido realizada como medicação pré anestésica em cirurgia experimental envolvendo o sistema cardiovascular de ovinos (SCHAUVLIEGE et al., 2006).

O fentanil transdérmico (2 µg/kg/hora) pode ser usado em ovinos promovendo analgesia pós-operatória em procedimento ortopédico superior a da administração de buprenorfina (0,01 mg/kg/IM), (AHERN et al., 2009). O efeito analgésico do fentanil transdérmico pode durar até 72 horas (AHERN et al., 2009). Mas atenção deve ser tomada para ocorrência de excessiva sedação ou sinais de excitação, pois quando isto ocorrer o adesivo de fentanil deverá ser removido do ovino (AHERN et al., 2009). A administração por via epidural de morfina em ovinos pode ser usada para promover analgesia no períneo, abdome, membro pélvico e cauda (HALL et al., 2001; RIEBOLD, 2007; VALVERDE, DOHERTY, 2008).

A meperidina é um opioide sintético que exerce seus efeitos analgésicos através da atividade agonista nos receptores opioides μ (BRUNTON et al., 2008). Várias evidências mostram que os receptores opioides μ atuam com um papel mais importante na analgesia que receptores opóides sigma (δ), sendo os receptores μ essenciais na ação antinociceptiva (SZETO et al., 2001). Outros sítios

de ação têm sido propostos da meperidina, podendo contribuir para seu efeito analgésico (LAMONT, MATHEWS, 2007). A meperidina pode bloquear os canais de sódio e inibir a atividade no corno dorsal neuronal em uma maneira análoga aos anestésicos locais (WAGNER et al., 1999; WOLFF et al., 2004). Em outro estudo, a meperidina demonstrou exercer atividade agonista em receptores α_2 , especificamente no subtipo α_2B , sugerindo uma potente ação α_2 -agonista (TAKADA et al., 2002). Entretanto, segundo Takada et al. (2002) a ação agonista em receptores α_2B contribui pouco para ação analgésica.

O Butorfanol é um opioide sintético que exerce atividade agonista-antagonista sobre os receptores opioides. Seus efeitos clínicos e analgésicos são devido a sua ação agonista em receptores opióides kappa (κ) e ação antagonista sobre os receptores opioides μ (BRUNTON et al., 2008). De acordo com o estudo de Waterman et al. (1991), a administração de butorfanol (0,2 mg/kg/IV) em ovinos demonstrou ação analgésica por elevação do limiar nociceptivo térmico, mas sem aumento do limiar nociceptivo mecânico. O butorfanol é utilizado em ovinos e caprinos para melhorar a analgesia, porém informações na literatura veterinária em torno de sua eficácia analgésica nestas espécies é pouco relatado (LAMONT, MATHEWS, 2007), com isto novas investigações devem ser realizadas.

Segundo o estudo de Nolan et al. (1987b), a administração de buprenorfina (0,006 mg/kg/IV) em ovinos proporciona um aumento no limiar nociceptivo térmico de 3 horas, entretanto sem aumento significativo no limiar nociceptivo mecânico.

Dentre os efeitos adversos relatados com uso de opioides em várias espécies, podemos citar: depressão respiratória e cardiovascular dose dependente (KRONEN et al., 2005; LAMONT, MATHEWS, 2007), náusea e vômito (MONTEIRO et al., 2009), constipação, salivação excessiva, retenção urinária, excitação (HUBBELL, 2007), além da liberação de histamina quando morfina e meperidina são administradas por via IV (GUEDES et al., 2006b).

3.2 α_2 -AGONISTAS

Os agentes α_2 -agonistas possuem excelentes propriedades analgésicas em ovinos (KASTNER, 2006). A xilazina é um dos agentes α_2 -agonistas mais comumente utilizado em ruminantes domésticos e tem demonstrado reduzir a

nocicepção gerada em decorrência de estímulo elétrico, mecânico e térmico em ovinos (NOLAN et al., 1987a; KYLES et al., 1993; GRANT, UPTON, 2001a). Estudos prévios demonstraram que a administração de xilazina na dose de 0,05 mg/kg/IM apresenta ação antinociceptiva efetiva em ovinos e cordeiros (GRANT et al., 1996; GRANT, UPTON, 2001a). O efeito antinociceptivo mediado pela xilazina ocorre devido sua ação nos $\alpha 2$ -adrenorreceptores espinhais (KYLES et al., 1993). A alta densidade de $\alpha 2$ -adrenorreceptores tem sido encontrada na lamina dois do corno dorsal da medula espinhal de ovinos e isto pode elucidar o processo de analgesia encontrada após administração sistêmica e intratecal de xilazina nesta espécie (RIEBOLD, 2007).

A xilazina é um agente $\alpha 2$ -agonista 10-20 vezes mais potente em ruminantes que em outras espécies (KASTNER, 2006). A xilazina é mais potente em ovinos em relação aos equinos, os caprinos parecem ser mais sensíveis a xilazina que os ovinos, e os bovinos parecem ter a sensibilidade intermediária entre os caprinos e ovinos (RIEBOLD, 2007). Outros agentes $\alpha 2$ -agonistas podem ser usados em ovinos, tais como a detomidina, medetomidina e dexmedetomidina (KASTNER, 2006).

Os agentes $\alpha 2$ -agonistas induzem efeitos sedativos devido à depressão do sistema nervoso central (RIEBOLD, 2007), ocorrendo de maneira dose dependente em *Ovidae* (LUDBROOK et al., 1995; KASTNER, 2006). Os agentes $\alpha 2$ -agonistas produzem seus efeitos analgésicos e sedativos devido à estimulação de receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos tanto no sistema nervoso central quanto periférico, diminuindo a liberação de norepinefrina central e periféricamente (VALVERDE, DOHERTY, 2008). No estudo de Grant e Upton (2001a) a administração de xilazina na dose de 0,05 mg/kg/IM promoveu efeitos antinociceptivos satisfatórios, sem levar ao decúbito os ovinos. Entretanto a administração de xilazina na dose de 0,1 - 0,2 mg/kg/IV, poderá induzir ao decúbito, ou mesmo a possibilidade de planos anestésicos leves de anestesia geral (KASTNER, 2006). A depressão cardiovascular com uso da xilazina ocorre de maneira dose-dependente, sendo menos intensa quando administrado por via IM ou extradural (KASTNER, 2006).

Segundo Doherty et al. (1986) a xilazina administrada na dose de 0,15 mg/kg/IV causa mínimos efeitos sobre as variáveis cardiovasculares em ovinos. Em outro estudo em ovinos, a administração de xilazina na dose de 0,4 mg/kg/IV

resultou em depressão cardiovascular diminuindo a frequência cardíaca em 30% (HSU et al., 1987). De acordo com o estudo de Grant e Upton (2001b) realizado em ovinos Merino, a administração de xilazina na dose de 0,05 mg/kg/IM não resulta em mudanças significativas nas variáveis cardiovasculares, entretanto, um leve grau de hipoxemia arterial ocorre reduzindo 10% a tensão arterial de oxigênio por 30 minutos. Ocasionalmente, hipoxemia tem sido relatada com uso dos agentes α_2 -agonistas em ovinos, principalmente quando administrado em doses altas por via intravenosa (KASTNER et al., 2001a; KASTNER, 2006). Tem sido relatado hipóxia, edema pulmonar, microembolismo pulmonar, liberação de mediadores inflamatórios pulmonares e aumento da pressão nas vias aéreas como efeitos adversos dos agentes α_2 -agonistas em ovinos (KASTNER et al., 2001a; KASTNER, 2006). Estas complicações devem ser consideradas evitando o uso dos agentes α_2 -agonistas em ovinos com doenças respiratórias pré-existentes. O grau de hipoxemia é altamente variável e depende de fatores relacionados à raça e indivíduo, as reações mais severas ocorrem após administração IV e sem suporte de oxigênio adequado (KASTNER, 2006).

Outros efeitos clínicos da xilazina podem ser observados, tais como sialorréia, poliúria, hiperglicemia, hipoinsulinemia, aumento da temperatura retal, redução das plaquetas circulantes, redução dos leucócitos e redução da atividade ruminal (KASTNER, 2006; RIEBOLD, 2007). O uso da xilazina durante último terço de gestação de ovelhas deve ser evitado devido risco de aborto (GALATOS, 2011).

A detomidina quando administrada na dose de 10 μ g/kg/IV, produz analgesia e sedação profunda sem levar ao decúbito os ovinos (WATERMAN et al., 1987). A dexmedetomidina é um agente altamente seletivo aos receptores α_2 -agonistas, com potente efeito sedativo e analgésico em ovinos (KASTNER et al., 2001a; KASTNER et al., 2001b). Segundo o estudo de Kastner et al. (2001b) a administração da dexmedetomidina na dose de 2 μ g/kg/IV em ovinos resulta em um aumento transitório da frequência cardíaca, pressão arterial, resistência vascular e do débito cardíaco, seguida por uma diminuição significativa da pressão arterial média em decorrência de uma diminuição da resistência vascular sistêmica por até 90 minutos.

A medetomidina tem a maior seletividade α_1/α_2 de todos os agentes α_2 -agonistas comercialmente disponíveis na prática veterinária (TALKE et al., 2000). Seus efeitos analgésicos e sedativos ocorrem de maneira dose dependente na

profundidade e duração e podem ser revertidos farmacologicamente com atipamezole 30 µg/kg/IV em borregos, ou 40 µg/kg/IV em ovinos adultos (TALKE et al., 2000; KASTNER, 2006).

Os efeitos sedativos e colaterais pronunciados após administração dos agentes α -2agonistas em ovinos podem ser revertidos com agentes antagonistas dos α -2 adrenoreceptores, destes podem ser utilizados a ioimbina 1 mg/kg/IV, ou idazoxan 0,05 mg/kg/IV (RIEBOLD, 2007).

3.3 AINEs

Os AINEs não são potentes analgésicos como os opioides e α -2agonistas, mas possuem longa ação e são úteis especialmente quando usados em conjunto com outras técnicas analgésicas em ovinos (GRANT et al., 1996; GALATOS, 2011). A utilização dos AINEs na analgesia pós-operatória é essencial e sua administração pode ser realizada antes do procedimento cirúrgico em pequenos ruminantes (PAULL et al., 2008; GALATOS, 2011). O uso de AINEs no período pós-operatório beneficia a cicatrização e promove analgesia. O mecanismo de ação dos AINEs ocorre através da inibição da ação da atividade das enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1), ciclooxigenase-2 (COX-2) e ciclooxigenase-3 (COX-3). Subsequente inibição de COX-1 e COX-2 previne a síntese das prostaglandinas e do início da cascata do ácido araquidônico. Prostaglandinas e prostaciclina são potentes mediadores de inflamação e da dor. Estas moléculas exercem efeitos hiperalgésicos e mudam a nocicepção produzida por outros mediadores, tais como a bradicinina (LAMONT, MATHEWS, 2007).

Os efeitos antinociceptivos dos AINEs são exercidos ambos centralmente e periféricamente. Centralmente, sua ação ocorre a nível espinal e supra espinal, atribuídas a inibição de COX-1 e COX-2 (CHOPRA et al., 2000). Periféricamente, os AINEs penetram no tecido inflamado, onde apresentam um efeito local, fazendo com que estes sejam uma excelente escolha de analgésico para o tratamento de injúrias associadas à inflamação (CHOPRA et al., 2000).

Vários AINEs podem ser utilizados em ruminantes, tais como a fenilbutazona, flunixin meglumine, cetoprofeno, carprofeno, aspirina, meloxicam e dipirona sódica (WELSH et al., 1992; ANDERSON, MUIR, 2005; COULTER et al., 2009; GALATOS, 2011).

O uso de AINEs não se deve exceder a dose recomendada e ultrapassar três dias de duração, devido o risco de ulceração no abomaso (GALATOS, 2011). Flunixin meglumine promove excelente analgesia visceral, durando de 6-12 horas, mas seu efeito é menos potente para afecções musculoesqueléticas (ANDERSON, MUIR, 2005). Fenilbutazona parece promover excelente alívio da dor musculoesquelética, mas oferece poucos benefícios para dor de origem visceral (ANDERSON, MUIR, 2005).

3.4 OUTROS PROTOCOLOS

O uso da cetamina em humanos em doses menores e de forma preemptiva tem demonstrado reduzir a dor pós-operatória e a quantidade de analgésicos usados durante a cirurgia e após 24 horas (PARIKH et al., 2011). Em condições parecidas a combinação de xilazina na dose de 0,02 mg/kg/IM com cetamina 1 mg/kg/IM foi investigada para promover analgesia pós operatória na castração de carneiros (HUGHAN et al., 2001). Segundo o estudo de Hughan et al. (2001), este protocolo não inibiu a resposta neuroendócrina a dor imediatamente após a cirurgia de castração, mas menores alterações comportamentais em resposta a dor foram observados. No estudo de Raske et al. (2010) a infusão de lidocaína associada ou não a cetamina reduziu o requerimento de isoflurano em ovinos submetidos em cirurgia ortopédica. O efeito analgésico da cetamina em caprinos foi reconhecida após uma dose inicial de 1,5 mg/kg/IV seguida de infusão de 15 µg/kg/min (VALVERDE, DOHERTY, 2008).

