

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA**

FÁRMACOS OPIOIDES UTILIZADOS EM FELINOS DOMÉSTICOS

Aline Ferreira de Souza

**PORTO ALEGRE
2021**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA**

FÁRMACOS OPIOIDES UTILIZADOS EM FELINOS DOMÉSTICOS

Autora: Aline Ferreira de Souza
Trabalho de conclusão da residência
na área de anestesiologia veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro

**PORTO ALEGRE
2021**

CIP - Catalogação na Publicação

de Souza, Aline
Fármacos opioides utilizados em felinos domésticos
/ Aline de Souza. -- 2021.
33 f.
Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

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

1. Analgesia. 2. Receptores. 3. Nocicepção. I.
Monteiro, Eduardo Raposo, orient. II. Título.

RESUMO

A dor constitui uma experiência complexa e consciente da nocicepção. Para reduzir ou até inibir esses aspectos é necessário fazer a utilização de fármacos antinociceptivos que agem em receptores presentes nos componentes da dor. Dentre esses analgésicos, a classe farmacológica dos opioides é amplamente utilizada para proporcionar analgesia, sendo de grande importância no tratamento da dor aguda e da dor perioperatória, fazendo parte de protocolos analgésicos multimodais, bem como protocolos analgésicos preventivos. Essa classe de medicamentos é composta por substâncias derivadas do ópio, podendo ser naturais ou sintéticas, que agem nos receptores μ (μ), κ (κ) e δ (δ), de forma agonista e antagonista competitiva. Os opioides possuem uma ampla margem terapêutica e com poucos efeitos colaterais em gatos. Os mais utilizados na espécie felina e descritas nesse trabalho são a morfina, metadona, meperidina, tramadol, fentanil, remifentanil, buprenorfina, butorfanol e naloxona. Nesse compilado bibliográfico foram relatadas as principais características e aplicações desses fármacos nos felinos domésticos. Foi possível concluir que o uso de opioides em felinos é relevante e benéfico, auxiliando na prevenção da dor, alterações comportamentais (como euforia) e midríase foram os efeitos adversos mais relatados. Devido o potencial dos felinos mascararem a dor, limitando sua avaliação, é importante distinguir a real necessidade de resgate analgésico, em cada indivíduo.

PALAVRAS-CHAVE: Analgesia, receptores, nocicepção.

ABSTRACT

Pain is a complex and conscious experience of nociception. To reduce or reduce to inhibit these aspects, it is necessary to use antinociceptive drugs that act on receptors present in the components of pain. Among these analgesics, the pharmacological class of opioids is widely used to provide analgesia, being of great importance in the treatment of acute pain and perioperative pain, as part of multimodal analgesic protocols, as well as preventive analgesic protocols. This class of drugs is composed of substances derived from opium, which can be natural or synthetic, which act on the μ (μ), κ (κ) and δ (δ) receptors, in a competitive agonist and antagonistic manner. Opioids have a wide therapeutic margin and have few side effects in cats. The most used in the feline species and this work are morphine, methadone, meperidine, tramadol, fentanyl, remifentanyl, buprenorphine, butorphanol and naloxone. In this bibliographic compilation, the main characteristics and applications made from drugs in domestic cats were reported. It was possible to conclude that the use of opioids in felines is relevant and beneficial, helping to prevent pain, behavioral changes (such as euphoria) and mydriasis were the most reported adverse effects and due to the potential of felines to mask pain, limiting their evaluation is important assess the real need for analgesic rescue in each individual.

KEY WORDS: *Analgesia, receptors, nociception.*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Opioides utilizados em felinos domésticos dessa presente revisão de literatura.....	29
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES	anti-inflamatórios não esteroidais
GABA	ácido γ -aminobúterico
α	alfa
a.C	antes de Cristo
CAM	concentração alveolar mínima
δ	delta
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
h	hora
IM	intramuscular
IV	intravenoso
κ	kappa
MPA	medicação pré anestésica
μ	mi
mcg	micrograma
mg	miligrama
ml	mililitro
min	minuto
ng	nanograma
NMDA	N-metil-D-aspartato
OVH	ovariohisterectomia
kg	quilograma
SNC	sistema nervoso central
SC	subcutâneo
TMO	transmucosa oral
VO	via oral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. PROPRIEDADES GERAIS DOS FÁRMACOS OPIOIDES	9
3. AGONISTAS COMPLETO	10
3.1. MORFINA	10
3.2. METADONA	14
3.3. MEPERIDINA	16
3.4. FENTANIL	18
3.5. REMIFENTANIL	21
4. AGONISTA ATÍPICO	23
4.1. TRAMADOL	23
5. AGONISTA PARCIAL / ANTAGONISTA	25
5.1. BUPRENORFINA	25
6. AGONISTA / ANTAGONISTA	26
6.1. BUTORFANOL	26
7. ANTAGONISTA	28
7.1. NALOXONA	28
8. CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

