

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**ESCOLA DE VETERINÁRIA**

**ALCALINIZAÇÃO DA SOLUÇÃO LIDOCAÍNA-EPINEFRINA NA**  
**ANESTESIA EPIDURAL EM ÉGUAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da UFMG como requisito parcial para obtenção do título de Mestre na área de concentração Medicina e Cirurgia Veterinárias.

Área de concentração em desenvolvimento de protocolos anestésicos, diagnóstico e controle da dor e estresse.

**Aluna:** Patricia de Castro Duarte

**Orientador:** Prof. Rafael Resende Faleiros

Belo Horizonte, Fevereiro de 2017

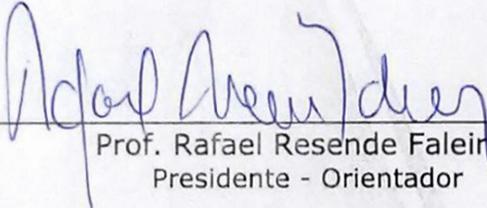


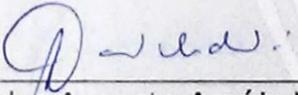
## FOLHA DE APROVAÇÃO

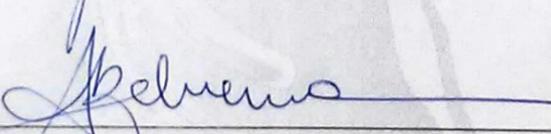
**PATRICIA DE CASTRO DUARTE**

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS.

Aprovada em 10 de Fevereiro de 2017, pela banca constituída pelos membros:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Rafael Resende Faleiros  
Presidente - Orientador

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Carlos Augusto Araújo Valadão  
Universidade Estadual Paulista - UNESP

  
\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup>. Andressa Batista da Silveira Xavier  
Escola de Veterinária - UFMG



D812a Duarte, Patricia de Castro, 1990-  
Alcalinização da solução lidocaína-epinefrina na anestesia epidural em éguas / Patricia de Castro Duarte. – 2017.  
36 p. : il.

Orientador: Rafael Resende Faleiros  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária  
Inclui bibliografia

1. Égua – Teses. 2. Anestesia veterinária – Teses. 3. Anestesia animal – Teses.  
4. Anestésicos – Efeitos fisiológicos – Teses. I. Faleiros, Rafael Resende. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

CDD – 636.108 976

Mergulha a mente, quanto possível, no estudo.  
O estudo liberta da ignorância e favorece a criatura com o discernimento.  
O estudo e o trabalho são as asas que facilitam a evolução do ser.  
O conhecimento é mensagem de vida.  
Não apenas nos educandários podes estudar.  
A própria vida é um livro aberto, que ensina a quem deseja aprender.  
Joanna de Ângelis

## AGRADECIMENTOS

Nunca haverá agradecimentos suficientes pela vida, pela oportunidade de evolução e amor dispensados por Deus!

Aos meus pais, Francisco e Marivane, pela compreensão, apoio, diálogo, esforço, conselhos, companheirismo e amor incondicional. O melhor ensinamento é dado pelo exemplo, e com vocês aprendi, entre tantas outras coisas, a importância do amor, da fé, da força de vontade, do trabalho e da família. Obrigada por construírem a base sólida na qual me apoio hoje.

Aos meus irmãos, primeiros a me criticar, mas também a me defender. César e Marília. À toda minha família de Brasília, de sangue e agregados: vó Tereza, tios, tias, primos, “cumpadre” Jairinho, “cumadre” Janaina, Lívia e Vitor... que sempre demonstram carinho e apoio mesmo fisicamente distantes. Ao meu avô Francisco e tio Gervásio *in memoriam*. Agradeço a Deus por ter tido a oportunidade de conviver e ouvir seus conselhos antes de partirem para a pátria espiritual. Deixaram saudades. À tia Maria, Eduardo, Eloísa, Elaine, Vítor, Jéssica, Leandro, Poliana, Vivian e Betinha, por me acolherem, me socorrerem e me incluírem na vida de vocês com tanto carinho.

Ao meu namorado, Ivan, pela paciência, chocolates (foram muitos!), diversão e cumplicidade. Nosso relacionamento ampliou minha visão, me ajudou a perceber o mundo enquanto o mestrado me tomava tanta energia.

Ao meu orientador Rafael Resende Faleiros, pela paciência, disposição, disponibilidade, conhecimento, gentileza e compreensão em todas as situações. Ao contrário do que acontece com alguns, seu apelido de "pai" foi dado pelos seus orientados sem ironia, e sim com respeito e admiração. Agradecimentos estendidos também à sua família, sempre carinhosa e atenciosa conosco.

À equipe de trabalho e pesquisa do setor de Cirurgia de Grandes Animais da UFMG, que se tornou também minha família de BH. Sempre contribuindo com conhecimento, risadas e, principalmente, muito suor! Professor Geraldo Eleno, Cahuê, Álvaro, Rodrigo Valadares, Rodrigo Ribeiro, Sérgio, Odael, Letícia, Thairê, Larissa, Marcos, Eutálio,

Ana Luiza, Heloísa. Ao Cahuê e ao Álvaro, em especial, meus “irmãos” mais velhos, obrigada pela intensa ajuda, pelas discussões e brincadeiras.

À Elisa Negrão e ao Júnior, que me ajudaram na fase experimental por pura gentileza e amizade. Muito obrigada pela ajuda e lição de humanidade!

Ao funcionário Vander, da Fazenda Modelo, e aos funcionários Nacir, Geraldo, João, Luiz, enfermeiros Carlão e Kátia do Hospital Veterinário UFMG. Sem o trabalho e a boa vontade de vocês teria sido tudo muito mais difícil de realizar!

A todos os professores, por assumirem a nobre missão de contribuir na formação de caráter e conhecimento, aceitando as diferenças de seus alunos e auxiliando na superação das dificuldades. Para chegar até aqui, quantos não foram necessários! Na caminhada da pós-graduação, quero agradecer novamente aos professores Rafael Faleiros e Geraldo Eleno, por serem modelos de profissionais, docentes e seres humanos. Também às professoras Suzane Beier, pelos conselhos no projeto, e Renata Maranhão e Maristela Palhares, que fizeram parte do degrau anterior, a residência, que me ensinou tanto. Aos professores Carlos Valadão, Andressa Xavier, Armando Carvalho e Stelio Luna que aceitaram o convite de contribuir fazendo parte da banca examinadora. Sinto-me honrada pela participação de vocês.

Aos amigos "das antigas", confidentes e companheiros, mesmo quando distantes. Liliane, Cristiane, Francielle, Mariana, Juliana, Caio, Eduardo, Mayara, Lorena.

Aos amigos que Belo Horizonte me proporcionou, os quais vou levar para a vida toda. Iolanda, Cinthya, Paula Milani, Maurício, Karen, Luan, Jackeline, Ana Luisa, Paula Lopes, Álvaro Augusto, Raphael Mattoso, Jerusa, Adônis, Mayara, Ronaldo, Matheus, Breno, Cosme, Daniella.

Aos animais, que apesar de estarem no último parágrafo estão longe de serem os menos importantes. Fonte de inspiração e admiração, razão da escolha da minha carreira profissional. Aos cavalos, especialmente, pelas constantes lições de sensibilidade, fidelidade e cumplicidade.

Obrigada!

---

## SUMÁRIO

---

	<b>RESUMO</b>	<b>9</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>ANESTÉSICOS LOCAIS</b>	<b>12</b>
<b>3.1.1</b>	Mecanismo de ação	<b>12</b>
<b>3.1.2</b>	Propriedades físico-químicas e metabolismo dos anestésicos locais	<b>15</b>
<b>3.1.2.1</b>	Absorção, excreção e toxicidade dos anestésicos locais	<b>16</b>
3.1.3	Uso de aditivos em anestésicos locais	<b>17</b>
<b>3.2</b>	<b>INJEÇÃO EPIDURAL EM EQUINOS</b>	<b>18</b>
3.2.1	Anestésicos locais utilizados pela via epidural em equinos	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>32</b>

---

### LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1</b>	Locais da região anogenital e perianogenital de seis éguas submetidas ao teste nociceptivo por pinçamento após anestesia epidural caudal com lidocaína-epinefrina pura (CON) e alcalinizante (ALC). Cada local é representado pela combinação de siglas: SC, região sacral; P5-P20, região perianogenital distando 5, 10, 15 e 20 cm da região anogenital; TD, terço dorsal; TV, terço ventral; TM, terço médio; e, esquerdo; d, direito; CV, comissura vulvar.	25
<b>Tabela 2</b>	Médias (minutos), desvios padrão e valor de P pelo teste t pareado do tempo de início de ação anestésica e do tempo de duração da anestesia das regiões sacral (SC), anogenital (AG), perianogenital 5 (P5), 10 (P10), 15 (P15) e 20 (P20) cm distantes da região anogenital, no tratamento controle (CON) e no tratamento alcalinizante (ALC).	27
<b>Tabela 3</b>	Médias $\pm$ desvios-padrão do tempo de início e duração (em minutos) da anestesia epidural caudal de seis éguas submetidas ao teste nociceptivo por pinçamento nos terços dorsal, médio e ventral da garupa após anestesia epidural caudal com lidocaína-epinefrina pura (CON) e com adição de bicarbonato de sódio (ALC). Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa ( $P < 0,05$ ).	28
<b>Tabela 4</b>	Tempo médio em minutos e desvio padrão do início e duração da ataxia dos tratamentos controle (CON) e tratamento alcalinizante (ALC). O teste T foi usado para comparar os tratamentos, mostrando diferença significativa ( $P > 0,05$ ) no tempo de término e duração da ataxia, com maiores médias encontradas no tratamento CON.	29

---

### LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1</b>	O canal de sódio tem uma porta voltagem-dependente (s), fechado no estado de repouso da membrana, e uma porta de inativação (i), que fecha automaticamente o canal após a despolarização (dentro de 1-2 ms), permitindo a repolarização dentro de 2-5 ms (período refratário) e o retorno ao estado de repouso da célula. Adaptado de Garcia (2015).	13
<b>Figura 2</b>	Os anestésicos locais podem estar sob duas formas: ionizada ( $BH^+$ ) e não ionizada (B). A primeira é hidrofílica e apenas pode acessar seu receptor entrando pelo canal de sódio aberto, enquanto a forma não ionizada é lipossolúvel e pode atravessar a membrana lipídica da célula. Apenas a forma ionizada é capaz de se ligar ao receptor. Adaptado de Garcia (2015).	14
<b>Figura 3</b>	Posicionamento do cateter para anestesia subaracnóide lombossacral (a), anestesia subaracnóide caudal (b) e anestesia epidural caudal contínua (e). Posicionamento da agulha para injeção epidural sacrococcígea (c) e intercoccígea (d, f). Região dessensibilizada pela anestesia subaracnóide lombossacral (a) e anestésias subaracnóide caudal, epidural sacrococcígea e epidural caudal (b-f). Adaptado de Carpenter e Byron (2015).	20
<b>Figura 4</b>	Delimitação das áreas ao redor da região anogenital. Fotografia à esquerda e representação gráfica à direita, com os locais pinçados representados em lilás. Foram traçadas quatro elipses concêntricas 5 (P5), 10 (P10), 15 (P15) e 20 (P20) cm distantes da região anogenital. Também foram traçadas duas linhas paralelas ao chão, uma ao nível do esfíncter anal e outra ao nível da comissura vulvar inferior, e mais duas iniciando nos limites laterais da cauda, paralelas ao eixo longitudinal das vértebras sacrais. Os locais pinçados foram os centros das figuras formadas nos dois antúmeros e no sacro, o esfíncter anal, o períneo, a comissura vulvar dorsal e a comissura vulvar ventral.	24
<b>Figura 5</b>	Representação esquemática das regiões separadas em sacro, região perianogenital 5 (P5) e 10 (P10) cm distantes da região anogenital, com a respectiva média $\pm$ desvio padrão, mostrando a diferença significativa obtida pelo teste t pareado no tempo de início de ação.	27

## RESUMO

Objetivou-se investigar os efeitos clínicos e antinociceptivos da alcalinização com bicarbonato de sódio de uma solução de lidocaína e epinefrina aplicada via epidural caudal em éguas. Para tal foram utilizados seis animais sem raça definida, com peso entre 350 e 440 kg, na forma de delineamento em blocos ao acaso. Cada animal foi submetido a duas injeções epidurais caudais, com 72 horas de intervalo entre elas, utilizando duas soluções diferentes preparadas imediatamente antes da anestesia. A solução controle foi preparada com 7ml de cloridrato de lidocaína 2% com hemitartarato de epinefrina (1:200 000) adicionada de 3 ml de água para injeção (pH = 2,9). A solução alcalinizada foi preparada com 7ml de cloridrato de lidocaína 2% com hemitartarato de epinefrina (1:200 000) adicionada de 2,3 ml de água para injeção e 0,7 ml de bicarbonato de sódio 8,4% (pH = 7,4). O efeito antinociceptivo foi avaliado por meio de pinçamento em 31 locais distribuídos na região sacral e dentro e ao redor da área anogenital, antes e 5, 10 e 15 minutos após a injeção epidural, e depois a cada 15 minutos até o retorno da sensibilidade dolorosa em todos os locais avaliados. Os tempos de início e duração da anestesia e a intensidade da ataxia foram observados. O teste t pareado foi utilizado para comparar o início e duração da anestesia e da ataxia. A alcalinização da solução resultou em redução significativa do tempo de início da antinocicepção da região sacral (40%), e ao redor da área anogenital no perímetro até 5 cm (36%) e de 5 a 10 cm (32%) distantes do anus e vulva. Também houve redução da duração da ataxia (33%), sem prejuízo da duração e extensão da anestesia. Portanto, o ajuste do pH da solução de lidocaína e epinefrina é vantajosa na redução da duração da ataxia e redução do período de latência nas áreas próximas à região anogenital na anestesia epidural em éguas.

