

NEUROTOXICIDADE INDUZIDA POR ANALGÉSICOS: REVISÃO DE LITERATURA

Camila França de Paula Orlando¹
Adilson Donizeti Damasceno²
Daniel Silva Goulart³

ORLANDO, C. F. de P.; DAMASCENO, A. D.; GOULART, D. S. Neurotoxicidade induzida por analgésicos: revisão de literatura. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 16, n. 3, p. 139-148, set./dez. 2012.

RESUMO: Os analgésicos sistêmicos são considerados efetivos no tratamento de dor aguda e crônica. No entanto, a depender do estado do paciente, é necessário utilizar analgésicos que exercem efeito de modulação da dor no sistema nervoso central. A medula espinhal é um dos locais de escolha para realizar um controle da dor efetivo. Porém, o uso de analgésicos nesta via pode estar relacionado com a ocorrência de neurotoxicidade. Dentre os analgésicos utilizados para avaliação de neurotoxicidade, os opioides, os anestésicos locais, a cetamina e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são normalmente relatados. Alguns mecanismos moleculares envolvidos no processo de neurotoxicidade já foram relatados pela utilização destes fármacos. Apoptose, lesões oxidativas e alterações na neurogênese já foram descritas, porém os resultados ainda são controversos. Portanto, novas linhas de pesquisa devem ser conduzidas com o objetivo de avaliar o efeito neurotóxico de fármacos amplamente utilizados para o tratamento da dor.

PALAVRAS-CHAVE: Apoptose; Lesão oxidativa; Medula espinhal; Neurotoxicidade.

ANALGESIC-INDUCED NEUROTOXICITY: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Systemic analgesics are considered effective in treating acute and chronic pain. However, depending on the patient's condition, it is necessary to use analgesics that modulate pain in the central nervous system. The spinal cord is one of the places of choice to perform effective pain control. However, the use of analgesics along this path may be related to the occurrence of neurotoxicity. Among the drugs used to evaluate neurotoxicity, opioids, local anesthetics, ketamine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly reported. Some molecular mechanisms involved in the neurotoxicity process have been reported with the use of these drugs. Apoptosis, oxidative lesions and neurogenesis changes have been described, although the results are still controversial. Therefore, new lines of research are necessary in order to evaluate the neurotoxic effect of drugs widely used in pain treatment.

KEYWORDS: Apoptosis; Oxidative lesion; Spinal cord; Neurotoxicity.

Introdução

O conhecimento sobre a dor em animais tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, tanto em termos da compreensão dos processos fisiológicos e patológicos associados com diferentes modelos de dor quanto o conhecimento de como os analgésicos funcionam e como utilizá-los para manejar a dor da melhor forma possível (LIVINGSTON, 2002).

Nas últimas décadas tem-se dado um grande valor à analgesia, tanto pré, como trans e, principalmente, pós-operatória. Embora existam muitos protocolos que visam essa analgesia, é comum notar esforços para que seja cada vez mais otimizada essa modalidade, tanto em animais quanto em humanos (SILVA, 2010). Em relação à dor pós-operatória, quando a analgesia não é realizada de modo eficaz, essa dor pode se tornar crônica.

Os analgésicos sistêmicos e as terapias conservadoras são eficazes no controle da dor crônica para a maioria dos pacientes. No entanto, muitos indivíduos, como aqueles com câncer em estágio avançado e aqueles com dor neuropática, requerem tratamento mais agressivo para modular diretamente a transmissão da dor no sistema nervoso central (SNC). Métodos de terapia diretamente na medula espinhal incluindo administração de analgésicos por via intratecal estão em expansão no controle da dor (DOUGHERTY; STATS, 1999). Contudo, ao se administrar analgésicos por via epidural ou intratecal, deve-se levar em consideração os efei-

tos neurotóxicos no contato direto com o SNC.

Apesar de haver estudos relatando neurotoxicidade de analgésicos administrados por diversas vias, as vias epidural e intratecal destacam-se. Vários estudos demonstram que os analgésicos aplicados por essas vias reduzem a transmissão de estímulos nociceptivos produzindo analgesia e, a depender da dose empregada levam a isquemia cerebral e outros tipos de alterações histológicas da medula espinhal compatíveis com neurotoxicidade (RAWAL, et al., 1991; KOFKE et al., 1999; EISCH et al., 2000; ATICI et al., 2004).

Embora haja inúmeros trabalhos relatando lesões de neurotoxicidade pelo uso de analgésicos, ainda são controversos os mecanismos celulares que desencadeiam essas lesões. Por isso, faz-se necessário a abordagem deste tipo de discussão. Desse modo, o objetivo desta revisão de literatura foi abordar os principais mecanismos celulares e moleculares que levam ao desencadeamento de lesões tóxicas ao SNC após uso de analgésicos.

Desenvolvimento

Sistema Nervoso Central

De forma geral, o sistema nervoso pode ser dividido em dois sistemas fundamentais: sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP) (COLOMÉ et al., 2008). O SNC é constituído basicamente pelo encéfalo e medula espinhal com função de receber, interpretar e conduzir

¹Doutoranda em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás/ Bolsista CNPq. Av. Esperança, Caixa Postal: 24269, Campus 2 Samambaia, CEP: 74690970, Goiânia, Goiás, Brasil. camilafrancavet@gmail.com

²Professor Adjunto III lotado no Departamento de Medicina Veterinária da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.

³Doutorando em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás/ Bolsista CAPES.

informações para órgãos efetores e para o SNP (SCHMIDT; LEACH, 2003). O encéfalo é dividido em três partes principais: o cérebro, o tronco cerebral e o cerebelo, e é envolto pelo crânio, enquanto que a medula espinhal, subdividida em cervical, torácica e lombar, é rodeada por vértebras e ligamentos. Essas vértebras estão alinhadas de modo a formar um conduto ou canal, pelo qual se projeta a medula espinhal (CUNNINGHAM, 2004).

A despeito de sua complexidade, o sistema nervoso contém apenas duas classes funcionais de células: células nervosas (neurônios), que são as principais células para o processamento da informação, e células gliais, que desempenham uma variedade de funções críticas de sustentação. Todos os neurônios possuem um corpo celular (soma). A maioria apresenta numerosos dendritos irradiando-se do corpo celular, frequentemente em padrões distintos, e um axônio único que termina com uma série de terminais axonais (NOLTE, 2008)

Os neurônios são sustentados por outras células especializadas que fazem parte do tecido de sustentação do encéfalo e da medula espinhal e é conhecida como neuroglia. Neuroglia significa “cola neural”, pois “glia” é um termo que provém do grego e significa cola. Tal denominação decorre do fato de que as células da neuroglia, os gliócitos, desempenham função de suporte e agregação entre os neurônios. Essas células, no SNC, consistem em duas grandes classes: a macróglia e a micróglia, que são assim chamadas pelas suas extensões celulares. A macróglia é formada pelos astrócitos e oligodendrócitos (Figura 1). Ambos têm origem embrionária ectodérmica, como os neurônios. A micróglia, por outro lado, é formada por um conjunto homogêneo de células de origem mesodérmica, semelhantes às células do sistema imune em estrutura e função (DYCE; SACK; WENSING, 2004; LENT, 2005).

