

Efeitos comportamental, clínico e analgésico promovidos pela injeção epidural preventiva de morfina, xilazina ou clonidina, em equinos

Behavioral, clinical and antinociceptive effects promoted by pre-emptive epidural injection of morphine, xylazine or clonidine, in horses

Erica Cristina Bueno do Prado Guirro^I Guilherme Roberto Sobrinho^{II}
Isabella Maria Marchesini Ferreira^{III} Carlos Augusto Araújo Valadão^{IV}

RESUMO

Os agonistas dos receptores adrenérgicos α_2 e os opioídeos tem ação analgésica e a aplicação preventiva pela via epidural pode minimizar os efeitos clínicos e comportamentais indesejáveis. Assim, avaliaram-se os efeitos comportamental, clínico e analgésico promovidos pela injeção epidural preventiva de morfina ($0,1\text{mg kg}^{-1}$), xilazina ($0,17\text{mg kg}^{-1}$) ou clonidina ($3\mu\text{g kg}^{-1}$) durante 24 horas, em 18 equinos submetidos a um modelo incisional de dor inflamatória e avaliados pelos filamentos de von Frey. As alterações comportamentais, de frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e altura de cabeça em relação ao solo foram mínimas e transitórias. A sensibilidade cutânea em pele incisada foi semelhante à sensibilidade da pele íntegra por 24, 8 e 12 horas após a administração epidural preventiva de morfina, xilazina ou clonidina, respectivamente, em equinos submetidos ao modelo incisional de dor inflamatória e avaliados com filamentos de von Frey. Além disso, não ocorreram alterações clínicas ou comportamentais importantes ao longo de 24 horas.

Palavras-chave: analgesia, clonidina, epidural, equinos, morfina, xilazina.

ABSTRACT

Opioids and α_2 -agonists have analgesic effect and preventive administration by epidural route can minimize undesirable and clinical effects. So, behavioral, clinical and analgesic effects were evaluated for 24 hours after preventive epidural injection of morphine ($0,1\text{mg kg}^{-1}$), xylazine ($0,17\text{mg kg}^{-1}$) or clonidine ($3\mu\text{g kg}^{-1}$) in 18 horses subjected to incisional model of inflammatory pain evaluated by von Frey filaments.

Behavioral changes and changes in heart rate, respiratory rate, rectal temperature and height of head were minimum and transitory. Cutaneous sensitivity in injured skin was similar to complete skin for 24, 8 and 12 hours after preventive epidural injection of morphine, xylazine and clonidine, respectively. Moreover, clinical and behavioral changes were not severe along 24 hours.

Key words: clonidine, epidural, horses, morphine, nociception, xylazine.

INTRODUÇÃO

Antigamente, alguns médicos veterinários alegavam não administrar analgésicos devido ao desconhecimento, temor ou intenção de usar a dor para garantir o repouso do paciente. Hoje, com o conhecimento e ampla difusão da farmacologia dos diferentes analgésicos e com a certeza de que a dor prejudica a qualidade de vida e a recuperação do paciente (PASCOE & TAYLOR, 2003), esses argumentos não parecem mais válidos.

Os opioídeos são excelentes analgésicos (PASCOE & TAYLOR, 2003) e a morfina é o agonista *mu* padrão, mas seu uso intravenoso pode causar taquicardia, hipertensão, depressão respiratória, hipotermia, tremores, sudorese e rigidez da marcha em equinos (MUIR et al., 2001b). Os agonistas dos

^IHospital Veterinário, Universidade Federal do Paraná (UFPR), 85950-000, Campus Palotina, Palotina, PR, Brasil. E-mail: ericaguirro@ufpr.br. Autor para correspondência.

^{II}Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Ribeirão Preto, SP, Brasil.

^{III}Médica Veterinária autônoma, Campinas, SP, Brasil.

^{IV}Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal, SP, Brasil.

receptores adrenérgicos α_2 causam sedação, miorelaxamento e analgesia (DE ROSSI & GÓMEZ DE SEGURA, 2001). Dessa classe, destaca-se a xilazina como o fármaco mais utilizado em grandes animais (SKARDA & MUIR III, 1996a) e a clonidina ainda é pouco usada na Medicina Veterinária (EISENACH et al., 1996).