**Palavras-chave:** epinefrina, equinos, anestésico local, nocicepção, bicarbonato de sódio.

## ABSTRACT

The objective was to investigate the nociceptive and clinical effects of buffering a lidocaine-epinephrine solution with sodium bicarbonate in caudal epidural block in mares. Six mixed-breed mares weighing 350–440 kg were used, in a prospective randomized controlled trial. In each animal two caudal epidural injections, 72 hours apart, using different solutions prepared immediately before injection. The control solution was 7 mL 2% lidocaine hydrochloride with epinephrine hemitartrate (1:200 000) added to 3 mL sterile water for injection (pH 2.9). The alkalized solution was 7 mL of lidocaine-epinephrine solution added to 2.3 mL sterile water for injection and 0.7 mL 8.4% sodium bicarbonate (pH 7.4). Nociception was evaluated by response to skin pinching at 31 sites in the sacral region and around the perimeter of the anogenital area (distances of 10, 15, and 20 cm) before and 5, 10 and 15 minutes after epidural injection, then every 15 minutes until the return of nociception in all evaluated sites. The onset and duration times, and intensity of ataxia (grades 0 to 3) were recorded. The paired *t* test was used to compare the onset and duration of anesthesia and ataxia ( $p < 0.05$ ). Alkalization of the solution resulted in significant decreases in the average time of onset of loss of nociception in the sacral region (40%) and around the perimeter of the anogenital area extending up to 5 cm (36%) and from 5 to 10 cm (32%) from the anus and vulva. Alkalization also decreased the average duration of ataxia (33%), without affecting the duration and extent of anesthesia or the degree of ataxia. The pH adjustment of the lidocaine-epinephrine solution to a physiological value is advantageous in shortening the duration of ataxia and hastening the onset of anesthesia in areas adjacent to the anogenital area, without reducing the duration of epidural anesthesia, in mares.

*Keywords* epinephrine, equine, local anesthetic, nociception, sodium bicarbonate.

## 1 INTRODUÇÃO

As intervenções cirúrgicas cerca de dois séculos atrás eram procedimentos dolorosos, que causavam intenso sofrimento aos pacientes. Até que, em 1842, a anestesia geral foi descoberta por Crawford Williamson Long, um feito tido como um milagre à época (Reis, 2009). Depois disso, em meados de 1867, utilizava-se o frio ou líquidos voláteis para dessensibilizar parcialmente a pele (Reis, 2009). Mas a descoberta dos anestésicos locais ocorreu apenas em 1884 quando Karl Koller estudou os efeitos da cocaína sobre o globo ocular (Reis, 2009; Massone, 2011), permitindo, então, a realização de procedimentos em pacientes conscientes, com maior estabilidade cardiorrespiratória (Garcia, 2015). Nos anos subsequentes a cocaína foi utilizada na anestesia local e regional por diversos pesquisadores. Cornig, em 1885, e August Bier, em 1899, são apontados como responsáveis pela introdução da técnica de anestesia subaracnóidea utilizando a cocaína (Meehan, 1986), e Fernand Cathelin e Sicard publicaram separadamente, em 1901, os primeiros artigos descrevendo a anestesia epidural (Meehan, 1986; Cazalaá, 2012). Apesar de Cathelin ter iniciado suas pesquisas realizando a anestesia em cães, somente na década de 1920 os pesquisadores Retzgen, Benesch e Brook realizaram as primeiras descrições da técnica epidural em equinos (Schroeder, 2013).

A anestesia epidural em equinos possibilita a realização de procedimentos com o animal em estação e por isso evita os riscos advindos da anestesia geral e decúbito (Robinson e Natalini, 2002; Garcia, 2015). No entanto, alguns profissionais podem considerá-la pouco prática devido às dificuldades decorrentes da própria técnica, como falha em alcançar o espaço epidural, e particularidades da espécie equina, como o longo período de latência da lidocaína, risco de queda e traumatismos (Hall *et al.*, 2001; Massone, 2011). A lidocaína a 2%, apesar de ser considerada um anestésico local de rápido início de ação e moderadas duração e toxicidade (Garcia, 2015), apresenta um longo período de latência na sua administração por via epidural em equinos comparado aos bovinos. Enquanto o bloqueio epidural em bovinos demora menos de 5 minutos para se estabelecer (Bigham *et al.*, 2010), em equinos este tempo pode ser de mais de 20 minutos (Hall *et al.*, 2001). O longo período de latência em equinos causa transtornos quando há situações emergenciais ou o procedimento é necessário em animais indóceis, que necessitam de contenção física e sedação (Hall *et al.*, 2001). Além disso, o profissional pode sentir-se desencorajado em praticar a técnica quando considera que não soube aplicá-la adequadamente, quando na verdade não esperou o suficiente para que o bloqueio estivesse completo (Luna, 1998; Hall *et al.*, 2001).

A fim de contornar problemas como este, a variedade de técnicas e fármacos aplicados via epidural cresce a cada dia. A literatura médica e veterinária descrevem menores períodos de latência (DiFazio *et al.*, 1986; Fernando e Jones, 1991; Patel *et al.*, 1996) e redução da dor à aplicação (McKay, *et al.*, 1987; Eccarius *et al.*, 1990) quando se adiciona bicarbonato de sódio a anestésicos locais, elevando o pH a nível fisiológico. Pois sabe-se que o pH das soluções anestésicas é ácido nas soluções comerciais a fim de aumentar seu tempo de validade, fazendo com que a forma ionizada, hidrossolúvel, seja predominante, dificultando a difusão do anestésico por membranas celulares e, conseqüentemente, atrasando sua chegada ao sítio de ação (Garcia, 2015). O estudo dos efeitos da elevação do pH deste anestésico administrado via epidural em equinos pode ser de marcada relevância considerando-se o benefício da redução do tempo para início da anestesia e a facilidade na obtenção da solução alcalinizada, trazendo benefícios imediatos aos médicos veterinários atuantes nas áreas de anestesia, cirurgia, clínica e reprodução de equinos.

## 2 OBJETIVOS

Com a hipótese de que o ajuste fisiológico do pH da solução anestésica reduziria o período de latência do efeito antinociceptivo, o objetivo foi comparar e avaliar o período de latência, a duração e os locais insensibilizados na região anogenital pela anestesia epidural de equinos com lidocaína adicionada de epinefrina com e sem uso de bicarbonato de sódio como agente alcalinizante. Também foram avaliados e comparados os parâmetros clínicos (frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura) e grau de ataxia antes e durante os dois tratamentos.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 ANESTÉSICOS LOCAIS

A cocaína, primeiro anestésico local aplicado na Medicina, foi proibida em 1914 pelos seus efeitos de dependência química, dando lugar aos anestésicos locais sintéticos, como a procaína, descoberta em 1904 (Araújo *et al.*, 2008). Pode-se dizer que desde então as propriedades dos anestésicos locais têm sido extensivamente estudadas, a fim de torná-los uma ferramenta segura e de efeito cada vez mais satisfatório. Dentre os benefícios que tornam a anestesia local tão desejável, podemos citar a possibilidade de realização de procedimentos com o animal ou paciente consciente, evitando os riscos da anestesia geral e proporcionando, assim, maior estabilidade cardiorrespiratória (Garcia, 2015). Considerando isto, faz-se necessário o conhecimento acerca do mecanismo de ação, metabolismo, excreção e particularidades químicas destes fármacos.

#### 3.1.1 Mecanismo de ação

Ao longo dos anos foram propostas diversas teorias sobre a forma pela qual os anestésicos locais atuavam sobre os neurônios. Podemos citar, dentre elas, a teoria da acetilcolina, teoria do deslocamento de cálcio, teoria das cargas de superfície (Malamed, 2013). Atualmente, a teoria do receptor específico é a mais aceita (Malamed, 2013), segundo a qual os anestésicos locais agem nos canais de sódio do tipo voltagem-dependentes e, com menor afinidade, canais de potássio e cálcio (Araújo *et al.*, 2008; Garcia, 2015).

O canal de sódio é formado por subunidades de quase 2000 aminoácidos que atravessam a membrana celular várias vezes, formando o poro e o aparato de abertura e fechamento do canal (Garcia, 2015). O mecanismo de funcionamento do canal de sódio é ilustrado na Figura 1. O bloqueio dos canais de sódio impede a despolarização da membrana do neurônio, fazendo com que não haja excitação e condução nervosa (Araújo *et al.*, 2008; Garcia, 2015).

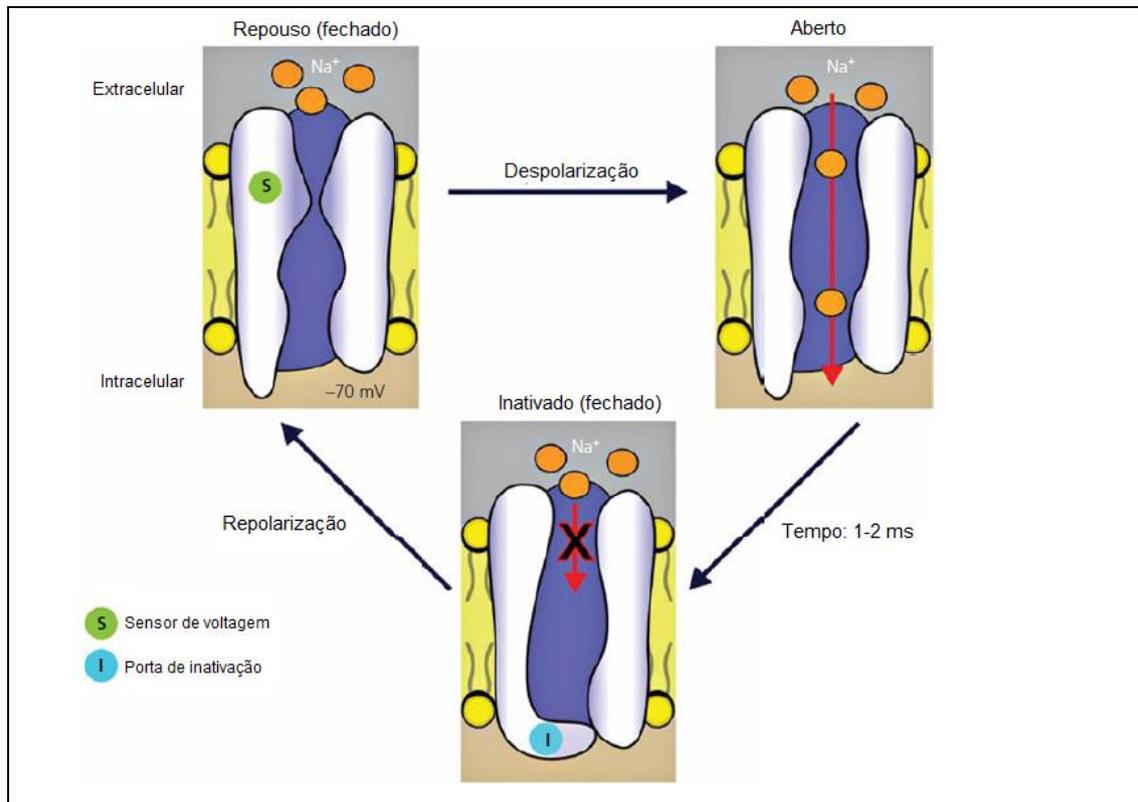


Figura 1. O canal de sódio tem uma porta voltagem-dependente (s), fechada no estado de repouso da membrana, e uma porta de inativação (i), que fecha automaticamente o canal após a despolarização (dentro de 1-2 ms), permitindo a repolarização dentro de 2-5 ms (período refratário) e o retorno ao estado de repouso da célula. Adaptado de Garcia (2015).

Acredita-se que a subunidade que possui o receptor responsável pelo fechamento do canal e consequente ação de anestésicos, anticonvulsivantes e antiarrítmicos fique dentro do poro/canal e somente possa ser acessado pelo lado de dentro da célula. Existem duas hipóteses de como anestésicos se ligam a seus receptores nos canais de sódio. Uma delas propõe que estes fármacos têm alta afinidade pelos canais enquanto estão abertos ou inativos, mas pouca afinidade quando estão em repouso. A forma lipossolúvel, não-ionizada ou base livre, do fármaco penetraria a célula pela região hidrofóbica e a forma hidrossolúvel, ionizada, penetraria pelos canais abertos, como mostra a Figura 2. A segunda hipótese é de que o fármaco somente penetra a célula quando os canais estão abertos ou inativos (Araújo *et al.*, 2008; Garcia, 2015). Segundo esta hipótese os rearranjos do canal de sódio ocorridos durante a despolarização permitem o contato entre a molécula do anestésico e seu sítio receptor, é a chamada hipótese do receptor guardado ou protegido (Araújo *et al.*, 2008).