A dor constitui uma experiência complexa e consciente da nocicepção, envolvendo componentes sensoriais e afetivos, que representam uma contínua resposta fisiológica e comportamental que varia em cada animal (MATHEWS et al., 2014; MUIR, 2009). A mesma pode ser reduzida ou inibida se forem administradas medicações que interfiram nesses componentes. De forma preemptiva, fármacos analgésicos são utilizados anteriormente a um evento doloroso conhecido, por exemplo, antes de procedimentos cirúrgicos. Essa forma baseia-se na premissa de que haverá uma diminuição da magnitude da transmissão dolorosa à medula espinhal (MATHEWS et al., 2014).

Uma analgesia multimodal é recomendada, a qual envolve a administração concomitante de diferentes classes de fármacos analgésicos como opioides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), anestésicos locais e $\alpha 2$ agonistas, com o objetivo de diminuir os efeitos adversos de cada fármaco e potencializar seus efeitos antinociceptivos. Em casos de dor aguda, os opioides são eficazes, com ampla margem terapêutica e com poucos efeitos colaterais em gatos (MATHEWS et al., 2014; MUIR, 2009). No passado, o uso de opioides em felinos enfrentou grande relutância por parte da comunidade médica, pois induziam importantes efeitos excitatórios, aos quais atribuíam a expressão “mania da Morfina”. Entretanto, esses efeitos ocorrem devido a uma superdosagem (ARAUJO et al., 2001).

É crescente o número de pesquisas sobre avaliação e controle analgésico em gatos na literatura veterinária. Esse interesse, provavelmente se deve ao aumento da população da espécie como animal de companhia e ao crescimento de especializações na área de felinos (BORTOLAMI; LOVE, 2015). Apesar dos avanços sobre avaliação da dor em animais, ainda há limitações para diagnosticar de forma eficaz a dor e as dificuldades aumentam nas avaliações dos felinos. Alguns indivíduos dessa espécie não exibem um comportamento evidente que indique um estado doloroso, podendo apresentar variações de postura, de expressões faciais e de resposta a um estímulo – sendo doloroso ou não – (MATHEWS et al., 2014). Mesmo após administração de fármacos analgésicos, a avaliação da dor em gatos pode ser dificultada por manifestação de comportamento eufórico, impossibilitando distinguir se

o animal está necessitando ou não de resgate analgésico (DAVIDSON; PETTIFER; HENRY, 2004; FERREIRA et al., 2011; MATHEWS et al., 2014).

Esse trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre o uso de opioides em felinos, descrevendo suas principais características e aplicações nessa espécie.

2. PROPRIEDADES GERAIS DOS FÁRMACOS OPIOIDES

Os fármacos opioides são classificados como: agonistas completos ou parciais; agonistas-antagonistas; e antagonistas – que deslocam competitivamente os anteriores –. Essas drogas agem em um ou mais receptores opioides endógenos, representados pelos receptores μ (mi), κ (kappa) e δ (delta) (KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). Esses receptores estão localizados principalmente no sistema nervoso central (SNC), sobretudo no corno dorsal da medula espinal (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009) e em tecidos periféricos (trato gastrointestinal, trato urinário, útero, zona de gatilho quimiorreceptor, leucócitos, entre outros) (KUKANICH; WIESE, 2015).

Na área supra espinal, agem na região da substância cinzenta inibindo os interneurônios do ácido γ -aminobúterico (GABA) ativando as vias medulares, as quais modulam os impulsos nervosos que chegam dos nervos periféricos aferentes antes de serem transmitidos aos centros superiores, mediadas por receptores pré e pós-sinápticos (KUKANICH; WIESE, 2015). Assim como inibem os canais de cálcio, diminuem a liberação de neurotransmissores (como a substância P), e ativam proteínas G e canais de potássio (resultando em hiperpolarização da membrana) (KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). A nível medular há receptores opioides que estão presentes em altas concentrações, principalmente no corno dorsal (DEROSSI et al., 2016).

Os ensaios neuroendócrinos para determinação das concentrações plasmáticas de catecolaminas e cortisol têm sido relacionados com a dor aguda no gato. No entanto, estes parâmetros também são influenciados por outros fatores, como a ansiedade, estresse, medo e a utilização de determinados fármacos (MATHEWS et al., 2014). Estudos que investigam o uso de opioides na redução da concentração alveolar mínima (CAM), não determinam sua eficácia analgésica, pois

indicam apenas a potência imobilizadora. Entretanto, apesar de reduzirem a CAM, a ação de alguns opioides não foram clinicamente relevantes (BROSNAN et al., 2009).