4 ANESTESIA LOCAL E REGIONAL

As técnicas de anestesia local ou regional podem ser suficientes para muitos procedimentos evitando anestesia geral e seus potenciais efeitos adversos. Entretanto após o efeito do anestésico local, a dor deverá ser controlada com analgésicos sistêmicos. O período de latência e tempo de ação vai depender do anestésico local usado.

Os agentes anestésicos locais comumente utilizados em medicina veterinária são a lidocaína, bupivacaína e ropivacaína. Quando associados a um agente

vasoconstritor tem seu efeito anestésico prolongado. A lidocaína apresenta excelente penetrabilidade e pode durar até 2 horas quando associada ao vasoconstritor (MUIR et al., 2001). A bupivacaína é um composto estável e apresenta um período de latência intermediário com ação anestésica de 4-6 horas (MUIR et al., 2001). A ropivacaína apresenta início e duração do efeito anestésico semelhante à bupivacaína, a principal vantagem da ropivacaína em relação à bupivacaína é pela sua segurança, sendo menos cardiotoxica (MUIR et al., 2001). Comumente em ovinos a bupivacaína pode ser administrada na dose de 1-2 mg/kg para anestésias infiltrativas (HELLYER et al., 2007).

Dentre as técnicas de anestesia local realizadas em ovinos, podemos destacar as anestésias locais infiltrativas em tecido cutâneo e muscular, as infiltrações em L invertido, as técnicas de anestesia local perineural e a técnica de anestesia intravenosa de bier (MASSONE, 2003; MUIR et al., 2001; GALATOS, 2011).

As técnicas de anestesia regional, também são amplamente utilizadas, destas se destacam a técnica de anestesia paravertebral, anestesia epidural lombosacral e a anestesia epidural sacrococcígea (MUIR et al., 2001; SKARDA, TRANQUILLI, 2007; GALATOS, 2011).

Existem quatro técnicas de anestesia local para promover anestesia local da fossa paralombar em pequenos ruminantes, como a anestesia por infiltração, anestesia paravertebral proximal, anestesia paravertebral distal e anestesia epidural lombossacral (MUIR et al., 2001; SKARDA, TRANQUILLI, 2007).

A anestesia infiltrativa pode ser realizada depositando o anestésico em linha sobre a pele, plano muscular e peritônio parietal ao longo da linha de incisão. A anestesia infiltrativa em L invertido causa dessensibilização no flanco caudal e ventral as linhas de injeção. Para realização da técnica de anestesia regional em L invertido o anestésico é depositado ao longo do bordo caudal da última costela e ao longo de uma linha ventral aos processos transversos das vértebras lombares, da última costela a quarta vértebra lombar (MUIR et al., 2001).

O bloqueio paravertebral dos ramos ventrais e dorsais do décimo terceiro nervo torácico e do primeiro, segundo e terceiro nervos lombares podem ser realizados para cirurgias abdominais (SKARDA, TRANQUILLI, 2007). Embora exija maior técnica, este procedimento requer pequenas doses anestésicas (2-3 mL/ sítio)

e oferece melhores condições anestésicas e cirúrgicas (SKARDA, TRANQUILLI, 2007). Para realização da técnica a agulha é inserida verticalmente ao processo transversal, até o ponto de 2,5 - 3 cm de uma linha média, até a borda anterior do processo transversal da primeira vértebra lombar (GALATOS, 2011). A agulha é avançada lentamente até penetrar o ligamento intertransverso aonde o anestésico local é aplicado acima e abaixo do ligamento, após a agulha é retirada (GALATOS, 2011).

Para anestesia epidural lombosacral, o animal é posicionado em decúbito esternal ou lateral com o membro pélvico estendido cranialmente (GALATOS, 2011; HABIBIAN et al., 2011). O espaço epidural é identificado pela localização de uma depressão, em uma linha média entre a última vértebra lombar e a primeira vértebra sacral e aproximadamente três centímetros (cm) caudal a uma linha junta à borda anterior do ílio (GALATOS, 2011). Uma agulha espinhal (aproximadamente 8 cm) é inserida em um ângulo de 90° e avançada até penetrar o ligamento flavum, aonde pode ser evidenciado pela perda da resistência (HABIBIAN et al., 2011). Dependendo da dose utilizada de anestésico local, ocorre dessensibilização de toda região caudal ao diafragma, entretanto esta técnica pode causar bloqueio da inervação simpática resultando em bradicardia, vasodilatação e hipotensão. Por isso deve-se utilizar uma dose máxima de 10 mL de lidocaína 2% para administração epidural em ovinos adultos (HELLYER et al., 2007). Deve-se reduzir a dose em fêmeas prenhes devido a maior dispersão anterógrada do anestésico local. Para cirurgia no períneo e cauda, a técnica de anestesia epidural caudal é realizada introduzindo uma agulha entre as vértebras sacrococcígea, a localização do espaço é facilitada por meio de um movimento ventral leve da cauda. A agulha é introduzida em um ângulo de 10 - 20° e avançada até o espaço epidural (GALATOS, 2011).

As doses dos anestésicos locais e analgésicos para administração epidural em ovinos estão apresentados no quadro 2.

Quadro 2. Dose dos anestésicos locais e analgésicos para administração por via epidural em ovinos.

Droga	Volume	Dose (mg/kg)	Período de latência	Duração	Fonte
Anestésicos locais					
Lidocaína 2% sem epinefrina	1 mL/7 kg	2,8	4,4 minutos	54,4 minutos	Habibian et al. (2011)
Ropivacaína 0,5% sem epinefrina	1 mL/7-10 kg	0,5-0,7	Até 8 minutos	3,5 – 4 horas	Ratajczak-Enselme et al. (2007)
Bupivacaína 0,75% sem epinefrina	1 mL/7-10 kg	0,75-1	Até 8 minutos	Até 6 horas	Ratajczak-Enselme et al. (2007)
Levobupivacaína 0,5% sem vasoconstritor	1 mL/ 6 kg	0,05 0,15 0,25	5-10 minutos	30 minutos 145 minutos 290 minutos	De Rossi et al. (2012a)
Analgésicos					
Xilazina	1 mL/ 10 kg (máximo 3 mL)	0,05-0,1	-	1-2 horas	Valverde, Doherty, (2008)
Cetamina	1 mL/ 7 kg	1	-	5 horas	Guedes et al. (2006a)
Morfina	-	0,1	-	12 horas	Hellyer et al. (2007)
Tramadol	1 mL/ 7 kg	1	14,2 minutos	318,6 minutos	Habibian et al. (2011)
Protocolos					
Cetamina 5 % + Sulfato de magnésio	1 mL/7,5 Kg 100 mg	2,5	7 minutos	115 minutos	De Rossi et al. (2012b)
Lidocaína 2% sem epinefrina + Tramadol 5%	1 mL/7 kg	2,8 + 1	5,5	100,7 minutos	Habibian et al. (2011)

Observação: - Não informado; Volume: Ajustado com NaCl 0,9%.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme revisão bibliográfica realizada, a avaliação e o reconhecimento da dor em ovinos podem ser acessados por meio de alterações comportamentais, clínicas e hormonais. Vários protocolos analgésicos são usados em ovinos, incluindo o uso de anestésicos locais, AINEs, α -2 agonistas, antagonistas de receptores NMDA e opioides. Embora existam restrições clínicas com o uso dos agentes α -2 agonistas em ovinos, várias pesquisas tem demonstrado que estes agentes são mais efetivos para promover analgesia quando comparado com outras classes farmacológicas nesta espécie. Considerando procedimentos cirúrgicos, as técnicas de anestesia local e regional são fundamentais para manejo da dor aguda.

REFERÊNCIAS

- ABU-SERRIAH, M.; NOLAN, A.M.; DOLAN, S. Pain assessment following experimental maxillofacial surgical procedure in sheep. **Laboratory Animals**, v.41, n.3, p.345-352, 2007.
- AHERN, B.J.; SOMA, L.R.; BOSTON, R.C.; SCHAEER, T.P. Comparison of the analgesic properties of transdermally administered fentanyl and intramuscularly administered buprenorphine during and following experimental orthopedic surgery in sheep. **American Journal of Veterinary Research**, v.70, n.3, p.418-422, 2009.
- ANDERSON, D.E.; MUIR, W.W. III. Pain management in ruminants. **Veterinary Clinical North American Food Animal Practice**, v. 21, n.1, p.19-31, 2005.
- BOSMANS, T.; DOMM, M.; GASTHUYS, F.; SIMOENS, P.; VAN HAM, L.; POLIS, I. Perioperative pain: physiology and pathophysiology. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v.78, n.1, p.302-313, 2009.
- BRUNTON, L. L.; PARKER, K. L.; BLUMENTHAL, D. K.; BUXTON, I.L.O. Chapter 21: Opioid Analgesic. In. **Goodman e Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics**. New York, Mc Graw Hill Medical, p. 349-362, 2008.
- CARROL, G.L.; HARTSFIELD, S.M. General anesthetic techniques in ruminants. **Veterinary Clinical North American Food Animal Practice**, v.12, n.3, p.627-661, 1996.
- CHAMBERS, J.P.; WATERMAN, A.E.; LIVINGSTON, A. The effects of opioid and $\alpha 2$ adrenergic blockade on non-steroidal anti-inflammatory drug analgesia in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.18, n.3, p.161-166, 1995.
- CHOPRA, B.; GIBLETT, S.; LITTLE, J.G.; et al. Cyclooxygenase-1 is a marker for a subpopulation of putative nociceptive neurons in rat dorsal root ganglia. **European Journal of Neuroscience**, v.12, n.3, p.911-920, 2000.
- COONEN, J.B.; MARCUS, M.A.E.; JOOSTEN, E.A.J.; VAN KLEEF, M.; VAN AKEN, H.; GOGARTEN, W. Transplacental transfer of remifentanyl in the pregnant ewe. **British Journal of Pharmacology**, v.161, n.7, p.1472-1476, 2010.
- COULTER, C.A.; FLECKNELL, P.A.; RICHARDSON, C.A. Reported analgesic administration to rabbits, pigs, sheep, dogs and non-human primates undergoing experimental surgical procedures. **Laboratory Animals**, v.43, n.3, p.232-238, 2009.
- DEROSSI, R.; SILVA-NETO, A.B.; POMPERMEYER, C.T.D.; FRAZÍLIO, F.O.; JARDIM, P.H.A.; BARROS, A.C.L. The efficacy and safety of levobupivacaine administered by lumbosacral epidural route in conscious sheep. **Research in Veterinary Science**, v.92, n.2, p.278-282, 2012a.
- DE ROSSI, R.; POMPERMEYER, C. T. D.; SILVA-NETO, A. B.; CORREA DE BARROS, A. L. C.; JARDIM, P.H.A.; FRAZÍLIO, F. O. F. Lumbosacral epidural

magnesium prolongs ketamine analgesia in conscious sheep. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.27, n.2, p.137-143, 2012b.

DOLAN, S.; FIELD, L.C.; NOLAN, A. The role of nitric oxide and prostaglandin signaling pathways in spinal nociceptive processing in chronic inflammation. **Pain**, v.86, n.3, p.311- 320, 2000.

DOHERTY, T.J.; PASCOE, P.J.; MCDONELL, W.N.; MONTEITH G. Cardiopulmonary effects of xylazine and yohimbine in laterally recumbent sheep. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.50, n.4, p.517–521, 1986.

GALATOS, D.A. Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.27, n.1, p.47-59, 2011.

GRANT, C.; UPTON, R.N.; KUCHEL, T.R. Efficacy of intra-muscular analgesics for acute pain in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v.73, n.4, p.129-132, 1996.

GRANT, C.; UPTON, R.N. The anti-nociceptive efficacy of low intramuscular xylazine in lambs. **Research in Veterinary Science**, v.70, n.1, p.47-50, 2001a.

GRANT, C.; UPTON, R.N. Cardiovascular and haemodynamic effects of intramuscular doses of xylazine in conscious sheep. **Australian Veterinary Journal**, v.79, n.1, p.58-60, 2001b.

GRANT, C.; UPTON, R.N. Comparison of the analgesic effects of xylazine in sheep via three different administration routes. **Australian Veterinary Journal**, v.82, n.5, p. 304-7, 2004.

GRAY, P.R.; MACDONELL, W.N. Anaesthesia in goats and sheep. Part I. Local Analgesia. **Compendium Continental Education Practice Veterinary**, v.8, p.33-39, 1986.

GUEDES, A.G.; PLUHAR, G.E.; DAUBS, B.M.; RUDE, E.P. Effects of preoperative epidural administration of racemic ketamine for analgesia in sheep undergoing surgery. **American Journal Veterinary Research**, v.67, n.2, p.222-229, 2006a.

GUEDES, A.G.P.; RUDE, E.P.; RIDER, M.A. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.33, n.1, p.28–35, 2006b.