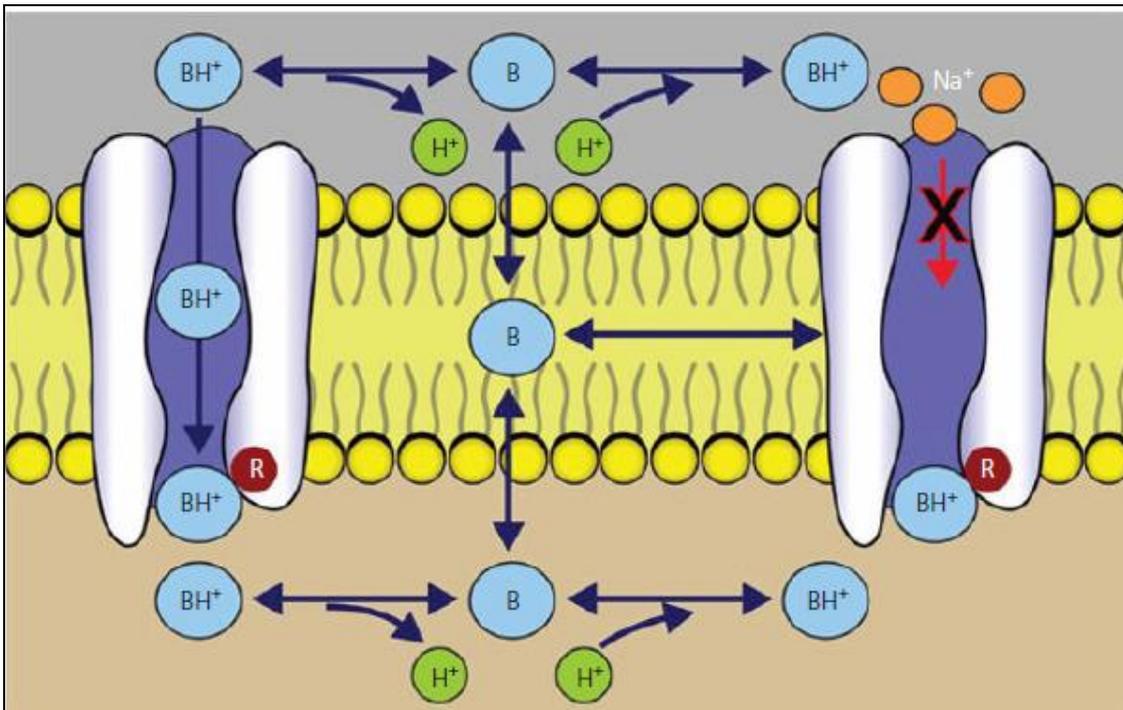


Figura 2. Os anestésicos locais podem estar sob duas formas: ionizada ( $BH^+$ ) e não ionizada ( $B$ ). A primeira é hidrofílica e apenas pode acessar seu receptor entrando pelo canal de sódio aberto, enquanto a forma não ionizada é lipossolúvel e pode atravessar a membrana lipídica da célula. Apenas a forma ionizada é capaz de se ligar ao receptor. Adaptado de Garcia (2015).

Ambas as hipóteses explicam um fenômeno que ocorre com anestésicos locais do tipo amina terciária: a profundidade do bloqueio aumenta ao se provocar repetitivas despolarizações, enquanto permanece constante em nervos que não são estimulados (Garcia, 2015).

Em fibras nervosas mielinizadas, a ação dos anestésicos locais sobre os canais de sódio se dá apenas nos nodos de Ranvier, visto que a bainha de mielina isola eletricamente e farmacologicamente o axônio (Malamed, 2013). Nas anestésias epidurais e subaracnóideas a utilização de anestésicos de baixa concentração causa bloqueio anestésico satisfatório desde que atinja pelo menos três nodos consecutivos (Fink, 1989). O que é chamado de fenômeno de condução decremental, pelo qual a propagação do impulso nervoso é reduzida a cada nodo até ficar abaixo do limiar de excitação, realizando o bloqueio mesmo quando não há fármaco suficiente para agir em todos os canais de sódio (Fink, 1989; Garcia, 2015).

Fink (1989) mostrou *in vitro* que os anestésicos locais inicialmente agem sobre fibras nervosas menores, causando vasodilatação, seguida por perda de sensação de temperatura, dor aguda, toque suave e, finalmente, perda de tônus motor. No entanto, atualmente, sabe-se que *in vivo* outros fatores influenciam igualmente a anestesia, como tipo de fibra (tamanho e mielinização), frequência de estimulação, comprimento do nervo, tipo e concentração do anestésico local (Hall *et al.*, 2001; Garcia, 2015).

Anestésicos administrados pelas vias epidural, intratecal ou sistêmica possuem mecanismos adicionais de bloqueio, não observados nos bloqueios perineurais (Garcia, 2015). Eles atuam nos canais de potássio e cálcio, agem antagonicamente à substância P, sinalizadora da nocicepção (Li *et al.*, 1995), e nas transmissões glutamatérgicas dos receptores do tipo N-metil-D-aspartato,

que participam da dor aguda e sensibilização central (Furutani *et al.*, 2010). Portanto, atuando em diversas vias antinociceptivas quando utilizados nestas vias.

### 3.1.2 Propriedades físico-químicas e metabolismo dos anestésicos locais

A fórmula dos anestésicos locais é constituída de três partes: um radical aromático ou alicíclico que se une aos lipídios da membrana; uma cadeia intermediária, composta por um éster ou amina que une o radical aromático à amina; um grupamento amina secundária ou terciária, que se liga à proteína da membrana celular (Massone, 2011). O radical aromático confere propriedades lipofílicas, enquanto o grupamento amina confere propriedades hidrofílicas (Hall *et al.*, 2001). De acordo com a fórmula que possuem, os anestésicos são classificados em amino-ésteres (ésteres) ou amino-amidas (amidas) (Massone, 2011; Garcia, 2015). Os primeiros sofrem hidrólise por pseudocolinesterases no plasma sanguíneo, enquanto os segundos são distribuídos por diversos órgãos de acordo com o grau de ligação a proteínas e metabolizados no fígado (Malamed, 2013; Garcia, 2015).

Quanto maior a lipossolubilidade do anestésico local, maior sua potência (Hall *et al.*, 2001). O aumento da lipossolubilidade dos anestésicos locais proporciona maior facilidade do fármaco em atravessar membranas lipídicas, porém o excesso de lipossolubilidade pode causar sequestro das moléculas em compartimentos lipídicos das células, resultando em início da ação anestésica mais lenta, porém maior duração do bloqueio devido à liberação gradual do fármaco (Garcia, 2015).

Fármacos mais lipossolúveis e com maior capacidade de ligação a proteínas são menos absorvidos sistemicamente. Este pode ser o motivo pelo qual anestésicos de longa duração, como a bupivacaína, alcancem a circulação sistêmica mais lentamente que anestésicos locais de ação mais curta, como a lidocaína (Garcia, 2015). O grau de ligação a proteínas dos anestésicos influencia sua atividade, sendo que quanto mais capazes de se ligar a proteínas, maior duração da ação. Os mecanismos de ação envolvidos não são esclarecidos, apesar de se saber que a forma farmacologicamente ativa é a não ligada a proteínas (Hall *et al.*, 2001; Garcia, 2015).

De acordo com o princípio da "difusão não-iônica" apenas a fração não iônica, lipofílica, de um eletrólito fraco pode penetrar membranas lipídicas (Fuchsjäger-Mayrl, 2002). Já a fração ionizada dos anestésicos locais, se liga aos receptores dos canais de sódio do neurônio (Hall *et al.*, 2001; Garcia, 2015). Logo, ambas as formas, ionizada e não-ionizada, têm participação na ação dos anestésicos locais. O pKa de um fármaco é o pH no qual metade do mesmo se encontra na forma ionizada e a outra metade na forma não ionizada. Quanto maior o pKa de um anestésico local, maior a proporção da forma ionizada/hidrofílica quando no pH fisiológico do organismo (7,4) e maior o tempo necessário para o início da sua ação (Garcia, 2015). A maioria dos compostos anestésicos locais tem pKa entre 7,7 e 8,5 (Hall *et al.*, 2001). Apesar de serem caracteristicamente bases fracas, são formulados como soluções ácidas de sais hidrocloreídricos, com maior fração ionizada e hidrossolúvel (Hall *et al.*, 2001; Garcia, 2015), a fim de aumentar seu tempo de prateleira (Massone, 2011; Garcia, 2015).

A temperatura influencia de forma inversamente proporcional o pKa dos anestésicos locais. A lidocaína tem sua potência aumentada, traduzida pelo aumento da duração do bloqueio, ao se resfriar a solução, o que pode ser explicado pelo aumento do pKa e consequentemente da fração livre do anestésico ativa (Rosenberg e Heavner, 1980; Sanchez *et al.*, 1987). Da mesma forma, ao se esquentar soluções anestésicas locais o pKa é reduzido, aumenta-se a forma não-ionizada lipossolúvel e reduz-se o período de latência (Heath *et al.*, 1990; Garcia, 2015).

A potência dos anestésicos locais pode ser relativa a algumas propriedades físico-químicas. Sabe-se que anestésicos locais do tipo amida, de alto pKa e baixa lipossolubilidade possuem maior bloqueio diferencial, ou seja, maior capacidade de bloqueio de fibras nervosas sensitivas (tipo C) que motoras (tipo A) (Garcia, 2015). Este efeito é observado quando administra-se anestésicos em soluções de baixas concentrações (Hall *et al.*, 2001; Garcia, 2015), pelo fenômeno de condução decremental descrito anteriormente.

A baricidade de uma solução anestésica é a razão entre a densidade da solução e a densidade do fluido cerebrospinal a uma temperatura determinada. É uma propriedade importante em bloqueios intratecais ou subaracnóides, pois determina a distribuição e o alcance do anestésico. A mistura de anestésicos locais com aditivos altera a densidade da solução e sua baricidade. A lidocaína 2% adicionada de epinefrina mais comumente encontrada comercialmente (1:200.000) resulta em uma solução hiperbárica (Garcia, 2015), o que potencializaria a ação anestésica ao concentrar a solução mais próxima ao local de aplicação

### 3.1.2.1 Absorção, excreção e toxicidade dos anestésicos locais

A absorção dos anestésicos locais é dependente de diversos fatores, incluindo difusão, capacidade de ligar-se a tecidos nervosos e não-nervosos, vascularização local, local da injeção, dose e adição de vasoconstritores (Mather e Tucker, 2009). A adição de vasoconstritores, como a epinefrina, vai de encontro à ação vasodilatadora da maioria dos anestésicos locais, reduzindo sua absorção sistêmica (Mather e Tucker, 2009; Garcia, 2015). Anestésicos locais aplicados via epidural atingem a circulação sistêmica com facilidade, visto que estes fármacos têm lipossolubilidade suficiente para atravessar o endotélio sem dificuldade (Mather e Tucker, 2009; Simon e Veering, 2010). A distribuição no organismo e consequente concentração sanguínea do anestésico é determinada por fatores individuais como a idade, funções hepática e cardiovascular do animal (Hall *et al.*, 2001). Anestésicos com baixa absorção sistêmica possuem menor risco de causar toxicidade (Garcia, 2015).

A idade do paciente e condições que alteram a perfusão hepática e renal são fatores que alteram a farmacocinética dos anestésicos locais. A absorção, distribuição e eliminação mostra-se maior em neonatos que em adultos, em diferentes espécies animais (Garcia, 2015). Sabe-se que animais com doença cardíaca congestiva (Hall *et al.*, 2001), gestantes e equinos com doença gastrointestinal ou em jejum apresentam depuração mais lenta, aumentando o risco de toxicidade (Garcia, 2015).

Anestésicos locais ligados a amida, como a lidocaína, são quase exclusivamente metabolizados no fígado, onde sofrem reações de hidroxilação e N-demetilação na fase I, e conjugação com aminoácidos ou glicuronida na fase II, formando metabólitos inativos. Os metabólitos são excretados pela urina, sendo que uma pequena proporção do fármaco (4-7% no caso da lidocaína) é excretada inalterada (Garcia, 2015). A taxa de degradação hepática influencia diretamente a toxicidade dos anestésicos ligados a amida (Hall *et al.*, 2001). Na espécie equina e em algumas outras espécies animais, os dois principais metabólitos da lidocaína na fase I são a monoetilglicinaxilidida (MEGX) e glicinexilidida (GX), sendo o primeiro bastante ativo e apontado como responsável por intoxicações em infusões intravenosas prolongadas (Dickey *et al.*, 2008).

A passagem pelo pulmão dos anestésicos locais do tipo amida, que é o caso da lidocaína e da bupivacaína, por exemplo, reduz consideravelmente a concentração plasmática pela acumulação neste órgão da forma não ionizada, reduzindo consequentemente os efeitos tóxicos advindos de uma injeção intravenosa acidental (Malamed, 2013; Garcia, 2015).

Os metabólitos dos anestésicos locais do tipo éster são eliminados na urina, enquanto os do tipo amida são eliminados também pela bile (Garcia, 2015). Quanto menor a capacidade de se ligar a proteínas e menor o pH urinário, maior a eliminação renal dos anestésicos do tipo amida, sugerindo que a excreção ocorre por difusão não iônica (Hall *et al.*, 2001).

### 3.1.3 Uso de aditivos em anestésicos locais

Anestésicos locais são preparados comercialmente como sais a fim de garantir sua estabilidade e solubilidade, tornando-os soluções ácidas (Moore, 1981; Garcia, 2015). A adição de epinefrina torna necessária a utilização de antioxidantes responsáveis por reduzir ainda mais o pH da solução, chegando a valores abaixo de 4 (Eappen e Datta, 1998). Ao se elevar o pH dos anestésicos locais por meio da adição de bicarbonato de sódio, aumenta-se a proporção da forma não-ionizada (lipossolúvel), capaz de atravessar membranas celulares, reduzindo o tempo necessário para o início do bloqueio (Ackerman *et al.*, 1990; Eappen e Datta, 1998; Garcia, 2015). Alguns autores sugerem que além deste mecanismo, o bicarbonato de sódio causa mudanças de gradiente de CO<sub>2</sub>, tal como ocorre na carbonatação dos anestésicos locais, discutido adiante.

A redução do período de latência por meio da alcalinização de soluções anestésicas administradas via epidural é bem descrito, especialmente na literatura médica, sendo os efeitos mais significativos observados em ambientes ácidos ou ao se adicionar epinefrina à solução (Garcia, 2015). Além disso, em humanos a alcalinização de anestésicos injetados via subcutânea reduz a dor da aplicação e da inserção de cateter epidural (Eappen e Datta, 1998; Garcia, 2015). A lidocaína em solução na sua forma não-ionizada está presente em concentrações abaixo de 1% em pH abaixo de 6, e em concentração de 11% em pH 7. In vitro, demonstrou-se que o aumento do pH ao nível fisiológico melhora a qualidade de bloqueios neurais (Strobel e Biamchi, 1970).

Fuchsjaeger-Mayrl *et al.* (2002) atribuíram melhor penetração da solução de lidocaína a 4% com pH 7 em córneas humanas à maior proporção do fármaco na sua forma não dissociada, tornando-a mais lipossolúvel. O mesmo foi observado por Zehetmayer *et al.* (1997) em estudo *in vivo*. Porém, não apresentou diferença do grau de dor relatado pelos pacientes entre os tratamentos com e sem ajuste de pH.

