

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE ANIMAL E COLETIVA NA
ÁREA DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA**

**FÁRMACOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR NMDA NA MEDICINA
VETERINÁRIA**

Luiza Tonietto Mangini

PORTO ALEGRE

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE ANIMAL E COLETIVA NA
ÁREA DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA

FÁRMACOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR NMDA NA MEDICINA
VETERINÁRIA

Autor: Luiza Tonietto Mangini

Programa de Residência Integrada em Saúde Animal e Coletiva. Trabalho de conclusão apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção de título de residente especialista na área de anestesiologia veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Mangini, Luiza Tonietto
FÁRMACOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR NMDA NA MEDICINA
VETERINÁRIA / Luiza Tonietto Mangini. -- 2021.
28 f.
Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Residência Integrada Uniprofissional
em Saúde Animal e Coletiva na área de Anestesiologia
Veterinária, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Fisiologia da dor. 2. Receptores NMDA na
Medicina Veterinária. 3. Fármacos antagonistas NMDA em
cães e gatos. I. Monteiro, Eduardo Raposo, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Resumo

A definição de dor segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) é de “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão”. Nos últimos anos há um crescente avanço nos estudos principalmente no que diz respeito a dor crônica, pois há um progressivo número de pacientes, dentro da medicina veterinária, que desenvolvem este tipo de patologia. Esta ocorre através da hipersensibilização do SNC e pode progredir causando alodinia ou hiperalgesia nos pacientes. O processo de hipersensibilidade envolve vários neurotransmissores excitatórios, entretanto o de maior destaque é o glutamato, que participa da formação de pensamentos e memórias. Este neurotransmissor atua em dois tipos de receptores de membrana, os inotrópicos, que são divididos em duas categorias (receptores NMDA e não NMDA) e os metabotrópicos. A ativação dos receptores NMDA ocorre mais tardiamente e por conta disso eles estão altamente correlacionados com a dor crônica. Entre a classe veterinária já é de conhecimento que o tratamento incorreto da dor prolonga o tempo de hospitalização e possui uma maior incidência de intercorrências, além da propensão da dor fisiológica se tornar uma dor patológica. Visando um menor tempo de hospitalização e a diminuição de pacientes com dor crônica há inúmeros estudos em busca de um fármaco seguro e que antagonize os receptores NMDA. Para que a terapia com antagonistas dos receptores NMDA seja clinicamente aceitável é necessário que os antagonistas mantenham a função normal intacta com mínimos efeitos colaterais, portanto drogas que competem com os locais de ligação do glutamato ou glicina bloqueiam, também, as funções normais e com isso podem causar efeitos colaterais como sonolência, alucinação e coma. Nesta revisão bibliográfica serão revisados cinco fármacos antagonistas do receptor NMDA, sendo quatro deles antagonistas não competitivos: amantadina, utilizada primeiramente como antiviral; cetamina, utilizada como anestésico dissociativo; metadona, um opioide agonista μ e o sulfato de magnésio. E um deles antagonista competitivo deste receptor, o perzinfotel.

Palavras-chave: Glutamato. Sensibilização. Analgesia.

Abstract

The definition of pain according to the International Association for the Study of Pain (IASP) is "an unpleasant sensitive and affected experience associated with a real or potential tissue injury, or reduced in terms of such injury". In recent years there has been a growing advance in studies, especially with regard to chronic pain, as there is a progressive number of patients, within veterinary medicine, who develop this type of pathology. This occurs through hypersensitization of the CNS and can progress causing allodynia or hyperalgesia in patients. The hypersensitivity process involves several excitatory neurotransmitters, however the biggest highlight is glutamate, which participates in the formation of thoughts and memories. This neurotransmitter acts on two types of membrane receptors, the ionotropic ones, which are divided into two categories (NMDA and non-NMDA receptors) and the metabotropic ones. The activation of NMDA receptors occurs later and because of this they are highly correlated with the chronic one. Among the veterinary class, it is already known that the incorrect treatment of pain prolongs the hospitalization time and has a higher incidence of complications, in addition to the propensity for physiological pain to become pathological pain. Aiming at a shorter hospital stay and a decrease in patients with chronic diseases, there are countless studies looking for a safe drug that antagonizes NMDA receptors. In order for therapy with NMDA receptor antagonists to be clinically acceptable, it is necessary for antagonists to maintain normal function intact with resulting effects, so drugs that compete with glutamate or glycine binding sites also block as normal functions and therefore can cause side effects such as drowsiness, hallucination and coma. In this bibliographic review, five NMDA receptor antagonist drugs will be reviewed, four of which are non-competitive antagonists: amantadine, used mainly as an antiviral; ketamine, use as a dissociative anesthetic; methadone, an opioid agonist μ and magnesium sulfate. And one of them antagonistic competition of this receiver, the perzinfotel.

Keywords: Glutamate. Sensitization. Analgesia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Esquema de representação do receptor NMDA e seus sítios de ligação.....	12
Figura 2 – Figura representativa da participação do receptor NMDA na nocicepção.	13

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

AINES – anti-inflamatórios não esteroidais

AMPA - α -amino-3-ácido hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico

BIS - índice bispectral

Ca⁺⁺ – íon cálcio

CAM – concentração alveolar mínima

g - gramas

h – hora

HIO - hiperalgesia induzida por opioides

IM - intramuscular

IV – intravenosa

kg – quilogramas

L - litro

mg- miligramas

Mg⁺⁺ – íon magnésio

MgSO₄ – sulfato de magnésio

min – minutos

mL – mililitros

mmol - milimol

ng – nanogramas

μ - mü

μg - microgramas

NMDA - N-metil D-aspartato

SC - Subcutânea

SNC – sistema nervoso central

VO – Via oral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. FISIOPATOLOGIA DA DOR.....	10
3. RECEPTORES NMDA.....	11
4. FARMACOS ANTAGONISTAS NMDA.....	14
4.1 AMANTADINA.....	14
4.2 ANESTÉSICOS DISSOCIATIVOS.....	15
4.3 METADONA.....	18
4.4 SULFATO DE MAGNÉSIO.....	19
4.5 PERZINFOTEL.....	21
5. CONCLUSÃO.....	23
6. REFERÊNCIAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

A dor é uma sensação desagradável gerada por um estímulo nocivo no tecido e que está acompanhada de manifestações emocionais, sendo este um componente de defesa. Esta definição mostra o quão difícil é a avaliação da dor. A dor fisiológica é a consequência de uma lesão, possui caráter agudo, é transitória e desaparece com a resolução da lesão. Em algumas situações, a dor aguda pode assumir um caráter crônico e, com o tempo, essa pode se agravar e a relação causa-efeito pode desaparecer. Assim, a dor que antes apresentava função fisiológica agora passa a ter um comportamento patológico (HENKE; ERHARDT, 2004; OLIVEIRA, 2012).

O crescente número de pacientes com dor crônica na medicina veterinária fez com que inúmeros estudos sobre como esta patologia ocorre no organismo fossem produzidos. Sabe-se que o desenvolvimento da dor crônica ocorre quando há hipersensibilização do sistema nervoso central (SNC), dada através da hiperatividade das fibras do tipo C. Esta hiperatividade, resulta em uma maior liberação de neurotransmissores excitatórios que acaba culminando em maior ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (INTURRISI, 1999; CHIZH, 2007).