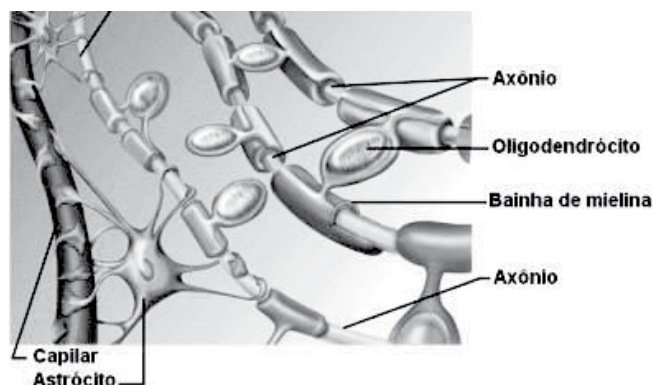


Figura 1: Desenho esquemático das células constituintes do SNC, com destaque para os astrócitos e os oligodendrócitos. Observa-se o formato de “estrela” do astrócito circundando um capilar formando o que se denomina barreira hematoencefálica. Os oligodendrócitos em torno dos axônios originam a bainha de mielina.

Fonte: <http://www.bioloja.com/info/info.asp?id=9&afil=1>

Os astrócitos (“células estreladas”) são as células mais numerosas da glia do SNC, os quais desempenham uma variedade de papéis. Como seu nome denota, os astrócitos apresentam inúmeros processos que irradiam de seus corpos celulares, preenchendo, em conjunto, a maioria dos espaços entre os axônios e dendritos dos neurônios (NOLTE, 2008). Os astrócitos são ainda considerados serem os principais

mediadores de lipoproteínas no cérebro. O metabolismo das lipoproteínas no cérebro é importante, bem regulamentada e participa de numerosos processos funcionais. Sugere-se que as lipoproteínas fornecem sinais para mediar essenciais vias em diferentes regiões do cérebro que contribuem para a plasticidade neuronal considerada uma importante função cerebral (WANG; ECKEL, 2014).

Os oligodendrócitos possuem prolongamentos fasciculares formando expansões aplanadas que se enrolam em torno dos axônios centrais, formando as bainhas de mielina. No SNP essas células são também chamadas de células de Schwann. A diferença entre o SNP e o SNC quanto à bainha de mielina, não se resume ao gliócito que a produz, mas se estende à sua composição molecular. Estudos demonstraram que o SNC adulto não possui proteínas essenciais para o crescimento axonal na mielina central que bloqueiam o crescimento regenerativo de axônios lesados (SCHMIDT; LEACH, 2003; LENT, 2005).

Finalmente, as células da micróglia são células pequenas, distribuídas por todo o SNC, e é considerada a principal célula na imuno regulação do SNC. Essa regulação é controlada pela produção de quimiocinas e citocinas, bem como pela produção de radicais livres, conhecidos por contribuir para dano neuronal e nos tecidos (SCHMIDT; LEACH, 2003; PEFFEROEN et al., 2014). Em resposta a uma injúria no SNC, como invasão bacteriana, a microglia não só tem a capacidade de mudar sua morfologia para formas reativas como também rapidamente regula receptores e produtos de secreção para contribuir para a defesa do cérebro (ROCK et al., 2004). A micróglia ainda pode desempenhar um papel crucial na cicatrização de feridas, regeneração e reparo no SNC. Ela é capaz de recrutar, proliferar e maturar células progenitoras de oligodendrócitos (CPO) em regiões de desmilitinização para então ocorrer a restauração da mielina (PEFFEROEN et al., 2014).

Medula Espinhal

A medula espinhal tem sido alvo de estudos neurofarmacológicos pelo uso de drogas anestésicas e analgésicas para o controle da dor. A aplicação direta de fármacos por via epidural nos receptores específicos pode interromper as vias de dor específicas. Isso faz com que diminua a necessidade de administração de analgésicos pela circulação sistêmica diminuindo os efeitos colaterais causados por essa administração. No entanto, a prática de aplicação de analgésicos diretamente pela via espinhal também pode trazer riscos inerentes para o sistema nervoso central, pois pode levar à neurotoxicidade da medula espinhal, o que reflete a necessidade de estudos e discussão acerca do assunto (HODGSON et al., 1999).

A medula espinhal é envolvida pela coluna vertebral óssea e está colada ao tronco encefálico. A medula é alongada, mais ou menos cilíndrica, mas achatada dorsoventralmente e com certas variações regionais de forma e dimensões. As mais importantes dessas variações são os espessamentos (intumescências) das partes que dão origem aos nervos supridores dos membros torácicos e pélvicos e o afilamento final caudal (cone medular) (DYCE; SACK; WENSING, 2004). Constitui uma rede complexa de condutor de informação dos sistemas periféricos como a pele, as articulações e os músculos ao encéfalo e do encéfalo para a periferia.

Uma transecção da medula espinhal resulta em uma anestesia (falta de sensibilidade) na pele e paralisia dos músculos em partes do corpo caudais à secção. Paralisia nesse caso não significa que os músculos não possam funcionar, mas que eles não podem ser controlados pelo encéfalo (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2008).

Em um corte transversal da medula espinhal, observa-se uma massa central de substância cinzenta que possui uma semelhança com uma borboleta ou um H onde se encontra corpos celulares de neurônios, vasos sanguíneos e células da glia, como os astrócitos protoplasmáticos, oligodendrócitos e micróglia. A substância cinzenta está envolvida pela substância branca, que ajuda na proteção e no isolamento da medula espinhal. A substância branca consiste de axônios e células da glia, incluindo oligodendrócitos, astrócitos e micróglia (CUNNINGHAM, 2004; DYCE; SACK; WENSING, 2004).

A substância cinzenta é dividida em três regiões distintas: o corno dorsal, a zona intermediária e o corno ventral. O corno dorsal possui interneurônios e neurônios ascendentes que recebem, transmitem e projetam as informações sensoriais ao cérebro. Já o corno ventral contém interneurônios e neurônios motores que controlam a função da musculatura esquelética. A zona intermediária contém neurônios autônomos pré-ganglionares que medeiam o controle visceral e transmitem a informação aos centros superiores. Há ainda uma subdivisão da substância cinzenta em 10 lâminas com base na presença de células neuronais com funções similares. As lâminas de I a VI compõem o corno dorsal, a lâmina VII compõe a zona intermediária, as lâminas VIII e IX compõem o corno ventral e a lâmina X circunda o canal central da medula espinhal (MUIR III; GAYNOR, 2009).

Na medula espinhal ocorre a recepção e o processamento das informações sensoriais e a retransmissão para o cérebro. Uma série de neurotransmissores, incluindo peptídeos (substância P, galanina), aminoácidos excitatórios (glutamato, aspartato) e inibitórios (ácido γ -aminobutírico [GABA], glicina), óxido nítrico (NO), prostaglandinas, adenosina trifosfato (ATP), opioides endógenos e monoaminas (serotonina, norepinefrina), são responsáveis por transmitir as informações periféricas aos neurônios da medula espinhal. Estes neurotransmissores agem em receptores excitatórios (ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico [AMPA], N-metil-aspartato [NMDA]) e inibitórios (GABA, glicina) em neurônios que retransmitem as informações sensoriais ao cérebro (MUIR III; GAYNOR, 2009).