Para a preparação da solução alcalinizada, a dose utilizada de bicarbonato de sódio é de 0,1 mEq por ml de anestésico local (Garcia, 2015). Alguns anestésicos locais, como a bupivacaína, precipitam facilmente em pH maior que 7, por isso é recomendável realizar a diluição imediatamente antes da aplicação (Mader *et al.*, 1994).

A adição de dióxido de carbono em anestésicos locais (carbonatação) causa redução do período de latência e melhora a qualidade do bloqueio. O CO<sub>2</sub> tem grande capacidade de atravessar membranas celulares, ocasionando redução do pH intracelular nervoso e promovendo o fenômeno de *ion trapping*, pelo qual a forma ionizada, ativa, do anestésico local torna-se mais disponível no meio intracelular (Bokesch *et al.*, 1987; Ackerman *et al.*, 1990; Eappen e Datta, 1998; Garcia, 2015). Este fenômeno foi estudado especialmente na anestesia epidural em humanos (Bromage, 1965), porém em equinos tais resultados não foram confirmados (Schelling e Klein, 1985).

A maioria dos fármacos anestésicos locais causa vasodilatação e conseqüentemente maior absorção sistêmica. Para contrapor este efeito pode-se utilizar vasoconstritores como aditivos (Garcia, 2015). A epinefrina é um aditivo comumente utilizado com anestésicos locais, especialmente associada à lidocaína. A justificativa para esta associação estaria no maior tempo

anestésico obtido devido à vasoconstrição, causando menor absorção sistêmica do anestésico (Moyer *et al.*, 2011; Garcia, 2015). Em membros de grandes animais e em qualquer tipo de bloqueio em pequenos animais, no entanto, não é recomendado o uso deste aditivo devido ao risco de isquemia e necrose tissular (Moyer *et al.*, 2011; Garcia, 2015).

A hialuronidase é descrita como um aditivo que aumenta a permeabilidade dos tecidos ao anestésico (Garcia, 2015), no entanto, não é indicado seu uso concomitante com a lidocaína, que já é considerado um anestésico que apresenta alta difusão tecidual (Hall *et al.*, 2001).

O uso de  $\alpha$ 2-adrenérgicos associados a anestésicos locais já foi descrito em diversas espécies. Em grandes animais, o uso da xilazina combinada com a lidocaína via peridural ou intratecal proporciona efeito analgésico mais duradouro. A medetomidina combinada com a mepivacaína prolonga a duração do bloqueio do nervo radial em cães. A dexmedetomidina combinada à ropivacaína ou à bupivacaína aumenta o bloqueio sensorial e motor do nervo ciático de ratos sem causar neurotoxicidade (Garcia, 2015).

O uso concomitante de anestésicos locais de curta e longa duração é descrito na literatura. O efeito esperado seria obter um início de ação mais rápido e uma duração similar à do fármaco de longa duração, porém os resultados são conflitantes na literatura (Garcia, 2015). Cuvillon *et al.* (2009), por exemplo, observaram menor período de latência e menor tempo de duração da anestesia combinando lidocaína (curta duração) à bupivacaína ou ropivacaína (longa duração) em bloqueios perineurais.

### 3.2 INJEÇÃO EPIDURAL EM EQUINOS

A medula espinhal é recoberta por três meninges no canal vertebral: dura mãe, aracnóide e pia mãe. O espaço epidural ou extra-dural fica entre o canal vertebral e as meninges sendo, na verdade, um espaço potencial ou virtual, ocupado por vasos, nervos e gordura no animal vivo (Hall *et al.*, 2001).

Acredita-se que o alvo da anestesia epidural são os nervos que emergem pela dura mãe e os das camadas mais superficiais da medula, mas sabe-se que os fármacos ministrados por esta via difundem-se também pelos forâmens intervertebrais, gordura epidural, nervos e vasos sanguíneos superficiais às meninges, atravessam as meninges e atingem o líquido cefalorraquidiano e a própria medula (Hall *et al.*, 2001). A medula dos equinos acaba na região média sacral, sendo que apenas os nervos sacrais e *phylum terminale* estão presentes no canal vertebral dos equinos após este segmento. A injeção epidural caudal com lidocaína pode bloquear ramos até a altura da segunda vértebra sacral (Skarda e Tranquilli, 2013), insensibilizando toda a região anogenital e as superfícies lateral e posterior da garupa e das coxas (Robinson e Natalini, 2002; Skarda e Tranquilli, 2013). No equino estas regiões são inervadas pelos ramos coccigeais do nervo pudendo e dos nervos retais caudais, e pelos ramos ventrais dos nervos lombares de L1 a L3 (Natalini e Driessen, 2007).

Os veterinários de campo não usam rotineiramente a anestesia epidural em equinos tanto quanto a aplicam em bovinos por algumas particularidades da espécie que tornam a técnica mais difícil de ser aplicada. O espaço interarcual, referência para a inserção da agulha, é mais curto nos equinos, e mais difícil de ser palpado (Hall *et al.*, 2001). Os animais desta espécie podem reagir violentamente ao posicionamento da agulha, sendo necessária contenção em tronco e sedação na maioria dos casos, aumentando o risco de queda pela ataxia combinada à perda da função motora. Além disso, há alto risco de contaminação durante o procedimento e meningite, especialmente em ambientes não hospitalares (Robinson e Natalini, 2002).

A anestesia peridural em equinos causa perda temporária da função sensitiva e motora da região perineal e caudal, permitindo intervenções com o animal em estação e eliminando alguns riscos decorrentes do decúbito e da anestesia geral (Robinson e Natalini, 2002). A técnica é utilizada em casos de tratamento de prolapso retais, fístulas retovaginais ou quaisquer intervenções cirúrgicas nas regiões retais ou retovaginais (Massone e Marques, 2011). Além do uso de anestésicos locais para intervenções cirúrgicas, pode-se utilizar sedativos, opióides ou combinações de fármacos para analgesia pós-operatória ou controle da dor crônica por trauma ou condições inflamatórias na pelve e nos membros pélvicos. Nestes casos pode ser indicada a implantação de cateter epidural, que permanece por dias ou semanas e permite a administração repetida ou contínua dos fármacos (Robinson e Natalini, 2002). Na Medicina sabe-se que a cateterização também apresenta como vantagem menor ocorrência de anestesia assimétrica e/ou desigual, e menor latência, comparada à injeção epidural (Patel *et al.*, 1996).

O controle da dose e volume do anestésico é importante devido à perda da motricidade poder causar graves acidentes (fraturas, percussão da cabeça, inquietação do animal) (Massone e Marques, 2011). Doses maiores e bloqueio anterior (lombar) a fim de dessensibilizar o flanco são descritos, porém pouco praticados por causa do risco de queda (Robinson e Natalini, 2002). A utilização de soluções anestésicas diluídas, menos concentradas, pode contornar este problema por meio do bloqueio diferencial das fibras sensitivas, preservando a função das fibras mielinizadas motoras (Hall *et al.*, 2001; Carpenter e Byron, 2015).

A literatura descreve a possibilidade do acesso dorsolombar, entre T18 e L1 para anestesia do flanco, porém é pouco utilizado em consideração ao risco de queda. A profundidade de alcance da agulha necessária para atingir este espaço pode chegar a 20 cm (Robinson e Natalini, 2002). Apesar de existir a possibilidade de se realizar a anestesia neste local no espaço epidural, é preferida a anestesia subaracnóide, como ilustrado na figura 3, devido ao risco de punção acidental da dura-máter e injeção subaracnóide com risco de sobredosagem e toxicidade dos fármacos (Carpenter e Byron, 2015). A utilização de cateter epidural para analgesia dos membros torácicos dos equinos também é tecnicamente possível, porém não utilizada pelo risco de perda de tônus motor e queda (Hall *et al.*, 2001). Os acessos intercoccígeo e sacrococcígeo são os mais utilizados nos equinos. A medula destes animais termina na região sacral média, logo, estes últimos acessos alcançam os nervos da cauda equina e permitem dessensibilização da região perineal e caudal (Robinson e Natalini, 2002).

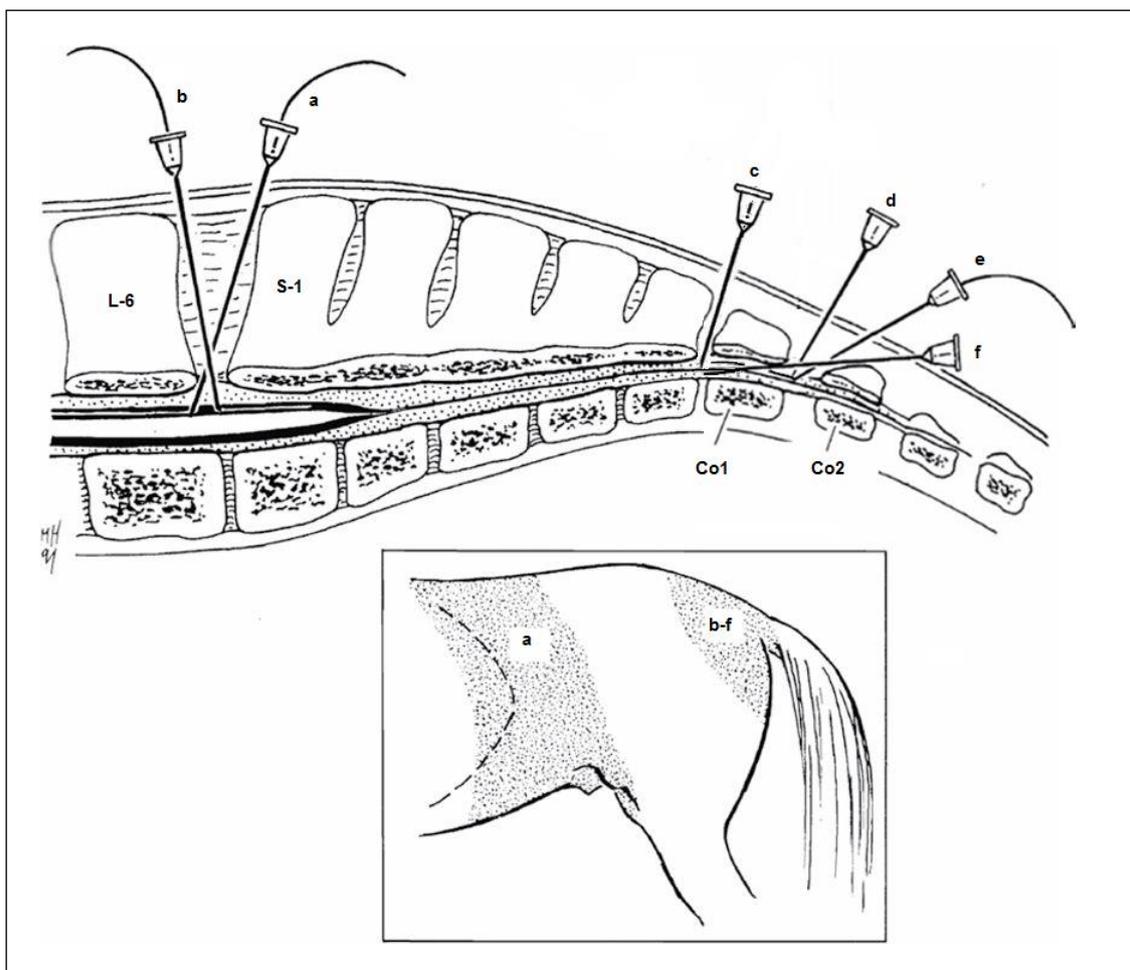


Figura 3. Posicionamento do cateter para anestesia subaracnóide lombossacral (a), anestesia subaracnóide caudal (b) e anestesia epidural caudal contínua (e). Posicionamento da agulha para injeção epidural sacrococcígea (c) e intercoccígea (d, f). Região dessensibilizada pela anestesia subaracnóide lombossacral (a) e anestésias subaracnóide caudal, epidural sacrococcígea e epidural caudal (b-f). Adaptado de Carpenter e Byron (2015).

Existem diferentes técnicas descritas para injeção epidural em equinos e, independente da técnica a ser utilizada, é importante a preparação do local a ser puncionado com tricotomia e antissepsia cirúrgica (Robinson e Natalini, 2002; Massone e Marques, 2011; Moyer *et al.*, 2011). Os espaços sacrococcígeos e intercoccígeos são facilmente palpáveis ao se elevar e abaixar a cauda, porém o acesso intercoccígeo é o mais utilizado porque a articulação sacrococcígea é fundida em alguns cavalos, dificultando ou impedindo o acesso por este espaço (Robinson e Natalini, 2002).

Para injeção epidural intercoccígea, após a localização e preparação do espaço, a pele é dessensibilizada com 2 a 3 ml de lidocaína a 2% via subcutânea utilizando agulha hipodérmica 25 gauge (Robinson e Natalini, 2002). A agulha utilizada para o acesso ao espaço epidural em cavalos adultos pode ser desde uma agulha hipodérmica de cerca de 3,8 cm de comprimento e 18 a 20 gauge de calibre (Hall *et al.*, 2001; Moyer *et al.*, 2011) a agulhas espinhais de 7,5 cm de comprimento e 18ga de calibre. Insere-se a agulha a um ângulo de 90° com a pele e bisel voltado cranialmente, empurrando suavemente até chegar ao *ligamentum flavum*, momento este

em que há uma sensação de estalo ("*pop sensation*") ao atravessá-lo. Devido à existência de pressão negativa do espaço epidural, é possível realizar testes para certificar-se de que o mesmo foi alcançado pela agulha. O mais conhecido é o teste da gota pendente, no qual o canhão da agulha é preenchido com solução estéril antes da penetração da agulha no espaço e, quando este é alcançado, a solução é sugada devido à pressão negativa (Robinson e Natalini, 2002). Outra evidência de que o espaço epidural foi alcançado é a ausência de resistência verificada ao se empurrar o êmbolo da seringa, seja injetando a solução anestésica (Hall *et al.*, 2001), ou uma pequena dose de ar ou solução salina (Carpenter e Byron, 2015). É recomendado sugar antes de injetar qualquer fármaco no espaço epidural a fim de evitar infusões em seios venosos (Robinson e Natalini, 2002; Carpenter e Byron, 2015).