A aplicação epidural de analgésicos pode dispensar a anestesia geral em intervenções urogenitais de equinos e, ainda, minimiza os efeitos adversos decorrentes do uso sistêmico (DOHERTY et al., 1997). Aplicadas pela via epidural, a morfina promove analgesia isenta de depressão respiratória, hipomotilidade, hipertermia ou alterações locomotoras (MUIR III, 1991); a xilazina prolonga a analgesia livre de ataxia grave ou depressão cardiorrespiratória (SKARDA & MUIR III, 1996b; DE ROSSI & GÓMEZ DE SEGURA, 2001; MUIR III et al., 2001a); a clonidina gera alterações hemodinâmicas mínimas (EISENACH et al., 1989).

Pesquisadores já tiveram sucesso com o modelo incisional associado ao uso dos filamentos de von Frey na avaliação da dor inflamatória em equinos (OLESKOVICZ et al., 2001; RÉDUA et al., 2002). Nessa metodologia, avalia-se o efeito de determinados fármacos administrados pela via epidural frente à sensibilidade provocada por uma incisão de pele, subcutâneo e fáscia muscular que é imediatamente suturada.

Considerando a possibilidade de que a morfina, a xilazina e a clonidina aplicadas pela via epidural possam inibir a dor inflamatória de equinos, mesmo que com diferentes graus de analgesia, este estudo teve por objetivo avaliar e comparar os efeitos

comportamental, clínico e analgésico promovidos pela injeção epidural preventiva de morfina, xilazina ou clonidina, durante 24 horas, em equinos submetidos a um modelo incisional de dor inflamatória.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados cinco equinos machos castrados e treze fêmeas não prenhes e fora de estro, de 3 a 7 anos e peso de 369 ± 99 kg. Os animais foram distribuídos, aleatoriamente, em três grupos experimentais: GM ($0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ de morfina^a), GX ($0,17 \text{ mg kg}^{-1}$ de xilazina^b) e GC ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$ de clonidina^c), cada um com seis animais. Após enfaixar a cauda e fazer a tricotomia das regiões sacrococcígea e isquiáticas, utilizou-se tinta branca hidrossolúvel para desenhar uma linha vertical de 10 cm a partir da tuberosidade isquiática de ambos os membros pélvicos e retângulos a 1, 3 e 5 cm ao redor (Figura 1). Em seguida, em T-30, foram avaliadas frequência cardíaca (FC, bpm), frequência respiratória (*f*, mpm), temperatura retal (TR, °C) e altura da cabeça (AC, % da altura em relação a T-30). Então, aferiu-se o limiar nociceptivo ao estímulo mecânico (LNEM, em gramas) de cada membro com filamentos de von Frey^d, sendo o LNEM determinado pelo maior filamento incapaz de gerar resposta aversiva, conforme já empregado em equinos (OLESKOVICZ et al., 2001; RÉDUA et al., 2002).

Em seguida, infiltraram-se 3 mL de lidocaína a 2% sem vasoconstritor^e no espaço subcutâneo do primeiro espaço intercoccígeo e depois de 5 minutos perfurou-se a pele com agulha hipodérmica. Inserida a agulha de Tuohy^f até o espaço epidural, colocou-se um cateter epidural que foi propulsionado cranialmente