Diante das características da medula espinhal, da quantidade de interconexões já mencionadas e do número de receptores presentes na medula, sua exposição a analgésicos potencialmente neurotóxicos pode desencadear alterações fisiológicas, clínicas e/ou comportamentais. Em casos mais graves, observam-se ainda mudanças na estrutura celular, como desmielinização, inflamação e morte de células da glia e neurônios (HODGSON et al., 1999; ATICI et al., 2004).

Neurotoxicidade

A neurotoxicidade pode ser definida como qualquer efeito adverso sobre a estrutura ou função do sistema nervoso central ou periférico, causado por um agente biológico, químico ou físico que seja capaz de diminuir a capacidade de

um organismo de sobreviver, reproduzir ou adaptar-se ao seu ambiente. Os efeitos neurotóxicos podem ser permanentes ou reversíveis, e são decorrentes das propriedades neurofarmacológicas e neurodegenerativas dos agentes neurotóxicos, ou do resultado da ação direta ou indireta no SNC (SLIKKER JR; BOWYER, 2005).

Estudos sobre a neurotoxicidade provocada pela administração de substâncias no espaço epidural no homem não é comumente realizado. Por esse motivo, os estudos de neurotoxicidade das substâncias de uso epidural e espinhal são realizados em modelos animais e os resultados são extrapolados para o homem. O coelho, por exemplo, é um modelo animal muito utilizado para investigar os efeitos da administração de drogas no espaço epidural (TAGUCHI et al., 1996; VRANKEN et al., 2006).

Após a exposição a um fármaco administrado pela via espinhal, a toxicidade sobre a medula espinhal ou nervos espinhais pode se manifestar com desarranjos fisiológicos, histológicos ou comportamentais/clínicos. As mudanças fisiológicas incluem alterações no fluxo de sangue da medula espinhal, ruptura da barreira hemato-encefálica (BHE), e mudanças na eletrofisiologia da condução do impulso (HODGSON et al., 1999). Winkler et al. (2013) demonstraram em seu estudo que a ruptura da BHE na medula espinhal está associada com a perda do pericito em neurônios motores podendo haver no caso rupturas de microvasos e edema vasogênico.

As mudanças histológicas incluem lesão neural, cromatólise central do corpo de neurônios, gliose, danos na bainha de mielina e alterações inflamatórias. A presença de cromatólise central em neurônios é sugestivo de lesão neuronal profunda. Em alguns casos, a extensão da lesão pode resultar em necrose celular (VRANKEN et al., 2006). Pesteian et al (2013) utilizaram petidina via epidural em coelhos em encontraram nos achados histológicos lesões sugestivas de neurotoxicidade como cromatólise central e necrose de neurônios.

Em relação aos sinais clínicos os principais achados incluem dor, déficit motor e sensorial e disfunção da bexiga e intestino. Portanto, os efeitos das drogas espinhais devem ser testados em termos histológicos, fisiológicos e comportamentais em várias espécies animais e servir como testes de segurança em seres humanos antes do uso generalizado (HODGSON et al., 1999).

Sinais neurológicos ou alterações histológicas medulares graves já foram observados após o emprego espinhal de diversas classes farmacológicas. Como anestésico local, a bupivacaína em altas doses demonstrou provocar significativa diminuição do volume celular da medula espinhal de cobaias (VASCONCELOS FILHO et al., 2008). Alguns anestésicos dissociativos, como a Ketamina, já foi utilizada na via espinhal e também demonstrou causar lesões graves como necrose celular (VRANKEN et al., 2006). Os anti-inflamatórios não esteroidais também já demonstraram causar alterações neurológicas quando administrados via espinhal. Canduz et al. (2007) analisaram a medula espinhal de ratos que receberam lornoxicam pela via espinhal e encontraram lesões como hemorragia e necrose.

Mecanismos envolvidos na neurotoxicidade

Na ocorrência de neurotoxicidade induzida por fármacos analgésicos, mecanismos celulares como apoptose, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e inibição da neurogênese estão comumente envolvidos.

Apoptose

O termo apoptose foi introduzido por Kerr; Wyllie; Currie (1972), no início dos anos 70 para definir um tipo de morte celular, distinto da necrose. Apoptose ou morte celular fisiológica ou programada é caracterizado por um conjunto distinto de alterações morfológicas e bioquímicas que incluem a condensação da cromatina, a fragmentação do DNA internucleossomal e, talvez o mais importante, as alterações na superfície celular que possibilitam o rápido reconhecimento e englobamento das células apoptóticas pelas células fagocitárias vizinhas, evitando-se a indução de reações patológicas (GRIVICICH; REGNER; ROCHA, 2007).

As duas principais vias da apoptose foram caracterizadas, uma por ativação de sinais extrínsecos, envolvendo a ativação de receptores de morte na membrana da célula, e outro por ativação da via intrínseca envolvendo a permeabilidade da membrana da mitocôndria. (CUNHA-OLIVEIRA; REGO; OLIVEIRA 2008). Na via dependente da mitocôndria, uma proteína considerada antiapoptótica chamada BCL-2, pode bloquear a liberação de citocromo C e a ativação das caspases resultando na inibição da apoptose. Na via envolvendo receptores de morte celular, como a Fas, pode ocorrer a ligação com o ligante específico, por exemplo a FasL e induzir apoptose. Ambas as vias resultam na ativação da caspase-3 com consequente fragmentação do DNA celular e finalmente morte celular (LIU et al., 2013) (Figura2).

As caspases são enzimas proteolíticas intracelulares que induzem morte celular e inflamação. As caspases sinalizam para apoptose e induzem a condensação e fragmentação nuclear, externalização de fosfolípidios de membrana que irão sinalizar para estas células serem fagocitadas por macrófagos (NICHOLSON; THORNBERRY, 1997; BOATRIGHT; SALVESEN, 2003). As caspases que participam da apoptose são em número de seis (caspases-3, 6, 7, 8, 9 e 10) (BOATRIGHT; SALVESEN, 2003). A ativação da caspase-3 é considerada o evento chave como mediador de morte celular por apoptose (FAUBEL; EDELSTEIN, 2005; BERRIOS; CASTRO; KUFFLER, 2008).

Alguns analgésicos como a morfina pode aumentar a apoptose em micróglias e neurônios humano por meio da via caspase-3 (HU et al., 2002). Ao ser utilizada em ratos, a morfina provocou o aumento significativo da expressão de proteínas pró-apoptóticas como Fas e caspase-3 em células do hipocampo, enquanto que houve uma redução acentuada de Bcl-2 (LIU et al., 2013).