Alguns animais já puncionados no espaço intercoccígeo anteriormente podem desenvolver fibrose, dificultando o acesso neste local. Como alternativa, pode-se angular a agulha 10 a 30 graus, inserindo-a mais próxima à margem caudal do espaço palpado, voltando sua ponta cranialmente a fim de que deslize pelo canal vertebral (Robinson e Natalini, 2002), este é chamado de método de Browne, e é considerado mais difícil de ser aplicado que a técnica anteriormente descrita (Hall *et al.*, 2001). Agulhas mais longas são necessárias para alcançar o canal por este método: 8,75 cm ou agulha espinhal de 15 cm (Robinson e Natalini, 2002). Segundo Skarda e Tranquili (2013) analgesia unilateral é mais comum com esta técnica devido ao possível afastamento da linha média pela ponta da agulha.

A implantação de cateter epidural segue os mesmos princípios da técnica da injeção epidural, e kits de material para este procedimento em equinos são encontrados no mercado. A principal diferença entre as técnicas de injeção e cateterização epidural é o uso da agulha de Tuohy na segunda, que tem a ponta romba, discretamente curva, permitindo direcionamento cranial do cateter com menores chances de cortá-lo durante o procedimento (Robinson e Natalini, 2002).

A cateterização epidural causa reação inflamatória local, desconforto e aumenta os riscos de contaminação, conseqüentemente. Cuidados diários com o cateter, como limpeza da pele com antissépticos e lavagem com solução salina ou heparinizada, são considerados indispensáveis (Robinson e Natalini, 2002). Alternativamente, Coelho (2014) atestou a viabilidade do uso de cateter epidural totalmente implantado em equinos e asininos, dispensando o uso de bandagens e cuidados intensivos durante períodos que variaram de quatro a catorze meses.

Entre as falhas na anestesia decorrentes do animal, pode-se citar animais obesos ou gestantes, que possuem espaço epidural mais estreito, podendo ocasionar migração cranial do anestésico. Além disso, anestesia unilateral pode ocorrer na presença de anormalidades anatômicas, membranas congênitas no espaço epidural e aderências (Robinson e Natalini, 2002).

Neurotoxicidade das soluções aplicadas pela via epidural é uma complicação descrita como controversa na literatura (Robinson e Natalini, 2002). Em vacas não é possível detectar presença de lidocaína no soro sanguíneo após administração do fármaco via epidural (Sellers *et al.*, 2009). Em equinos sabe-se que doses terapêuticas de anestésicos locais não são neurotóxicas e o pH dos mesmos é considerado apenas moderadamente ácido. O mais recomendado é utilizar soluções sem conservantes pela via epidural, porém são pouco disponíveis comercialmente (Robinson e Natalini, 2002).

### 3.2.1 Anestésicos locais utilizados pela via epidural em equinos

Os anestésicos locais mais utilizados pela via epidural em equinos são a lidocaína e a mepivacaína (Hall *et al.* 2001; Robinson e Natalini, 2002), que proporcionam 90 a 120 minutos de anestesia efetiva. Este tempo pode ser prolongado com a adição de epinefrina à solução. A

dose de lidocaína vai de 0,22 mg/kg a 0,35 mg/kg segundo Robinson e Natalini (2002). Hall *et al.* (2001), descrevem que pode-se utilizar 10 ml de lidocaína 2% ou 5ml de mepivacaína a 2% para cavalos grandes, com ou sem vasoconstritor; Moyer *et al.*, (2011) preconizam 3 a 4 ml de anestésico local para um animal de 455 Kg e Carpenter e Byron (2015) recomendam o uso de 6 a 8 ml de lidocaína a 2% para uma égua de 450 Kg, resultando em uma dose de 0,26 a 0,35 mg/kg. Mesmo doses mais baixas de lidocaína causam ataxia nos equinos (Robinson e Natalini, 2002), repetições ou complemento da dose devem ser avaliadas devido ao risco de perda de motricidade, decúbito e hipotensão (Luna, 1998; Carpenter e Byron, 2015).

A ropivacaína tem capacidade de causar maior bloqueio sensorial que motor em seres humanos (Robinson e Natalini, 2002). Em equinos foi observado que a ropivacaína 1% adicionada de epinefrina via epidural causa anestesia por mais tempo que a lidocaína 2% com epinefrina (285 minutos e 163 minutos, respectivamente), ambas na dose de 0,018 ml/kg (Luna, 1998). Outras doses descritas vão de 0,02 a 0,1 mg/Kg de ropivacaína a 0,5% (Carpenter e Byron, 2015).

A bupivacaína hiperbárica é largamente utilizada na obstetrícia médica pelos seus benefícios analgésicos e rápido início de ação (Patel *et al.*, 1996). Em equinos também se obtém analgesia perineal bilateral com baixo período de latência ao se utilizar bupivacaína hiperbárica a 0,5% na dose de 0,06 mg/kg (Carpenter e Byron, 2015).

O período de latência da anestesia em equinos é bastante longo comparado aos bovinos, sendo necessário cerca de 20 a 30 minutos para início da analgesia após a aplicação, o que pode induzir o profissional a assumir erroneamente falha na técnica (Luna, 1998; Hall *et al.*, 2001). O uso de aditivos pode abreviar o início de ação. A alcalinização com bicarbonato de sódio é conhecido na literatura por reduzir o período de latência em anestésias epidurais, especialmente com uso de epinefrina concomitante, como já citado (Garcia, 2015). Ao se adicionar epinefrina, geralmente na concentração de 1:200.000, aumenta-se a qualidade, abrevia-se o início e prolonga-se a ação analgésica (Carpenter e Byron, 2015).

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

O experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA/Universidade Federal de Minas Gerais, nº 200/2013. Os animais passaram por um período prévio de adaptação, de quinze dias, a fim de que se sentissem confortáveis contidos fisicamente em troncos utilizando uma máscara para vendar os olhos. Foi realizado previamente um experimento piloto com oito animais para seleção de um grupo homogêneo. O critério para inclusão no experimento o animal apresentar anestesia da região anogenital após injeção epidural com a solução anestésica padrão à base de lidocaína utilizada no experimento. Após o piloto seis éguas permaneceram no experimento, todas elas sem raça definida, com idades entre 8 e 16 anos (média  $\pm$  SD, 12,8  $\pm$  2,8), escore corporal entre 5 e 8 (média  $\pm$  SD, 6,5  $\pm$  1) e peso entre 350 e 440 kg (média  $\pm$  SD kg, 396,8  $\pm$  40 kg). Todos os animais se mostravam clinicamente saudáveis. Todos os animais utilizados eram mantidos em piquetes, com livre acesso à água e alimentação predominante de feno de tifton.

### **4.1 Tratamentos**

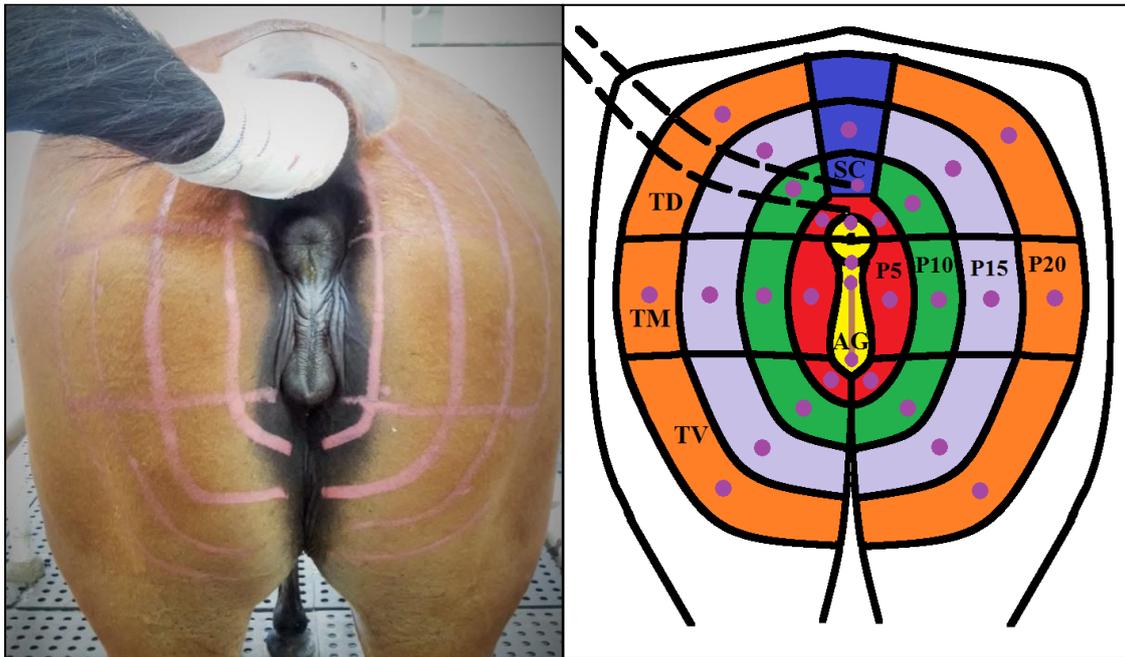
Todos os animais passaram por dois tratamentos, com intervalo de 72 horas entre os mesmos. A ordem dos tratamentos foi sorteada para cada égua sem o conhecimento do avaliador, na forma de blocos ao acaso. O tratamento controle (CON) era uma solução composta de 7 ml de

lidocaína 2% com hemitartarato de epinefrina 1:200.000 (Xylestesin<sup>®</sup>) adicionada de 3 ml de água para injeção (Equiplax<sup>®</sup>). O tratamento alcalinizante (ALC) era composto de 7 ml de lidocaína 2% com hemitartarato de epinefrina 1:200.000 (Xylestesin<sup>®</sup>) adicionada de 0,7 ml de bicarbonato de sódio 8,4% (Santec<sup>®</sup>) e de 2,3 ml de água para injeção (Equiplax<sup>®</sup>). A fim de eliminar os efeitos de volume e concentração de anestésico, ambas as soluções tiveram volume padronizado para todos os animais, com cálculo de dose partindo da média de pesos. Considerou-se a dose de 0,35 mg/kg para a lidocaína (Carpenter e Byron, 2015), 0,1 ml de bicarbonato 8,4% para cada ml de lidocaína (equivalente a 0,1 mEq de bicarbonato por ml de lidocaína a 2% ou 0,005 mEq de bicarbonato por mg de lidocaína) (Garcia, 2015) e volume final de 10 ml obtido com a adição de água para injeção. As soluções eram preparadas por um auxiliar no momento da administração epidural a fim de evitar riscos referentes à estabilidade e ao acondicionamento. Em laboratório, foram realizadas mensurações de pH e densidade de ambas as soluções por meio de peagâmetro (mPA210; MS Tecnopeon Instrumentation, Brasil) e refratômetro (RHC-200ATC; Megabrix, Brazil), respectivamente.

Para a injeção epidural todos os animais foram contidos em tronco e tricotomizados na região sacrococcígea. Após devida antissepsia, foi inserida uma agulha calibre 1,7x50mm (Angiocath, BD Medical, Brasil) a um ângulo de 90 graus com a pele no centro do primeiro espaço interarcual palpável caudal ao sacro, sentido através do movimento de elevação da cauda. Para a certificação de que o espaço epidural havia sido alcançado foi realizado o teste da gota pendente e, durante a administração dos tratamentos, foi observada a falta de resistência no êmbolo da seringa, reposicionando a agulha caso necessário.

#### 4.2 Avaliação

A avaliação de nocicepção foi realizada por pinçamento cutâneo (pinça auxiliar dente de rato) dentro e ao redor da região anogenital (região perianogenital). Para a delimitação dos locais testados foram traçadas quatro elipses concêntricas 5, 10, 15 e 20 cm distantes da elipse que delimita ânus e vulva. Também foram traçadas duas linhas paralelas ao chão, uma ao nível do esfíncter anal e outra ao nível da comissura vulvar inferior, e mais duas laterais ao eixo longitudinal das vértebras sacrais, na altura das inserções laterais da cauda. O pinçamento foi realizado sempre pelo mesmo avaliador, cego ao tratamento, no centro de cada figura formada pelo desenho feito na região perianogenital e também no ânus, períneo, comissura vulvar dorsal e comissura vulvar ventral (Figura 4), totalizando 31 locais. Os animais foram vendados a fim de não terem seu comportamento influenciado pela movimentação do avaliador. Foram consideradas reações ao pinçamento: elevação da cabeça acompanhada de elevação das orelhas, reação aversiva da garupa, mímica de coice. O pinçamento foi realizado antes da anestesia (T0), aos 5 (T1), 10 (T2) e 15 (T3) minutos da anestesia, e depois a cada 15 minutos até que se observasse o retorno da sensibilidade em todos os locais.



**Figura 4.** Delimitação das áreas ao redor da região anogenital. Fotografia à esquerda e representação gráfica à direita, com os locais pinçados representados em lilás. Foram traçadas quatro elipses concêntricas 5 (P5), 10 (P10), 15 (P15) e 20 (P20) cm distantes da região anogenital. Também foram traçadas duas linhas paralelas ao chão, uma ao nível do esfíncter anal e outra ao nível da comissura vulvar inferior, e mais duas iniciando nos limites laterais da cauda, paralelas ao eixo longitudinal das vértebras sacrais. Os locais pinçados foram os centros das figuras formadas nos dois antímeros e no sacro, o esfíncter anal, o períneo, a comissura vulvar dorsal e a comissura vulvar ventral.