HABIBIAN, S.; BIGHAM, A.S.; AALI, E. Comparison of lidocaine, tramadol, and lidocaine–tramadol for epidural analgesia in lambs. **Research in Veterinary Science**, v.91, n.3, p.434-438, 2011.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W.; TRIM, C.M. Anaesthesia of sheep, goats and other herbivores. In: HALL L.W.; CLARKE K.W.; TRIM C.M.; **Veterinary Anaesthesia**, 10thed., W.B. Saunders, London, p.75–112, 2001.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. Chapter 3: Pain and Its management. In: TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 4^oed., p.249-251, 2007.

HSU, W.H.; SCHAFFER, D.D.; HANSON, C.E. Effects of tolazoline and yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v.190, n.4, p. 423–426, 1987.

HUBBELL, J.A.E. Chapter 27: Horses. In: TRANQUILI, W. J.; THURMON J. C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Ed. Blackwell Publishing, p.721, 2007.

HUGHAN, S.C.; LOOSE, J.M.; CADDY, D.J.; CANNY, B.J.; TILBROOK, A.J.; YOUNG, I.R. Combined xylazine and ketamine as an analgesic regimen in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v.79, n.3, p.207-211, 2001.

KASTNER, S.B.; BOLLER, M.; KUTTER, A.; AKENS, M.K.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Clinical comparison of pre anaesthetic intramuscular medetomidine or dexmedetomidine in domestic sheep. **Dtsch Tierarztl Wochenschr**, v.108, n.10, p.409–413, 2001a.

KASTNER, S.B.R; KELLER, K.; RECHENBERG, B.V.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for total hip replacement in domestic sheep. **Journal Veterinary Medicine Association**, v.48, n.4, p.231–241, 2001b.

KASTNER, S.B.R. α 2-agonists in sheep: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.33, n.2, p.79–96, 2006.

KENT, J.E.; MOLONY, V.; GRAHAM, M.J. Comparison of methods for the reduction of acute pain produced by rubber ring castration or tail docking of week-old-lambs. **Veterinary Journal**, v.155, n.1, p.39-51, 1998.

KYLES, A.E; WATERMAN, A.E; LIVINGSTON, A. The spinal antinociceptive activity of the α 2-adrenoreceptor against, xylazine in sheep. **British Journal of Pharmacology**, v.108, n.4, p.907-913, 1993.

KRONEN, P.W.; LEVIONNOIS, O.L.; ECKSTEIN, F.S.; MOENS, Y.P.S. Prolonged recovery and respiratory depression after fentanyl infusion in a sheep undergoing mitral valve reconstruction. **Laboratory Animals**, v.39, n.4, p.428-424, 2005.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Chapter 10: Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A. 4^o ed., p.249-251, 2007.

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A. Physiology of pain. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v.30, p.703-728, 2000.

LEMKE, K.A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. **Canadian Veterinarian Journal**, v.45, n.5, p.405-413, 2004.

LIZARRAGA, I.; CHAMBERS, J.P. Involvement of opioidergic and alpha2-adrenergic mechanisms in the central analgesic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in sheep. **Research in Veterinary Science**, v.80, n.2, p.194-200, 2005.

LUDBROOK, G.; GRANT, C.; UPTON, R.; PENHALL, C. A method for frequent measurement of sedation and analgesia in sheep using the response to a ramped electrical stimulus. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v.33, n.1, p.17-22, 1995.

MCCRACKEN, L.; WARAN, N.; MITCHINSON, S.; JOHNSON, C. B. Effect of age at castration on behavioural response to subsequent tail docking in lambs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.37, n.4, p.375-381, 2010.

MASSONE, F. **Atlas de Anestesiologia Veterinária**. Editora ROCA, São Paulo, 1ª edição, p.27-29, 2003.

MOLONY, V.; KENT, J.E. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. **Journal of Animal Science**, v.75, n.1, p.266-72, 1997.

MONTEIRO, E.R.; JUNIOR, A.R.; ASSIS, H.M.Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J.G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, n.1, p.25-33, 2009.

MUGE, D.K.; CHAMBERS, J.P.; LIVINGSTON, A. et al. Analgesic effects of medetomidine in sheep. *Veterinary Records*, v.135, n.2, p.135, 43-44, 1994.

MUIR, W.W. III.; WOOLF, C.J. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, n.10, p.1346-1356, 2001.

MUIR, W.W. III.; HUBBELL, J.A.E.; SKARDA, R.T.; BEDNARSKI, R.M.; Capítulo 4: Fármacos e técnicas de anestesia local. In: MUIR, W.W. III.; HUBBELL, J.A.E. **Manual de Anestesia Veterinária**, 3ª edição, Artmed, p.45-75, 2001.

NOLAN, A.; LIVINGSTON, A.; MORRIS, R.; WATERMAN, A.; Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep. **Journal of Pharmacological Methods**, v.17, n.1, p.39-49, 1987a.

NOLAN, A.; LIVINGSTON, A.; MORRIS, R.; WATERMAN, E.A. Investigation of the antinociceptive activity of buprenorphine in sheep. **British Journal of Pharmacology**, v.92, n.3, p.527-533, 1987b.

OTERO, P. Capítulo 1: O manejo da dor e a medicina veterinária. In: OTERO, P. **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**, Ed. Interbook, 1ª Ed., p.2-5, 2005.

PARIKH, B.; MALIWAD, J.; SHAN, V.R. Preventive analgesia: Effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v.27, n.4, p.485-488, 2011.

PAULL, D.R.; COLDITZ, I.G.; LEE, C.; et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs and epidural anaesthesia in reducing the pain and stress response to a surgical husbandry procedure (mulesing) in sheep. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v.48, n.7, p.1034-1039, 2008.

PEERS, A.; MELLOR, D.J.; WINTOUR, E.M.; DODIC, M. Blood pressure, heart rate, hormonal and other acute responses to rubber ring castration and tail docking of lambs. **New Zealand Veterinary Journal**, v.50, n.2, p.56-62, 2002.

PELLEGRINO, F. Capítulo 2: Organização Funcional das Vias da Dor. In: OTERO, P. **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**, Ed. Interbook, 1ª Ed., p.2-5, 2005.

RAJA, S.N.; MEYER, R.A.; CAMPBELL, J.N. Peripheral mechanisms of somatic pain. **Anaesthesiology**, v.68, n.4, p.571-590, 1988.

RAJA, S.N.; MEYER, R.A.; RINGKAMP, M.; et al. Peripheral Neural Mechanisms of Nociception. In: WALL P.D. **Textbook of Pain**, Melzack R(eds) Churchill Livingstone, London, p.22-29, 2000.

RASKE, T. G.; PELKEY, S.; WAGNER, A.E., TURNER, A.S. Effect of intravenous ketamine and lidocaine on isoflurane requirement in sheep undergoing orthopedic surgery. **Laboratory Animals**, v.39, n.3, p. 76–79, 2010.

RATAJCZAK-ENSELME, M.; ESTEBE, J.P.; ROSE, F.X.; et al. Effect of epinephrine on epidural, intrathecal, and plasma pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in sheep. **British Journal of Anaesthesia**, v.99, n.6, p.881-90, 2007.

RIEBOLD, T. W. Chapter 28: Ruminants. In: TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A.; **Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 4ª ed., p.249-251, 2007.

SCHAUVLIEGE, S.; NARINE, K.; BOUCHEZ, S.; DESMET, D.; VAN PARYS, V.; VAN NOOTEN, G.; GASTHUYS, F. Refined anaesthesia for implantation of engineered experimental aortic valves in the pulmonary artery using a right heart bypass in sheep. **Laboratory Animals**, v.40, n.4, p.341–352, 2006.

SHORT, C.E. Fundamentals of pain perception in animals. **Applied Animal Behaviour Science**, v.59, n.1, p.125-133, 1998.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Chapter 23: Local and Regional Anesthetic and Analgesic Techniques: Ruminants and Swine. In: TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A.; **Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 4ª ed., p.651-652, 2007.

STUBSJOEN, S. M.; FLO, A. S.; MOE, R. O.; JANCZAK, A. M.; SKJERVE, E. Exploring non-invasive methods to assess pain in sheep. **Physiology & Behavior**, v.98, n.5, p.640-648, 2009.

SZETO, H.H.; LOVELACE, J.L.; FRIDLAND, G.; SOONG, Y.; FASOLO, J.; WU, D.; DESIDERIO, D.M.; SCHILLER, P.W. In vivo pharmacokinetics of selective mu-opioid peptide agonists. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 298, n.1, p.57-61, 2001.

TAKADA, K.; CLARK, D.J.; DAVIES, M.F.; TONNER, P.H.M. Meperidine Exerts Agonist Activity at the $\alpha 2$ B-Adrenoceptor Subtype. **Anesthesiology**, v.96, n.6, p.1420-1426, 2002.

TALKE, P.O.; TRABER, D.L.; RICHARDSON, C.A.; HARPER, D.D.; TRABER, L.D. The effect of alpha2 agonist-induced sedation and its reversal with an alpha2 antagonist on organ blood flow in sheep. **Anesthesia and Analgesia**, v.90, n.5, p.1060–1066, 2000.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T.J. Chapter 14: Anesthesia and Analgesia in Ruminants. In: VALVERDE, A.; DOHERTY, T.J. **Anesthesia and Analgesia in Animals Laboratory**, 2^{Ed}, p.386-409, 2008.

WAGNER, L.E.; EATON, M.; SABNIS, S.S.; GINGRICH, K.J. Meperidine and lidocaine block of recombinant voltage-dependent Na⁺ channels: Evidence that meperidine is a local anesthetic. **Anesthesiology**, v.91, n.5, p.1481-1490, 1999.

WATERMAN, A.E.; NOLAN, A.; LIVINGSTON, A. Influence of idazoxan on the respiratory blood gas changes induced by alpha 2-adrenoceptor agonist drugs in conscious sheep. **Veterinary Record**, v.121, n.5, p.105–107, 1987.

WATERMAN, A.E.; LIVINGSTON, A.; AMIN, A. Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep. **Research in Veterinary Science**, v.51, n.1, p.19–23, 1991.

WELSH, E.M.; BAXTER, P.; NOLAN, A.M. Pharmacokinetics of carprofen administered intravenously to sheep. **Research in Veterinary Science**, v. 53, n.2, p.264-266, 1992.

WOOLF, C.J.; CHONG, M.S. Preemptive analgesia — treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. **Anesthesia and Analgesia**, v.77, n.2, p.362–379, 1993.

WOLFF, M.; OLSCHIEWSKI, A.; VOGEL, W.; HEMPELMANN, G. Meperidine suppresses the excitability of spinal dorsal horn neurons. **Anesthesiology**, v.100, n.4, p.947-955, 2004.

WOOLF, C.J.; SALTER, M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. **Science**, v.288, n. 5472, p.1765-1768, 2000.

WOODWARD, T.M. Topical Review. Pain Management and Regional Anesthesia for the Dental Patient. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 23, n.2, 2008.

VISSER, E.; SCHUG, S.A. The role of ketamine in pain management. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.60, n.7, p.341-348, 2006.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA E SEDATIVA DA ADMINISTRAÇÃO DE XILAZINA, CETAMINA + XILAZINA, BUTORFANOL E MEPERIDINA + MIDAZOLAM, EM OVINOS

*(Sedative and nociceptive evaluation of administration of xylazine, ketamine +
xylazine, butorphanol and meperidine + midazolam, in sheep)*

CAPÍTULO 2- AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA E SEDATIVA DA ADMINISTRAÇÃO DE XILAZINA, CETAMINA + XILAZINA, BUTORFANOL E MEPERIDINA + MIDAZOLAM, EM OVINOS

(Sedative and nociceptive evaluation of administration of xylazine, ketamine + xylazine, butorphanol and meperidine + midazolam, in sheep)

Luiz Guilherme Achcar Capriglione¹; Gilberto de Bona Foltran ²; Cristina Rauen Ribas ³; Thais Knopf⁴; Cacimar Teresinha de Castro Moraes⁵; Pedro Vicente Michelotto Junior⁶; Cláudia Turra Pimpão⁷

¹ Mestrando em Ciência Animal - PUCPR, Residência em Anestesiologia Veterinária – PUCPR, Pesquisador do Laboratório Experimental de Cultivo Celular PUCPR, luizcapriglione@yahoo.com.br

² Residente em Clínica, Cirurgia e Reprodução de Ruminantes – PUCPR;

³ Mestre em Ciência Animal – PUCPR;

⁴ Residente em Patologia Clínica Veterinária – PUCPR;

⁵ Mestranda em Ciência Animal - PUCPR;

⁶ Prof. Dr. Escola de Ciências Agrárias e Medicina Veterinária – PUCPR;

⁷ Prof^a. Dr^a. Farmacologia e Toxicologia Veterinária – PUCPR, claudia.pimpao@pucpr.br

RESUMO

Este estudo teve por objetivo avaliar os efeitos sobre a nocicepção e sedação promovidos com a administração intramuscular de xilazina, cetamina + xilazina, meperidina + midazolam e butorfanol em ovinos. Oito ovinos mestiços Ile de France e Texel, pesando $52,8 \pm 2,9$ (Kg) e aproximadamente um ano foram distribuídos em um estudo clínico cruzado comparando quatro grupos em um período de 60 minutos. Grupo xilazina (XIL) 0,05 mg/kg; Grupo cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg (CET+XIL); Grupo butorfanol (BUT) 0,4 mg/kg; Grupo meperidina 4 mg/kg + midazolam 0,4 mg/kg (M+M). O limiar nociceptivo foi avaliado por um teste baseado na resposta de retirada do membro por meio de um estímulo elétrico subcutâneo (mA). Para avaliar a sedação foi mensurada a distância entre altura da cabeça do ovino com a superfície e um escore (0-10) baseado nas alterações clínicas e comportamentais. Os resultados encontrados indicam que a administração intramuscular de xilazina associada ou não à cetamina resultou em uma maior elevação no limiar nociceptivo comparado aos demais tratamentos opioides (XIL: $11,2 \pm 3,5$ mA; CET+XIL: $9,4 \pm 2,3$ mA; M+M: $9,0 \pm 2,5$ mA; BUT: $7,8 \pm 2$ mA). A dose estudada de cetamina não melhorou os efeitos sobre o limiar nociceptivo do grupo CET+XIL comparado ao grupo XIL. Embora o valor máximo do escore de sedação do grupo M+M (5) tenha sido superior ao grupo XIL (3) e CET+XIL (3), não houve diferença significativa sobre o escore de sedação entre as medianas dos três grupos (3). O grupo BUT obteve ovinos com disforia sem sinais de sedação (0). Considerando proporcionar um maior efeito antinociceptivo, com sinais clínicos de sedação menos intensos e sem excitação dos ovinos, os protocolos utilizados no grupo XIL e CET+XIL se adequaram com maior consistência em relação aos grupos opioides.