A depender do opioide utilizado e a dose que for administrada, há uma variedade de efeitos adversos e/ou comportamentais que podem ser apresentados pelos felinos. Dentre eles, foram relatados euforia, ronronar, rolar, esfregar a face com as patas dianteiras, midríase, salivação, vômitos, hipomotilidade intestinal e atonia vesical (AMBROS et al., 2014; BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013; CARROZZO; ALCORN; AMBROS, 2018; SLINGSBY; MURRELL; TAYLOR, 2012). Embora alguns desses efeitos possam ocorrer, a analgesia dos opioides é eficaz em casos de dor moderada a intensa. Todavia, a incidência de efeitos colaterais graves é menor do que aqueles induzidos pelos AINES. Em relação à depressão respiratória, os opioides apresentam uma grande margem de segurança, em pacientes saudáveis (MATHEWS et al., 2014).

Comportamentos disfóricos com atividades motoras aumentadas e por vezes frenéticas, foram associados ao uso de remifentanil. Nesses pacientes, foram observados alterações fisiológicas consistentes com aumento da taxa metabólica, o que pode ser explicado pela ativação do receptor δ opioide que está associado ao aumento da atividade locomotora cumulativa no receptor μ (BROSNAN et al., 2009).

3. AGONISTAS COMPLETO

3.1. MORFINA

Considerada como o principal alcaloide, a morfina é um derivado natural do ópio (WAGNER, 2009), sendo o opioide padrão de referência para qualquer outro da mesma classe. Esse fármaco é um agonista completo do receptor opioide μ , tendo ainda afinidade pelo receptor κ , principalmente quando aplicado em altas doses (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009).

Devido ao seu coeficiente de partição, a morfina é relativamente hidrofílica (CALVEY; WILLIAMS, 2008; DEROSI et al., 2016; KUKANICH; WIESE, 2015), propriedade que lhe confere uma lenta permeabilidade da barreira hematoencefálica interferindo na sua latência (CALVEY; WILLIAMS, 2008). Sua distribuição ocorre rapidamente, onde tem melhor absorção nos compartimentos com elevada perfusão sanguínea. Logo em seguida sua concentração plasmática diminui lentamente

durante o período de difusão. Todavia sua absorção pode ser prolongada se houver vasoconstrição, hipovolemia, hipotensão ou hipotermia, assim como pode ocorrer quando há acúmulo no organismo. Ademais não há relação direta entre a concentração plasmática e seus efeitos clínicos (CALVEY; WILLIAMS, 2008). Devido ao seu volume de distribuição ser menor nos felinos, é preconizado o uso de doses inferiores do que as utilizadas em cães (KUKANICH; WIESE, 2015).

O metabolismo da morfina em gatos ocorre através da conjugação com o íon sulfato (KUKANICH; WIESE, 2015), pelo fígado e produz vários metabolitos ativos ou inativos, sendo também metabolizada pela parede intestinal (CALVEY; WILLIAMS, 2008). O metabólito ativo morfina-6-glicuronídeo, responsável por alguns dos seus efeitos analgésicos (WAGNER, 2009), é parcialmente excretado pela bile, mas pode ser decomposto também por bactérias intestinais (CALVEY; WILLIAMS, 2008). Em gatos a produção desse metabólito é limitada e quando a morfina é administrada pela via intramuscular (IM) não produzem o metabólito ativo. Em contrapartida após a aplicação intravenosa (IV) apenas 50% desses indivíduos o produzem. Esse fenômeno torna esse fármaco menos eficaz (WAGNER, 2009) e reflete na sua meia-vida, que é de aproximadamente de uma hora (KUKANICH; WIESE, 2015). Contudo sua ação é mais longa devido a sua relativa hidrofília e acúmulo do metabólito ativo (CALVEY; WILLIAMS, 2008). Considerando o fato de que sua excreção ocorra principalmente pela urina (90%), os seus metabolitos podem ser acumulados em pacientes com insuficiência renal. O restante dos metabolitos é eliminado pelas fezes (7 - 10%) e sua excreção pelo suor é desprezível (GÓRNIAK, 2011).

A baixa solubilidade lipídica a torna ideal para administração pela via peridural, a qual proporciona uma analgesia de qualidade e de longa duração (CALVEY; WILLIAMS, 2008; DEROSI et al., 2016; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). Durante o período de difusão entra no SNC gradualmente, através da dura-máter e é captada pela medula espinhal. O início da ação analgésica é cerca de 30 minutos, conseqüentemente há menor absorção sistêmica o que reduz potenciais efeitos colaterais (CALVEY; WILLIAMS, 2008; DEROSI et al., 2016; WAGNER, 2009). A presença prolongada no líquido cefalorraquidiano (LCR) amplia sua disseminação e resulta na captação da morfina em níveis segmentares mais rostrais do canal medular (CALVEY; WILLIAMS, 2008), prolongando sua analgesia por até 24

horas após sua aplicação (CASTRO et al., 2009; DEROSI et al., 2016; KUKANICH; WIESE, 2015).