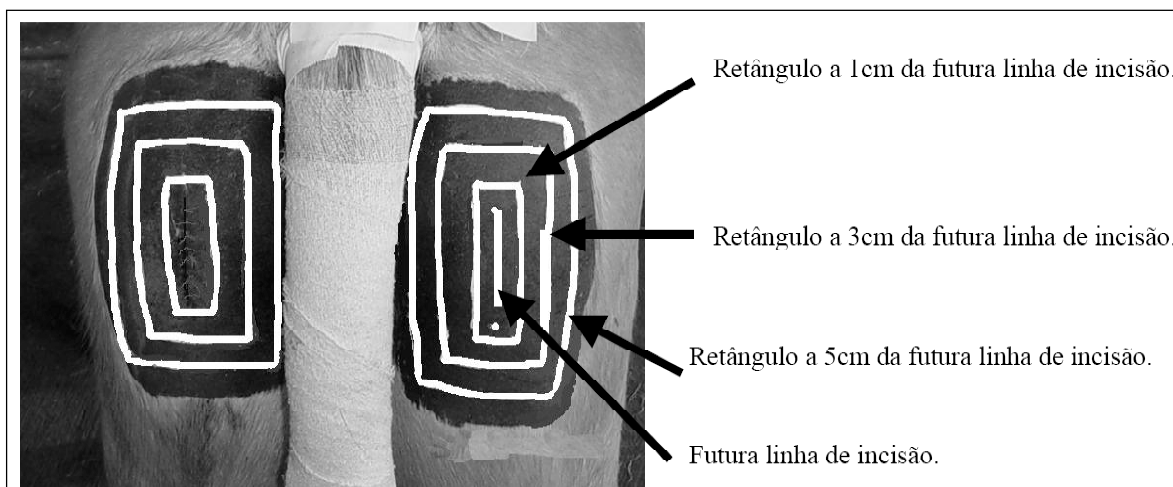


Figura 1 - Marcações de pele com tinta hidrossolúvel a 1, 3 e 5 cm da futura linha de incisão, do lado a ser incisado (direito) e do lado não-incisado ou controle (esquerdo).

por 15cm, antes da aplicação dos analgésicos. A aplicação foi padronizada em 2 minutos e o volume final (mL) foi ajustado com NaCl 0,9%, segundo a equação $3,4 + (0,013 \times \text{peso do animal em kg})$ (SEGURA et al., 1997).

Então, foram infiltrados 10mL de lidocaína 2% sem vasoconstritor na linha vertical do membro pélvico direito e, após 25 minutos, a pele, subcutâneo e fáscia muscular foram incisados e suturados. O membro esquerdo foi considerado controle e permaneceu íntegro. Este foi considerado o momento T0 e todos os parâmetros foram reavaliados. Novas aferições ocorreram em T15, T30, T45, T60, T75, T90, T105, T120, T240, T360, T480, T720, T1080 e T1440 minutos. Também se verificou a latência para urinar e defecar e foram anotadas quaisquer alterações comportamentais.

Os valores de FC, *f*, TR, AC e latência para urinar e defecar foram analisados pelo teste ANOVA de uma via com repetições múltiplas para comparação entre tempos e, na comparação entre grupos, empregou-se o teste ANOVA de uma via. Como teste *pos hoc*, utilizou-se o teste Student-Newman-Keuls ($P \leq 0,05$). Na comparação entre tempos das médias de LNEM, empregou-se o teste Kruskal Wallis ANOVA em blocos ($P \leq 0,05$); o teste Mann-Whitney Rank Sum ($P \leq 0,05$) foi usado nas comparações entre lados e entre grupos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os fármacos utilizados pertencem a diferentes classes, porém são capazes de promover analgesia e isso é importante para ampliar o elenco de opções terapêuticas a fim de melhor adequar o protocolo ao paciente, principalmente no caso de equinos que podem ser submetidos a vários procedimentos em estação. A morfina foi utilizada porque é um analgésico padrão, a xilazina porque é o padrão dos agonistas α_2 e a clonidina por ser um fármaco já utilizado em humanos e que tem despertado a atenção na Medicina Veterinária. Além disso, como em todos os grupos ocorreu administração preventiva, torna-se impossível fazer afirmações a respeito dos fármacos em casos de equinos já portadores de incisão.

Não houve diferença na latência para urinar ($72 \pm 15,5$ em GM; $79 \pm 17,6$ em GX; $139 \pm 23,6$ min em GC), conforme verificado por VALVERDE et al. (1990), DOHERTY et al. (1997) e CHEVALIER et al. (2004). Todavia, a latência observada em GC foi visivelmente maior, diferente da diurese observada em cães tratados com clonidina epidural (ROSO et al., 2005). Talvez haja diferença de resposta entre espécies e ainda não há