Palavras-chave: Analgésicos. Dor. Nocicepção. Ovinos. Sedação

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the effects on nociception and sedation promoted with intramuscular administration of xylazine, ketamine + xylazine, meperidine + midazolam and butorphanol in sheep. Eight crossbred sheep Ile de France and Texel, weighing 52.8 ± 2.9 (Kg) and approximately one year were distributed in a crossover clinical study comparing four groups in a period of 60 minutes. Group xylazine (XIL) 0.05 mg/kg; Group ketamine 2 mg/kg + xylazine 0.05 mg/kg (KET+XIL); Group butorphanol (BUT) 0.4 mg/kg; Group meperidine 4 mg/kg + midazolam 0.4 mg/kg (M+M). The nociceptive threshold was evaluated by a test based on the limb withdrawal response using a subcutaneous electrical stimulation (mA). To evaluate the sedation was measured distance between the head height of the sheep with the surface and a score (0-10) based at the clinical and behavioral changes. The results indicate that intramuscular administration of xylazine with or without ketamine resulted in a higher elevation in nociceptive threshold compared to other treatments opioids (XIL: 11.2 ± 3.5 mA; KET+XIL: $9.4 \pm 2, 3$ mA, M+M: 9.0 ± 2.5 mA; BUT: 7.8 ± 2 mA). The studied dose of ketamine did not improve the effects on the nociceptive threshold in group KET+XIL compared to group XIL. Although the maximum value of sedation score of group M+M (5) was higher than in group XIL (3) and KET+XIL (3), no significant difference on the sedation score between the medians of three groups (3). The group BUT got sheep with dysphoria no signs of sedation (0). Considering provide a greater antinociceptive effect, with clinical signs of sedation less intense and without excitation of sheep, the protocol used in the group XIL and KET+XIL demonstrated these characteristics with greater consistency compared to the groups opioids.

.

Keywords: Analgesics. Pain. Nociception. Sheep. Sedation

1 INTRODUÇÃO

Os ovinos são comumente utilizados em pesquisas como modelos experimentais relacionados a estudos veterinários e humanos, em procedimentos cardiovasculares, pulmonares, ortopédicos e farmacocinéticos (POSNER et al., 2003; OTTO, ADAMS, 2005; KANDEL et al., 2006; SCHMITZ-RODE et al., 2006; SCHWAB et al., 2006; TIMEK et al., 2006; VIATEAU et al., 2006; CUTTON, GLASBY, 2008; VALVERDE, DOHERTY, 2008). Os ovinos também são submetidos a vários procedimentos cirúrgicos de manejo, como amputação de cauda e castração (MCCRACKEN et al., 2010). Todos estes procedimentos necessitam de analgesia por serem dolorosos e causarem estresse em ovinos (CHAPMAN et al., 1994).

Vários agentes analgésicos são utilizados no tratamento da dor de animais domésticos, entretanto a eficácia e a seleção dos agentes analgésicos apropriados variam entre as espécies (GRANT et al., 1996). A escolha do analgésico vai depender do tipo e duração da cirurgia, da severidade da dor causada e da eficácia do analgésico na espécie específica, sendo que poucos analgésicos foram testados e aprovados em relação à eficácia na espécie ovina (GRANT et al., 1996; HUGHAN et al., 2001; COULTER et al., 2009).

Os agentes $\alpha 2$ -agonistas e benzodiazepínicos tem sido recomendado para tranquilizar e sedar ovinos antes da cirurgia (KUTTER et al., 2001; KASTNER, 2006; RIEBOLD, 2007). A xilazina é um agente $\alpha 2$ -agonista que possui efeitos sedativos e analgésicos efetivos em carneiros (KASTNER, 2006). No estudo de Grant e Upton (2001a), a administração intramuscular de xilazina na dose de 0,05 mg/kg demonstrou ação antinociceptiva por estímulo elétrico em ovinos e cordeiros. Entretanto, há relatos de edema pulmonar e hipóxia seguida à administração de xilazina em ovinos, principalmente quando administrado por via intravenosa e sem suporte de oxigênio adequado (KASTNER, 2006). A administração intramuscular de cetamina na dose de 1 mg/kg associada à xilazina na dose de 0,02 mg/kg tem sido investigada para promover analgesia pós-operatória em ovinos (HUGMAN et al., 2001).

A cetamina é um antagonista não competitivo de receptores NMDA e interage com receptores opioides, receptores monaminérgicos, receptores muscarínicos e

nos canais de Ca^{++} (HIROTA, LAMBERT, 1996). A administração por via epidural de cetamina é capaz de induzir analgesia perianal em humanos (BION, 1984), cavalos (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998), bovinos (LEE et al., 2003) e ovinos (DE ROSSI et al., 2012). A infusão de cetamina por via intravenosa tem sido aplicada para promover analgesia em ovinos (RASKE et al., 2010), entretanto poucos estudos foram realizados investigando seu potencial analgésico em única dose sub-anestésica por via intramuscular.

Os opioides são analgésicos efetivos, especialmente para dor visceral, mas a analgesia é de curta ação em ovinos (GALATOS, 2011). Os efeitos comportamentais de excitação são minimizados quando os opioides são administrados em conjunto com sedativos em ovinos (GALATOS, 2011). Poucos analgésicos foram testados especificamente em ovinos, mas parece que muitos dos agentes opioides tradicionais, falham em produzir analgesia nesta espécie (GRANT et al., 1996).

O butorfanol é um opioide sintético classificado como agonista-antagonista. Seus efeitos analgésicos e sedativos em diversas espécies ocorrem devido sua ação agonista sobre receptores opioides Kappa (κ) e ação antagonista competitiva em receptores opioides μ (LAMONT, MATHEWS, 2007; BRUNTON et al., 2008). O butorfanol é utilizado em ovinos e caprinos para promover analgesia. Porém informações sobre a eficácia analgésica em ovinos são limitadas e novas investigações devem ser realizadas (LAMONT, MATHEWS, 2007).

O midazolam é um agente benzodiazepínico que pode ser usado com segurança em ovinos e caprinos antes da anestesia, sem o aparecimento de efeitos adversos importantes sobre o sistema cardiorrespiratório (STEGMANN, BESTER, 2001; VALVERDE, DOHERTY, 2008). Como os derivados benzodiazepínicos não produzem analgesia, estes devem ser associados com analgésicos para procedimentos dolorosos (RIEBOLD, 2007; VALVERDE, DOHERTY, 2008). A administração de midazolam com opioides tem sido aplicada na medicação pré-anestésica em cirurgia experimental envolvendo o sistema cardiovascular de ovinos (SCHAUVLIEGE et al., 2006).

A meperidina é um opioide sintético que exerce seus efeitos analgésicos através da atividade agonista sobre receptores opioides μ (BRUNTON et al., 2008). Várias evidências mostram que os receptores opioides μ atuam com um papel mais importante na analgesia que os receptores opóides σ , sendo os receptores μ

essenciais na ação antinociceptiva (SZETO et al., 2001). Entretanto, outros mecanismos de ação têm sido propostos da meperidina. Este fármaco parece ser capaz de ligar-se a outros tipos de receptores, podendo contribuir para analgesia e outros efeitos clínicos (WAGNER et al., 1999; TAKADA et al., 2002; WOLFF et al., 2004). Conforme os estudos de Wagner et al. (1999) e Wolff et al. (2004) desenvolvidos em ratos, a meperidina demonstrou poder bloquear os canais de sódio e inibir a atividade no corno dorsal neuronal em uma maneira análoga aos anestésicos locais. Segundo o estudo de Takada et al. (2002), também realizado em ratos, a meperidina demonstrou uma potente ação agonista em receptores $\alpha 2$, especificamente no subtipo $\alpha 2B$, no entanto a ativação destes receptores não contribui significativamente para a ação analgésica da meperidina.

Por intermédio deste contexto foi realizado um estudo cujo objetivo foi avaliar os efeitos sobre a nocicepção e sedação promovidos com a administração intramuscular de xilazina, cetamina + xilazina, meperidina + midazolam e butorfanol em ovinos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ANIMAIS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), parecer do protocolo de pesquisa 565.

Para o experimento, foram utilizados oito ovinos (*Ovis aries*) mestiços Ile de France e Texel, sendo quatro machos e quatro fêmeas pesando (peso médio e desvio padrão) $52,8 \pm 2,9$ (Kg) e aproximadamente um ano. Os ovinos pertenciam ao Setor de Ovinocultura da Fazenda Experimental Gralha Azul da PUCPR, localizada no município de Fazenda Rio Grande, Paraná, Brasil. O protocolo experimental foi desenvolvido no próprio setor. Durante o estudo, os ovinos ficaram alojados em baias com 20 m²(metro quadrado) localizadas dentro do aprisco. Os ovinos foram criados em um sistema semi extensivo, permanecendo durante o período da manhã soltos em áreas com pastagem de hemarthria e, no fim da tarde, eram recolhidos ao aprisco. Durante todo período do estudo foi fornecido água e feno de coast cross *ad libitum*. Os ovinos também recebiam concentrado com 18%

de proteína na quantidade média de 0,5 kg/dia/ovino. Durante o experimento cada ovino foi alocado para um brete de manejo de forma cônica e com aproximadamente 2m². Uma corda com 100 cm prendia o cabresto ao brete. Os ovinos eram pesados semanalmente e antes de realizar cada protocolo experimental eram submetidos a um exame físico, hematológico e bioquímico sérico. Somente foram incluídos no estudo os ovinos considerados clinicamente saudáveis e com valores normais para os seguintes exames complementares: leucócitos totais, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, bastonetes, plaquetas, hematócrito, hemoglobina, proteína plasmática total, uréia, creatinina, glicose, ALT e FA (DUNCAN, PRASSE, 1986; KANEKO et al., 2008).

2.2 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Foi delineado um estudo clínico cruzado avaliando quatro tratamentos. Cada tratamento testado foi avaliado nos mesmos animais com um intervalo mínimo de duas semanas entre os tratamentos. Cada grupo foi composto por oito ovinos, obtendo um total de 32 avaliações no estudo. Os ovinos de cada grupo testado foram selecionados aleatoriamente. Os grupos farmacológicos foram testados na seguinte ordem de avaliação: xilazina, meperidina+midazolam, butorfanol e cetamina+ xilazina. O responsável pela avaliação nociceptiva e sedativa conhecia os tratamentos administrados.

2.3 DOSE DOS ANALGÉSICOS TESTADOS E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Quatro tratamentos compostos por diferentes classes farmacológicas foram testados, todos administrados por via intramuscular. O grupo controle positivo com a administração de xilazina 2% (Rompun®, Bayer S.A., São Paulo, Brasil) 0,05 mg/kg (XIL). Em outro grupo foi avaliado o efeito da adição em dose subanestésica de cetamina a xilazina, com a administração de cetamina 10% (Francotar®, Vierbac do Brasil, São Paulo, Brasil) 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg (CET+XIL). O grupo em qual foi avaliado o efeito do opioide agonista-antagonista Butorfanol 1% (Turbogesic®, Fort Dodge Animal Health, Iowa, USA) 0,4 mg/kg (BUT). Finalmente, foi realizado um grupo para avaliar os efeitos da associação do opioide agonista μ

meperidina com o midazolam, através da administração de meperidina 5% (Dolosal®, Cristália, São Paulo, Brasil) 4 mg/kg + midazolam 0,5% (Midazolam, Hipolabor Farmacêutica Ltda, Sabará, Minas Gerais, Brasil), 0,4 mg/kg (M+M).