Já é de conhecimento que o tratamento incorreto da dor aguda prolonga o tempo de hospitalização e resulta em maior incidência de intercorrências, além da propensão da dor fisiológica se tornar dor patológica. Por conta disso, há inúmeros esforços para promover melhor analgesia ao paciente, surgindo assim, a analgesia multimodal, que visa a prevenção da sensibilização central. A analgesia multimodal se dá através da utilização de diferentes fármacos, sendo os mais comumente utilizados os anestésicos locais, opioides, agonistas alfa 2 adrenérgicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e os fármacos adjuvantes (ALVES et al., 2017). É nesta última classificação que entram os fármacos antagonistas dos receptores NMDA, sendo estes atuantes na fase de modulação.

Por esta razão, esta revisão bibliográfica vem para elucidar a ação dos principais fármacos antagonistas de receptores NMDA, sendo quatro deles denominados como antagonistas não competitivos: amantadina; cetamina; metadona, e o sulfato de magnésio. E um deles antagonista competitivo deste receptor, o perzinfotel. Além disso, esta revisão visa ressaltar a importância destas medicações dentro dos procedimentos anestésicos visando um menor tempo de internação pós operatória, bem como o papel dos receptores NMDA na sensibilização central.

2. FISIOPATOLOGIA DA DOR

A dor é um processo fisiológico que envolve componentes sensoriais e afetivos. Por ter componentes emocionais, pode ser sentida mesmo na ausência de estímulos nocivos, podendo ser modificada por experiências comportamentais incluindo medo, memória e estresse (MATHEWS et al., 2014).

O processo de nociceção da dor pode ser dividido em 4 partes: transdução, transmissão, modulação e percepção. A transdução ocorre quando há a conversão do estímulo físico, químico e tátil para o elétrico, também chamado de potencial de ação. A transmissão é a condução dos impulsos elétricos feita pelas fibras tipo A- δ e C. A modulação ocorre na medula espinhal, através de um sistema descendente endógeno que modifica a propagação de estímulos e sua projeção aos centros superiores. E a percepção que ocorre no córtex (HENKE; ERHARDT, 2004).

O mecanismo da dor ocorre quando há nociceção. Os nociceptores, são terminações nervosas livres das fibras aferentes sensitivas e localizam-se na pele e tecidos profundos do organismo. Estes, são ativados quando há um estímulo nocivo ou potencialmente nocivo, podendo ser térmico, mecânico ou químico (HELLYER; ROBERTSO; FAILS, 2014). A informação gerada pelos nociceptores é conduzida ao corno dorsal da medula espinhal pelas fibras aferentes primárias. No corno dorsal, o estímulo passa para o neurônio de segunda ordem e ascende ao tálamo através do trato espinotalâmico. O neurônio de segunda ordem, antes de chegar ao tálamo, faz conexões com as vias motoras, simpáticas e com a formação reticular do bulbo raquidiano, tendo repercussão no sistema circulatório e respiratório. Ao chegar ao tálamo, a informação passa para o córtex cerebral e para o sistema límbico através dos neurônios de terceira ordem. No córtex ocorre o reconhecimento do local primário da dor, e no sistema límbico há o componente afetivo-emotivo da dor (HENKE; ERHARDT, 2004).

Outro fator de suma importância é a diferenciação das fibras aferentes. Como já mencionado, a transmissão do sistema somático é feita pelas fibras A- δ e C. As fibras do tipo C são amielinizadas, de condução lenta e associadas à dor lenta do tipo queimação, difusa, portanto, sem localização específica. Já as fibras A- δ são fibras mielinizadas, de condução rápida e estão associadas com a dor aguda, do tipo pontada, profunda e perfeitamente localizadas. As fibras A- β são do tipo mielinizadas e são relacionadas a estímulos táteis (HENKE; ERHARDT, 2004; HELLYER; ROBERTSO; FAILS, 2014). Já se sabe que o processo de dor crônica é diferente da dor aguda, tanto fisiologicamente quanto clinicamente. Enquanto a dor aguda depende exclusivamente do estímulo nocivo e da reação inflamatória, a dor crônica ocorre por alterações adaptativas ou pós lesionais no sistema nervoso, o que leva à

hipersensibilidade central, e faz com que após alguns meses não haja mais relação com o evento periférico (OLIVEIRA, 2012). A hipersensibilização central se deve à plasticidade do sistema nervoso central (SNC) e a um aumento da atividade das fibras do tipo C, resultando em maior liberação dos neurotransmissores excitatórios, levando à ativação dos receptores NMDA (INTURRISI, 1999; CHIZH, 2007).

3. RECEPTORES NMDA

O glutamato é o aminoácido livre mais abundante no SNC. Todos os tecidos dentro de um organismo dependem de sinais químicos intercelulares. Um dos mais importantes sinais químicos intercelulares usado no sistema nervoso é o glutamato (FEATHERSTONE, 2010). Este neurotransmissor excitatório possui função fundamental na participação do desenvolvimento neural, plasticidade sináptica, aprendizado, memória, epilepsia, isquemia neural, tolerância, dependência a drogas, dor neuropática, ansiedade e na depressão (VALLI & SOBRINHO, 2014).

Este neurotransmissor atua em dois tipos de receptores de membrana, os inotrópicos e os metabotrópicos. Os receptores inotrópicos são divididos em duas categorias: os receptores NMDA e os receptores não NMDA. Nesta segunda categoria, se enquadra o receptor α -amino-3-ácido hidroxil-5-metil-4-isoxazol propiônico (também chamado de receptor AMPA) (PATRENKO et al., 2014).

A diferença entre os receptores NMDA e AMPA é feita por algumas distinções farmacológicas. A principal diferença entre eles é a permeabilidade ao íon cálcio (Ca^{++}), sendo os receptores NMDA mais permeáveis a este íon. A segunda diferença é que a ativação dos receptores NMDA pelo glutamato requer uma ligação simultânea com glicina. E a terceira diferença é que, ao contrário dos receptores AMPA, onde a ativação é de início rápido, o receptor NMDA possui início mais lento. Por conta disso, esses receptores estão associados com processos fisiológicos de aprendizagem e memória e a condições patológicas como neurotoxicidade e dor crônica (PATRENKO et al., 2003, 2014).

Os receptores NMDA são complexos heterotetrâmeros compostos pela combinação de uma subunidade essencial, GluN1 (anteriormente conhecida como NR1) com um dos 4 subtipos da subunidade GluN2 (GluN2A/N2B/N2C/N2D; anteriormente conhecida como NR2A-D) e algumas vezes com uma subunidade GluN3A-B (anteriormente conhecida como NR3A-B). O GluN1 é a subunidade responsável pelo local de ligação da glicina e o GluN2, o local de ligação do glutamato. No interior do receptor, há um sítio de ligação para o íon magnésio (Mg^{++}) (NIEMANN et al., 2007; RUGGIERO et al., 2011; PATRENKO et al., 2014). Sob condições

normais, os receptores NMDA estão bloqueados por um íon Mg^{++} sendo irresponsivos ao glutamato. Porém, quando há despolarização persistente da membrana e maior concentração de glutamato na fenda sináptica, há o desacoplamento dos íons de Mg^{++} e entrada intracelular de Ca^{++} (MAYER; WESTBROOK; GUTHRIE, 1984; HELLYER; ROBERTSO; FAILS, 2014). Essa alta permeabilidade ao Ca^{++} tem considerável ação para a potenciação a longo prazo, sendo de suma importância na formação da memória, aprendizagem e da dor (LIPTON, 2004) (VER FIGURA 1).