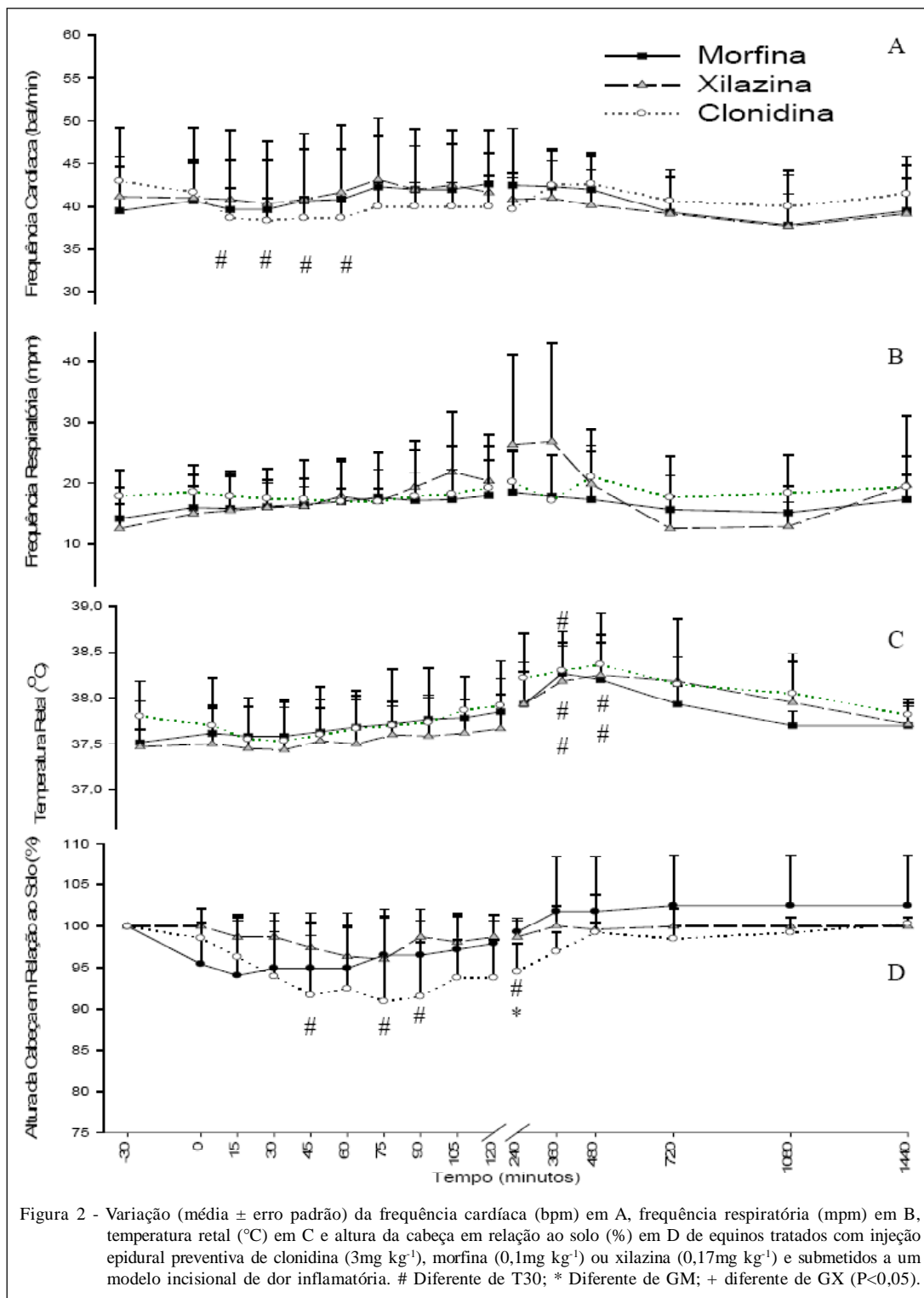
outro estudo que verifique a diurese em equinos que receberam clonidina pela via epidural. Não houve alteração na latência para defecar em GM ($79 \pm 21,1$ min), GX ($89 \pm 16,2$ min) e GC ($87 \pm 24,5$ min) e, em equinos, há relato de manutenção da motilidade intestinal após o uso epidural de morfina (SYSEL et al., 1997) ou agonistas α_2 (LE BLANC & EBERHAT, 1990; GOODRICH et al., 2002). O fato de não haver interferência para urinar e/ou defecar torna a utilização dos fármacos testados mais satisfatória e garante segurança ao clínico.