2.4 AVALIAÇÃO NOCICEPTIVA

Os efeitos antinociceptivos foram mensurados usando uma avaliação nociceptiva padronizada por Ludbrook et al. (1995). Esta avaliação nociceptiva é baseada sobre a resposta de levantamento do membro ou alteração de comportamento do ovino após um estímulo elétrico subcutâneo (SC). Dois eletrodos foram acoplados a duas agulhas hipodérmicas (13 mm, 26 G) e introduzidas no tecido subcutâneo do membro pélvico, três cm acima da articulação metatarsofalangeana, sobre a região cranial do metatarso. As agulhas foram fixadas paralelamente em uma distância de aproximadamente 0,5 cm entre si com auxílio de uma fita adesiva. Um neuroestimulador e neurolocalizador de nervo periférico (Myotest VII, Amrra®, Argentina) foi usado para emitir os pulsos de corrente elétrica (0-50 miliamperes (mA) e frequência de 50Hz). O estímulo foi aumentando gradualmente por etapas de 0,8-0,9 mA a partir do registro do nível basal (M0). Cada etapa do estímulo durava 5 segundos ou menos, sendo o estímulo imediatamente suspenso quando o animal apresentava sinal de desconforto ou elevação do membro estimulado.

O operador do dispositivo ficou posicionado ao lado e caudalmente ao ovino, ficando fora do campo visual do animal. O posicionamento neste local permitiu observar qualquer movimento do membro pélvico ou sinal de desconforto do ovino em decorrência do estímulo aplicado. O transporte da corrente foi iniciado pelo operador através da ativação do dispositivo manualmente e o ponto final foi tomado com a resposta positiva ao estímulo. Logo, o dispositivo era imediatamente desativado e o último nível da corrente responsiva ao estímulo era registrado como limiar nociceptivo. Foi adotado um limite de corrente máxima de 50 mA, mesmo em caso de resposta negativa ao estímulo, afim de evitar lesões na área testada.

O momento basal (M0) do estímulo elétrico (mA) foi determinado pela média das cinco primeiras avaliações realizadas nos cinco minutos iniciais, sendo que para cada 60 segundos (um minuto) representava um momento da avaliação. O intervalo

mínimo entre as avaliações nociceptivas foi de 30 segundos. Na ocorrência de uma avaliação nociceptiva durar mais que 30 segundos, o último nível da corrente registrado era repetido no momento seguinte. Após a determinação do M0, os tratamentos testados foram administrados no membro contralateral ao que o estímulo era realizado. Em seguida, a avaliação nociceptiva foi executada durante um período de 55 minutos, conforme figura 1.

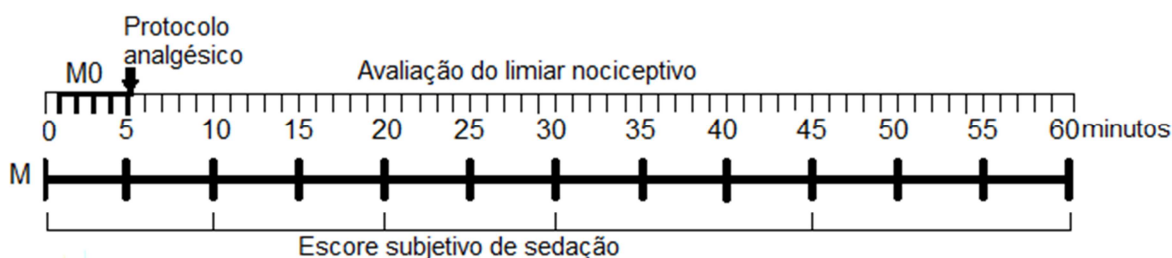


Figura 1. Representação cronológica da avaliação nociceptiva e do escore de sedação indicando os momentos avaliados no estudo. Observação: M: momento; M0: momento basal, determinado pela média das cinco primeiras avaliações.

2.5 ESCORE DE SEDAÇÃO

O escore de sedação proposto neste estudo teve por base científica as informações obtidas nos estudos de Stegmann e Bester (2001) e Grant e Upton (2001a) que avaliaram as alterações clínicas e comportamentais após sedação de ovinos e caprinos.

Foi realizado um escore subjetivo de sedação somando todos os sinais clínicos e comportamentais condizentes com sedação de cada ovino. A soma total do escore de sedação variou de 0-10 e foi interpretada da seguinte forma: entre 0-1: consciente, de 2-4: sedação leve, de 5-7: sedação moderada e de 8-10: sedação intensa, conforme quadro 1.

Quadro 1. Distribuição dos escores para avaliação da sedação.

Avaliação		Observação	Escore
Estado Mental	Alerta	Procura, atento, investiga	0
	<u>Desatento</u>	Apático, deprimido, sonolento	1
	Vocalizando	Vocaliza com frequência	0
	<u>Silencioso</u>	Não vocaliza durante avaliação	1
Pálpebra	Aberta	Pálpebra completamente aberta	0
	<u>Ptose</u>	Ptose palpebral leve até fechamento da palpebral	1
Reflexo Palpebral	Ativo	Reflexo imediato e rápido	0
	<u>Diminuído</u>	Reflexo lento, demorado	1
Salivação	Ausente	Seco ao redor da boca	0
	<u>Aumentada</u>	Saliva ao redor da boca	1
Audição	Presente	Olhar ou se mexer frente a um estímulo auditivo alto (bater palma)	0
	<u>Não Responsivo</u>	Não se move e desatento a um estímulo auditivo alto (bater palma)	1
Visão	Presente	Reflexo de piscar a ameaça com a mão	0
	<u>Não Responsivo</u>	Não pisca a ameaça com a mão	1
Olfatório	Responsivo	Mov-se frente a um estímulo de toque no nariz com capim	0
	<u>Não Responsivo</u>	Não se move frente ao estímulo de toque no nariz com capim	1
Estação	Posição corporal normal, em pé		0
	<u>Deitado, decúbito</u>		1
Movimento	Movimenta-se, caminha		0
	<u>Parado, base ampla, ataxia</u>		1
Total	Escore de sedação		(0-10)

(Modificado de Stegmann, Bester, 2001 e Grant, Upton, 2001a).

Para avaliação da sedação também foi mensurada à distância em centímetros (cm) entre a cabeça (mandíbula) do ovino com a superfície. Para determinar as variáveis da altura de cabeça, foi determinada a porcentagem reduzida nos diferentes momentos em relação ao momento basal. A altura da cabeça foi avaliada nos mesmos momentos da avaliação do escore de sedação.

O escore de sedação e a altura de cabeça foram determinados nos seguintes momentos: M0, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos. A avaliação do escore de sedação e

altura de cabeça foi realizada previamente a avaliação nociceptiva em todos os momentos.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos dados do limiar nociceptivo e altura de cabeça foi utilizado o teste paramétrico de ANOVA a um critério, com teste de Bonferroni para comparar as médias entre os grupos. Também foi utilizado o teste de Bonferroni para comparar a diferença entre o momento basal de cada grupo e os momentos subsequentes dos dados do limiar nociceptivo e altura de cabeça. A comparação estatística do limiar nociceptivo entre os grupos foi realizada nos seguintes momentos: 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 55 e 60 minutos. Os resultados do limiar nociceptivo e altura de cabeça estão demonstrados em média e desvio padrão.

Para análise estatística do escore de sedação foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, comparando as medianas entre os grupos. Os dados de altura de cabeça e escore de sedação foram comparados nos seguintes momentos: 0, 10, 20, 30, 45 e 60 minutos. Os resultados do escore de sedação estão apresentados em mediana, valor máximo e mínimo. O nível de significância adotado foi de 5% ($\alpha=0,05$). Todos os cálculos foram realizados utilizando o *Software* estatístico *GraphPad Prism* version 3.00 for Windows, San Diego – Califórnia, EUA.

3 RESULTADOS

O limiar nociceptivo foi comparado entre os grupos a cada cinco minutos, conforme Figura 2.

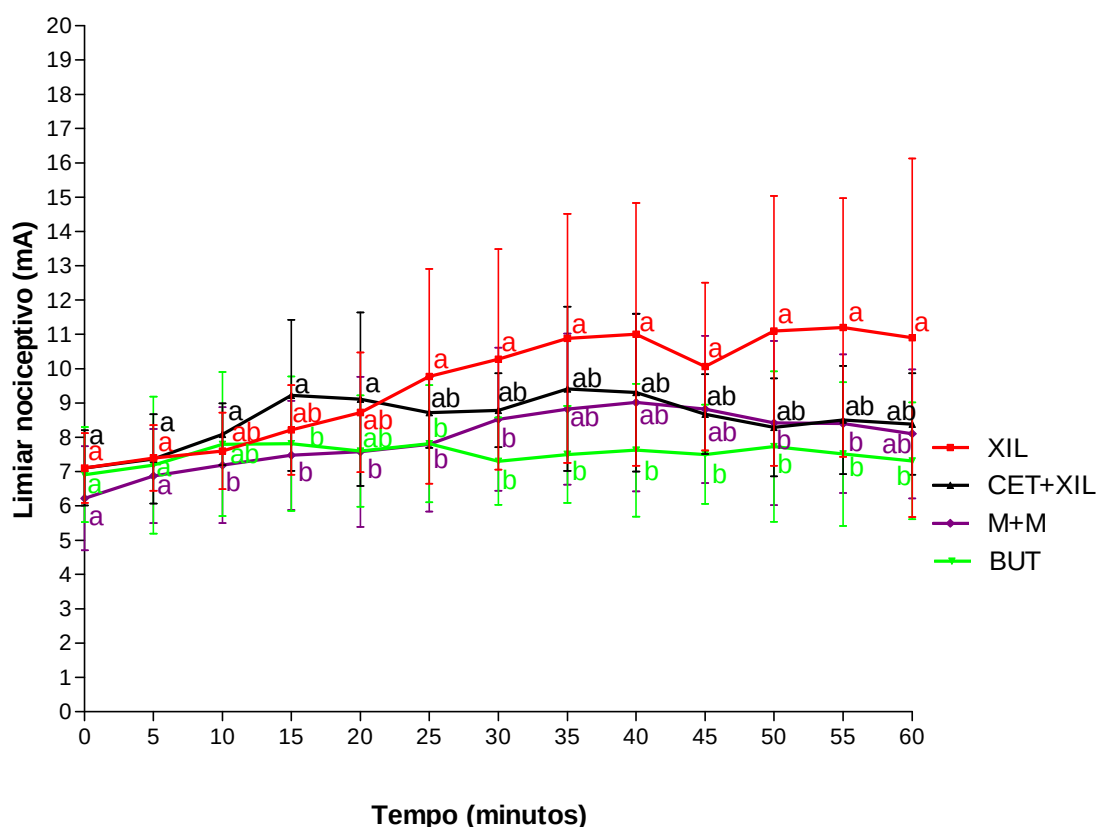


Figura 2. Comparação das médias entre os grupos nos diferentes momentos da avaliação nociceptiva por estímulo elétrico (mA) nos ovinos após administração intramuscular de xilazina 0,05 mg/kg (XIL); cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg (CET+XIL); butorfanol 0,4 mg/kg (BUT) e meperidina 4 mg/kg + midazolam 0,4 mg/kg (M+M), (n: 8). Letras diferentes entre as linhas $p < 0,05$.

Não houve diferença significativa sobre a avaliação nociceptiva entre os grupos XIL e CET+XIL nos momentos avaliados. O limiar nociceptivo foi significativamente maior no grupo XIL em relação ao grupo BUT desde o M25 até o M60. O grupo XIL apresentou um limiar nociceptivo significativamente maior em relação ao grupo M+M nos momentos 25, 30, 50 e 55. O pico de ação analgésico do grupo XIL ocorreu no M55 aumentando 57,7% ($7,1 \pm 0,2$ para $11,2 \pm 3,5$ mA) o nível de corrente requerida em relação ao M0.

Foi observado que o limiar nociceptivo foi significativamente maior no grupo CET+XIL em relação ao grupo BUT no M15. O grupo CET+XIL

apresentou limiar nociceptivo significativamente maior em relação ao grupo M+M nos momentos 10, 15 e 20. O pico de ação analgésico do grupo CET+XIL ocorreu no M35 ($7,1\pm0,2$ para $9,4\pm2,3$ mA) aumentando aproximadamente 32,3% o nível de corrente requerida em relação ao M0. Não houve diferença significativa sobre o limiar nociceptivo em relação aos grupos BUT e M+M. O pico de ação analgésico do grupo BUT ocorreu no M10 aumentando 13% ($6,9\pm0,2$ para $7,8\pm2$ mA) o nível de corrente requerida em relação ao M0. O pico de ação analgésico do grupo M+M ocorreu no M40 aumentando 45,1% ($6,21\pm0,33$ para $9,01\pm2,58$ mA) o nível de corrente requerida em relação ao M0.

O limiar nociceptivo foi significativamente maior no M35 ($10,8\pm3,3$ mA), M40 ($11\pm3,5$ mA), M50 ($11,1\pm3,6$ mA) e M55 ($11,2\pm3,5$ mA) em relação ao M0 ($7,1\pm 0,2$ mA) no grupo XIL (Figura 3). Não houve diferença sobre o limiar nociceptivo quando comparado o M0 aos momentos subsequentes nos grupos CET+XIL, BUT e M+M.