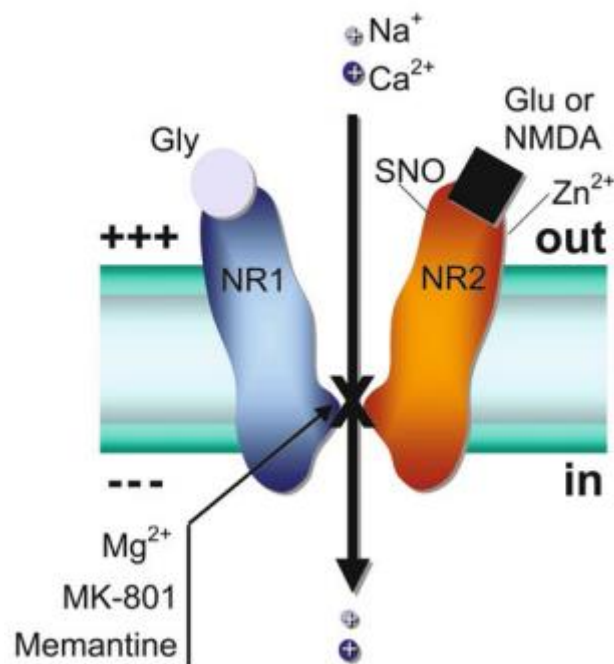


Figura 1 – Esquema de representação do receptor NMDA e seus sítios de ligação. Ca^{++} - íon cálcio; Glu - glutamato; Gly - glicina; In – dentro; Mg^{++} - íon magnésio; Na^{+} - íon sódio; NR1 – subunidade GluN1. NR2 – subunidade GluN2; Out – fora; SNO - grupo cisteína sulfidrílica; Zn^{++} - íon zinco. **Fonte:** LIPTON, 2004.

Acredita-se que a subunidade GuN3A-B tenha efeito inibitório sobre o receptor e que as diferentes unidades GluN2A-D determinam as propriedades eletrofisiológicas, sensibilidade ao bloqueio de magnésio e suscetibilidade e afinidade aos fármacos antagonistas (MUIR, 2010).

A importância dos receptores NMDA se dá na fase de modulação já que estes receptores estão localizados na membrana pós sináptica dos neurônios WDR (do inglês wide dynamic range ou no português, ampla faixa dinâmica), sendo estes neurônios as células mais importantes de facilitação espinhal da dor ou windup (HELLYER; ROBERTSO; FAILS, 2014).

O windup ocorre quando há ativação rápida e contínua dos aferentes nociceptivos, mais especificamente das fibras C. Quando ocorrem descargas de potencial de ação de alta frequência no corno dorsal, há a liberação de quantidades maiores de glutamato que estão associados à liberação de substância P e do fator neurotrófico derivado do cérebro (HELLYER; ROBERTSO; FAILS, 2014) (VER FIGURA 2).

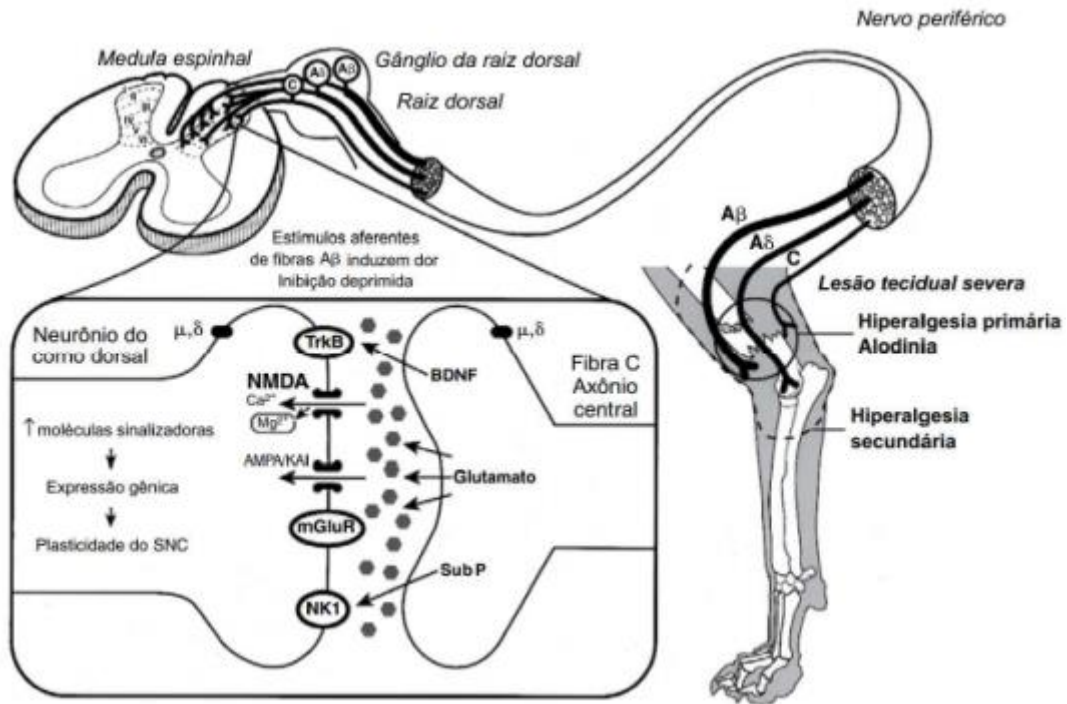


Figura 2 – Figura representativa da participação do receptor NMDA na nocicepção. **Fonte:** GAYNOR; MUIR III, 2009 apud BERNO; MENDES, 2015.

Nas condições de dor persistente, poucos fármacos são eficazes em seu tratamento. Os opioides, classe de fármacos mais utilizada para tratamento da dor aguda, se tornam ineficazes e em humanos, e já é comprovado que a utilização de opioides para analgesia na dor crônica pode regular negativamente o receptor NMDA (RODRIGUEZ-MUNHOZ et al., 2012). Essa regulação negativa é chamada de hiperalgesia induzida por opioides (HIO) e pode ser causada pela ativação dos receptores NMDA que utilizam opioides como neurotransmissores excitatórios e por consequência, ocorrendo a entrada de Ca^{++} na célula e sensibilização central. A entrada de Ca^{++} no receptor aumenta a atividade da proteína cinase C, fosforilação e consequente inativação dos receptores opióides (LEAL et al., 2010). Outro fator que predispõem a HIO é o fato dos receptores NMDA e receptores opióides co-existirem em um

mesmo neurônio em diferentes áreas do SNC como tálamo, locus coeruleus, medula cerebral e no corno dorsal (RODRIGUEZ-MUNHOZ et al., 2012).

4. FÁRMACOS ANTAGONISTAS NMDA

Os fármacos antagonistas de receptor NMDA são de suma importância a partir do momento que se considera o tratamento da dor com a utilização de uma analgesia multimodal, já que os antagonistas possuem um grande potencial de coadjuvantes na terapia analgésica (MORENO, 2012). Além, de já terem seu papel definido como recurso terapêutico na hipersensibilização do SNC, como fármacos antialodínicos e anti-hiperalgésicos (PATRENKO; et al., 2003, 2014).