Não houve alteração comportamental nos animais de GM, pois o caráter hidrofílico da morfina restringe a absorção sistêmica e os efeitos supra-espinhais (VALVERDE et al., 1990; SYSEL et al., 1997; AIDA et al., 2000). Apesar da pouca relevância clínica, em GX houve ataxia de leve à moderada em três animais, sudorese perineal em quatro animais, ptose palpebral e relaxamento do esfíncter anal em um animal; em GC, houve sonolência, ptose palpebral e labial em dois animais. A sudorese perineal refere-se à área dessensibilizada (LE BLANC & CARON, 1990; SKARDA & MUIR III, 1996b), enquanto que as demais alterações refletem a absorção sistêmica dos fármacos (SKARDA & MUIR III, 1996a; CHEVALIER et al., 2004), mesmo havendo menor concentração plasmática à observada após uso sistêmico (LE BLANC & CARON, 1990).

Na comparação entre tempos, houve sutil redução da frequência cardíaca de T15 a T60 em GC; não houve mudanças em GX e GM. Não houve diferença entre grupos (Figura 2A). A manutenção desse parâmetro deve-se à ausência de interferência simpática (VALVERDE et al., 1990; SYSEL et al., 1997) devido, em GM, ao caráter hidrofílico do opioide que restringe a absorção sistêmica (GOODRICH et al., 2002) e, em GX e GC, ao uso de baixas doses que limitam a absorção sistêmica (LE BLANC & EBERHART, 1990; GRUBB et al., 1992).

A frequência respiratória não variou significativamente (Figura 2B). A permanência da morfina no espaço epidural explica o predomínio dos efeitos espinhais (AIDA et al., 2000), livre de depressão respiratória (VALVERDE et al., 1990). Baixas doses de agonistas α_2 não geram a bradipneia e broncodilatação, observadas após o uso de doses elevadas (GRUBB et al., 1992; SKARDA & MUIR III, 1996b; CHEVALIER et al., 2004). A clonidina segue o mesmo padrão de resposta e, portanto, não está associada à depressão ou alterações respiratórias (EISENACH et al., 1996).

O sutil aumento de temperatura retal em T360 e T480 (Figura 2C) ocorreu no início da tarde, quando a temperatura ambiente estava elevada. Os opioides



pouco interferem nesse parâmetro (SYSEL et al., 1997), enquanto que os agonistas α_2 deprimem a termorregulação, tornando a temperatura dependente do meio, isto é, pode haver redução (LIVINGSTON et al., 1984) ou aumento (CHEVALIER et al., 2004) e este

estudo não foi conduzido em ambiente climatizado, pois a intenção era avaliar uma situação enfrentada a campo.

Na comparação entre tempos, houve discreta redução de AC até T90 no GC; entre grupos, notou-se redução do GC em relação à GM e GX em