Castro e colaboradores (2009) relataram que o uso da morfina na dose de 0,1mg/kg em felinos pela via peridural apresentaram escores de dor significativamente menores quando comparados ao grupo controle (solução salina) em todos os momentos, após estímulo nocivo mecânico. Nas primeiras 6 horas teve seu efeito antinociceptivo comparável com o grupo que recebeu tramadol (0,3 mg/kg, pela mesma via). Contudo, após esse período a analgesia da morfina foi superior, perdurando por até 12 horas.

Em um estudo posterior, Derossi e colegas (2016) demonstraram que a nocicepção foi abolida por até 23 horas, ao utilizarem a morfina (0,1 mg/kg) combinada com lidocaína (4 mg/kg) pela via peridural no transoperatório de ovariohisterectomia (OVH) em gatas, quando comparada ao grupo que recebeu somente lidocaína – na mesma dose e via –. Foi necessário resgate analgésico no grupo morfina associada a lidocaína somente após um período médio de 22 horas e no grupo lidocaína, necessitaram de analgesia adicional após 2 horas. Devido a sua longa ação e por induzir menos efeitos adversos a morfina por essa via, foi considerada pelos autores o opioide mais apropriado para ser usado em felinos.

Embora a via peridural seja descrita como uma via que induz menos efeito adversos, ela não é isenta dos mesmos. Já foi relatado que retenção urinária pode se tornar crônica pela possibilidade de inibição espinhal da micção, assim como pelo aumento da liberação do hormônio antidiurético. Disfunção intestinal e prurido também foram descritos (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009).

Em gatos nenhum grau de sedação foi observado, com o uso de morfina isolada por essa via (CASTRO et al., 2009). Hipotensão, bradicardia, bradipneia e hipotermia foram observados após o uso desse fármaco em conjunto com um anestésico local, porém esses achados estavam dentro dos limites estabelecidos para os felinos domésticos (DEROSI et al., 2016). Uma hipótese atribuída a esses efeitos, descritos por Derossi e colegas (2016) é de que este estudo foi realizado com aplicação de propofol. Os autores relatam que não houveram pacientes com sialorreia ou vômito, nem influência na deambulação ou fraqueza motora após as primeiras duas horas depois da administração dos fármacos. Isso pode ocorrer pelo agonismo do

receptor μ , que possui potencial de afetar a função motora devido a hiperpolarização dos neurônios motores.

O uso da morfina como medicação pré anestésica (MPA) pela via IM na dose de 0,1 mg/kg em combinação com acepromazina (0,2 mg/kg), não foi capaz de reduzir a concentração expirada do isoflurano no transoperatório de gatos submetidos a osteossíntese (CUNHA; CORTOPASSI; MACHADO, 2002). Nesse estudo, os felinos apresentaram uma recuperação tranquila e isenta de fenômenos excitatórios. No entanto, pode ocorrer excitação do SNC e disforia, quando utilizadas doses superiores em relação às normalmente preconizadas, principalmente se administrada na ausência de dor (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009).

Mesmo em doses terapêuticas a morfina pode deprimir o centro respiratório pela ação direta no tronco cerebral, resultando na redução da frequência respiratória (FR) e sua profundidade (CALVEY; WILLIAMS, 2008; WAGNER, 2009). Essa diminuição da FR foi relatada por Derossi e colaboradores (2016), porém a hipoventilação não pode ser quantificada, por não terem avaliado a PaCO₂. O centro respiratório fetal é altamente susceptível a esse fármaco, não sendo recomendado seu uso no protocolo analgésico de cesarianas (CALVEY; WILLIAMS, 2008).

A morfina pode induzir bradicardia, normalmente leve e que pode ser explicada pela diminuição do estímulo simpático da sedação ou em decorrência direta de estímulo nos núcleos vagais. No entanto, a mesma causa mínima depressão na contratilidade cardíaca (CALVEY; WILLIAMS, 2008; WAGNER, 2009). Foi relatado um leve aumento da pressão sistólica após a extubação, porém dentro dos valores fisiológicos para a espécie felina (CUNHA; CORTOPASSI; MACHADO, 2002). Entretanto, a hipotensão é outro efeito adverso importante deste fármaco e pode ocorrer pela redução do tônus simpático e/ou pela liberação de histamina endógena, ambas resultam em vasodilatação periférica. Esta última pode cursar com broncoespasmos e prurido (CALVEY; WILLIAMS, 2008; WAGNER, 2009) e para inibir seus efeitos colaterais é recomendado não administrá-la pela via IV (WAGNER, 2009).