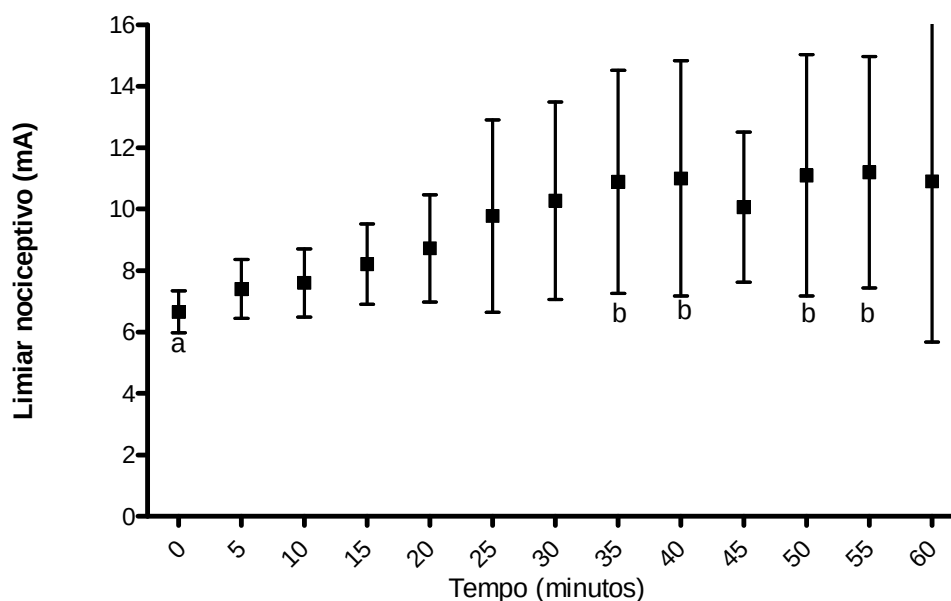


Figura 3. Comparação das médias em relação ao momento basal e os momentos subsequentes da avaliação nociceptiva por estímulo elétrico (mA) nos ovinos após administração de xilazina 0,05 mg/kg/IM, (n: 8). Letras diferentes entre momentos $p<0,05$.

Embora o valor máximo do escore de sedação do grupo M+M (5) tenha sido superior ao grupo XIL (3) e CET+XIL (3), não houve diferença significativa

sobre o escore de sedação entre as medianas dos três grupos (3). O grupo BUT obteve ovinos com disforia sem sinais de sedação (0), conforme Figura 4.

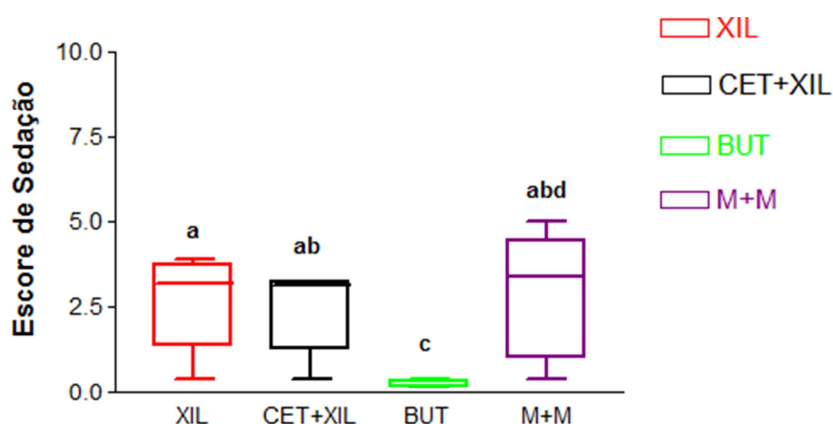


Figura 4. Comparação das medianas sobre o escore sedativo e valores máximos e mínimos nos ovinos após administração intramuscular de xilazina 0,05 mg/kg (XIL); cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg (CET+XIL); butorfanol 0,4 mg/kg (BUT) e meperidina 4 mg/kg + midazolam 0,4 mg/kg (M+M), (n:8). Escore de sedação (0-10): consciente, 0 - 1; sedação leve, 2 - 4; sedação moderada, 5-8; sedação intensa, 8-10. Letras diferentes entre grupos, diferem entre si ($p < 0,01$); Letras iguais entre grupos não há diferença significativa ($p > 0,05$).

Nos grupos XIL, CET+XIL, BUT e M+M todos os ovinos (100%, n=8) apresentaram-se conscientes no M0.

No grupo XIL observou-se no M10, cinco ovinos (62,5%) com sedação leve e três (37,5%) ovinos conscientes. Todos os ovinos (100%) apresentaram sedação leve no M20. No M30 sete ovinos (87,5%) permaneceram com sedação leve e apenas um ovino (12,5%) ficou consciente. Observou-se no M45 o pico do efeito sedativo neste grupo, constatando sete ovinos (87,5%) com sedação leve e um (12,5%) com sedação moderada. No M60, seis ovinos (75%), ainda apresentavam sinais de sedação leve enquanto dois (25%) demonstraram-se conscientes.

No grupo CET+XIL, foi observado no M10 cinco ovinos (62,5%) com sedação leve e três (37,5%) conscientes. No M20 sete ovinos (87,5%) apresentaram sedação leve e apenas um (12,5%) ovino continuou consciente.

Foi observado no M30 que todos os ovinos (100%) apresentaram sedação leve. O pico do efeito sedativo foi observado nos M45 e M60, constatando nestes dois momentos sete ovinos (87,5%) com sedação leve e um com sedação moderada (12,5%).

No grupo BUT, os animais apresentaram conscientes sem nenhum grau de sedação em todos os momentos avaliados. Sete ovinos (87,5%) do grupo BUT apresentaram comportamento de disforia, demonstrando-se inquietos e com aumento da frequência respiratória.

No grupo M+M, no M10 cinco ovinos (62,5%) apresentaram sedação leve e três (37,5%) permaneceram conscientes. Nos M20 e M60, apenas um (12,5%) ovino estava consciente, enquanto que quatro ovinos (50%) apresentaram sedação leve e três (37,5%) com sedação moderada. Foi observado o pico do efeito sedativo no M30 e M45. No M30 constatou-se que somente um animal (12,5%) estava consciente, porém quatro (50%) com sedação leve, um (12,5%) com sedação moderada e dois (25%) com sedação intensa. No M45 foi observado apenas um (12,5%) ovino consciente, quatro (50%) com sedação leve, dois (25%) com sedação moderada e um (12,5%) com sedação intensa. Dois ovinos (25%) do grupo M+M apresentaram comportamento de disforia, demonstrando-se agitados e com aumento da frequência respiratória do M10 ao M20. As observações clínicas e comportamentais de sedação ocorridas nos ovinos após administração dos diferentes tratamentos testados podem ser observadas na tabela 1.

Tabela 1. Porcentagem de ovinos com observações clínicas e comportamentais de sedação evidenciadas em um período de 55 minutos após administração intramuscular de xilazina 0,05 mg/kg (XIL); cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg (CET+XIL); butorfanol 0,4 mg/kg (BUT) e meperidina 4 mg/kg + midazolam 0,4 mg/kg (M+M), (n:8).

Observações clínicas e comportamentais	Grupo XIL (%)	Grupo CET+XIL (%)	Grupo BUT (%)	Grupo M+M (%)
Desatento	87,5	62,5	12,5	87,5
Silencioso	87,5	87,5	0	87,5
Ptose palpebral	100	87,5	0	62,5
Reflexo palpebral diminuído	0	0	0	37,5
Salivação aumentada	25	37,5	0	25
Audição não responsiva	0	12,5	0	25
Visão não responsiva	0	0	0	25
Olfatório não responsivo	0	0	0	25
Decúbito	0	0	0	37,5
Atáxico	100	100	0	100

A comparação das médias da porcentagem de redução da altura de cabeça nos diferentes momentos entre os grupos não diferiu significativamente. No entanto foi observado que no grupo XIL a porcentagem de redução da altura de cabeça foi significativamente inferior no M20 e M45 em relação ao M0. No grupo M+M a porcentagem de redução da altura da cabeça foi significativamente inferior no M30 em relação ao M0 (Figura 5).

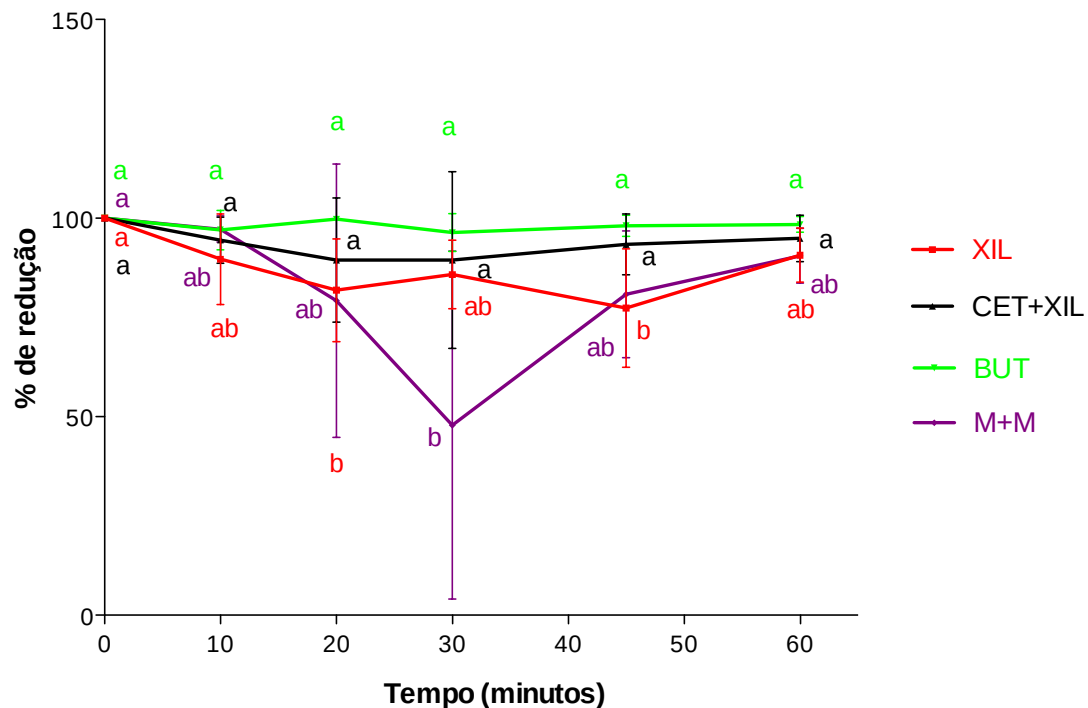


Figura 5. Comparação das médias da porcentagem de redução da altura de cabeça nos ovinos do momento basal em relação aos momentos subsequentes de cada grupo. Cada grupo foi tratado com xilazina 0,05 mg/kg/IM (XIL); cetamina 2 mg/kg + xilazina 0,05 mg/kg/IM (CET+XIL); butorfanol 0,4 mg/kg/IM (BUT) e meperidina 4 mg/kg/IM + midazolam 0,4 mg/kg/IM, (M+M). Letras diferentes na mesma linha diferem entre si ($p < 0,001$); Letras iguais na mesma linha não há diferença significativa ($p > 0,05$).

O grupo XIL, obteve seu pico de redução na altura da cabeça no M45, reduzindo 22,6% em relação ao momento basal. A altura de cabeça teve redução máxima no grupo CET+XIL no M20 e M30 reduzindo 10,50% em relação ao momento basal. O grupo BUT apresentou altura da cabeça similar entre todos os momentos avaliados, com uma redução máxima de 3,6% no M30. O grupo M+M apresentou o valor de redução máximo no M30 em relação ao M0, reduzindo 52,2% a altura da cabeça.

4 DISCUSSÃO

No presente estudo foram comparados diferentes protocolos analgésicos que podem ser utilizados durante uma cirurgia experimental ou em procedimentos cirúrgicos de manejo em ovinos. Sob as condições realizadas neste estudo, os resultados encontrados estão de acordo com outros estudos clínicos em ovinos, os quais indicam o uso da xilazina na dose de 0,05 mg/kg por via intramuscular para promover analgesia (GRANT et al., 1996; GRANT, UPTON, 2001a; GRANT, UPTON, 2004). Entretanto, o uso da xilazina como analgésico em ovinos submetidos a cirurgias experimentais não tem sido citada na literatura científica (COULTER et al., 2009).

O uso da xilazina como analgésico teve maiores vantagens em relação aos demais tratamentos testados neste estudo. Primeiramente, demonstrou maior elevação no limiar nociceptivo e duração do efeito analgésico. Segundo, sinais de sedação leve sem sinais de disforia foram observados nos ovinos tratados com xilazina. Terceiro, a xilazina é um medicamento veterinário de livre acesso e disponibilidade para uso veterinário. Finalmente, o custo da xilazina é baixo, sendo um protocolo analgésico economicamente viável para criadores de ovinos.