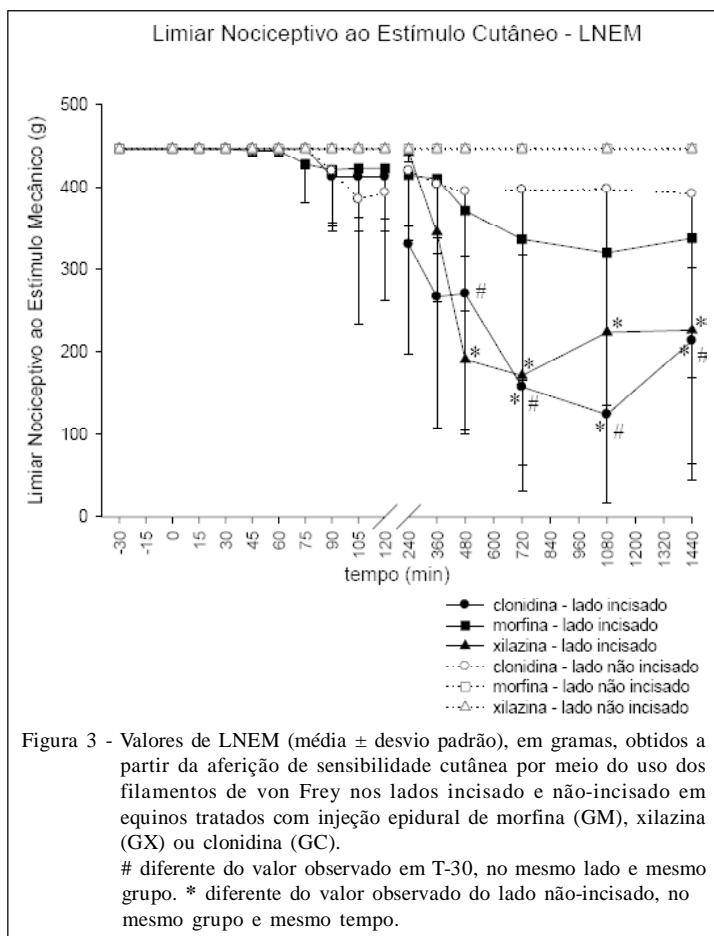
T240 (Figura 2D). O abaixamento da cabeça deve-se ao miorelaxamento cervical, reflete a absorção sistêmica e ativação adrenérgica supra-espinhal (EISENACH et al., 1996; OLIVERO VÁSQUEZ et al., 2000). Essa sutil sedação deve ainda ser associada à sonolência e ptose palpebral e labial verificadas no GC, semelhante ao que foi observado em ruminantes tratados com clonidina epidural (CASTRO & EISENACH, 1989; DE ROSSI et al., 2003). Em potros, DÓRIA et al. (2008) informam que a clonidina epidural causou sedação mais pronunciada que a xilazina pela mesma via. A ausência de sedação em GX decorre do uso de baixas doses que diminuem a absorção sistêmica e impedem níveis plasmáticos suficientes (LE BLANC & EBERHART, 1990; SKARDA & MUIR III, 1996b). O caráter hidrofílico da morfina reduz a absorção sistêmica e, conseqüentemente, não causa sedação (GOODRICH et al., 2002).

Quanto ao LNEM, notou-se redução no GC a partir M480 e não houve diferença estatística em GX e GM, embora em GX tenha ocorrido tendência semelhante. Não houve diferença na comparação entre

grupos. Na comparação entre os lados incisado e não-incisado verificou-se redução do LNEM no lado incisado em relação ao lado íntegro, no GX, a partir de T480, no GC, a partir de T720 e, no GM, sem diferença entre os lados (Figura 3).

O uso epidural dos agonistas α_2 ativa a proteína G e os receptores α_2 espinhais causam hiperpolarização neuronal e inibem a liberação de substância P e de noradrenalina (OLIVERO VÁSQUEZ et al., 2000), reduzindo a transmissão neuronal ao córtex cerebral (DE ROSSI & GÓMEZ DE SEGURA, 2001; CHEVALIER et al., 2004). A aplicação epidural pode, ainda, prolongar a analgesia (LE BLANC & CARON, 1990), como foi observado.

A xilazina epidural manteve o LNEM até T720 e, depois, ocorreu importante redução, mesmo que sem diferença estatística. Todavia, foi a partir de T720 que o valor verificado em pele incisada diferiu da pele íntegra. A analgesia até T240 corrobora SKARDA & MUIR III (1996b), DE ROSSI & GÓMEZ DE SEGURA (2001) e MUIR III et al. (2001b), que apontam analgesia



por até 220 minutos decorrente da dessensibilização dos nervos caudal, caudal retal, perineal e podendo (SKARDA & MUIR III, 1996a). Isso sugere que o uso preventivo da xilazina epidural iniba ou, pelo menos, reduza a hiperalgesia decorrente de sensibilização central (DANNEMAN, 1997; AIDA et al., 2000; GOODRICH et al., 2002).

A clonidina epidural preventiva promoveu analgesia até T360, embora após T120 já houvesse tendência à redução do LNEM. A diferença entre os lados ocorreu desde T720. OLIVERO VÁSQUEZ et al. (2000) observaram que o uso epidural de clonidina gera analgesia espinhal por quatro horas. Assim, é provável que o prolongamento da analgesia para seis horas, como foi observado, deva-se à administração preventiva, pois CHENG et al. (2000) já verificaram que a clonidina reduz os estados de hipersensibilidade.