Esses 31 locais foram considerados de forma isolada ou em regiões. Assim os locais estudados foram agrupados em regiões, de formas diferentes, a fim de estabelecer três tipos de divisões da área total. A primeira foi baseada em antímeros, sendo estabelecidas as regiões direita e esquerda, cujos dados foram obtidos, para cada animal, por meio do cálculo da média aritmética dos três locais que formavam os arcos (esquerdo e direito) dentro de cada uma das quatro elipses. Da mesma forma, os locais foram agrupados em regiões dorsal, média e ventral, correspondentes às regiões acima, ao nível e abaixo da região perianal (Figura 4). Estes dois agrupamentos em regiões foram comparados utilizando as médias dos locais, dentro de cada tratamento. E por último, tomando como referência central a área perianogenital, foram definidas seis regiões para comparação das médias entre os dois tratamentos: a região anogenital, as regiões perianogenitais elípticas que distavam até 5 cm (P5), entre 5,1 e 10 cm (P10), entre 10,1 e 15 cm (P15) e entre 15,1 e 20 (P20) cm da região anogenital e a região sacral, conforme representado por diferentes cores na Figura 4.

Os animais tiveram suas frequências cardíaca e respiratória e temperatura retal aferidas e sua ataxia avaliada em T0, T3 e T4 e depois a cada 30 minutos até o final do efeito anestésico. Para a observação da ataxia os animais foram retirados do tronco e avaliados segundo a escala proposta por Taylor (2014), que gradua: 0 - animal caminha e faz curvas com firmeza; 1 - ataxia leve, onde o animal caminha, com pouca perda de controle sobre os membros; 2 - ataxia moderada - o animal caminha com ajuda, a passos vacilantes e tem risco de queda em curvas; 3- ataxia acentuada - o animal não é capaz de caminhar sem risco de queda, cai se realiza curvas.

### 4.3 Análise Estatística

A comparação entre tratamentos foi realizada considerando-se os tempos de início (latência), término e de ação efetiva (tempo de término menos tempo de início) da anestesia em cada um dos locais pinçados por meio do teste t pareado. O mesmo teste também foi utilizado para detectar possíveis diferenças entre antímeros, ou seja, as regiões direita e esquerda.

Para as comparações das mesmas variáveis entre as regiões ventral, média e dorsal ou entre as anogenital, perianogenitais e sacral, bem como para as comparações entre tempos e tratamentos para os parâmetros clínicos utilizou-se ANOVA em blocos ao acaso, seguida pelo teste de Tukey para comparação entre as médias. A normalidade de todos os dados foi atestada pelo teste Shapiro-Wilk, e, quando necessário, os dados foram transformados com logaritmo neperiano antes da análise.

Os graus de ataxia foram comparados considerando-se tempos dentro de cada grupo pelo teste de Friedman e considerando-se tratamentos para cada tempo pelo teste de Wilcoxon. Os tempos de início e término de ataxia foram comparados entre grupos pelo teste t pareado.

As análises estatísticas foram obtidas a partir do programa SigmaStat 4.0 e GraphPad Prism, considerando-se significância de  $P \leq 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

A diluição da solução de lidocaína-epinefrina (tratamento CON) produziu um pH igual a 2,98 e densidade de 1012,5, enquanto a solução com adição de bicarbonato de sódio (tratamento ALC) obteve pH igual a 7,44 e densidade igual a 1014,5.

A tabela 1 mostra os dados referentes aos 31 locais testados quanto à latência da resposta e à duração da anestesia em ambos os tratamentos.

Tabela 1. Locais da região anogenital e perianogenital de seis éguas submetidas ao teste nociceptivo por pinçamento após anestesia epidural caudal com lidocaína-epinefrina pura (CON) e alcalinizante (ALC). Cada local é representado pela combinação de siglas: SC, região sacral; P5-P20, região perianogenital distando 5, 10, 15 e 20 cm da região anogenital; TD, terço dorsal; TV, terço ventral; TM, terço médio; e, esquerdo; d, direito; CV, comissura vulvar.

Local	Início (min)		P	Duração (min)		P
	CON	ALC		CON	ALC	
SCP10	10.8 ± 2.0	5.8 ± 2.0	0.011	121.7 ± 55.9	119.2 ± 50.9	0.935
SCP15	12.5 ± 4.2	8.3 ± 2.6	0.042	112.5 ± 54.9	109.2 ± 53.1	0.920
SCP20	14.2 ± 2.0	8.3 ± 4.1	0.034	107.5 ± 60.1	101.7 ± 55.6	0.868
Ânus	15.0 ± 8.4	9.2 ± 4.9	0.058	117.5 ± 58.6	118.3 ± 36.6	0.966
Períneo	17.5 ± 6.1	12.5 ± 9.3	0.041	110.0 ± 62.0	102.5 ± 46.8	0.802
CV dorsal	20.0 ± 7.7	19.2 ± 20.3	0.908	97.5 ± 59.8	93.3 ± 53.3	0.874
CV ventral	24.0 ± 13.4	25.0 ± 20.0	1.000	80.0 ± 67.5	65.0 ± 40.7	0.480
P5TDe	13.3 ± 2.6	8.3 ± 4.1	0.012	129.2 ± 53.5	124.2 ± 47.8	0.842
P5TDd	15.8 ± 7.4	8.3 ± 4.1	0.007	116.7 ± 67.3	126.7 ± 50.4	0.721

<b>P5TMe</b>	16.0 ± 8.2	10.0 ± 4.5	0.206	104.2 ± 70.1	112.5 ± 42.0	0.725
<b>P5TMd</b>	26.0 ± 13.9	16.7 ± 10.8	0.071	90.8 ± 66.0	98.3 ± 41.8	0.772
<b>P5TVe</b>	25.0 ± 12.2	17.5 ± 9.9	0.030	87.5 ± 66.7	90.0 ± 30.5	0.900
<b>P5TVd</b>	25.0 ± 12.2	17.0 ± 15.6	0.512	85.0 ± 64.1	68.3 ± 48.6	0.550
<b>P10TDe</b>	15.0 ± 7.7	7.5 ± 2.7	0.060	120.0 ± 53.9	120.0 ± 47.7	1.000
<b>P10TDd</b>	12.5 ± 2.7	7.5 ± 2.7	0.041	110.0 ± 63.9	125.0 ± 42.1	0.615
<b>P10TMe</b>	15.0 ± 0.0	10.8 ± 3.8	0.042	107.5 ± 66.0	119.2 ± 45.9	0.574
<b>P10TMd</b>	19.1 ± 8.6	14.2 ± 8.6	0.111	98.3 ± 64.5	100.8 ± 37.1	0.927
<b>P10TVe</b>	27.5 ± 11.3	16.7 ± 10.8	0.016	92.5 ± 67.4	103.3 ± 35.4	0.640
<b>P10TVd</b>	22.5 ± 8.2	19.2 ± 8.6	0.235	92.5 ± 63.9	70.8 ± 31.2	0.465
<b>P15TDe</b>	12.5 ± 2.7	8.3 ± 2.6	0.093	117.5 ± 49.1	94.2 ± 48.3	0.345
<b>P15TDd</b>	16.7 ± 6.8	17.5 ± 21.1	0.932	103.3 ± 63.5	77.5 ± 27.9	0.353
<b>P15TMe</b>	22.5 ± 8.2	12.5 ± 2.7	0.049	100.0 ± 59.0	90.0 ± 52.2	0.737
<b>P15TMd</b>	22.5 ± 8.2	18.3 ± 20.9	0.611	92.5 ± 59.6	66.7 ± 28.0	0.389
<b>P15TVe</b>	30.0 ± 15.0	22.0 ± 11.5	0.560	52.5 ± 60.6	66.7 ± 49.6	0.389
<b>P15TVd</b>	39.0 ± 20.1	32.5 ± 16.6	0.754	60.0 ± 51.1	33.3 ± 30.6	0.396
<b>P20TDe</b>	24.0 ± 8.2	31.2 ± 30.9	0.739	72.5 ± 54.8	64.2 ± 69.4	0.648
<b>P20TDd</b>	20.0 ± 9.3	31.0 ± 26.8	0.813	90.8 ± 64.1	54.2 ± 32.8	0.164
<b>P20TMe</b>	22.5 ± 8.7	38.7 ± 29.3	0.562	55.0 ± 57.4	51.7 ± 64.5	0.861
<b>P20TMd</b>	33.7 ± 22.5	31.2 ± 25.6	0.093	55.0 ± 50.8	39.2 ± 38.3	0.487
<b>P20TVe</b>	20.0 ± 8.7	17.5 ± 17.7	0.500	62.5 ± 69.3	49.2 ± 60.9	0.628
<b>P20TVd</b>	26.2 ± 22.5	31.7 ± 27.5	0.874	47.5 ± 48.8	34.2 ± 46.3	0.515

No grupo de tratamento com solução alcalinizada, verificou-se redução significativa ( $P < 0,05$ ) do tempo de carência em 11 locais testados mais próximos à região anogenital em relação à solução padrão. A média ( $\pm DP$ ) do período de latência nestes onze locais foi de 17 ( $\pm 5,3$ ) minutos para o tratamento CON e 10,6 ( $\pm 5,1$ ) minutos para o tratamento ALC. Também houve diferença significativa no início da ação anestésica entre os tratamentos ao se isolar na análise as regiões sacral, P5 e P10, tal como descrito na tabela 2 e representado na Figura 5.

Tabela 2. Médias (minutos), desvios padrão e valor de P pelo teste t pareado do tempo de início de ação anestésica e do tempo de duração da anestesia das regiões sacral (SC), anogenital (AG), perianogenital 5 (P5), 10 (P10), 15 (P15) e 20 (P20) cm distantes da região anogenital, no tratamento controle (CON) e no tratamento alcalinizante (ALC).

	INÍCIO (min)					DURAÇÃO (min)				
	CON		ALC		P	CON		ALC		P
	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	
<b>SC</b>	12,5	2,75	7,5	2,90	0,029	113,89	57,00	110	53,18	0,905
<b>AG</b>	19,12	7,90	16,46	13,19	0,496	101,25	61,98	94,79	44,33	0,770
<b>P5</b>	20,19	9,42	12,97	8,16	0,003	102,22	64,61	103,33	43,52	0,960
<b>P10</b>	18,61	6,43	12,64	6,21	0,005	103,47	63,28	106,53	39,90	0,902
<b>P15</b>	23,86	10,19	18,53	12,58	0,283	87,64	57,13	71,39	39,44	0,466
<b>P20</b>	24,42	13,31	30,24	26,30	0,779	63,89	57,55	48,75	52,02	0,431

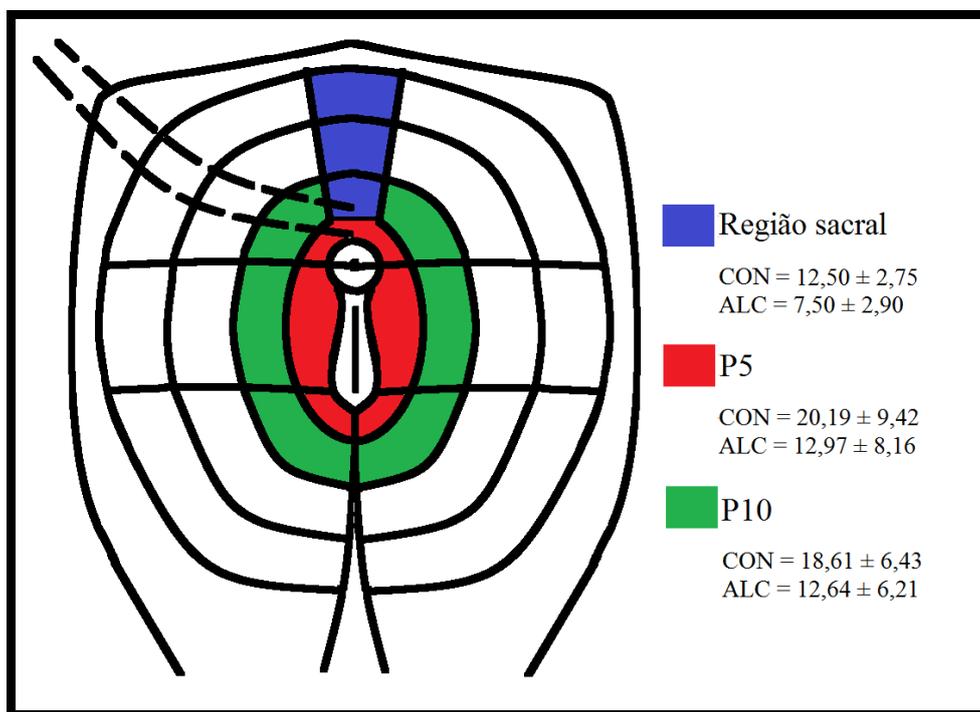


Figura 5. Representação esquemática das regiões separadas em sacro, região perianogenital 5(P5) e 10 (P10) cm distantes da região anogenital, com a respectiva média ± desvio padrão, mostrando a diferença significativa obtida pelo teste t pareado no tempo de início de ação.

Não foram observadas diferenças significativas na duração da anestesia entre os tratamentos, assim como na comparação dos antímeros esquerdo ou direito dentro dos tratamentos.

Dois animais tiveram maior número de locais anestesiados com o tratamento ALC, três animais obtiveram maior número de locais anestesiados com o tratamento CON e um animal apresentou ausência de nocicepção em todos os locais testados nos dois tratamentos. Somando-se todos os locais não-anestesiados de todos os animais, em ambos os tratamentos houveram 18 locais não anestesiados, coincidentemente. No tratamento CON, 11 locais estavam na elipse 04, 4 na elipse 03. No tratamento ALC, 14 locais estavam em P20 e 3 locais em P15.