Contudo, a principal desvantagem do uso da xilazina, em relação aos demais tratamentos, está relacionada à segurança, devido ao grau de hipóxia que tem sido relatado em ovinos (KASTNER, 2006). Por esta razão, a dose deve ser reduzida nesta espécie. De acordo com o estudo de Grant e Upton (2001b), a administração intramuscular de xilazina na dose de 0,05 mg/kg em ovinos, não causa mudanças significativas nas variáveis cardiovasculares, entretanto, um leve grau de hipoxemia arterial ocorre reduzindo 10% a tensão arterial de oxigênio por 30 minutos. Tem sido relatado hipóxia, edema pulmonar, microembolismo pulmonar, liberação de mediadores inflamatórios pulmonares e aumento da pressão nas vias aéreas como efeitos adversos do uso dos agentes $\alpha 2$ -agonistas em ovinos (KASTNER, 2006). Estes riscos devem ser considerados evitando o uso da xilazina em animais com doenças respiratórias pré-existentes. O grau de hipoxemia é altamente variável e depende de fatores relacionados à raça e indivíduo, as reações mais severas

ocorrem após administração IV e sem suporte de oxigênio adequado (KASTNER, 2006).

Nas condições realizadas no presente estudo, os resultados obtidos demonstraram um efeito antinociceptivo maior com a administração de xilazina na dose de 0,05 mg/kg/IM em relação aos opioides analgésicos meperidina e butorfanol em doses maiores. No estudo de Grant et al. (1996), a xilazina na dose de 0,05 mg/kg/IM obteve um efeito antinociceptivo por estímulo elétrico maior comparado aos analgésicos buprenorfina (0,005 mg/kg/IM), metadona (0,6 mg/kg/IM) e flunixin meglumine (2 mg/kg/IM) em ovinos. Provavelmente isso se deve ao mecanismo de ação analgésico da xilazina que ocorre devido esta possuir ação agonista sobre receptores α_2 -adrenérgicos, parecendo nesta espécie uma importante via de inibição da dor. Este mecanismo pode envolver os receptores α_2 espinhais presentes na lamina superficial da medula espinhal e centralmente na área cinzenta periaqueductal do mesencéfalo, sítio de origem da via inibitória descendente da dor, a qual modula a liberação de norepinefrina (VALVERDE, DOHERTY, 2008).

No presente estudo, o pico de ação do grupo XIL permaneceu alto até o fim da avaliação, demonstrando uma duração do efeito analgésico superior a 55 minutos. Apesar de se relatar variação do efeito analgésico da xilazina entre raças ovinas (RIEBOLD, 2007), neste estudo, realizado em ovinos mestiços da raça Ile de France com Texel, a xilazina na dose de 0,05 mg/kg proporcionou evidente efeito antinociceptivo. Segundo Valverde e Doherty (2008) a ação analgésica da xilazina administrada na dose de 0,05-0,2 mg/kg/IM ou IV tem uma duração de 2-4 horas em ovinos.

O abaixamento de cabeça é observado após utilização dos agentes α_2 -agonistas em equinos (WAGNER et al., 2011). No presente estudo foi evidente o abaixamento de cabeça nos ovinos do grupo XIL. Além do abaixamento de cabeça foi observado diminuição do estado de alerta, sinais de ptose palpebral, aumento da produção de saliva e ataxia, assim como relatado no estudo de Grant e Upton (2001a).

O aumento no limiar nociceptivo em relação ao momento basal no grupo CET+XIL parece ter ocorrido em decorrência da administração de xilazina, isto por que os resultados sobre o limiar nociceptivo encontrado não diferiram entre si nos grupos XIL e CET+XIL. Esta questão ficou em aberto, pois não foi

realizado um grupo somente com a administração de cetamina. No entanto, os resultados sugerem que a dose de cetamina utilizada neste protocolo não contribuiu significativamente para um maior limiar nociceptivo em relação ao grupo XIL. Em outro estudo, a associação de cetamina na dose de 1 mg/kg com xilazina 0,02 mg/kg administrada por via intramuscular foi investigada como potencial analgésico pós-operatório em carneiros submetidos a castração (HUGHAN et al., 2001). De acordo com Hughan et al., (2001) este protocolo demonstrou reduzir as alterações comportamentais inerentes a dor, mas não inibiu a elevação dos hormônios indicadores de estresse e dor.

O uso da cetamina em humanos em doses menores e de forma preemptiva tem demonstrado reduzir a dor pós-operatória e a quantidade de analgésicos opioides usados durante a cirurgia e após 24 horas (PARIKH et al., 2011). A cetamina tem propriedades analgésicas que são mediadas por numerosos mecanismos. O antagonismo não competitivo dos receptores NMDA conta com um para maioria dos seus efeitos analgésicos através de um bloqueio de canais uso-dependente (VISSER, SCHUG, 2006). A ocorrência de estímulos nocivos intensos ou sustentados ativam os nociceptores com entrada de frequência alta resultando em liberação de neuromoduladores, assim como o glutamato (WOOLF, SALTER, 2000). O glutamato ativa os receptores NMDA abrindo os canais e facilitando a entrada de cálcio e potássio e a saída de sódio, iniciando o potencial de ação. A cetamina atua bloqueando o interior do canal, impedindo o fluxo de íons e inibindo o estímulo excitatório mediado pelo glutamato (VISSER, SCHUG, 2006). Os receptores NMDA parecem ser responsáveis pela memória da dor e seu bloqueio pode contribuir significativamente na prevenção da dor (PARIKH et al., 2011).

Nas condições realizadas no presente estudo, os resultados indicaram valores similares durante todo período da avaliação nociceptiva após administração de butorfanol, não demonstrando nenhum efeito sobre o limiar nociceptivo por estímulo elétrico. Em outro estudo, a administração de butorfanol (0,2 mg/kg/IV) em ovinos demonstrou ação analgésica por elevação do limiar nociceptivo térmico, mas sem aumento do limiar nociceptivo mecânico (WATERMAN et al., 1991).

No presente estudo, a administração intramuscular de butorfanol na dose de 0,4 mg/kg causou comportamentos de disforia nos ovinos,

demonstrando-se inquietos, com aumento na frequência de vocalização e da frequência respiratória. Resultados parecidos com o estudo de Waterman et al. (1991), que relatou que os efeitos comportamentais de disforia após uso do butorfanol em ovinos são maiores quando se utiliza dose superior a 0,2 mg/kg. Provavelmente isto se deva ao efeito de estimulação do sistema nervoso central em decorrência da administração dos opióides em ovinos (GALATOS, 2011), principalmente em dose alta por que esta classe de fármaco não causa sedação em ruminantes (VALVERDE, DOHERTY, 2008). Contudo, os efeitos comportamentais podem ser minimizados quando os opioides são administrados em conjunto com sedativos (GALATOS, 2011), como ocorreu no grupo M+M.

A combinação de midazolam e opioides é usada nos protocolos pré-anestésicos para cirurgia cardíaca no homem (NEWMAN, REVES, 1993), cães (SKARDA et al., 1995), gatos (SKARDA et al., 1995) e ovinos (SCHAUVLIEGE et al., 2006). No entanto, o presente estudo demonstrou que a associação do midazolam (0,4 mg/kg/IM) com meperidina (4 mg/kg/IM) proporcionou um limiar nociceptivo elétrico menor ao da xilazina (0,05 mg/kg/IM) em ovinos. Infelizmente, os efeitos deletérios sobre o sistema respiratório podem limitar o uso da xilazina em ovinos submetidos à cirurgia cardíaca ou com doenças respiratórias pré-existentes (KASTNER, 2006), mas não em outros procedimentos experimentais não relacionados ao sistema cardiorrespiratório.

Contudo, os efeitos antinociceptivos elétricos observados no grupo M+M foram superiores aos do grupo BUT. A ação analgésica da meperidina administrada na dose de 5 mg/kg/IM em ovinos pode durar de 15-30 minutos (VALVERDE, DOHERTY, 2008). No presente estudo, foi observado que o pico do efeito analgésico do grupo M+M ocorreu após 40 minutos da administração. A adição do midazolam deve ser o responsável pelo aumento da duração do efeito analgésico da meperidina, já que melhora da atividade analgésica tem sido descrita com a adição do midazolam a protocolos analgésicos em ratos e ovinos (KYLES et al., 1995; BOEHM et al., 2010).

No estudo de Kyles et al. (1995) a administração intravenosa de midazolam (0,1-0,3 mg/kg) produziu uma elevação dose dependente no limiar nociceptivo térmico e mecânico em ovinos. Melhora nas propriedades analgésicas também foi encontrada com a adição de midazolam (15-20 mg/kg)

a dexmedetomidina (0,09 - 0,12 mg/kg) por via intraperitoneal, em relação a administração isolada de dexmedetomidina em ratos (BOEHM et al., 2010). No presente estudo não foi possível avaliar a contribuição analgésica do midazolam associado à meperidina, pois estes dois agentes não foram avaliados separadamente.

Segundo o estudo de Ludbrook et al. (1995), a administração intravenosa de meperidina na dose de 5 mg/kg em ovinos resultou em alterações comportamentais de excitação. No presente estudo, a administração intramuscular da meperidina, e sua associação ao agente benzodiazepínico midazolam foram medidas que podem ter contribuído para reduzir à ocorrência de disforia nos ovinos. A associação de benzodiazepínicos com opioides para reduzir a excitação de ovinos tem sido recomendada por Galatos (2011), entretanto poucos protocolos têm sido sugeridos. Neste estudo, não foi observado ocorrência de disforia em 75% dos ovinos do grupo M+M. Efeitos sedativos e hipnóticos de moderado a intenso foram evidenciados no grupo M+M, ocasionando redução na altura da cabeça, além de decúbito em 37,5% dos ovinos. Isto ocorreu devido às características farmacológicas do midazolam proporcionarem efeitos ansiolíticos, tranquilizantes, hipnóticos, miorelaxantes, além de provocar amnésia e alterações psicomotoras (GALATOS, 2011; VALVERDE, DOHERTY, 2008). Foi observado que os grupos XIL, CET+XIL e M+M não diferiram significativamente entre si sobre o escore de sedação, entretanto os ovinos do grupo M+M tiveram alterações clínicas e comportamentais mais intensas de sedação em relação aos demais grupos.

A via IM apresenta maiores vantagens para o tratamento da dor pós-operatória em relação às vias IV e SC. Segundo Kastner (2006) a administração da xilazina por via IM reduz a propensão de alterações cardiopulmonares em ovinos (KASTNER, 2006). De acordo com Grant e Upton (2004), a duração do pico de ação analgésico é superior após administração de xilazina por via IM comparado às vias IV e SC.

O estímulo elétrico foi utilizado neste método, em vez do calor ou pressão, pois o rápido início e término da sensação associada com o uso de corrente elétrica e o baixo dano causado aos tecidos permitem medições muito frequentes (LUDBROOK et al., 1995). De acordo com Ludbrook et al. (1995), este método de avaliação nociceptiva elétrica pode ser executada em

intervalos frequentes de 30 segundos durante 60 minutos, promovendo um índice nociceptivo repetitivo e altamente sensível de analgesia.

Ao suspeitar de lesão nervosa pelo estímulo frequente sobre a região tegumentar próxima ao nervo digital dorsal comum (GHOSHAL, 1986) tivesse ocorrido, implicaria em modificação da plasticidade da dor. Como resultado, a resposta ao estímulo normal seria distorcido (WOOLF, SALTER, 2000; MUIR, WOOLF, 2001). Várias mensurações foram realizadas nos mesmos ovinos, o que poderia ter distorcido os valores sobre o limiar nociceptivo dos últimos grupos avaliados, tais como o grupo CET+XIL. No entanto, de acordo com a metodologia padronizada por Ludbrook et al. (1995), a qual foi utilizada em outros estudos (GRANT et al., 1996; GRANT, UPTON, 2001a; GRANT, UPTON, 2004), este método de avaliação nociceptiva não tem sido relatada em causar danos na área testada.

No presente estudo, realizado em ovinos mestiços Ile de France com Texel, os valores de corrente basal médio para mostrarem resposta frente ao estímulo foram de $6,8 \pm 0,4$ mA. No estudo de Grant e Upton (2001a), o qual utilizou o mesmo teste nociceptivo, os valores de corrente basal em borregos Merino foram de $5,8 \pm 0,7$ mA. Em ovinos Merino adulto com aproximadamente 3 anos de idade, os valores de corrente basal foram de $4,5 \pm 1,4$ mA (GRANT, UPTON, 2001a). Em outro estudo, também em Ovinos Merino adulto, com idade de um a três anos, os valores de corrente basal foram de $4,9 \pm 3,2$ mA. Variação na mA basal entre os estudos foi observada, esta variação pode ter ocorrido em decorrência da diferença na idade (GRANT, UPTON, 2001a), da raça (RIEBOLD, 2007), de fatores individuais (RIEBOLD, 2007), da distância entre as agulhas e conforme as etapas de graduação da mA aplicada em cada estudo.

Os parâmetros nociceptivos e sedativos avaliados foram pontuais considerando a resposta positiva ou não ao estímulo, ou mesmo a presença ou não do sinal clínico e comportamental de sedação. Sendo assim, acreditamos que o fato do avaliador conhecer os tratamentos administrados não tenha influenciado nos resultados do presente estudo.