Para que a terapia com antagonistas dos receptores NMDA seja clinicamente aceitável é necessário que os antagonistas exerçam sua ação com mínimos efeitos colaterais. Portanto fármacos que competem com os locais de ligação do glutamato ou glicina bloqueiam, também, as funções normais e com isso podem causar efeitos adversos como sonolência, alucinação e coma (LIPTON, 2004).

4.1 AMANTADINA

Foi reconhecida primeiramente como antiviral e posteriormente usada para tratamento da doença de Parkinson. Primeiramente achava-se que seu efeito no SNC se dava pela ligação em receptores dopaminérgicos, porém a eficácia do seu tratamento se dá pela ação antagonista dos receptores NMDA, fazendo com que esses receptores assumam sua conformação fechada, tornando-se eficaz quando ocorrem despolarizações prolongadas, como ocorre na dor crônica, além de diminuir a sensibilização central (LASCELLES et al., 2008).

A meia vida de eliminação deste fármaco em cães galgos é de 5,9 horas (h) e em Beagles é de 5 h na dose de 30 mg.kg⁻¹ por VO (BLEIDNER et al., 1965 apud NORKUS et al., 2014). Em humanos a meia vida da amantadina é de 9 a 16 h por VO (AOKI & SITAR, 1988; NORKUS et al., 2014). O tempo para a amantadina atingir sua concentração máxima, após a administração VO, em cães da raça galgo, no estudo de Norkus et al., (2014) variou de 1 a 4 h, semelhante aos valores relatados para gatos (1,5 a 5 h) e humanos (1 a 4 h) (BLEIDNER et al., 1965 apud SIAO et al., 2011). Os autores sugeriram que a dose usual, em cães, de 3-5 mg.kg⁻¹ por via oral (VO), em um intervalo de 24 h, (LASCELLES et al., 2008) deve ser reavaliada, já que existem trabalhos, como o de Lascelles et al., (2008), relatando que a amantadina é biotransformada mais rapidamente que o intervalo sugerido (NORKUS et al., 2014).

Em humanos efeitos adversos como, insônia, nervosismo, dificuldade de concentração, depressão mental e psicose, ocorrem quando a dose ultrapassa a concentração sérica máxima de 1000 ng.mL^{-1} (AOKI & STAR, 1988). Em cães quando se utiliza a dose de 30 mg.kg^{-1} por VO a concentração não se aproxima de 1000 ng.mL^{-1} , portanto qualquer efeito colateral causados pela amantadina em cães não tem relação com a concentração (NORKUS et al., 2014).

Comparando-se a administração por VO e IV, em gatos, a administração de amantadina por via IV teve uma meia vida terminal de 5,8 h e volume de distribuição de $4,5 \text{ L.kg}^{-1}$. Já por VO, o volume de distribuição da amantadina é de $4,3 \text{ l.kg}^{-1}$, sua meia vida terminal de 5,4 h e leva cerca de 1,5 a 5 h para que a concentração máxima, de $1141 \pm 133 \text{ ng.ml}^{-1}$, seja atingida. Por possuir um pKa de 9 e por ser muito lipossolúvel em pH fisiológico, este fármaco possui um grande volume de distribuição e pode ser transportado através da barreira hematoencefálica (SIAO et al., 2011).

Alguns estudos relatam que a amantadina possui absorção pulmonar quando administrada por via IV, sugerindo um efeito de primeira passagem, pois o fármaco transita pelo pulmão antes de atingir o local de amostragem. Isso explica porque no estudo de Siao et al., (2011) a disponibilidade foi de 130% (SIAO et al., 2011).

Em cães com dor de osteoartrite refratária ao uso de AINEs, foi demonstrado que o uso de amantadina ($3\text{-}5 \text{ mg.kg}^{-1}$ VO a cada 24 h), associado ao meloxicam, melhorou significativamente a qualidade de vida e a mobilidade dos animais no 42º dia, mas não no sétimo ou vigésimo primeiro dia (LASCELLES et al. 2008). Essa avaliação corrobora com o estudo de Norkus et al., (2014), o qual relata que o uso de amantadina a cada 24 h deve ser revista e para tanto, sugere a administração VO a cada 12h para uma melhor eficácia e ação mais rápida.

A ação da amantadina se dá quando a sensibilização central já está presente, portanto, quando o animal apresenta dor aguda ela não é eficaz. Atualmente não há dados clínicos que apoiem o uso de amantadina em gatos, mas não há dados que refutem o seu uso (KUKANICH, 2013).

4.2 ANESTÉSICOS DISSOCIATIVOS

A anestesia dissociativa é uma anestesia caracterizada por catalepsia, catatonia, analgesia e amnésia, nem sempre envolve perda de consciência e por isso não impõem um estado de anestesia geral. Estes fármacos interferem na transmissão de sinais sensoriais para o córtex cerebral e impedem a comunicação entre as diferentes partes do SNC. Os anestésicos dissociativos mais comumente utilizados na medicina veterinária são a cetamina e a tiletamina (DUGASSA; FROMSA, 2018).

Os anestésicos dissociativos produzem boa analgesia somática e pobre analgesia visceral e relaxamento muscular. Tanto a tiletamina quanto a cetamina são antagonistas do receptor NMDA, além de agirem em receptores opioides, monoaminérgicos e muscarínicos e também interagem com canais de Ca^{++} (DUGASSA; FROMSA, 2018).

O conhecimento de que os anestésicos dissociativos agiam em receptor NMDA foi observado pela primeira vez em 1983, por Lodge e colaboradores. Desde então, estudos vêm sendo realizados para aprimorar o conhecimento sobre estes fármacos e sua ação neste receptor (KLOCKGETHER et al., 1988).

A atuação dos anestésicos dissociativos no receptor NMDA se dá pela ligação ao receptor fenciclidina, que está localizado no interior do canal do receptor NMDA. Ao se ligarem no receptor, os fármacos dissociativos evitam o fluxo de íons cálcio e por consequência inibem a ação do glutamato de maneira não competitiva. O receptor da feninciclidina se sobrepõem parcialmente ao local de ligação do Mg^{++} e o bloqueio causado por ele é dependente da concentração (MAYER; FISH, 2008).

A cetamina é um anestésico dissociativo com rápido início de ação, pois possui alta solubilidade em lipídeos (LIN, 2014). Este fármaco é um fenil derivado da piperidina, considerado como anestésico dissociativo, analgésico e um antagonista não competitivo do receptor NMDA (MUIR, 2010)

Sua principal forma comercial é composta por uma mistura racêmica de dois enantiômeros S (+) e R (-), que possuem diferenças de afinidade e potência. Sendo o enantiômero S (+) uma vez e meia mais potente que o isômero R (-), em cães (DUQUE et al., 2008), e o dobro da potência da forma racêmica em humanos (ROMAGNOLI et al., 2019), além de possuir menor probabilidade de promover efeitos adversos, como por exemplo alucinações, rigidez muscular e movimentos involuntários (MUIR, 2010). Em espécies como o cão e o pônei, a depuração do enantiômero S (+) quando administrado isoladamente é maior do que o da mistura racêmica de cetamina (ROMAGNOLI et al., 2019). Suspeita-se que o enantiômero R (-) seja um agonista opioide sigma e pode ser responsável pela redução do limiar convulsivo causado pela cetamina. (MUIR, 2010).