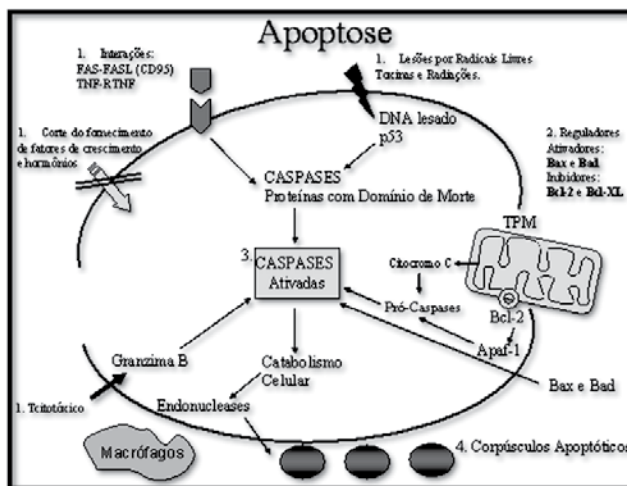


Figura 2: Esquema representando os mecanismos gerais da apoptose.

Fonte: DAMIANI, 2004

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio na produção de substâncias reativas ao oxigênio (ROS) em relação à atividade antioxidante intracelular (CUNHA-OLIVEIRA, 2007). A elevação dos níveis de ROS pode induzir morte celular devido à oxidação de importantes macromoléculas, tais como aminoácidos, fosfolípidos e ácidos nucleicos (CADET; BRANNOCK, 1998).

As células possuem antioxidantes específicos como, por exemplo, a glutatona, que reduz pontes dissulfeto em proteínas citoplasmáticas, agindo como um doador de elétrons. (CUNHA-OLIVEIRA, 2007). Alteração na expressão de glutatona tem sido reportada após o uso de opioides, sugerindo que esses fármacos podem atuar de forma direta no mecanismo de estresse oxidativo (GOUDAS et al., 1997). Além disso, exposição aguda a morfina demonstrou afetar os níveis de antioxidantes e parece aumentar os danos a proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos no cérebro de coelhos (OZMEN et al., 2007).

Disfunção mitocondrial

O estímulo de morte celular faz com que ocorra o aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial, regulado pelas proteínas pró-apoptóticas e anti-apoptóticas e associada com a perda do potencial mitocondrial e liberação de proteínas pró-apoptóticas, nela presentes, para o citosol (SCORRANO; KORSMEYER, 2003). Entre estas proteínas, o mais estudado é o citocromo C, que induz a formação do apoptossomo e consequente ativação da via das caspases (ENOKSSON et al., 2004). Após estímulos nocivos à célula ocorre a liberação do citocromo C pela mitocôndria. No citosol, o citocromo C forma um complexo com a Apaf-1 e a caspase-9, o chamado apoptossomo, que promove a clivagem da pró-caspase-9, liberando caspase-9 ativa (Figura 2). Uma vez ativada, a caspase 9 ativa a caspase-3 que vai ocasionar a apoptose (PAN; O'ROURKE; DIXIT, 1998). A caspase 3 não necessita do citocromo C para ser ativada e que outras vias podem ativar esta enzima (FAUBEL; EDELSTEIN, 2005; BERRIOS; CASTRO; KUFFLER, 2008). Johnson et

al. (2004) demonstrou que a lidocaína desencadeou neurotoxicidade em células do gânglio dorsal de ratos por meio de disfunção mitocondrial com ativação da apoptose.

Inibição da neurogênese

Os mamíferos adultos possuem duas regiões neurogênicas, a zona subventricular (ZSV) e a zona subgranular (ZSG), ambas presentes no hipocampo (CUNHA-OLIVEIRA, 2007). O primeiro estudo demonstrando que analgésicos causam diminuição na neurogênese no ZSG foi publicado em 2000 (EISCH et al., 2000). Desde então, outros estudos vem demonstrando a diminuição da neurogênese hipocampal. Eisch; Harburg (2006) demonstraram que a exposição crônica de opioides ou psicoestimulantes induzem a inibição da neurogênese hipocampal em humanos adultos. Embora os mecanismos envolvendo a diminuição da neurogênese não estejam totalmente esclarecidos, os opioides podem estar relacionados com alteração do ambiente proliferativo e ação direta das drogas nas células progenitoras (EISCH; HARBURG, 2006).

Analgésicos e neurotoxicidade

Dentre os principais analgésicos utilizados na medicina veterinária destacam-se os opioides, os anestésicos locais, cetamina e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Opioides

Os opioides são qualquer substância, natural ou sintética, que produz efeitos semelhantes aos da morfina. São denominados de hipnoanalgésicos, analgésicos narcóticos, analgésicos fortes ou morfina-símiles. Os opioides atuam na maioria das células nervosas, promovendo hiperpolarização, inibição da deflagração do potencial de ação e inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissor (GÓRNIK, 2006). A utilização de opioides por via espinhal tem sido bem empregada para promover analgesia efetiva pós-operatória depois de variados procedimentos cirúrgicos (ALHASHEMI; KAKI, 2003). Com isso, seus efeitos neurotóxicos na medula espinhal vêm sendo bastante documentados nos últimos anos. Dentre os opioides mais documentados e selecionados para essa revisão bibliográfica podemos destacar a morfina, o fentanil e o tramadol.

Morfina

O efeito neurotóxico mediado pela morfina parece estar associado à ativação dos receptores NMDA (N-methyl-D-aspartate). Quando administrado no organismo a morfina é transformada em morfina-6-glucoronídeo. Este metabólito induz a liberação de substância P (SP) e de glutamato nas fibras pré-sinápticas que ativam a neuroquinina 1 (NK-1) e os receptores NMDA na fibra pós-sináptica. Quanto maior a quantidade de morfina mais se ativa o glutamato e por consequência os receptores NMDA (REGO; OLIVEIRA, 2003; CUNHA-OLIVEIRA; REGO; OLIVEIRA, 2008).

O mecanismo de neurotoxicidade provocado pela morfina parece ser o mesmo existente na tolerância a opio-

ides (MAYER et al., 1999). No mecanismo de tolerância, a excessiva exposição a morfina resulta na excessiva excitação dos receptores NMDA e o aumento da disponibilidade do glutamato. Os receptores NMDA desencadeia a apoptose por meio da expressão de proteínas pró-apoptóticas como a caspase-3 e Bax e redução das proteínas anti-apoptóticas como a Bcl-2 (BORONAT; GARCIA-FUSTER; GARCIA-SEVILLA, 2001; MAO et al., 2002). Mao et al. (2002) ao avaliarem os mecanismos celulares da apoptose de neurônios associada ao desenvolvimento de tolerância à morfina, concluíram que o uso prolongado de 20 microgramas de morfina por via intratecal induziu um aumento na regulação de proteínas pró-apoptóticas como caspase-3 e Bax, bem como uma diminuição na expressão de Bcl-2 no corno dorsal da medula. Outro estudo realizado por Yin et al. (2006) descreveram que um aumento na regulação de proteínas pró-apoptóticas como FasL, Fas e Bad e fragmentos de caspase-8 e caspase-3 também estão relacionados a neurotoxicidade desencadeada pelo uso de morfina.