Embora a avaliação do escore de sedação e da altura da cabeça tenha sido realizada antes dos momentos da avaliação nociceptiva, o curto intervalo entre as avaliações nociceptivas podem ter despertado os ovinos,

subestimando o escore sedativo dos tratamentos avaliados e aumentando os valores da altura de cabeça. Com isto, este estudo teve como principal limitação à influência do estímulo nociceptivo sobre o escore de sedação e altura da cabeça.

Para finalizar, os resultados do presente estudo, corroboram com outro estudo prévio em ovinos, o qual demonstrou inefetividade dos analgésicos opioides proporcionarem efeitos sobre o limiar nociceptivo elétrico (GRANT et al., 1996). Perspectivas futuras em torno do protocolo xilazina ou cetamina/xilazina em dose subanestésica são promissores para obtenção de analgesia em ovinos. Novas investigações com o propósito de desenvolver técnicas para minimizar o impacto dos agentes α_2 agonistas sobre o mecanismo respiratório de ovinos, assim como indicar qual é a melhor dose recomendada para promover analgesia com a associação de cetamina/xilazina em condições sub-anestésicas devem ser desenvolvidos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que a administração intramuscular de xilazina associada ou não à cetamina resultou em uma maior elevação no limiar nociceptivo comparado aos demais tratamentos opioides. A dose estudada de cetamina não melhorou os efeitos sobre o limiar nociceptivo do grupo CET+XIL comparado ao grupo XIL. Os achados encontrados sugerem que alguns dos opioides analgésicos comuns, como o butorfanol e a meperidina em particular, podem ser inefetivos ou menos efetivos, em relação à xilazina para produzir aumento no limiar nociceptivo em ovinos. Considerando proporcionar um maior efeito antinociceptivo, com sinais clínicos de sedação menos intensos e sem excitação dos ovinos, os protocolos utilizados no grupo XIL e CET+XIL se adequaram com maior consistência em relação aos grupos opioides.

REFERÊNCIAS

BION, J.F. Intrathecal ketamine for war surgery: a preliminary study under field conditions. **Anaesthesia**, v.39, n.10, p.1023-1028, 1984.

BOEHM, C.A.; CARNEY, E.L.; TALLARIDA, R.J.; WILSON, R.P. Midazolam enhances the analgesic properties of dexmedetomidine in the rat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.37, n.6, p. 550–556, 2010.

BRUNTON, L. L.; PARKER, K. L.; BLUMENTHAL, D. K.; BUXTON, I.L.O. Chapter 21: Opioid Analgesic. In. **Goodman e Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics**. New York, Mc Graw Hill Medical, p. 349-362, 2008.

CHAPMAN, R.E.; FELL, L.R.; SHUTT, D.A.; A comparison of stress in surgically and non-surgically mulesed sheep. **Australian Veterinary Journal**, v.71, n.8, p.243-7, 1994.

COULTER, C.A.; FLECKNELL, P.A.; RICHARDSON, C.A. Reported analgesic administration to rabbits, pigs, sheep, dogs and non-human primates undergoing experimental surgical procedures. **Laboratory Animals**, v.43, n.3, p. 232-238, 2009.

CUTTON, R.E.; GLASBY, M. A. Cardiovascular and autonomic nervous effects of edrophonium and atropine combinations during neuromuscular blockade antagonism in sheep. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.35, n.3 p. 191–200, 2008.

DE ROSSI, R.; POMPERMEYER, C. T. D.; SILVA-NETO, A. B.; CORREA DE BARROS, A. L. C.; JARDIM, P.H.A.; FRAZÍLIO, F. O. F. Lumbosacral epidural magnesium prolongs ketamine analgesia in conscious sheep. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.27, n.2, p.137-143, 2012.

DUNCAN, J.R.; PRASSE, K.W. **Veterinary laboratory medicine – clinical pathology**. University Press, Ames: Iowa State, 2.ed., p.285, 1986.

GALATOS, D.A. Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.27, n.1, p.47-59, 2011.

GHOSHAL, N.G. Capítulo 35: Sistema Nervoso. In. GETTY, R. **SISSON/GROSSMAN Anatomia dos animais domésticos**, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 5ªed., v.1, p. 1072, 1986.

GÓMEZ DE SEGURA, I.A.; DEROSI, R.; SANTOS, M.; SANROMAN, J.L.; TENDILLO, F.J. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. **Veterinary Surgery**, v.27, n.4, p.384-391, 1998.

GRANT, C.; UPTON, R.N.; KUCHEL, T.R. Efficacy of intra-muscular analgesics for acute pain in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v.73, n.4, p.129-132, 1996.

GRANT, C.; UPTON, R.N. The anti-nociceptive efficacy of low intramuscular xylazine in lambs. **Research in Veterinary Science**, v.70, n.1,p. 47-50, 2001a.

GRANT, C.; UPTON, R.N. Cardiovascular and haemodynamic effects of intramuscular doses of xylazine in conscious sheep. **Australian Veterinary Journal**, v.79, n.1, p.58-60, 2001b.

GRANT, C.; UPTON, R.N. Comparison of the analgesic effects of xylazine in sheep via three different administration routes. **Australian Veterinary Journal**, v.82, n.5, p.304-7, 2004.

HIROTA, K.; LAMBERT, D.G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. **British Journal of Anaesthesia**, v.77, n.4, p.441-444, 1996.

HUGHAN, S.C.; LOOSE, J.M.; CADDY, D.J.; CANNY, B.J.; TILBROOK, A.J.; YOUNG, I.R. Combined xylazine and ketamine as an analgesic regimen in sheep. **Australian Veterinary Journal**, v.79, n.3, p.207-211, 2001.

KANDEL, R.A.; GRYNPAS, M.; PILLIAR, R.; LEE, J.; WANG, J.; WALDMAN, S.; ZALZAL, P.; HURTIG, M. CIHR-Bioengineering of Skeletal Tissues Team. Repair of osteochondral defects with biphasic cartilage-calcium polyphosphate constructs in a sheep model. **Biomaterials**, v.27, n.22, p. 4120–4131, 2006.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M.L. Appendixes.VIII – Blood Analyte Reference Values in Large Animals. In: **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. Academic Press, San Diego, 6^o Ed., 890-894, 2008.

KASTNER, S.B.R. α 2-agonists in sheep: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.33, n.2, p.79–96, 2006.

KYLES, A.E.; WATERMAN, A.E.; LIVINGSTON, A. **Antinociceptive activity of midazolam in sheep**, v.18, n.1, p.54-60, 1995.

KUTTER, A.P.N.; KÄSTNER, S.B.R.; WOLFENSBERGER, R.B. Comparison of intramuscular medetomidine for preanaesthetic medication in sheep undergoing orthopaedic surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.28, n.4, p. 204–213, 2001.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Chapter 10: Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: **Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A. 4^oed., p. 249-251, 2007.

LEE, I.; YOSHIUCHI T.; YAMAGISHI, N.; OBOSHI, K.; AYUKAWA, Y.; SASAKI, N.; YAMADA, H. Analgesic effect of caudal epidural ketamine in cattle. **Journal Veterinary Science**, v.4, n.3, p.261-264, 2003.

LUDBROOK, G.; GRANT, C.; UPTON, R.; PENHALL, C. A method for frequent measurement of sedation and analgesia in sheep using the response to a ramped electrical stimulus. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v.33, n.1, p.17-22, 1995.

MCCRACKEN, L.; WARAN, N.; MITCHINSON, S.; JOHNSON, C. B. Effect of age at castration on behavioural response to subsequent tail docking in lambs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.37, n.4, p.375-381, 2010.

MUIR, W.W. III.; WOOLF, C.J. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.219, n.10, p.1346-1356, 2001.

NEWMAN, M.; REVES, J.G. Pro: midazolam is the sedative of choice to supplement narcotic anaesthesia. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.7, n.5, p. 615–19, 1993.

PARIKH, B.; MALIWAD, J.; SHAN, V.R. Preventive analgesia: Effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v.27, n.4, p.485-488, 2011.

OTTO, K.; ADAMS, H.A. Experimental studies on the central analgesic effect of the non-steroidal anti-inflammatory drug carprofen in a sheep model - Preliminary Results. **Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther**, v.40, n.1, p.25-31, 2005.

POSNER, L.P.; MOON, P. F.; BLISS, S.P.; GLEED, R.D.; ERB, H.N. Colloid osmotic pressure after hemorrhage and replenishment with Oxyglobin Solution, hetastarch, or whole blood in pregnant sheep. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.30, n.1, p.30-36, 2003.

RASKE, T. G.; PELKEY, S.; WAGNER, A.E., TURNER, A.S. Effect of intravenous ketamine and lidocaine on isoflurane requirement in sheep undergoing orthopedic surgery. **Laboratory Animals**, v.39, n.3, p. 76–79, 2010.

RIEBOLD, T. W. Chapter 28: Ruminants. In: TRANQUILI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A.; **Lumb & Jones' Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 4° ed., p.249-251, 2007.

SKARDA, R.T.; BEDNARSKI, R.M.; MUIR, W.W.III.; HUBBELL, J.A.; MASON, D.E. Sedation and anesthesia in dogs and cats with cardiovascular diseases. I. Anesthesia plan considering risk assessment, hemodynamic effects of drugs and monitoring. **Schweizer Archiv fur Tierheilkunde**, v.137, n.7, p.312–21, 1995.

SCHAUVLIEGE, S.; NARINE, K.; BOUCHEZ, S.; DESMET, D.; VAN PARYS, V.; VAN NOOTEN, G.; GASTHUYS, F. Refined anaesthesia for implantation of engineered experimental aortic valves in the pulmonary artery using a right heart bypass in sheep. **Laboratory Animals**, v.40, n.4, p.341–352, 2006.

SCHMITZ-RODE, T.; VERMA, R.; PFEFFER, J.G.; HILGERS, R.D.; GUNTHER, R.W. Temporary pulmonary stent placement as emergency treatment of pulmonary embolism: First experimental evaluation. **Journal of the American College of Cardiology**, v.48, n.4, p.812–816, 2006.

SCHWAB, M.; COKSAYGAN, T.; SAMTANI, M.N.; JUSKO, W.J.; NATHANIELSZ, P.W. Kinetics of betamethasone and fetal cardiovascular adverse effects in pregnant sheep after different doses. **Obstetrics & Gynecology**, v.108, n.3, p.617–625, 2006.

STEGMANN, G.F.; BESTER, L. Sedative-hipnotic effects of midazolam in goats after intravenous and intramuscular administration. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v.28, n.1, p.49-55, 2001.

SZETO, H.H.; LOVELACE, J.L.; FRIDLAND, G.; SOONG, Y.; FASOLO, J.; WU, D.; DESIDERIO, D.M.; SCHILLER, P.W. In vivo pharmacokinetics of selective mu-opioid peptide agonists. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.298, n.1, p.57-61, 2001.

TAKADA, K.; CLARK, D.J.; DAVIES, M.F.; TONNER, P.H.M. Meperidine Exerts Agonist Activity at the $\alpha 2B$ -Adrenoceptor Subtype. **Anesthesiology**, v.96, n.6, p.1420-1426, 2002.

TIMEK, T.A.; LAI, D.T.; DAGUM, P.; LIANG, D.; DAUGHTERS, G.T.; INGELS, N.B.J.; MILLER, D.C. Mitral leaflet remodeling in dilated cardiomyopathy. **Circulation**, v.114, n.1, p.1518-23, 2006.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T.J. Chapter 14: Anesthesia and Analgesia in Ruminants. In: VALVERDE, A.; DOHERTY, T.J. **Anesthesia and Analgesia in Animals Laboratory**, 2nd Ed, p. 386-409, 2008.

VIATEAU, V.; GUILLERMIN, G.; CALANDO, Y.; LOGEART, D.; OUDINA, K.; SEDEL, L.; HANNOUCHE, D.; BOUSSON, V.; PETITE, H. Induction of a barrier membrane to facilitate reconstruction of massive segmental diaphyseal bone defects: An ovine model. **Veterinary Surgery**, v.35, n.5, p. 445–452, 2006.

WAGNER, L.E.; EATON, M.; SABNIS, S.S.; GINGRICH, K.J. Meperidine and lidocaine block of recombinant voltage-dependent Na⁺ channels: Evidence that meperidine is a local anesthetic. **Anesthesiology**, v.91, n.5, p.1481-1490, 1999.

WAGNER, A.E.; MAMA, K.R.; CONTINO, E.K.; FERRIS, D.J., KAWCAK, C.E. Evaluation of sedation and analgesia in standing horses after administration of xylazine, butorphanol, and subanesthetic doses of ketamine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.238, n.12, p.1629-1633, 2011.

WATERMAN, A.E.; LIVINGSTON, A.; AMIN, A. Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep. **Research in Veterinary Science**, v.51, n.1, p.19–23, 1991.

WOLFF, M.; OLSCHIEWSKI, A.; VOGEL, W.; HEMPELMANN, G. Meperidine suppresses the excitability of spinal dorsal horn neurons. **Anesthesiology**, v.100, n.4, p.947-955, 2004.

WOOLF, C.J.; SALTER, M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. **Science**, v.288, n.5472, p.1765-1768, 2000.

VISSER, E.; SCHUG, S.A. The role of ketamine in pain management. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.60, n.7, p.341-348, 2006.