Além dos efeitos discutidos anteriormente, a morfina tende a produzir náuseas e vômito, por estimulação dos receptores dopaminérgico e atividade do centro de vômito. Altas doses tendem a desencadear efeito antiemético (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015). Causa também, aumento do peristaltismo intestinal

logo após sua aplicação e ao longo do tempo reduz a atividade secretora do intestino. Juntamente a isso estimula o tônus dos esfíncteres gastrointestinais, prolongando o esvaziamento gástrico e retardando o trânsito intestinal, resultando em constipação (CALVEY; WILLIAMS, 2008; WAGNER, 2009). Comportamentos como ronronar, esfregar-se e afeto acentuado foram observados (KUKANICH; WIESE, 2015).

3.2. METADONA

A metadona é um opioide sintético agonista do receptor μ e possui uma mistura racêmica de enantiômeros D e L. O seu isômero D exerce ação antagonista no receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), além de sua interação com o receptor opioide, o que proporciona alívio na dor crônica e refratária (KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). Sua ação ocorre nas vias descendentes da dor, inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina inativando os receptores colinérgicos nicotínicos e parece exercer potenciais efeitos anti-hiperalgésicos, possivelmente devido ao seu isômero D (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

O metabolismo da metadona é realizado no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 em compostos N-desmetilados e cíclicos. Essa via metabólica é inibida com o uso de cloranfenicol e possivelmente outros inibidores das enzimas hepáticas. Em consequência disso, seus efeitos podem ser acentuados e/ou prolongados em animais que receberam tratamento concomitante com ambos os fármacos ou em animais que tenham deficiência patológica ou não dessas enzimas (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015).

A molécula desse fármaco possui características lipofílicas e liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, chegando a uma taxa de até 90%. Ademais se liga às proteínas dos tecidos o que pode exercer efeito acumulativo, principalmente em idosos (CALVEY; WILLIAMS, 2008; DEROSI et al., 2016). A administração pode ocorrer pelas vias IV, IM, subcutâneo (SC), via oral (VO), transmucosa oral (TMO) e peridural (CALVEY; WILLIAMS, 2008; DEROSI et al., 2016; FERREIRA et al., 2011; KUKANICH; WIESE, 2015).

A cavidade oral dos felinos possui um pH médio de 8,8 o que a torna adequada para absorção pela mucosa bucal. As características da metadona que facilitam a absorção por essa via é a alta constante de dissociação de ácido e a lipossolubilidade. Porém, a reabsorção do trato gastrointestinal pode influenciar nos picos de

concentrações plasmáticas, por isso as vias VO e TMO possuem relatos conflitantes (CALVEY; WILLIAMS, 2008; FERREIRA et al., 2011; KUKANICH; WIESE, 2015).

Ferreira e seus colegas (2011) compararam a aplicação de metadona pela via IV (0,3 mg/kg) e pela via TMO (0,6 mg/kg). Como resultado obtiveram um maior pico de concentração plasmática na primeira via, onde foi observado que o valor máximo ocorreu em 10 minutos. Ademias mesmo utilizando o dobro da dose na via TMO, as concentrações aumentaram lentamente e seu pico ocorreu em duas horas após a administração do fármaco.

Essas interações metabólicas podem ter influenciado na ação analgésica da metadona que foi significativamente menor em testes mecânicos, pela via TMO, quando comparado a via IV nos primeiros momentos (10 minutos e uma hora após a administração). Nos gatos que receberam a medicação via IV foi observada antinocicepção, de forma significativa, melhor quando confrontado aos valores basais, em todos os momentos por até quatro horas. Bem como, no grupo TMO, relataram o mesmo efeito por até 6 horas, embora a resposta tenha sido menos profunda nessa via (FERREIRA et al., 2011).

Um estudando avaliando o efeito analgésico, quando a metadona foi utilizada como parte da MPA (0,5 mg/kg, IM) em gatos para coibir a nocicepção antes de uma OVH, foram realizados testes mecânicos após a castração e não houve mudança no limiar mecânico. Além do mais, os autores sugerem que ela é capaz de impedir a hiperalgesia após o trauma cirúrgico. Foi necessária analgesia de resgate, todavia, os escores de dor diminuíram significativamente por até 6 horas (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

Em outro estudo, foi necessário também resgate analgésico em felinos, após uma média de 18 horas depois do tratamento com metadona (0,3 mg/kg) combinada com anestésico local (DEROSSI et al., 2016). Nesse estudo, a aplicação da metadona pela via peridural lombossacra fornece boa antinocicepção em cirurgias de OVH e possui duplo efeito analgésico: um direto, por meio de um mecanismo espinhal; e outro central, após absorção sistêmica. Essa última característica ocorre pela propriedade lipofílicas do fármaco. Contudo, a quantidade de gordura, velocidade de absorção vascular e anatomia do espaço epidural dos gatos podem influenciar esse efeito.