A analgesia observada nos animais de GM prolongou-se por 24 horas, pois o caráter hidrofílico da morfina limita sua absorção sistêmica (GOODRICH et al., 2002), de modo que este opioide liga-se reversivelmente aos receptores *mu* espinhais, ativa as vias descendentes modulatórias (CHRUBASIK et al., 1993) e inibe a liberação da substância P, gerando analgesia prolongada (STEIN & YASSOURIDIS, 1997). Ademais, baixas doses de morfina produzem concentrações efetivas apenas no segmento espinhal (AIDA et al., 2000).

Obviamente, por questões de ética e de bem-estar animal, foi necessário infiltrar lidocaína antes da incisão cutânea. Como a lidocaína age por 90 minutos e decorreram 30 minutos entre sua infiltração e T0, numa análise rigorosa, apenas a partir de T60 o LNEM dependeria exclusivamente dos fármacos testados. Além disso, julgou-se desnecessário verificar o efeito do grupo controle com NaCl 0,9% pela via epidural, pois, utilizando-se a mesma metodologia, já foi observado que não há inibição da hiperalgesia e os equinos apresentam redução do LNEM desde as primeiras avaliações frente à estimulação com filamentos de von Frey (OLESKOVICZ et al., 2001; RÉDUA et al., 2002).

CONCLUSÃO

A sensibilidade cutânea em pele incisada foi semelhante à sensibilidade da pele íntegra por 24, 8 e 12 horas após a injeção epidural preventiva de morfina, xilazina ou clonidina, respectivamente, em equinos submetidos ao modelo incisional de dor inflamatória e avaliados com filamentos de von Frey. Além disso, não ocorrem alterações comportamentais ou clínicas importantes ao longo de 24 horas.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - processo n.03/0555-5.

FONTES DE AQUISIÇÃO

- a - Dimorf – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil
- b - Rompum – Bayer S.A. Saúde Animal, São Paulo, SP, Brasil
- c - Clonidina - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil
- d - Filamentos de von Frey – Stoelting Company, Chicago, Illinois, Estados Unidos
- e - Xilestesin 2% SV - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil
- f - Agulha de Tuohy (80x16F) – Becton Dickinson Ind. Cirúrg. Ltda, Juiz de Fora, MG, Brasil

COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

Este trabalho foi conduzido de acordo com as normas éticas após ser aprovado pelo Comitê de Ética e Bem-estar Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Universidade Estadual Paulista (UNESP) - protocolo n. 009480.

REFERÊNCIAS

- AIDA, S. et al. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy. *Anesthesiology*, v.92, n.3, p.1624-1630, 2000.
- CASTRO, M.I.; EISENACH, J.C. Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal, and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology*, v.71, p.418-425, 1989.
- CHENG, J.K. et al. Antiallodynic effect of intrathecal gabapentin and its interaction with clonidine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology*, v.92, p.1126-1131, 2000.
- CHEVALIER, H.M. et al. Effect of caudal epidural xylazine on intraoperative distress and post-operative pain in Holstein heifers. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.31, p.1-10, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vaa.2004.31.issue-1/issuetoc>>. Acesso em: 15 fev. 2010. doi: 10.1111/j.1467-2995.2004.00140.x.
- CHRUBASIK, J. et al. The ideal epidural opioid – fact or fantasy? *European Journal of Anesthesiology*, v.10, p.79-100, 1993.
- DE ROSSI, R. et al. Peripheral analgesic actions of peripheal clonidine in cattle. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.30, n.2, p.63-70, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vaa.2003.30.issue-2/issuetoc>>. Acesso em: 09 fev. 2010. doi: 10.1046/j.1467-2995.2003.00089.x.
- DE ROSSI, R.; GÓMEZ, I.A. et al. Efeitos analgésicos, hemodinâmicos e respiratórios da cloridrato de xilazina epidural caudal em equinos. *A Hora Veterinária*, v.120, p.49-53, 2001.
- DÓRIA, R.G.S. et al. Comparative study of epidural xylazine and clonidine in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.35, n.2, p.166-172, 2008. Disponível em: <<http://>

- onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2995.2007.00357.x/full>. Acesso em: 09 fev. 2010. doi: 10.1111/j.1467-2995.2007.00357.x.
- EISENACH, J.C. et al. α_2 -Adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine (1984-95). **Anesthesiology**, v.85, p.655-674, 1996.
- EISENACH, J.C. et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. **Anesthesiology**, v.71, p.647-652, 1989. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030439599400209W>>. Acesso em: 12 fev. 2010. doi: 10.1016/0304-3959(94)00209-W.
- GOODRICH, L.R. et al. Epidural morphine and detomidine decreases postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. **Veterinary Surgery**, v.31, p.232-239, 2002.
- GRUBB, T.L. et al. Caudal epidural analgesia in cattle. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.29, p.64-68, 2002.
- LE BLANC, P.H.; CARON, J.P. Clinical use of epidural xylazine in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v.22, n.3, p.180-181, 1990. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2042-3306.1990.tb04243.x/abstract>>. Acesso em: 10 fev. 2010. doi: 10.1111/j.2042-3306.1990.tb04243.x.
- LE BLANC, P.H.; EBERHART, S.W. Cardiopulmonary effects of epidurally administered xylazine in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v.22, n.6, p.389-391, 1990. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2042-3306.1990.tb04301.x/pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2010. doi: 10.1111/j.2042-3306.1990.tb04301.x.
- LIVINGSTON, A. et al. Effects of clonidine and xylazine on body temperature in the rat. **British Journal of Pharmacology**, v.81, p.189-193, 1984. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1986947/pdf/brjpharm00687-0178.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2010.
- MUIR III, W.W. et al. Anestesia local em equinos. In: _____. **Manual de anestesia veterinária**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001a. p.75-88.
- MUIR III, W.W. et al. Fármacos usados na medicação pré anestésica. In: _____. **Manual de anestesia veterinária**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001b. p.31-44.
- MUIR III, W.W. Standing chemical restraint in horses. In: MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby Year Book, 1991. p.247-280.
- OLESKOVICZ, N. et al. Preemptive analgesic effect of epidural ketamine or ketamine S(+) in postincisional pain in horse. **Archives of Veterinary Science**, v.6, p.13, 2001. Disponível em: <<http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/veterinary/article/view/3913/3153>>. Acesso em: 11 fev. 2010.
- OLIVERO VÁSQUEZ, Y.I. et al. Utilidad de la clonidina por vía peridural em anestesiología. **Revista Médica Del Hospital General de México**, v.63, n.4, p.261-266, 2000. Disponível em: <<http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2000/hg004g.pdf>>. Acesso em: 13 fev. 2010.
- PASCOE, P.J.; TAYLOR, P.M. Effects of dopamine antagonists on alfentanil-induced locomotor activity in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.30, p.165-171, 2003. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1467-2995.2003.00134.x/pdf>>. Acesso em: 11 fev. 2010. doi: 10.1046/j.1467-2995.2003.00134.x.
- RÉDUA, M.A. et al. The pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.29, p.1-7, 2002.
- ROSO, N.C. et al. Efeitos hemodinâmicos e renais da injeção de doses elevadas de clonidina no espaço peridural do cão. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.55, n.3, p.308-315, 2005.
- SEGURA, I.G. et al. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. **Veterinary Surgery**, v.27, n.4, p.384-391, 1997. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-950X.1998.tb00145.x/pdf>>. Acesso em: 17 fev. 2010. doi: 10.1111/j.1532-950X.1998.tb00145.x.
- SKARDA, R.T. Local anesthetics and local anesthetic techniques in horses. In: MUIR, W.W.; HOBELL, J.A.E. **Monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby Year Book, 1991. p.199-246.
- SKARDA, R.T.; MUIR III, W.W. Analgesic, hemodynamic, and respiratory effects of caudal epidurally administered xylazine hydrochloride solution in mares. **American Journal of Veterinary Research**, v.57, n.2, p.193-200, 1996a.
- SKARDA, R.T.; MUIR III, W.W. Comparison of antinociceptive, cardiovascular, and respiratory effects, head ptosis, and position of pelvic limbs in mares after caudal epidural administration of xylazine and detomidine hydrochloride solution. **American Journal of Veterinary Research**, v.57, n.9, p.1338-1345, 1996b.
- STEIN, C.; YASSOURIDIS, A. Peripheral morphine analgesia. **Pain**, v.71, p.119-121, 1997.
- SYSEL, A.M. et al. Systemic and local effects associated with long-term epidural catheterization and morphine-detomidine administration in horses. **Veterinary Surgery**, v.26, p.141-149, 1997.