O mecanismo de ação da cetamina se dá por depressão neuronal no eixo corticotalâmico e no núcleo central do tálamo e, mais recentemente, foi descoberta a sua ação como antagonista NMDA. Sua ação nestes receptores pode ser responsável pela ação analgésica, anestésica, psicomimética e neuroprotetora da cetamina e também pelo seu efeito anticonvulsivante em baixas doses. Além de sua ação nos receptores NMDA, a cetamina pode atuar em canais de sódio, potássio e cálcio, causar inibição de acetilcolina, aumento e prolongamento da ligação

do GABA aos receptores de canais de cloro, causa depressão das células nociceptivas da formação retículo bulbar medial, ativação das células localizadas nas lâminas I e V do corno dorsal e tem afinidade por receptores opioides (CHIZH, 2007; LIN, 2014).

A analgesia produzida pela cetamina se dá já em doses subanestésicas. O aumento do limiar de dor, em animais, tem relação com concentrações plasmáticas de $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ e a analgesia é mais eficaz para a dor somática que visceral (LIN, 2014). Em ratos, seus efeitos anti-hiperalgésicos ocorrem entre 1 e $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV e intraperitoneal, sendo esta mesma dose inibidora dos receptores NMDA (CHIZH, 2007).

Das várias formas de administração da cetamina, a administração intravenosa possui maior visibilidade, já que seu uso em humanos, na forma de infusão contínua, previne a hiperalgesia e já é comprovadamente eficaz e com doses estabelecidas (MUIR, 2010). Um estudo avaliou a eficácia da cetamina sob sistema de infusão contínua em cães, os quais foram divididos em 3 grupos: o primeiro grupo recebeu apenas cetamina na dose de $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, o segundo grupo recebeu cetamina ($30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$) e lidocaína ($100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, precedida de bolus de $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) e o terceiro grupo recebeu cetamina na dose de $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$, as administrações de cetamina foram precedidas de bolus na dose de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. A escolha da lidocaína em um dos grupos se baseia no mecanismo de ação do anestésico local que age em canais de sódio, diminuindo a transmissão de impulsos nociceptivos. A eficácia analgésica da cetamina foi mensurada através dos limiares mecânicos nociceptivos da almofada do carpo, almofada do metacarpo, tíbia e fêmur dos membros direito e da linha media do abdômen, além da mensuração da concentração plasmática da cetamina. Os efeitos psicomiméticos da cetamina, neste estudo, foram leves e as mudanças comportamentais desapareceram dentro de 20 min após o término da infusão, sendo menos intensos na dose de $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$. O estudo concluiu que os três regimes aumentaram o limiar nociceptivo da linha de base e que a adição da lidocaína aumentou o limiar nociceptivo da almofada do carpo e metacarpo (KAKA et al., 2016).

Há um outro estudo que também avaliou o efeito da infusão contínua de cetamina, na dose de $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ precedida de bolus de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, em cães da raça Beagle, a eficácia analgésica foi mensurada através de reflexos de retração provocados por via transcutânea e com estimulação elétrica repetida (10 pulsos, 5 Hz) do nervo plantar digital e registrada a partir do músculo bíceps femoral. Ao contrário do estudo anterior, este não atingiu uma concentração analgésica suficiente para manter analgesia nos cães (BERGADANO et al., 2009).

Ainda há algumas limitações no uso da cetamina como fármaco antagonista de receptor NMDA, a principal é o efeito psicomimético, que também é causado por outros antagonistas deste receptor (CHIZH, 2007).

A tiletamina, apesar de ser considerada como antagonista NMDA, na literatura veterinária não foram encontrados estudos clínicos sobre seu efeito como antagonista NMDA, mas já se tem relatado o seu efeito analgésico.

4.3 METADONA

A metadona é um agonista opioide μ que apresenta propriedades farmacológicas semelhantes à da morfina. Apresenta como diferenciais o fato de ser o único opioide com afinidade aos receptores NMDA (LAMONT; MATHEWS, 2014), além de possuir efeito inibitório na recaptção de serotonina e norepinefrina (MORENO, 2012).

Em cães, a metadona é eliminada rapidamente, possuindo meia vida de 1,7 a 4,3 h por VO e de 2 a 12 h após administração IV ou subcutânea (SC) (KUKANICH; BORUM, 2008). Sua dose varia, de acordo com a literatura, de 0,25 a 0,5 mg.kg⁻¹ (KUKANICH; WIESE, 2015) ou até 1 mg.kg⁻¹, em cães (CREDIE, 2010), com duração de até 4 h, e em gatos a dose utilizada é de 0,1 a 0,25 mg.kg⁻¹ (KUKANICH; WIESE, 2015) podendo chegar até 0,6mg.kg⁻¹, com duração analgésica de 1 a 6 h (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2012) ambos indicados pelas vias IV, SC e intramuscular (IM) (KUKANICH; WIESE, 2015).

Este fármaco é uma base fraca, com pKa de 9,2 e sua forma comercial é uma mistura racêmica R (-) e S (+) (KUKANICH, 2008). O isômero I (parte R) é o responsável pelas propriedades opioides da metadona, enquanto o isômero D (parte S) é o isômero inativo nos receptores opioides. Apesar desta diferença em relação a sua ação nos receptores opioides, ambos os isômeros podem se ligar ao receptor NMDA (INTURRISI, 1999).

Em um estudo feito com cães que comparou a aplicação de metadona IV ou SC na dose de 0,4 mg.kg⁻¹, foram mensuradas as concentrações plasmáticas do medicamento de 24 a 30 horas, sendo a meia vida do fármaco de 3,9 h. A administração SC produziu menor flutuação da concentração plasmática, porém o estado de equilíbrio, estado estacionário, só ocorreu após 4 meias vidas (dois dias). Por esta razão os autores sugeriram começar com uma administração IV caso a analgesia imediata seja necessária (LARSSON et al., 2010).

Neste estudo também foi observado que, após a administração da medicação IV, as concentrações de cortisol e vasopressina aumentaram, sendo estes efeitos relacionados com a concentração plasmática do fármaco e, após 3 h da administração, as concentrações hormonais

retomaram aos seus valores normais. Não foram observados os mesmos efeitos quando a administração foi realizada pela via SC (LARSSON et al., 2010).

Em um estudo, onde comparou-se a aplicação dos opioides cetobemidona, petidina e metadona com o antagonista MK-801, na cortical medular, revelou que cetobemidona e a petidina possuem fraca interação com o receptor NMDA, já a metadona possui uma melhor ação neste receptor. Também foi descoberto que a ligação da metadona se dá no mesmo local de atuação da cetamina, ou seja, no receptor da fenilciclidina (EBERT; ANDERSEN; LARSEN, 1995).

Na medicina humana a metadona é utilizada para tratamento de dor crônica de origem neuropática, tolerância a opioides e HIO em função de suas propriedades farmacodinâmicas (é o opioide menos sensível ao fenômeno da tolerância, com boa analgesia e depressão respiratória moderada). A atuação da metadona na HIO está se tornando cada vez mais frequente já que ela atua na inibição do receptor opioide (NETO; GARCIA; GARCIA, 2015).