Sedações brandas são esperadas e constatadas em felinos saudáveis e sem dor, que receberam a metadona (0,5 mg/kg) combinada com acepromazina (0,05 mg/kg) na MPA pela via IM, não havendo diferença significativa quando comparada a opioides conhecidamente mais fracos (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013). De outra forma, Ferreira e colaboradores (2011) verificaram sedação em 75% dos gatos que receberam o fármaco por via IV (0,3 mg/kg) que teve início nos primeiros cinco minutos e em 87,5% dos animais que receberam a metadona pela via TMO (0,6 mg/kg), onde iniciou nos primeiros 10 minutos, essa última via, antes do seu pico plasmático. Essa informação indica uma distribuição mais rápida ao local de efeito, pois em ambos os grupos os indivíduos apresentaram protusão da terceira pálpebra. Entretanto, esses dados não parecem estar relacionados com o nível de sedação. Além do que, a sedação foi acentuada, mas por pouco tempo e quando diminuiu, foi devido ao comportamento eufórico.

A metadona em gatos, na dose de 0,3 mg/kg, pela via peridural, associado a lidocaína (4 mg/kg) produziu, bradicardia e hipotensão, que pode ter sido pela necessidade de utilizar doses mais altas, devido a lipossolubilidade do fármaco. Apresentou também bradipneia, mas a hipoventilação não pode ser quantificada porque não avaliaram PaCO₂. Esses valores foram menores em comparação aos valores basais (DEROSSI et al., 2016).

Possui efeito antitussígeno e é recomendado usar em doses baixas em felinos e em concomitância com tranquilizante pra evitar excitação (GÓRNIAK, 2011). Pode apresentar efeitos adversos como ronronar, rolar, amassar com as patas traseiras. A midríase em gatos perdurou por até 6 horas com dilatação parcial ou total da pupila após a aplicação de metadona (0,5 mg/kg) em combinação com acepromazina (0,05 mg/kg), pela via IM, essa estimulação parece ser mediada pela liberação de catecolaminas da adrenal e foi demonstrado que a midríase não se correlaciona com a duração da analgesia (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013)

3.3. MEPERIDINA

Agonista do receptor μ , a meperidina é um opioide sintético que tem como característica ser semelhante à molécula da atropina, determinando efeitos antimuscarínico, inotrópico negativo e cronotrópico positivo (GÓRNIAK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). Esse fármaco apresenta propriedades

semelhantes aos anestésicos locais, podendo ser usada como adjuvante nos bloqueios locais (KAYE et al., 2006).

Apesar de ser esperado um aumento da frequência cardíaca (FC), segundo Evangelista e colaboradores (2014), quando utilizaram a meperidina (6 mg/kg, IM), em felinos, não houve diferença estatística nos seus valores médios em diferentes momentos transoperatórios em gatas submetidas à OVH eletiva, quando comparada ao valor basal. Ao contrário foi observada uma discreta diminuição, mesmo durante a tração do pedículo ovariano, considerado o momento mais doloroso desse procedimento. Essas observações podem ser explicadas pelo fato de os animais estarem sob anestesia profunda, não havendo, portanto, resposta simpática ao estresse cirúrgico.

Seu início analgésico é de 20 a 30 minutos com ação dose-dependente e seu efeito durando em torno de uma a duas horas. Em felinos o período de ação é ligeiramente mais longo, podendo durar até quatro horas, quando aplicada em dose elevada (EVANGELISTA et al., 2014; KUKANICH; WIESE, 2015; LASCELLES et al., 1995; WAGNER, 2009). Além da analgesia, esse fármaco possui efeitos espasmolítico e hipnótico, também agindo sobre o centro da tosse (GÓRNIK, 2011). Rapidamente é biotransformada no fígado (GÓRNIK, 2011; KAYE et al., 2006) ocorrendo uma pequena eliminação via renal (KAYE et al., 2006).

Minutos após extubação de procedimento cirúrgico (OVH), o uso de 5 mg/kg pela via IM em gatas, a meperidina foi capaz de reduzir de forma significativa a pontuação em uma escala visual analógica de dor (LASCELLES et al., 1995). Essa dose de meperidina foi comparada à grupos que receberam carprofeno em diversas doses (SC) e a um grupo que recebeu meperidina na dose de 10 mg/kg (IM), essa última a redução não foi relevante. Decorridas duas horas pós extubação, a dose maior de meperidina produziu analgesia significativamente superior aos outros grupos. No entanto após quatro horas a mesma dose foi somente superior ao grupo controle que não recebeu tratamento analgésico (LASCELLES et al., 1995).