Em relação ao estresse oxidativo poucos trabalhos relatam a presença de lesões oxidativas no SNC. Estudos como o de Guzman et al. (2006) observaram que, ao administrar morfina em cérebros de ratos recém nascidos e adultos, há diminuição dos níveis de glutatona em consequência do estresse oxidativo induzido pelo óxido nítrico. Da mesma forma, Özmen et al. (2007), ao investigarem as lesões oxidativas em lipídios e a concentração de glutatona em segmentos da medula espinhal e cérebro em decorrência do uso de morfina, observaram uma diminuição dos níveis de glutatona no sistema nervoso de coelhos.

A morfina também demonstrou induzir a diminuição da neurogênese comprometendo a capacidade do cérebro em gerar novos neurônios. Eisch et al. (2000) constaram que a morfina induziu a uma diminuição da neurogênese na região do hipocampo por alteração do ambiente proliferativo e ação direta da droga nas células progenitoras. A diminuição da neurogênese pode resultar em efeitos duradouros na memória de aprendizagem e cognição (CUNHA-OLIVEIRA; REGO; OLIVEIRA, 2008).

Tramadol

Nos últimos anos outros opioides têm despertado atenção com relação ao uso espinhal em humanos e modelos animais. Exemplo disso é o cloridrato de tramadol (JOU et al., 2003; KUBOTA et al., 2008). Apesar de ser usado por via espinhal, não há dados conclusivos sobre sua neurotoxicidade e, por isso, não está licenciado para este fim em vários países (ALICI et al., 2003). Embora existam relatos de sua utilização pelas vias epidural e intratecal em humanos, investigações direcionadas à avaliação de neurotoxicidade ainda não foram descritas (BARRETT; SUNDARAJ, 2003; DEMIRARAN; KOCAMAN; AKMAN, 2005; KUBOTA et al., 2008).

Um estudo toxicológico utilizando cães, macacos, ratos, suínos e coelhos avaliou os efeitos do tramadol administrado por via oral, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal e subcutânea. Os resultados mostraram não haver lesões morfológicas e alterações clínicas e patológicas associadas aos efeitos neurotóxicos no cérebro ou medula espinhal destes animais (MATTHIESSEN et al., 1998). No entanto,

alguns relatos demonstram que o tramadol pode induzir neurotoxicidade se administrado por via espinal (ALICI et al., 2003) ou outras vias como a intraperitoneal. Barrett; Sundaraj (2003) descreveram sinais como excitação, espasmos e mioclonia após 10 minutos da aplicação inadvertida de aproximadamente 25mg de tramadol por via intratecal em uma paciente humana adulta. Atici et al. (2004) descreveram presença de neurônios vermelhos, ou seja neurônios em degeneração, com provável disfunção cerebral em ratos após administração crônica de tramadol, por via intraperitoneal.

Alici et al. (2003) encontraram alterações sugestivas de rompimento e de permeabilidade da BHE, os quais podem estar associados a sinais de neurotoxicidade após administração intratecal de 200 µg de tramadol na medula espinal em coelhos.

Fentanil

Como descrito para o tramadol, o fentanil é pouco citado na literatura como agente indutor de neurotoxicidade. A maioria dos trabalhos demonstra sua ação analgésica e seus efeitos adversos ou histológicos após seu uso. Altas doses de fentanil via subcutânea é constantemente utilizado para o tratamento de dor proveniente de câncer, causando alterações como excitação do SNC com sinais de confusão mental, mioclonia, alucinações e hiperalgesia (BRUERA; PEREIRA, 1997; OKON; GEORGE, 2008).

Analgesias epidurais utilizando o fentanil tem como mecanismo de ação o bloqueio simpático podendo levar a vasodilatação, diminuição da temperatura corporal, hipotermia e tremores na recuperação anestésica. Abreu et al. (2004) utilizaram 100 µg de fentanil, via epidural, em humanos e observaram todos estes sinais sem, no entanto, relatar se houve neurotoxicidade do fármaco. Kofke et al. (1999) utilizaram fentanil intravenoso em ratos para testar a hipótese de que o fentanil poderia piorar a isquemia cerebral induzida. Os autores utilizaram 50 µg/kg e 800 µg/kg e verificaram que o fentanil exacerbou a isquemia, em ambas as doses, principalmente na região do prosencéfalo.

Fukushima et al. (2011) realizaram um estudo para verificar toxicidade do fentanil administrado pela via intratecal em ratos por meio de cateter. Foram realizados exames histopatológicos, neurofuncionais e efeitos colaterais do fármaco. Ao final do estudo não foram observadas anormalidades histológicas na medula espinal nem alterações neurofuncionais. No entanto, em altas doses houve incidência de apnéia, rigidez muscular e bradicardia. Concluiu-se que o fentanil administrado pela via intratecal causa efeitos colaterais dose-dependente, embora nenhum dano ao tecido neuronal, inflamação ou neurodisfunção irreversível tenha sido observado, mesmo em altas doses.

Anestésicos locais

Há muito tempo se pesquisa os efeitos de anestésicos locais no sistema nervoso central. Em 1884, Freud estudou os efeitos do primeiro anestésico local descoberto, a cocaína. Com o passar do tempo outros fármacos, do grupo da cocaína, foram sendo desenvolvidos com o intuito de evitar a dependência e a vasoconstrição que a cocaína provocava. Surgiram então a mepivacaína (1956), a bupivacaína

(1957), a prilocaína (1959), a etidocaína (1971) e a ropivacaína (1989) (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2006).

Os anestésicos locais são considerados analgésicos por terem a capacidade de impedir a sensação dolorosa pelo bloqueio da condução nervosa do estímulo doloroso ao SNC. Porém, quando aplicado a um tronco nervoso, bloqueia tanto fibras sensitivas como as motoras da área inervada. Outro ponto importante é que o anestésico local deve estar no local da sensibilidade dolorosa, o que nem sempre é possível, como nos processos inflamatórios, em regiões infeccionadas e nos abscessos (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2006).

A principal utilização dos anestésicos locais é pela via espinal. Há mais de 100 anos, o uso espinal de anestésico local em humanos tem sido utilizado como uma auto-experimentação com pouco ou nenhum controle da neurotoxicidade (HODGSON, et al., 1999). Sabe-se hoje, por meio de pesquisas, que anestésicos locais podem causar alterações histológicas importantes quando administrados pela via espinal (PIRES et al., 2006).

Um estudo comparando alterações histológicas da medula espinal e neurológicas após utilização de anestesia subaracnóidea de bupivacaína racêmica e levobupivacaína em cobaias, foram encontradas alterações medulares intensas e pouco intensas, respectivamente. As principais alterações encontradas foram aumento do volume celular neuronal e edema da medula (VASCONCELOS FILHO et al., 2008).

O mecanismo de lesão ao tecido nervoso causado pela lidocaína foi demonstrado pelo estudo de Johnson; Uhl (1997). Os autores mostraram que a aplicação direta no tecido nervoso de 2,5% e 5,0% de lidocaína causou aumento do cálcio intracelular e cerca de 20% de morte celular durante 60 minutos de exposição ao fármaco.

Yang et al. (2011) utilizaram anestésicos locais como a lidocaína, mepivacaína, cloroprocaína, ropivacaína e bupivacaína em cultura de células de *Schwann* para testar se a exposição prolongada destes anestésicos pode produzir lesão nestas células. Neste estudo, todos os anestésicos locais induziram a morte celular dependendo do tempo e concentração do fármaco.