Na comparação entre regiões dentro dos tratamentos, no CON foi observada diferença significativa pela ANOVA no tempo de início da anestesia entre as regiões ( $P=0,006$ ), sendo que nas comparações em pares pelo teste Tukey houve diferença entre dorsal-ventral ( $P=0,05$ ) e dorsal-média ( $P=0,012$ ), com menor tempo de latência na região dorsal. No tratamento ALC houve diferença significativa no teste ANOVA com ( $P=0,012$ ), mas não houve diferença significativa na comparação de pares pelo teste Tukey. Nos dois tratamentos as médias de tempo de início de ação foram menores na região dorsal, intermediárias na região média e maiores na região ventral. Houve diferença significativa na duração da anestesia no tratamento CON ( $P=0,002$ ), com diferença entre as regiões dorsal e ventral ( $P=0,028$ ) e dorsal e média ( $P=0,045$ ). No tratamento ALC houve diferença significativa ( $P=0,001$ ) na duração da anestesia entre as regiões, com diferença entre as regiões dorsal e ventral ( $P=0,016$ ) e média e ventral ( $P=0,008$ ). Em ambos os tratamentos as médias de duração da ação foram maiores nos terços dorsal, intermediárias no terço médio e menores no terço ventral, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3. Médias  $\pm$  desvios-padrão do tempo de início e duração (em minutos) da anestesia epidural caudal de seis éguas submetidas ao teste nociceptivo por pinçamento nos terços dorsal, médio e ventral da grupa após anestesia epidural caudal com lidocaína-epinefrina pura (CON) e com adição de bicarbonato de sódio (ALC). Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa ( $P<0,05$ ).

	Início (min)	Início (min)	Duração (min)	Duração (min)
	CON	ALC	CON	ALC
<b>Dorsal</b>	16,25 $\pm$ 2,37a	13,61 $\pm$ 9,11a	107,5 $\pm$ 51,82a	98,23 $\pm$ 2,9a
<b>Média</b>	23,44 $\pm$ 4,16b	17,99 $\pm$ 9,21a	87,92 $\pm$ 51,65b	84,79 $\pm$ 9,66a
<b>Ventral</b>	28,12 $\pm$ 9,78b	21,91 $\pm$ 9,27a	72,5 $\pm$ 46,78b	62,92 $\pm$ 18,45b

Os parâmetros clínicos apresentaram-se estáveis em todos os animais em ambos os tratamentos, sem diferenças significativas entre os valores ao longo das avaliações. Dois animais apresentaram ataxia grau 2 nos dois tratamentos, um animal apresentou grau 1 de ataxia em ambos os tratamentos, um animal apresentou grau 3 em CON e 2 em ALC, um animal apresentou grau 2 em CON e 1 em ALC e um animal apresentou ataxia grau 2 em CON e não apresentou ataxia em ALC, como descrito na tabela 3. A duração da ataxia no tratamento CON foi significativamente ( $P=0,033$ ) maior que no tratamento ALC, com médias e desvios padrões de 125,83 $\pm$ 51,03 minutos e 84 $\pm$ 29,24 minutos respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4. Tempo médio em minutos e desvio padrão do início e duração da ataxia dos tratamentos controle (CON) e tratamento alcalinizante (ALC). O teste T foi usado para comparar os tratamentos, mostrando diferença significativa ( $P>0,05$ ) no tempo de término e duração da ataxia, com maiores médias encontradas no tratamento CON.

	INÍCIO (min)					DURAÇÃO (min)				
	CON		ALC		P	CON		ALC		P
	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	
<b>Ataxia</b>	15	0	18	6,71	0,373	125,83	51,83	84	29,24	0,033

## 6 DISCUSSÃO

As vantagens da alcalinização dos anestésicos locais são descritas há muitas décadas. Em 1910 Gros descreveu maior potência e menor tempo para o início da ação da procaína combinada ao bicarbonato de sódio (Patel *et al.*, 1996). A redução do período de latência (DiFazio *et al.*, 1986; Fernando e Jones, 1991; Fukuda e Naito, 1994; Patel *et al.*, 1996; Lam *et al.*, 2001; Arakawa *et al.*, 2002), a maior extensão de bloqueio (DiFazio *et al.*, 1986) e a maior profundidade de bloqueio (Curatolo *et al.*, 1998; Arakawa *et al.*, 2002) ao se associar anestésicos locais com bicarbonato de sódio na anestesia epidural foram verificadas na Medicina Humana. Entretanto este parece ser o primeiro estudo descrevendo efeitos positivos da alcalinização de anestésicos locais na anestesia epidural de equinos.

Menor período de latência foi observado ao se utilizar a lidocaína adicionada de bicarbonato de sódio. Ao se separar os dados por regiões sacral, anogenital e elipses perianogenitais houve redução de 40% no tempo médio de latência no sacro, 36% na elipse P5 e 32% na elipse P10. É interessante observar a ausência de diferença significativa entre os tratamentos na região anogenital, provavelmente relacionada aos dados obtidos na comissura vulvar inferior, como pode ser observado na Tabela 1. Há uma queda na duração média e um aumento no tempo médio de início de ação anestésica desse local, talvez correlacionado à anestesia menos eficaz do nervo podendo, responsável pela sensibilidade da vulva e do clitóris (Tranquilli e Grimm, 2005). Um estudo com maior número de animais potencialmente mostraria uma diferença significativa entre os tratamentos também nesta região.

Houve predominância de locais não anestesiados em P20, a pouco mais de 15 cm da região anogenital, em ambos os tratamentos, tanto em posições dorsais quanto ventrais. Na Tabela 1 é notável que, à medida que os locais avaliados se afastam da região anogenital, o tempo de início de ação aumenta e a duração da anestesia reduz em ambos os tratamentos, indicando que a anestesia das regiões perianais e perigenitais foi mais consistente. No trabalho de Skarda e Muir (1983), foram delimitadas as áreas anestesiadas ao se utilizar a cateterização epidural caudal e relatada a ocorrência de diversos padrões diferentes na anestesia, com alcances variáveis de dermatômos. Essas diferenças talvez sejam o motivo de diversos pesquisadores utilizarem o

teste nociceptivo por pinçamento na mensuração do tempo de início e duração da anestesia (Grubet *et al.*, 1992; Sadegh e Shafiei, 2008; DeRossi *et al.*, 2012), mas não a relação destas variáveis com as regiões insensibilizadas, visto que podem ser um fator importante de confundimento na interpretação dos dados.

No presente estudo, apesar de terem sido observadas assimetrias na maioria das anestésias, não houve diferenças significativas no teste t pareado entre os antímeros das elipses quanto ao início da ação ou duração da ação anestésica em nenhum dos tratamentos. Estatisticamente as diferenças provavelmente não foram significativas devido à ausência equilibrada de nocicepção entre direito e esquerdo, presentes especialmente nas elipses P15 e P20. A assimetria com anestesia predominante de um antímero poderia significar vício da técnica quanto à inclinação da agulha, visto que as anestésias foram todas feitas pela mesma pessoa. Além disso, medidas foram tomadas no estudo a fim de reduzir estatisticamente o erro animal, provindo das variações individuais. Duas éguas não foram incluídas no experimento: uma por não apresentar anestesia do períneo e outra por apresentar apenas anestesia unilateral. Ambas foram anestesiadas diversas vezes, respeitando o intervalo mínimo de 72h entre os procedimentos. Estes precedentes sugerem que não só a postura do animal no momento da aplicação, mas principalmente suas características anatômicas individuais influenciam na extensão da anestesia.

Lambert (2002) afirmou que o mesmo efeito de redução do período de latência em anestésias epidurais pode ser alcançado aumentando-se o volume ou a concentração do anestésico, pois o ajuste de pH com bicarbonato seria pouco significativo considerando que o pH da lidocaína comercial a 2% é 6,5. Já a lidocaína com epinefrina comercial, que apresenta pH de 4,5 (a fim de evitar a oxidação da epinefrina), apresentaria resultados positivos advindos da elevação do pH, segundo o mesmo autor. Esta afirmativa concorda com os resultados, considerando que a concentração da lidocaína utilizada foi a mesma em ambos os tratamentos, assim como o volume final.

Segundo Zehetmayer *et al.* (1997) e Fuchsjäger-Mayrl *et al.* (2002) o uso da lidocaína em pH superior a 7,4 provoca precipitação da solução na autoclavagem, sendo recomendado o ajuste de pH da lidocaína 4% com bicarbonato de sódio em pH entre 7,2 e 7,4. Porém Schwab e Watson (1996) não observaram precipitação da lidocaína 1% adicionada de bicarbonato de sódio 4,2% mesmo em pH alcalino, chegando a 8,3. No presente estudo não foi observada precipitação da solução com bicarbonato, que foi preparada no momento de cada aplicação e não foi autoclavada para uso posterior.

DeRossi *et al.* (2005) atribuíram à diferença de baricidade o menor período de latência e o menor tempo de bloqueio motor da lidocaína 5% hiperbárica comparada à lidocaína a 2% administradas via epidural em equinos. Não há influência da concentração ou volume de anestésico administrado sobre esta variável. Conceitualmente, soluções hiperbáricas são aquelas que apresentam maior densidade que o líquido cefalorraquidiano a uma mesma temperatura, e a lidocaína com epinefrina (1:200.000) comercial é considerada uma solução hiperbárica (Garcia, 2015). Polydoro *et al.* (2008) encontraram o valor de densidade de 1006 após coletarem líquidos cefalorraquidiano de equinos eutanasiados, dando suporte à afirmativa de que a lidocaína com epinefrina é hiperbárica para esta espécie. A baricidade das soluções utilizadas nos tratamentos CON (1012,5) e ALC (1014,5) é bastante semelhante, ambas hiperbáricas, não tirando o mérito, portanto, do bicarbonato como responsável pelo reduzido período de latência.

A epinefrina utilizada como aditivo em anestésicos locais pode causar diversos efeitos cardiovasculares ao ser absorvida sistemicamente, como aumento da frequência cardíaca e redução da resistência periférica (Niwa, 1991). No entanto foi demonstrado que em cães a

administração subaracnóide de epinefrina apesar de elevar a frequência cardíaca e reduzir do fluxo sanguíneo dural, não altera o fluxo sanguíneo da medula espinhal (Kozody *et al.*, 1984). Na Medicina este aditivo é amplamente utilizado via epidural (Fukuda e Naito, 1994; Patel *et al.*, 1996; Fernando e Jones, 1991; Lam *et al.*, 2001; Arakawa *et al.*, 2002), e em equinos seu uso com a lidocaína aumenta a duração da anestesia epidural (Valadares *et al.*, 2015).

Quanto às análises dos agrupamentos em terços dentro de cada tratamento, é possível observar nos dois tratamentos uma tendência das médias em apresentar menor período de latência e maior duração da anestesia na região mais próxima ao local da injeção peridural, a região dorsal. Apesar da anestesia iniciar-se mais rapidamente nos terços dorsais em ALC e CON, houve diferença entre os terços significativa apenas no tratamento CON. No que tange à duração da anestesia, a diferença entre terços teve maior magnitude no tratamento ALC. Talvez a melhor absorção anestésica proporcionada pelo pH fisiológico seja a explicação do início da anestesia mais homogêneo no tratamento ALC, apesar da maior heterogenicidade na duração da anestesia. A anestesia epidural em equinos apresenta muitas variações na área de alcance e assimetrias, porém boa parte dos trabalhos não comparam áreas anestesiadas entre indivíduos ou tratamentos, tomando como referência a delimitação de dermatômos já descrita (Skarda e Muir, 1983). DeRossi *et al.* (2012), por exemplo, utilizaram três elipses concêntricas à base da cauda para comparar o início e duração da anestesia epidural em éguas com bupivacaína pura ou combinada à morfina ou cetamina, porém não compararam tempos de início e duração da anestesia das regiões dentro dos tratamentos.

É bastante comum a ocorrência de ataxia provocada pela anestesia epidural em equinos pelo bloqueio motor (Hall *et al.*, 2001; Robinson e Natalini, 2002; DeRossi *et al.*, 2005; Skarda *et al.*, 2005; Carpenter e Byron, 2015). No presente estudo os animais que receberam o tratamento ALC tiveram tempo significativamente menor tempo de ataxia, o que pode ser interpretado como uma tendência ao bloqueio diferencial das fibras sensitivas, com bloqueio reduzido das fibras motoras no tratamento ALC, visto que a duração da anestesia não diferiu entre os tratamentos. Fenômeno semelhante foi observado por Sadegh e Shafiei (2008), que não registraram ataxia em equinos que receberam lidocaína adicionada de sulfato de magnésio via epidural. O uso destes aditivos parece auxiliar no bloqueio diferencial por si só, visto que não houve diferença na concentração de anestésico entre os tratamentos para explicar o fenômeno. Na literatura médica há resultados conflitantes em trabalhos utilizando lidocaína com bicarbonato de sódio via epidural. Fukuda & Naito (1994) não encontraram diferenças na intensidade de bloqueio motor, enquanto Arakawa *et al.* (2002) e Curatolo *et al.* (1998) relataram maior bloqueio motor com a solução alcalinizada.

Os tratamentos foram realizados com no mínimo 72 horas de intervalo no presente estudo. Em humanos, a meia-vida de absorção lenta de 20 ml de lidocaína aplicada via epidural é de 6,6 horas, levando aproximadamente 24 horas para ser completamente absorvida do espaço epidural (Tucker e Mather 1979). O tempo de eliminação da lidocaína infundida via intravenosa em equinos é de 29 mL/kg/minuto (Garcia, 2015), considerando este dado, os animais deste estudo levariam de 16 a 21 horas para eliminarem totalmente da corrente sanguínea o volume infundido de lidocaína. Dessa forma, extrapola-se que o tempo de intervalo foi suficiente. Além disso, a ordem dos tratamentos foi aleatória a fim de reduzir possíveis interferências entre eles.

As principais limitações deste estudo foram o número de animais utilizados, a avaliação nociceptiva unicamente por pinçamento e a padronização do volume de fármacos, sem o cálculo individual de doses. O preenchimento destas lacunas em estudos futuros talvez revele outros benefícios da alcalinização, como maior duração, qualidade e extensão da anestesia.