O uso desse fármaco na MPA foi avaliado no pós operatório de OVH através de uma escala composta multidimensional, na qual foi subjetivamente atribuída uma pontuação para avaliação da dor (EVANGELISTA et al., 2014). Assim, foram observados escores maiores para fêmeas que receberam a dose de 6 mg/kg pela via IM, necessitando de resgate analgésico, em relação ao grupo que recebeu tramadol.

Nesse mesmo estudo, os autores relataram uma modulação nos níveis de glicose plasmática, representada por valores semelhantes em todos os momentos do estudo. Em contrapartida os níveis de cortisol sérico, foram significativamente maiores a partir da primeira hora quando comparados aos valores basais. Por fim, após seis horas as concentrações de cortisol foram estatisticamente superior no grupo meperidina em relação ao grupo tramadol, o que evidencia dor leve atribuída ao término do efeito analgésico ou indicação de estresse durante a manipulação para a coleta (EVANGELISTA et al., 2014).

A meperidina pode induzir a liberação de histamina pela via IV, sobretudo se for aplicada de maneira rápida (GÓRNIAK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). Kaye e colegas (2006), sugerem que receptores da histamina modulam a atividade vasodilatadora da meperidina no leito pulmonar felino, quando o tônus deste está aumentando. Essa depressão foi significativamente atenuada tanto com o uso de difenidramina (anti-histamínico competitivo), quanto com o uso de naloxona. Interessantemente, tal efeito pode ser benéfico para pacientes que tenham doenças que resultam em hipertensão pulmonar.

A meperidina pode causar depressão respiratória por ação direta no centro respiratório e no tronco encefálico, demonstrando, no entanto, ser segura para esse sistema, uma vez que não induziu depressão respiratória profunda (EVANGELISTA et al., 2014). Dentre seus efeitos adversos, podemos destacar a produção de náusea, vômitos e retenção urinária (KAYE et al., 2006).

3.4. FENTANIL

O Fentanil é um opioide sintético agonista μ de curta duração e possui como vantagem uma rápida latência (GÓRNIAK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015). Altamente solúvel em lipídio, esse fármaco atravessa a barreira hematoencefálica ligeiramente e as concentrações do SNC geralmente refletem às do plasma. Essa propriedade lhe confere difusão extremamente rápida pela medula espinhal após passar pela membrana dural, quando utilizada pela via peridural e sua eficácia é potencializada com o uso concomitante de anestésico local (CALVEY; WILLIAMS, 2008; GÓRNIAK, 2011).

Em dose baixa e única há uma rápida recuperação dos seus efeitos antinociceptivos. Em contraste, se for utilizada em doses altas, múltiplas ou em

infusões, sua fase de distribuição termina enquanto sua concentração plasmática ainda é mais alta que o mínimo necessário para ter sua eficácia. Com isso seu tempo ação é prolongado (CALVEY; WILLIAMS, 2008).

O fentanil não é efetivo pela via oral devido a sua baixa biodisponibilidade. Pela via SC sua administração pode ser dolorosa, para diminuir esse efeito é misturada com bicarbonato de sódio a 8,4% (KUKANICH; WIESE, 2015). Já pela via IV pode ser administrado como um adjunto da anestesia, na qual sua meia vida de distribuição leva em torno de 13 minutos, diminuindo sua concentração – que em gatos é mais rápida – mas sua vida terminal é de 3 a 4 horas (AMBROS et al., 2014; CALVEY; WILLIAMS, 2008; GÓRNIAK, 2011).

Seu volume de distribuição por outras vias é relativamente alto, possui ampla captação pelos tecidos e sua depuração é ligeiramente menor que o fluxo sanguíneo do fígado. Contudo, há diferenças no metabolismo hepático entre as espécies, o que pode explicar uma lenta metabolização nos gatos (AMBROS et al., 2014; CALVEY; WILLIAMS, 2008). Além disso é predominantemente metabolizado por N-desalquilação e hidroxilação, logo em um a dois minutos seus metabólitos já conseguem ser detectados no sangue e cerca de 70% do metabólitos inativos do fentanil é excretado pela urina (CALVEY; WILLIAMS, 2008).

Não houve acúmulo nos compartimentos periféricos após duas horas de infusão com taxa constante em felinos acordados na dose de 5 mcg/kg/h de fentanil, pela via IV, esta infusão foi seguida de um bolus inicial na mesma dose. Logo ao cessar a infusão rapidamente sua concentração diminuiu nos primeiros 30 minutos e mais gradualmente depois (AMBROS et al., 2014). Antes de iniciar uma infusão prolongada de fentanil em gatos, com duração de seis horas foi aplicado uma dose de ataque do fármaco (5 mcg/kg ou 3mg/kg, pela via IV) que resultaram em altas concentrações plasmáticas. Ambos reduziram cerca de 50% nos primeiros 30 minutos na dose de 5 mcg/kg e nos primeiros 15 minutos na dose de 3 mg/kg. Após as mesmas diminuíram em torno de uma a duas horas depois. (CARROZZO; ALCORN; AMBROS, 2018).