Na medicina veterinária ainda não se pode transpassar tais informações, pois não há estudos clínicos em pacientes com dor crônica, neuropática ou dor oncológica. A ação da metadona se dá na analgesia preemptiva, já que seu benefício é maior quando sua aplicação é feita antes que ocorra dano tecidual, porém, no que se refere a sua efetividade como antagonista NMDA ainda há certa controvérsia (MORENO, 2012).

4.4 SULFATO DE MAGNÉSIO

O Mg^{++} é o quarto cátion mais comum no organismo (FAWCETT; HAXBY; MALE, 1999). No plasma de cães a concentração pode variar de 0.78 a 1.1 mmol/L (FORSTER et al., 2018). É um antagonista natural dos receptores NMDA, pois bloqueia o canal impedindo o influxo de Ca^{++} . Por essa razão, vários estudos com a administração deste íon vêm surgindo, tanto na medicina veterinária quanto na medicina humana, em busca de prevenir o desenvolvimento da sensibilização central (BAHRENBERG et al., 2014).

Três mecanismos têm sido sugeridos para os efeitos antinociceptivos do magnésio: inibição do influxo de Ca^{++} , antagonismo de receptores NMDA e prevenção de sinalização do NMDA induzida por ligante melhorada em um estado de hipomagnesemia (ISERI & FRENCH, 1984; MAYER; WESTBROOK; GUTHRIE, 1984; RIOJA et al., 2012).

Sabe-se que o sulfato de magnésio ($MgSO_4$) tem efeito na coagulação, mas ainda não é totalmente elucidado. No que diz respeito a função plaquetária sabe-se que o Mg^{++} inibe sua ação. Apesar disso foi relatado em humanos que o $MgSO_4$ atenuou o estado de hipercoagulabilidade induzida por hemodiluição e melhorou as variáveis da tromboelastografia

em pacientes submetidos a transplante de fígado (CHOI; LEE; PARK, 2005; RIOJA et al., 2012).

Dentre os efeitos adversos que podem ocorrer devido à hipermagnesemia iatrogênica em paciente submetidos a anestesia geral, destaca-se o aumento da ação dos relaxantes musculares não despolarizantes; diminuição da resistência vascular periférica (hipotensão) e distúrbios da condutividade cardíaca (TRAMER et al., 1996; KOINIG et al., 1998; FAWCETT; HAXBY; MALE, 1999; ANAGNOSTOU et al., 2008). Em cães já foi comprovado que a hipermagnesemia pode causar hipotensão, bradicardia e aumento da duração do intervalo PR e do intervalo QRS, podendo causar arritmias fatais, sendo estes efeitos causados quando as concentrações excedem 6 mmol.L^{-1} (RIOJA et al., 2012).

Em humanos há muitas contradições sobre o uso de MgSO_4 . Foi relatado que a administração sistêmica deste fármaco, por meio de infusão contínua, causou redução no uso de opioides no período pós operatório de cirurgias de tecido mole, ortopédicas e toracotomias (LEVAUX et al., 2003; STEINLECHNER et al., 2006; RYU et al., 2008; BAHRENBERG et al., 2014). No entanto, em outros estudos não foi encontrado efeitos benéficos da administração de MgSO_4 em cirurgias de tecidos moles (BHATIA et al., 2004; PAECH et al., 2006; BAHRENBERG et al., 2014).

Um estudo comparou o uso de sulfato de magnésio, bolus de 50 mg.kg^{-1} seguido de infusão contínua, na taxa de 15 mg.kg.h^{-1} , com infusão de placebo (Ringer com Lactato), em cães anestesiados com isoflurano e pré medicados com acepromazina ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$) e morfina ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$), no qual foram mensuradas as concentrações do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol, em diferentes tempos. Os autores concluíram que neste estudo não foi encontrada nenhuma diferença estatística, entre os dois grupos, ao comparar a concentração de isoflurano expirada com as variáveis cardiorrespiratórias intraoperatórias, portanto, a administração intraoperatória de MgSO_4 não produziu qualquer vantagem clínica, entretanto também não foi relatado efeitos colaterais, como náusea ou vômito, mesmo no pós operatório (RIOJA et al., 2012).

Já em outro estudo, cães foram submetidos a ovariectomia e divididos em dois grupos. O primeiro, ainda no pré operatório recebeu um bolus de MgSO_4 na dose de 50 mg.kg^{-1} IV durante 5 min e após a indução anestésica receberam infusão contínua de MgSO_4 na dose de 12 mg.kg.h^{-1} com taxa de 10 mL.kg.h^{-1} até o término da cirurgia. No segundo grupo foi utilizado o mesmo protocolo, porém ao invés de receber MgSO_4 , este recebeu placebo, com o mesmo volume caso tivessem entrado no grupo do MgSO_4 . No pós operatório a analgesia era fornecida conforme necessário através da administração de morfina (1 mg.kg^{-1}) ou meperidina

($3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), sendo necessária em apenas dois cães do grupo controle (placebo, NaCl 0,9%). Ao contrário do primeiro estudo, neste, os animais apresentaram episódios de vômito e náusea, e os autores sugerem que este efeito adverso pode ser causado pelo efeito tóxico do magnésio sobre o SNC, entretanto ainda há a possibilidade de ser causado por hipotensão sistêmica. Os autores deste estudo concluíram que o uso de MgSO_4 diminuiu o uso de tiopental na indução anestésica, já que a dose total média de tiopental foi estatisticamente maior no grupo placebo do que no grupo MgSO_4 ($p < 0,0005$). Observou-se ainda, diminuição da CAM do halotano utilizado para a manutenção anestésica, já que o uso de halotano foi estatisticamente menor no grupo MgSO_4 do que no grupo placebo ($p < 0,0005$), bem como a produção de uma adequada analgesia pós operatória, já que nenhum dos cães que recebeu MgSO_4 precisou de resgate analgésico (ANAGNOSTOU et al., 2008).

A diferença nos resultados pode ser explicada pelos diferentes anestésicos utilizados, já que o uso de morfina feito por Rioja et al., (2012) pode ter diminuído por si só o uso de isoflurano, não sendo observado diferença na aplicação de MgSO_4 . Outra possível explicação é que o estudo de Rioja et al., (2012) não possui avaliações suficientes para detectar uma possível diferença entre os grupos.

Na literatura há doses variáveis de MgSO_4 administrado por via epidural. Em humanos a dose preconizada é de 0,5 a $0,7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (BUVANENDRAN et al., 2002; OZALEVLI et al., 2005; YOUSEF & AMR, 2010), em cavalos é de $0,18\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (BIGHAM & SHAFIEI, 2008 apud BAHRENBERG et al., 2014), em cabras a dose é de $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (SADEGH; SHAFIEI; NAZHVANI, 2009). Mas pouco se sabe sobre o efeito deste fármaco pela via peridural.

4.5 PERZINFOTEL

Perzinfotel é um antagonista NMDA competitivo, com alta afinidade para o receptor de glutamato (BRANDT et al., 2005) e com potência de pelo menos 10 vezes a dos antagonistas NMDA não competitivos, como a cetamina (UEYAMA et al., 2009). Dados pré-clínicos demonstram que o perzinfotel é eficaz em modelos de dor inflamatória e neuropática.