No geral, todos os anestésicos locais tem potencial neurotóxico, particularmente em concentrações e doses maiores do que aquelas usadas clinicamente. A lidocaína e a tetracaína vêm demonstrando ter maior potencial para neurotoxicidade comparado a bupivacaína em se tratando de alterações histopatológicas, eletrofisiológicas e comportamentais em células neuronais (HODGSON et al., 1999).

Cetamina

A cetamina é um anestésico dissociativo que está em uso na rotina clínica veterinária desde meados do século XX, porém seus efeitos analgésico, anestésico, neurofarmacológico e simpatomimético ainda geram discussões (SILVA, 2010). É um agente anestésico de ação rápida com propriedades analgésicas e pode ser utilizado em diferentes situações, como analgesia pós-operatória, tratamento de dor crônica somática, neuropática ou de origem visceral (SHIRANI et al., 2008).

Constituída farmacologicamente como preparação racêmica na proporção 1:1 apresenta um centro quiral ofe-

recendo duas moléculas isoméricas: um isômero levógiro, a cetamina-S(+) e um isômero dextrógiro, a cetamina R(-) (NAU; STRICHARTZ, 2002). Durante muito tempo, a cetamina foi comercializada só em sua forma racêmica, ou seja, constituída por seus dois isômeros em proporções iguais. Posteriormente teve sua formulação purificada podendo ser encontrada também na forma de seu isômero S(+), que apresenta maior poder analgésico com menores incidências de efeitos indesejáveis (VALADÃO, 2009).

Estudos utilizando a cetamina por via epidural mostram que o fármaco reduz a transmissão de estímulos nociceptivos produzindo analgesia de grau leve a moderado, mostrando ser um fármaco viável de ser utilizado como forma alternativa no manejo da dor (DUQUE et al., 2004; SOUZA et al., 2008, ASSIS et al., 2009). Entretanto, um fator que causa grande discussão, gerando interferência no avanço do uso da cetamina é o potencial neurotóxico citado em alguns estudos, causado pela cetamina, ou seus conservantes, na medula espinhal, principalmente quando utilizada por um período longo (SILVA, 2010).

Gomes et al. (2011) utilizaram 12 cães que receberam cetamina S (+) no espaço subaracnoideo em dose única e diferentes concentrações (0,7 e 0,5 mg/kg). A análise histopatológica da medula desses cães revelou várias alterações incluindo gliose, edema dos axônios, cromatólise central e infiltração de linfócitos não havendo diferenças entre as duas doses. Concluiu-se que a administração da cetamina S (+) sem conservante em dose simples no espaço subaracnoideo causa alterações histológicas em cães sugestivas de toxicidade do sistema nervoso central.

Já Silva (2010) utilizou a cetamina com o conservante cloreto de benzetônio pelas vias epidural e intratecal em coelhos e não observou lesões no tecido nervoso que possam ser associadas com neurotoxicidade ou com alterações clínicas, quando aplicadas pelas vias intratecal ou epidural, durante sete dias consecutivos. Os resultados acima mencionados demonstram a necessidade de estudos neurotóxicos utilizando a cetamina com e sem conservantes no espaço epidural.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)

A ação terapêutica dos AINES inclui ações antiinflamatórias e analgésicas tanto no SNP como no SNC. Estas ações decorrem, em grande parte, da ação inibitória sobre as enzimas que degradam o ácido araquidônico: a ciclooxigenase e a lipoxigenase. A quebra do ácido araquidônico pelas ciclooxigenases origina as prostaglandinas (PGs) que por sua vez ativa as histaminas e bradicininas. Essas substâncias promovem a estimulação dos nociceptores causando a dor (TASAKA, 2006).

Existem medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais que vem sendo alvo de estudos para promover analgesia medular como o cetoprofeno, o acetaminofeno e o meloxicam.

Segundo Arantes (2006), o cetoprofeno apresenta ação central por agir na modulação direta da atividade do receptor NMDA, por meio da enzima hepática TDO (triptofano 2,3 dioxigenase), aumentando o isômero do ácido cinurênico no sistema nervoso central. Este ácido bloqueia o receptor NMDA por impedir a saída do íon magnésio necessário para

ativação deste receptor na medula espinhal. Sem a ativação do receptor NMDA, não existe sensibilização nociceptiva e, sem esta sensibilização, a dor é amenizada.

Callegari et al. (2008), ao utilizar o cetoprofeno intratecal em ratos, demonstraram que a injeção de 10 µl de solução salina juntamente com o fármaco na concentração de 0,01% produziram alterações leves em um número mínimo de neurônios. No entanto, em concentrações maiores houve um aumento significativo no número de neurônios com alterações. As principais alterações encontradas foram cromatólise central e tumefação do corpo celular com desaparecimento da substância de *Nissl* na porção central da célula e deslocamento do núcleo para a periferia.

Outro estudo, utilizando ensaios *in vitro* e *in vivo* para identificação de neurotoxicidade induzida pelo acetaminofeno (paracetamol), demonstrou que o fármaco induziu morte neuronal de células do córtex cerebral de ratos utilizando para os dois ensaios as mesmas concentrações do fármaco (POSADAS et al., 2010).

Resultados positivos com a utilização de AINES em estudos neurotóxicos também foram relatados. Moura (2011) administrou meloxicam no espaço subaracnoide de ratos na dose de 30 µg/animal e observou que não houve alterações clínicas, neurológicas, comportamentais ou histológicas nos animais experimentais durante o período de avaliação. No entanto, a dose do fármaco também não foi capaz de suprimir a hipernocicepção induzida no experimento. Estes dados sugerem que são necessárias doses maiores do fármaco para que se tenha um efeito antinociceptivo desejado na medula espinhal, e aumentando-se a dose, lesões de caráter neurotóxico poderão ser desencadeadas.

Considerações Finais

A busca de protocolos contendo analgésicos que possam agir de maneira eficaz em humanos e animais e que tragam o mínimo de efeitos adversos deve ser o principal alvo de estudos relacionados à neurotoxicidade de fármacos. Em diversos casos, como em dor crônica, cancerígena e neuropática, os analgésicos tradicionais costumam não oferecer analgesia total, fazendo com que interações entre fármacos sejam necessárias para tanto.

Outro problema encontrado no tratamento da dor é a tolerância que o organismo adquire ao ser exposto cronicamente a um mesmo fármaco, como é o caso da morfina. Acredita-se que esta tolerância esteja intimamente ligada ao seu efeito neurotóxico e ao ser utilizado por tempo prolongado deve-se levar em conta as alterações neurológicas, muitas vezes irreversíveis, que eventualmente possam ocorrer.

Apesar dos relatos de neurotoxicidade descritos nesta revisão de literatura, ressalta-se a necessidade do tratamento contra a dor, por ser prioridade para a melhora da qualidade de vida tanto de pacientes humanos quanto animais. Assim, espera-se que novas linhas de pesquisa sejam conduzidas com diversos fármacos com propriedades analgésicas, a fim de contribuir com o conhecimento científico, aumentando consequentemente a disponibilidade de protocolos analgésicos mais seguros para a utilização no manejo da dor.