## 7 CONCLUSÕES

A alcalinização de solução anestésica comercial de lidocaína com epinefrina produz vantagens para a anestesia epidural de éguas, ao proporcionar menor período de latência anestésica nas regiões sacral e perianogential (em um raio de até 10 cm) e menor tempo de ataxia em comparação ao grupo com solução padrão, sem produzir efeitos clínicos indesejáveis.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKERMAN, W. E.; HEROLD, J.; DENSON, D. D.; *et al.* Alkalinization of chloroprocaine for epidural anesthesia: effects of pCO<sub>2</sub> at constant pH. *Reg Anesth Pain Med*, v. 15, n. 2, p. 89-93, 1990.

ARAKAWA, M.; AOYAMA, Y.; OHE, Y. Epidural bolus injection with alkalinized lidocaine improves blockade of the first sacral segment—a brief report. *Can J Anaesth* n. 49, p. 566-570, 2002.

ARAUJO, D. R.; PAULA, E.; FRACETO, L. F. Anestésicos locais: interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente. *Química Nova*, p. 1775-1783, 2008.

BIGHAM, A. S.; HABIBIAN, S.; GHASEMIAN, F.; LAYEGHI, S. Caudal epidural injection of lidocaine, tramadol, and lidocaine–tramadol for epidural anesthesia in cattle. *J Vet Pharmacol Ther* n. 33, p. 439–443, 2010.

BOKESCH, P. M.; RAYMOND, S. A.; STRICHARTZ, G. R. Dependence of Lidocaine Potency on pH and PCO<sub>2</sub>. *Anesth Analg*, v. 66, n. 1, p. 9-17, 1987.

BROMAGE, P.R. A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, n. 9, p. 55-69, 1965.

CAZALÀ, J. B. Epidural Anesthesia at the Pitié-Salpêtrière Hospital from Fernand Cathelin (1901) to Jeanne Seebacher (1974). *Anesthesiology*, v. 117, n. 6, p. 1161-1161, 2012.

CARPENTER, R. E.; BYRON, C. R. Equine local anesthetic and analgesic techniques. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; *et al.* *Veterinary anesthesia and analgesia: the fifty edition of Lumb and Jones*. 5a ed., John Wiley & Sons, p. 886 – 911, 2015.

COELHO, C. M. M. Avaliação da viabilidade de cateter epidural totalmente implantado em equídeos. Jaboticabal, 2014, 62 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2014.

CURATOLO, M.; PETERSEN-FELIX, S.; ARENDT-NIELSEN, L.; *et al.* Adding sodium bicarbonate to lidocaine enhances the depth of epidural blockade. *Anesth Analg*, n. 86, p. 341-347, 1998.

CUVILLON, P.; NOUVELLON, E.; RIPART, J.; *et al.* A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study. *Anesthesia & Analgesia*, v. 108, n. 2, p. 641-649, 2009.

DeROSSI, R.; FRAZÍLIO, F. O.; KASSAB, T. A. Comparison of 2% lidocaine and hyperbaric 5% lidocaine for caudal epidural analgesia in horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 25, n. 5, p. 198-205, 2005.

- DeROSSI, R.; MÓDOLO, T. J.; PAGLIOSA, R. C.; *et al.* Comparison of analgesic effects of caudal epidural 0.25% bupivacaine with bupivacaine plus morphine or bupivacaine plus ketamine for analgesia in conscious horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 32, n. 3, p. 190-195, 2012.
- DICKEY, E. J.; MCKENZIE, H. C.; BROWN, J. A.; SOLIS, C. D. Serum concentrations of lidocaine and its metabolites after prolonged infusion in healthy horses. *Equine Vet J*, v. 40, n. 4, p. 348-352, 2008.
- DiFAZIO, C. A.; CARRON, H.; GROSSLIGHT, K. R.; *et al.* Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, v. 65, n. 7, p. 760-764, 1986.
- EAPPEN, S.; DATTA, S. "Pharmacology of local anesthetics." *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. v. 17, n. 1, p. 10-17, 1998.
- ECCARIUS, S. G.; GORDON, M. E.; PARELMAN, J. J. Bicarbonate-buffered Lidocaine-epinephrine-hyaluronidase for Eyelid Anesthesia. *Ophthalmology*, v. 97, n. 11, p. 1499-1501, 1990.
- FERNANDO, R.; JONES, H. M. Comparison of plain and alkalized local anaesthetic mixtures of lignocaine and bupivacaine for elective extradural caesarean section. *Brit J Anaesth*, v. 67, n. 6, p. 699-703, 1991.
- FINK, B. R. Mechanisms of differential axial blockade in epidural and subarachnoid anesthesia. *Anesthesiology*, v. 70, n. 5, p. 851-858, 1989.
- FUCHSJÄGER-MAYRL, G.; ZEHETMAYER, M.; PLASS, H.; TURNHEIM, K. Alkalinization increases penetration of lidocaine across the human cornea. *J Cataract Refract Surg*, v. 28, n. 4, p. 692-696, 2002.
- FUKUDA, T.; NAITO, H. The effect of pH adjustment of 1% lidocaine on the onset of sensory and motor blockade of epidural anesthesia in nonpregnant gynecological patients. *J Anesth*, n. 8, p. 293-296, 1994.
- FURUTANI, K.; IKOMA, M.; ISHII, H.; *et al.* Bupivacaine inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. *Anesthesiology*, v. 112; n. 1, p. 138-143, 2010.
- GARCIA, E. R. Local anesthetics.. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; *et al.* *Veterinary anesthesia and analgesia: the fifty edition of Lumb and Jones*. 5a ed., John Wiley & Sons, p 332 - 354, 2015.
- GROS, O. Uber die narcotica and lokalanaesthetical. *Arch Exper Path Pharmacol*, n. 63, p. 80-106, 1910.
- GRUBB T. L.; RIEBOLD T. W.; HUBER M. J. Comparison of lidocaine, xylazine, and xylazine/lidocaine for caudal epidural analgesia in horses. *J Am Vet Med Assoc*. v. 201, n. 8, p.1187-90, 1992.
- HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. General Principles Of Local Analgesia: Anaesthesia Of The Horse. In: HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C.M. *Veterinary Anaesthesia*. 10a ed., W. B. Saunders, London, UK, p. 224-313, 2001.
- HEATH, P. J.; BROWNLIE G. S.; HERRICK, M. J. Latency of brachial plexus block. The effect on onset time of warming local anaesthetic solutions. *Anaesthesia*, n. 45, p. 297-301, 1990.

- KOZODY, R.; PALAHNIUK, R. J.; WADE, J. G.; *et al.* The effect of subarachnoid epinephrine and phenylephrine on spinal cord blood flow. *Can Anaesth Soc JI*, v.31, n. 5, p. 503-508, 1984.
- LAM, D. T. C.; NGAN KEE, W. D.; KHAW, K. S. Extension of epidural blockade in labour for emergency Caesarean section using 2% lidocaine with epinephrine and fentanyl, with or without alkalisation. *Anaesthesia*, v. 56, n. 8, p. 777-798, 2001.
- LAMBERT, D. H. Clinical value of adding sodium bicarbonate to local anesthetics. *Reg Anesth Pain Med*, v. 27, n. 3, p. 328-329, 2002.
- LI, Y. M.; WINGROVE, D. E.; TOO, P. H.; *et al.* Local anesthetics inhibit substance P binding and evoked increases in intracellular Calcium sup 2+. *Anesthesiology*, v. 82, n. 1, p. 166-173, 1995.
- LUNA, S. P. L. Anestésias perineurais e regionais em equinos. *Rev Educ Cont Vet Med Zootec*, v. 1, n. 1, p. 24-30, 1998.
- MADER, T. J.; PLAYE, S. J.; GARB, J. L. Reducing the pain of local anesthetic infiltration: warming and buffering have a synergistic effect. *Ann Emerg Med*, n. 23, p. 550-554, 1994.
- MALAMED, S. F. Neurofisiologia. In: Malamed, S. F. *Manual de anestesia local*. Elsevier Brasil, 2013, p. 2-24.
- MASSONE, F. Anestésicos locais. In: MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas*. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011, p. 23-32.
- MASSONE, F.; MARQUES, J. A. Técnicas anestésicas em equinos. In: MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas*. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011, p 131-146.
- MATHER, L. E.; TUCKER, G. T. Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Carr DB, Horlocker TT, Bridenbaugh, eds. *Cousins & Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 48-95.
- MCKAY, W.; MORRIS, R.; MUSHLIN, P. Sodium bicarbonate attenuates pain on skin infiltration with lidocaine, with or without epinephrine. *Anesth Analg*, v. 66, n. 6, p. 572-574, 1987.
- MEEHAN, F. P. Historical review of caudal epidural analgesia in obstetrics. *Midwifery*, v. 3, n. 1, p. 39-45, 1987.
- MOORE, D. C. The pH of local anesthetic solutions. *Anesth Analg*, v. 60, n. 11, p. 833-834, 1981.
- MOYER, W.; SCHUMACHER, J.; SCHUMACHER, J. Epidural Anesthesia. In: MOYER, W.; SCHUMACHER, J.; SCHUMACHER, J. *Equine joint injection and regional anesthesia*. 2ed. Academic Veterinary Solutions, Chadds Ford, USA, pp. 140-143, 2011.
- NATALINI, C. C.; DRIESSEN, B. Epidural and spinal anesthesia and analgesia in the equine. *Clin Tech Equine Pract*, v. 6, n. 2, p. 145-153, 2007.
- NIWA, H.; HIROTA, Y.; SIBUTANI, T. *et al.* The effects of epinephrine and norepinephrine administered during local anesthesia on left ventricular diastolic function. *Anesth Prog* n. 38, p. 221-226, 1991.

- PATEL, M.; CRAIG, R.; LAISHLEY, R. A comparison between epidural anaesthesia using alkalized solution and spinal (combined spinal/epidural) anaesthesia for elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth*, v. 5, n. 4, p. 236-239, 1996.
- POLYDORO, A. S. , RAISER, A. G.; NATALINI, C. C.; LINARDI, R. L. Confecção de um modelo experimental in vitro do espaço subaracnóide equino para teste de opióides hiperbáricos. *Cienc Rural*, v. 38, n. 2, p. 384-388, 2008.
- REIS, Jr. A. Sigmund Freud (1856-1939) e Karl Köller (1857-1944) e a Descoberta da Anestesia Local. *Rev Bras Anesthesiol*, v. 59, n. 2, 2009.
- ROBINSON, E. P.; NATALINI, C. C. Epidural anesthesia and analgesia in horses. *Vet Clin N Am: Equine*, v. 18, n. 1, p. 61-82, 2002.
- ROSENBERG, P. H.; HEAVNER, J. E. Temperature- dependent nerve- blocking action of lidocaine and halothane. *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 24, n. 4, p. 314–320, 1980.
- SADEGH, A. B.; SHAFIEI, Z. Comparison of caudal epidural anesthesia with lidocaine-distilled water and lidocaine-MgSO 4 mixture in horses. *J Equine Vet Sci*, v. 28, n. 6, p. 341-344, 2008.
- SANCHEZ, V.; ARTHUR, R. G.; STRICHARTZ, G. R. Fundamental Properties of Local Anesthetics: I. The Dependence of Lidocaine's Ionization and Octanol: Buffer Partitioning on Solvent and Temperature. *Anesth Analg*, v. 66, n. 2, p. 159-165, 1987.
- SCHROEDER, K. History of regional anesthesia. In: CAMPOY, L.; READ, M. *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia*. Wiley-Blackwell, Ames, IO, 2013, p. 1-9.
- SCHWAB, R. A.; WATSON, W. A. Bicarbonate buffering of local anesthetics. *Am J Emerg Med*, v. 14, n. 3, p. 339, 1996.
- SELLERS, G.; LIN, H. C.; RIDDELL, M. G.; *et al*. Pharmacokinetics of lidocaine in serum and milk of mature Holstein cows. *J Vet Pharmacol Ther*, v. 32, n. 5, p. 446-450, 2009.
- SIMON, M. J.; VEERING, B. T. Factors affecting the pharmacokinetics and neural block characteristics after epidural administration of local anaesthetics. *Eur J Pain Suppl*, v. 4, n. S4, p. 209-218, 2010.
- SKARDA, R. T.; MUIR, W. W. Continuous caudal epidural and subarachnoid anesthesia in mares: a comparative study. *Am J Vet Res*, v. 44, n. 12, p. 2290-2298, 1983.
- SKARDA, R. T.; GROSENBAUGH, D. A.; MUIR, W. W. Caudal regional anaesthesia in horses. *Equine Vet Educ*, v. 15, n. S7, p. 108-116, 2005.
- SKARDA , R.T.; TRANQUILLI, W.J. Técnicas de anestesia e analgesia local e regional: equinos. In: TRANQUILLI, W. J ; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A. *Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia veterinária*. 4.ed. São Paulo:Roca, 2013. p.660-700.
- STROBEL, G. E.; BIANCHI, C. P. The effects of pH gradients on the action of procaine and lidocaine in intact and desheathed sciatic nerves. *J Pharmacol Exp The*, v. 172, n. 1, p. 1-17, 1970.
- TAYLOR, P.; COUMBE, K.; HENSON, F.; *et al*. Evaluation of sedation for standing clinical procedures in horses using detomidine combined with buprenorphine. *Vet Anaesth Analg*, v. 41, n. 1, p. 14-24. 2014.

TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Introduction: Use, Definitions, History, Concepts, Classification, and Considerations for Anesthesia and Analgesia In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; *et al.* *Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones*. 5a ed., John Wiley & Sons, p. 3-10, 2015.

TUCKER, G. T.; MATHER, L. E. Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clin pharmacokinet Pharmacokinet*, n. 4, p. 241–278, 1979.

VALADARES, R. C.; OLIVEIRA, C. A.; WINTER, I. C. *et al.* (2015) The effects of adding epinephrine to lidocaine solution for epidural analgesia in mares. *Proceedings of the 14th WEVA Congress*, Guadalajara, Mexico.

ZEHETMAYER, M.; RAINER, G.; TURNHEIM, K.; *et al.* Topical anesthesia with pH-adjusted versus standard lidocaine 4% for clear corneal cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, v. 23, n. 9, 1390-1393, 1997.