O modelo que melhor explica a distribuição do perzinfotel é o modelo bicompartimental, e com volume de distribuição de aproximadamente $2\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$, sua meia vida é de aproximadamente 1,5 a 2 h e sua eliminação é de depuração moderada, aproximadamente $6\text{ mL}\cdot\text{min}\cdot\text{kg}^{-1}$. Com estes dados sugere-se que a administração IV de apenas uma dose consegue manter o efeito por várias horas (UEYAMA et al., 2009).

Em um estudo feito com ratos, no qual aplicou $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ intraperitoneal ou $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ VO de perzinfotel e se observou o reflexo da retirada de cauda quando colocada em água

quente, notou-se que o fármaco não possui efeitos antinociceptivos, porém bloqueia a hipersensibilidade induzida pela prostaglandina E2 (PGE2) de forma dose dependente, de 60 a 80%. Sua ação foi considerada maior que outros antagonistas não competitivos, como, memantadina e cetamina (BRANDT et al., 2005).

Em um estudo com cães anestesiados com isofluorano, no qual os animais foram divididos em 3 grupos: o grupo perzinfotel (20 mg.kg^{-1} IV), um grupo fentanil sob sistema de infusão ($0,15 \text{ } \mu\text{g.kg.min}^{-1}$ precedido de bolus na dose de $5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) e o último grupo com uma combinação de ambos os fármacos. Neste estudo o uso de perzinfotel de forma isolada causou uma diminuição da concentração alveolar mínima (CAM) de isofluorano, em 39%, e aumento da pressão arterial, porém sem causar efeitos adversos clinicamente relevantes. Quando o fentanil foi utilizado isoladamente observou-se uma redução de 35% da CAM do isofluorano. A utilização de perzinfotel em conjunto com fentanil reduziu a CAM do isofluorano em 66%, um valor próximo a soma dos efeitos das duas drogas utilizadas individualmente (74%). Portanto, os autores concluíram que os fármacos possuem um efeito aditivo que promove diminuição do uso de isofluorano, sem resultar em efeitos adversos (UEYAMA et al., 2009).

Em um outro estudo envolvendo cães, revelou que a administração IV de uma dose de 20 mg.kg^{-1} de perzinfotel reduziu a CAM do isofluorano em 45% com aumento no índice bispectral (BIS) e este efeito se manteve por 5 h (KUSHIRO et al., 2007).

5. CONCLUSÃO

Por meio desta revisão, pode-se concluir que o tratamento da dor aguda e crônica, principalmente no que se refere a sensibilização central, vem ganhando espaço dentro da medicina veterinária por conta dos altos custos que o tratamento ineficaz pode produzir. Uma classe farmacológica que vem ganhando bastante espaço para tratamento e prevenção da dor são os antagonistas de receptor NMDA, já que poucos fármacos são eficazes no tratamento de dor persistente. A importância desta classe farmacológica se dá pelo fato do receptor NMDA, quando ativado, ter papel fundamental na sensibilização central predispondo a dor crônica. Sabe-se que há um grande avanço quanto a pesquisas envolvendo estas medicações dentro da medicina veterinária e algumas já são de uso rotineiro, como por exemplo a amantadina e a cetamina, porém ainda é necessário avançar no que se refere a pesquisa de fármacos desta classe que possuam um menor efeito colateral e maior especificidade a este receptor.

6. REFERÊNCIAS

- ALVES, José Edgard de Oliveira; et al. Mecanismos Fisiopatológicos da Nocicepção e Base da Analgesia Perioperatória em Pequenos Animais. **Acta Biomedica Brasileira**, v.8, n.1, p 56-68, 2017.
- ANAGNOSTOU, Tilemahos L.; et al. Thiopental and halothane dose-sparing effects of magnesium sulphate in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 93–99, 2008.
- AOKI, F.Y; SITAR, D.S. Review Article: Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 14, p.35-51, 1988.
- BAHRENBERG, Anne; et al. Antinociceptive effects of epidural magnesium sulphate alone and in combination with morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2014.
- BERGADANO, Alessandra; et al. Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. **The Veterinary Journal**, v. 182, p. 252-260, 2009.
- BERNO, Matheus Daniel Burato; MENDES, Analy Ramos. **Oncologic Pain in Small Animals – Review**, n. 24, 2015.
- BHATIA, Anuj; et al. Effect of Intraoperative Magnesium Infusion on Perioperative Analgesia in Open Cholecystectomy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 16, p.262-265, 2004.
- BORTOLAMI, Elisa; MURRELL, Joanna C.; SLINGSBY, Louisa S. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2012
- BRANDT, Michael R.; et al. Effects of the N-Methyl-D-aspartate Receptor Antagonist Perzinfotel [EAA-090; [2-(8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non1(7)-en-2-yl)-ethyl]phosphonic Acid] on Chemically Induced Thermal Hypersensitivity. **The Journal of Pharmacology ad Experimental Therapeutics**, v. 313, n.3, p. 1379-1386, 2005.
- BUVANENDRAN, Asokumar; et al. Intrathecal Magnesium Prolongs Fentanyl Analgesia: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. **Anesthesia Analgesia**, v. 95, p. 661– 666, 2002.

CHIZH, Boris A. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. **Journal of Psychopharmacology**, v.21, p. 259-271, 2007.

CHOI, Jong H.; LEE, Jaemin; PARK, Chong M. Magnesium therapy improves thromboelastographic findings before liver transplantation: a preliminary study. **General Anesthesia**, v. 52, n.2, p. 156-159, 2005.

CREDIE, Renato G. et al. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, p. 240–249, 2010.

DUGASSA, Jiregna; FROMSA, Abebe. Review on Dissociative Anaesthetics and Compatible Drug Combinations in Veterinary Clinical Practice. **Veterinary Medicine Open Journal**, v. 3, n. 1, p. 21-30, 2018.

DUQUE, J.C.; et al. Relative potency of ketamine and S (+)-ketamine in dogs. **J. vet. Pharmacol. Therap.**, v. 31, p. 344–348, 2008.

EBERT, Bjarke; ANDERSEN, Steen; LARSEN, Povl Krogsgaard. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. **Neuroscience Letters**, v.187, p. 165-168.

FAWCETT, W.J; HAXBY, E.J; MALE, D.A. Magnesium: Physiology and Pharmacology. **British Journal of Anesthesia**, v. 83, n. 2, p. 302-320, 1999.

FEATHERSTONE, David E. Intercellular Glutamate Signaling in the Nervous System and Beyond. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 1, p. 4-12, 2010.

FORSTER, Genevive M.; et al. A Comparative Study of Serum Biochemistry, Metabolome and Microbiome Parameters of Clinically Healthy, Normal Weight, Overweight, and Obese Companion Dogs. **Topics in Companion Animal Medicine**, 2018.

INTURRISI, Charles E. Old Dogs, New Tricks. **Pain Forum**, v. 8, n. 4, p. 210 - 212, 1999.

ISERI, Lloyd T.; FRENCH, James H. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. **Editorial**, v.108, n.1, p. 188–193, 1984.

HENKE, Julia; ERHARDT, Wolf. **Control del Dolor em pequenos animais y mascotas**. Masson, S.A. 2004.

HELLYER, Petter W.; ROBERTSON, Sheilah A.; FAILS, Anna D. Dor: Conceitos e Manejo. In: TRANQUILLI, William J.; THURMON, Jhon C; GRIMM, Kurt A. **Lumb & Jhones: Anestesiologia e Analgesia veterinária**. 4. Ed. São Paulo: Rocca, 2014.