Referências

- ABREU, M. P. et al. Incidência de tremor em anestesia peridural com ou sem fentanil: estudo comparativo. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v. 54, n. 2, p. 153-161, 2004.
- ALHASHEMI, J. A.; KAKI, A. M. Effect of intrathecal tramadol administration on postoperative pain after transurethral resection of prostate. **Br. J. Anaesth.** v. 91, n. 4, p. 536-540, 2003.
- ALICI, H. A. et al. Effect of the spinal drug tramadol on the fatty acid compositions of rabbit spinal cord and brain. **Biol. Pharm. Bull.** v. 26, n. 10, p. 403-406, 2003.
- ARANTES, V. M. N. **Analgesia preemptiva do cetoprofeno e do parecoxibe em cirurgia para remoção de terceiros molares inclusos.** 2006. 129 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- ASSIS, L. C. et al. Effect of acute administration of Ketamine and imipramine on Creatine Kinase activity in the brain of rats. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v. 31, n. 3, p. 247-252, 2009.
- ATICI, S. et al. Opioid neurotoxicity: comparison of morphine and tramadol in an experimental rat model. **Int. J. Neurosci.** v. 114, p. 1001-1011, 2004.
- BARRETT, N. A.; SUNDARAJ, S. R. Inadvertent intrathecal injection of tramadol. **Br. J. Anaesth.** v. 91, n. 6, p. 918-920, 2003.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. O sistema sensorial somático. In: _____. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 387-422.
- BERRIOS, I.; CASTRO, C.; KUFFLER, D. P. Morphine: axon regeneration, neuroprotection, neurotoxicity, tolerance, and neuropathic pain. **P. R. Health Sci. J.** v. 27, n. 2, p. 119-128, 2008.
- BOATRRIGHT, K. M.; SALVESEN, G. S. Mechanisms of caspase activation. **Curr. Opin. Cell Biol.** v. 15, p. 725-731, 2003.
- BORONAT, M. A.; GARCIA-FUSTER, M. J.; GARCIA-SEVILLA, J. A. Chronic morphine induces up-regulation of the pro-apoptotic Fas receptor and downregulation of the anti-apoptotic Bcl-2 oncoprotein in rat brain. **Br. J. Pharmacol.** v. 134, p. 263-1270, 2001.
- BRUERA, E.; PEREIRA, J. Acute neuropsychiatric findings in a patient receiving fentanyl for cancer pain. **Pain,** v. 69, p. 199-201, 1997.
- CADET, J. L.; BRANNOCK, C. Free radicals and the pathobiology of brain dopamine systems. **Neurochem. Int.** v. 32, p. 117-131, 1998.
- CALLEGARI, D. C. et al. Neurotoxicidade aguda do cetoprofeno em medula espinhal de ratos. **Einstein,** v. 6, n. 1, p. 82-85, 2008.
- CANDUZ, B. et al. Epidural lornoxicam administration – innocent. **J. Clin. Neurosci.** v. 14, p. 968-974, 2007.
- COLOMÉ, L. M. et al. Utilização de células-tronco autólogas de medula óssea na regeneração do nervo tibial de coelhos mediante técnica de tubulização com prótese de silicone. **Cienc. Rural,** v. 38, n. 9, p. 2529-2534, 2008.
- CUNHA-OLIVEIRA, M. T. M. **Neuronal dysfunction induced by drugs of abuse.** 2007. 178 f. Tese (Doutorado em Biologia) - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2007.
- CUNHA-OLIVEIRA, T.; REGO, A. C.; OLIVEIRA, C. R. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psycho stimulant drugs. **Brain Res. Rev.** v. 40, p. 192-208, 2008.
- CUNNINGHAM, J. G. O neurônio. In: _____. **Tratado de fisiologia veterinária.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 35-41.
- DAMIANI, D. **Mecanismo da apoptose.** 2004. Disponível em: <<http://www.sistemanervoso.com>>. Acesso em: 9 abr. 2014.
- DEMIRARAN, Y.; KOCAMAN, B.; AKMAN, R.Y.; A comparison of the post-operative analgesic efficacy of single-dose epidural tramadol versus morphine in children. **Br. J. Anaesth.** v. 95, n. 4, p. 510-513, 2005.
- DOUGHERTY, P. M.; STAATS, P. S. Intrathecal drug therapy for chronic pain. **Anesthesiol.** v. 91, n. 6, p. 1891-1918, 1999.
- DUQUE, J. C. M. et al. Pre-emptive epidural ketamine or S(+)-ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. **Vet. Surg.** v. 33, n. 4, p. 361-367, 2004.
- DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de anatomia veterinária.** 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 813 p.
- EISCH, A. J. et al. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. **Proc. Natil. Acad. Sci.** v. 97, n. 13, p. 757-784, 2000.
- EISCH, A. J.; HARBURG, G. C. Opiates, psychostimulants, and adult hippocampal neurogenesis: insights for addiction and stem cell biology. **Hippocampus,** v. 16, p. 271-286, 2006.
- ENOKSSON, M. et al. Caspase-2 permeabilizes the outer mitochondrial membrane and disrupts the binding of cytochrome c to anionic phospholipids. **J. Biol. Chem.** v. 279, n. 48, p. 49675-49678, 2004.

- FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos locais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.144-151.
- FAUBEL, S.; EDELSTEIN, C. L. Caspases as drug targets in ischemic organ injury. **Curr. Drug. Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.** v. 5, n. 3, p. 269-287, 2005.
- FUKUSHIMA, S. et al. Neurotoxicity of intrathecally administered fentanyl in a rat spinal model. **Pain Med.** v. 12, p. 717-725, 2011.
- GOMES, L. M. R. S. et al. Neurotoxicity of subarachnoid preservative – free S (+) – ketamine in dogs. **Pain Physician**, v. 14, p. 83-90, 2011.
- GÓRNIK, S. L. Hipnoanalgésicos e neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.176-184.
- GOUDAS, L. C. et al. Differential effect of central versus parenteral administration of morphine sulfate on regional concentrations of reduced glutathione in rat brain. **Pharmacology**, v. 54, p. 92-97, 1997.
- GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. Morte celular por apoptose. **Rev. Bras. Canc.** v. 53, n. 3, p. 335 -343, 2007.
- GUZMAN, D. C. et al. Assessment of oxidative damage induced by acute doses of morphine sulfate in postnatal and adult rat brain. **Neurochem. Res.** v. 31, p. 549-554, 2006.
- HODGSON, P. S. et al. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (Spinal). **Anesth. Analg.** v. 88, p. 797-809, 1999.
- HU, S. et al. Morphine induces apoptosis of human microglia and neurons. **Neuropharmacology**, v. 42, p. 829-836, 2002.
- JOHNSON, M. E. et al. Mitochondrial injury and caspase activation by the anesthetic lidocaine. **Anesthesiology**, v. 101, n. 5, p. 1184 -1194, 2004.
- JOHNSON, M. E.; UHL, C. B. Toxic elevation of cytoplasmic calcium by high dose lidocaine in a neuronal cell line. **Reg. Anesth.** v. 22, n. 2, p. 68, 1997.
- JOU, I. M. et al. The effects of intrathecal tramadol on spinal somatosensory-evoked potentials and motor evoked responses in rats. **Anesth. Analg.** v. 96, n. 03, p. 783-788, 2003.
- KERR, J. F. R.; WYLLIE, A. H.; CURRIE, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. **Br. J. Cancer**, v. 6, p. 239-257, 1972.
- KOFKE, W. A. et al. Opioid neurotoxicity: fentanyl-induced exacerbation of cerebral ischemia in rats. **Brain Res.** v. 818, n. 2, p. 326-334, 1999.
- KUBOTA, R. et al. Pharmacokinetics and postoperative analgesia of epidural tramadol: A prospective, pilot study. **Curr. Thera. Res.** v. 69, n. 1, p. 49-55, 2008.
- LENT, R. Primeiros conceitos da neurociência. In: _____. **Cem bilhões de neurônios**. São Paulo: Ateneu, 2005. p. 3-28.
- LIU, L. W. et al. Neuronal apoptosis in morphine addiction and its molecular mechanism. **Int. J. Clin. Exp. Med.** v. 6, n. 7, p. 540-545, 2013.
- LIVINGSTON, A. Ethical issues regarding pain in animals. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v. 221, n. 2, p. 229-233, 2002.
- MAO, J. et al. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: evidence for an opioid-induced neurotoxic mechanism. **J. Neurosci.** v. 22, n. 17, p. 7650-7661, 2002.
- MATTHIESEN, T. T. et al. The experimental toxicology of tramadol: an overview. **Toxicol. Lett.** v. 95, n. 1, p. 63-71, 1998.
- MAYER, D. J. et al. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 96, p. 7731-7736, 1999.
- MOURA, L. F. L. **Efeito antinociceptivo mecânico e neurotoxicidade do meloxicam administrado por via subaracnóide em ratos wistar**. 2011. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- MUIR III, W. W.; GAYNOR, J. S. **Manual de controle da dor em medicina veterinária**. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2009. 643 p.
- NAU, C.; STRICHARTZ, G. R. Drug chirality in anesthesia. **Anesthesiology**, v. 97, p. 497-502, 2002.
- NICHOLSON, D. W.; THORNBERRY, N. A. Caspases: killer proteases. **Trends Biochem. Sci.** v. 22, n. 8, p. 299-306, 1997.
- NOLTE, J. **Neurociência**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 265 p.
- OKON, R.; GEORGE, M. L. Fentanyl-induced neurotoxicity and paradoxical pain. **J. Pain Symptom Manage**, v. 35, n. 3, p. 327, 2008.
- ÖZMEN, I. et al. Spinal morphine administration reduces the fatty acid contents in spinal cord and brain by increasing oxidative stress. **Neurochem. Res.** v. 32, n. 1, p. 19-25, 2007.

- PAN, G.; O'ROURKE, K.; DIXIT, V. M. Caspase-9, Bcl-XI, and Apaf-1 form a ternary complex. **J. Biol. Chem.** v. 273, n. 10, p. 5841-5845, 1998.
- PEFEROEN, D. et al. Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system. **Immunology**, v.141, p. 302-313, 2014.
- PESTEAN, C. et al. The effect of chronic toxicity of pethidine on the spinal cord: an experimental model in rabbits. **Rom. J. Morphol. Embryol.** v. 54, n. 3, p. 617-622, 2013.
- PIRES, S. R. O. et al. Efeitos de concentrações crescentes de lidocaína hiperbárica, administradas no espaço subaracnóideo, sobre a medula espinhal e as meninges. Estudo experimental em cães. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v. 56, n. 3, p. 253-262, 2006.
- POSADAS, I. et al. Acetaminophen induces apoptosis in rat cortical neurons. **Plos One**, v. 5, n. 12, p. 01-14, 2010.
- RAWAL, N. et al. Behavioral and histopathologic effects following intrathecal administration of butorphanol, sufentanil, and nalbuphine in sheep. **Anesthesiology**, v. 75, p. 1025-1034, 1991.
- REGO, A. C.; OLIVEIRA, C. R. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. **Neurochem.** v. 28, p.1563-1574, 2003.
- ROCK, R. B et al. Role of microglia in central nervous system infections. **Clin. Microbiol. Rev.** v. 17, n. 6, p. 942-964, 2004.
- SCHMIDT, C. E.; LEACH, J. B. Neural tissue engineering: strategies for repair and regeneration. **Annu. Rev. Biomed. Eng.** v. 5, p. 293-347, 2003.
- SCORRANO, L.; KORSMEYER, S. J. Mechanisms of cytochrome c release by proapoptotic BCL-2 family members. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** v. 304, p. 437-444, 2003.
- SHIRANI, P. et al. Ketamine treatment for intractable pain in a patient with severe refractory complex regional pain syndrome: a case report. **Pain Physician**, v. 11, n. 3, p. 339-342, 2008.
- SILVA, C. A. P. **Efeitos clínicos e neurotóxicos da implantação de catéter epidural e intratecal e administração crônica de cetamina racêmica ou cetamina s(+), em coelhos.** 2010. 57 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) - Universidade de Franca, Franca, 2010.
- SLIKKER, J. R. W.; BOWYER, J. F. Biomarkers of adult and developmental neurotoxicity. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** v. 206, p. 255-260, 2005.
- SOUZA, K. M. et al. Estudo comparativo entre cetamina -S(+) e morfina peridural para analgesia pós-operatória. **Revista Dor**, v. 9, n. 1, p. 1170-1175, 2008.
- TAGUCHI, H. et al. Percutaneous chronic epidural catheterization in the rabbit. **Acta Anaesthesiol. Scand.** v. 40, p. 232-236, 1996.
- TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 256-272.
- VALADÃO, C. A. A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos.** 2. ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 237-245.
- VASCONCELOS FILHO, P. O. et al. Comparação das alterações histológicas da medula espinal e neurológicas de cobaias após anestesia subaracnóidea com grandes volumes de bupivacaína racêmica, de mistura com excesso enantiomérico de 50% de bupivacaína (S75-R25) e de levobupivacaína. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v. 58, n. 3, p. 234-245, 2008.
- VRANKEN, J. H. et al. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free s(+)-ketamine. **Anesthesiology**, v.105, p. 813-818, 2006.
- WANG, H.; ECKEL, R. H. What are lipoproteins doing in the brain? **Trends Endocrinol. Metab.** v. 25, n. 1, p. 8-14, 2014.
- WINKLER, E. A. et al. Blood-spinal cord barrier breakdown and pericyte reductions in amyotrophic lateral sclerosis. **Acta Neuropathol.** v. 125, p. 111-120, 2013.
- YANG, S. et al. Local anesthetic Schwann cell toxicity is time and concentration dependent. **Reg. Anesth. Pain Med.** v. 36, n. 5, p. 444-451, 2011.
- YIN, D. et al. Morphine promotes Jurkat cell apoptosis through pro-apoptotic FADD/P53 and anti-apoptotic PI3K/Akt/NF-kappaB pathways. **J. Neuroimmunol.** v.174, p.101-107, 2006.