KAKA, Ubeddullah; et al. Serum concentration of ketamine and antinociceptive effects of ketamine and ketamine-lidocaine infusions in conscious dogs. **BMC Veterinary research**, 2016.

KLOCKGETHER, Thomas; et al. Paradoxical convulsant action of a novel non-competitive N methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist, tiletamine. **Brain Research**, v. 461, p. 343-348, 1988.

KOING, Lerbert L. et al. Magnesium Sulfate Reduces Intra- and Postoperative Analgesic Requirements. **Anesthesia and Analgesia**, v. 87, n. 1, p. 206-210, 1998.

KUKANICH, Butch; BORUM, Stacy. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 242-248, 2008.

KUKANICH, Butch. Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats Beyond Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Evidence-based Approach. **Vet Clin Small Anim**, v.43, p. 1109–1125, 2013.

KUKANICH, Butch; WIESE, Ashley J. Opioides. In: TRANQUILLI, William J.; THURMON, Jhon C; GRIMM, Kurt A. **Lumb & Jhones: Anestesiologia e Analgesia veterinária**. 5. Ed. São Paulo: Rocca, 2015.

KUSHIRO, Tokiko; et al. Effects of perzinfotel on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 12, 2007.

LAMONT, Leigh A.; MATHEWS, Karol A. Opioides, Anti-inflamatórios não Esteroidais e Analgésicos Adjuvantes. In: TRANQUILLI, William J.; THURMON, Jhon C; GRIMM, Kurt A. **Lumb & Jhones: Anestesiologia e Analgesia veterinária**. 4. Ed. São Paulo : Rocca, 2014.

LARSSON, Carina Invast; et al. Clinical Pharmacology of Methadone in Dogs. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 37, p.48-56, 2010.

- LASCELLES, BDX; et al. Amantadine in a Multimodal Analgesic Regimen for Alleviation of Refractory Osteoarthritis Pain in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 59, p. 22-53, 2008.
- LEAL, Pínio da Cunha; et al. Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH). **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 6, p. 639-647, 2010.
- LEVAUX, Ch.; et al. Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. **Anaesthesia**, v. 58, p. 131–135, 2003.
- LIN, Hui-Chu. Anestésicos dissociativos. In: TRANQUILLI, William J.; THURMON, Jhon C; GRIMM, Kurt A. **Lumb & Jhones: Anestesiologia e Analgesia veterinária**. 4. Ed. São Paulo: Rocca, 2014.
- LIPTON, Stuart A. Failures and Successes of NMDA Receptor Antagonists: Molecular Basis for the Use of Open-Channel Blockers like Memantine in the Treatment of Acute and Chronic Neurologic Insults. **The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v.1, p. 101-110, 2004.
- MAYER, Mark L.; WESTBROOK, Gary L.; GUTHRIE, Peter B. Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. **Nature**, v. 309, p. 261-263, 1984.
- MAYER, Robert E.; FISH, Richard E. Pharmacology of Injectable Anesthetics, Sedatives, and Tranquilizers. In: FISH, Richard E.; DANNEMAN, Peggy J.; BROWN, Marilyn J.; KARAS, Alicia Z. **Anesthesia and analgesia in laboratory animals**, 2. Ed. Elsevier, 2008.
- MATHEWS, Karol; et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v.55, 2014.
- MUIR, William W. NMDA Receptor Antagonists and Pain: Ketamine. **Vet Clin Equine**, v. 26, p. 565-578, 2010.
- MORENO, Juan Carlos Duque. Antagonistas de Receptores N-Metil-d-Aspartato (NMDA). In: FANTONI, Denise. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Elsevier, 2012.
- NETO, José Osvaldo Barbosa; GARCIA, Maria Arrais; GARCIA, João Batista Santos. Revisiting methadone: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical indication. **Revista de Dor**, v. 16, n. 1, p. 60-66, 2015.

NIEMANN, Stephan; et al. Genetic ablation of NMDA receptor subunit NR3 in mouse reveals motoneuronal and nonmotoneuronal phenotypes. **European Journal of Neuroscience**, v.26, p. 1407-1420, 2007.

NORKUS, C.; et al. Pharmacokinetics of oral amantadine in grayhound dogs. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, p. 305-308, 2014.

OLIVEIRA, Luiz Fernando de. Fisiopatologia da dor crônica. In: FANTONI, Denise. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Elsevier, 2012.

OZALEVLI, M.; et al. The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to bupivacaine-fentanyl spinal anaesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**; v. 49; p. 1514—1519, 2005.

PATRENKO, Andrey B.; et al. Unaltered pain-related behavior in mice lacking NMDA receptor GluR ϵ 1 subunit. **Neuroscience Research**, v.46, p.199-204, 2003.

PATRENKO, Andrey B.; et al. Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: Are we there yet?. **European Journal of Pharmacology**, v.723, p.29-37, 2013.

PAECH, Michael J. et al. Does magnesium sulfate reduce the short- and long-term requirements for pain relief after caesarean delivery? A double-blind placebo-controlled trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 194, p. 1596-1602, 2006.

RIOJA, Eva; et al. Effects of a constant rate infusion of magnesium sulfate in healthy dogs anaesthetized with isoflurane and undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary anesthesia and analgesia**, 2012.

RODRIGUEZ-MUNHOZ, Maria; et al. The Mu-Opioid receptor and the NMDA receptor Associate in PAG neurons: Implications in Pain Control. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, p.338-349, 2012.

ROMAGNOLI, Noemi; et al. Pharmacokinetics of S-ketamine and R-ketamine and their active metabolites after racemic ketamine or S-ketamine intravenous administration in dogs sedated with medetomidine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2019.

RUGGIERO, Rafael N.; et al. Neurotransmissão glutamatérgica e plasticidade sináptica: aspectos moleculares, clínicos e filogenéticos. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 44, p. 143-156, 2011.

RYU, J.H., et al. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 100, n. 3, p. 397–403, 2008.

SADEGH, Amin Bigham; SHAFIEI, Zahra; NAZHVANI, Seifollah Dehghani. Comparison of epidural anesthesia with lidocaine-distilled water and lidocaine-magnesium sulfate mixture in goat. **Veterinarski Arhiv**, v. 79, n. 1, p. 11-17, 2009.

SIAO, K.T.; et al. Pharmacokinetics of amantadine in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 34, p. 599-604, 2011.

STEINLECHNER, B. Magnesium moderately decreases remifentanyl dosage required for pain management after cardiac surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 96, n. 4, p.444–9, 2006.

TRAMER, Martin R. et al. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. **Anesthesiology**, v. 84, n. 2, p. 340-347, 1996.

UEYAMA, Yukie; et al. Effects of intravenous administration of perzinfotel, fentanyl, and a combination of both drugs on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.70, n.12, p. 1459-1464, 2009.

VALLI, Laura Gomes; SOBRINHO, Jony de Andrade. Mecanismo de ação do glutamato no sistema nervoso central e a relação com doenças neurodegenerativas. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 18, n. 1, p. 58-67, 2014.

YOUSEF, A.A.; AMR, Y.M. The effect of adding magnesium sulphate to epidural bupivacaine and fentanyl in elective caesarean section using combined spinal–epidural anaesthesia: a prospective double blind randomised study. **International Journal of Obstetric Anesthesia**, v. 19, p. 401–404, 2010.