Estudos relatam que após o uso de infusões com taxas constantes de fentanil, não foi possível manter um estado estacionário na corrente sanguínea. Em vez disso, as concentrações flutuaram ao longo do tempo, tanto em infusões breves quanto em longas, com tempo de meia-vida de 120 minutos (AMBROS et al., 2014; CARROZZO;

ALCORN; AMBROS, 2018). O nível máximo de concentração plasmática foi de 4,41 ng/ml, que diminuiu gradativamente para 2,99 ng/ml, o que provavelmente reflete na redistribuição contínua aos compartimentos periféricos. Seu equilíbrio pode não ter sido alcançado, além da sua eliminação contribuir para uma rápida redução na concentrações ao compartimento central (AMBROS et al., 2014).

Boa antinocicepção térmica foi induzida durante infusão contínua em felinos acordados na dose de 5 mcg/kg/h, pela via IV (AMBROS et al., 2014). O aumento do limiar térmico foi sustentado por até 300 minutos enquanto durava a infusão. No entanto na dose 3 mcg/kg/h pela mesma via, foi observada somente por 15 minutos (CARROZZO; ALCORN; AMBROS, 2018). Para surtir esse efeito foi necessário que a concentração sanguínea fosse igual ou superior a 1,33 ng/ml, essa relação entre a concentração plasmática e a analgesia pode perdurar mesmo após o termino da infusão (AMBROS et al., 2014; CARROZZO; ALCORN; AMBROS, 2018).

O uso pela via transdermal de fentanil ocorre através de um adesivo colado em uma área exposta e sem pelo da pele. Em felinos, quando utilizado na dose de 25 mcg/h, as concentrações plasmáticas atingiram um pico máximo depois de 36 a 42 horas da colocação do adesivo e foram maiores que 2,2 ng/ml. Esses dados sugerem que a concentração pode ter sido desnecessariamente alta, já que coincidiu com comportamentos disfóricos em 37,5% dos animais. Quando usado em uma delimitação em 50% da superfície da pele exposta ao adesivo, que corresponde à uma dose em torno de 12,5 mcg/h, resultou em uma diminuição de 38% da taxa de entrega. Todos os gatos que foram expostos à metade do adesivo, 18 a 24 horas antes da cirurgia, apresentaram bom controle antinociceptivo, sendo apropriado na analgesia pré-operatória em felinos submetidos a OVH com peso menor que 4 kg. Por fim a dose cheia não resultou em analgesia significativamente melhor e ainda aumentou a FC 30 minutos após a indução (DAVIDSON; PETTIFER; HENRY, 2004).

Estado de euforia foi relatado após o uso de infusão com taxa constante em gatos acordados, isso foi observado pelo aumento da atividade locomotora e agitação ao interagir com as pessoas (AMBROS et al., 2014; CARROZZO; ALCORN; AMBROS, 2018). Bem como, a maioria dos indivíduos apresentaram sedação após o bolus inicial (AMBROS et al., 2014). Depressão respiratória pode ocorrer com presença de apneia transitória, relacionadas à dose dependente e velocidade de administração (CALVEY; WILLIAMS, 2008). Além disso, possui estabilidade

cardiovascular, embora a bradicardia seja frequente (CALVEY; WILLIAMS, 2008; WAGNER, 2009).

3.5. REMIFENTANIL

Derivado da fentanila, o remifentanil é um opioide sintético que age de forma agonista do receptor μ . Em altas concentrações pode ter ativação direta dos receptores do ácido NMDA (KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009).

Sua principal metabolização é via extra hepática, na qual ocorre uma rápida hidrólise por esterases inespecíficas plasmáticas e teciduais em todo o corpo, em especial no músculo estriado. Esta propriedade é potencialmente vantajosa em felinos que não possuem algumas vias metabólicas hepáticas e especialmente em gatos com comprometimento desse órgão (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). O ácido carboxílico é seu produto metabólito, que age no receptor agonista μ , é excretado pela urina e pode se acumular em animais com insuficiência renal. No entanto, o significado clínico pode ser irrelevante (CALVEY; WILLIAMS, 2008).

Esse mecanismo resulta em uma meia-vida de eliminação ultra curta, com baixo volume de distribuição. Entretanto, com alto volume de depuração, podendo ter uma rápida reversão dos seus efeitos ao parar a infusão, deixando pouco ou nenhum efeito residual (CALVEY; WILLIAMS, 2008; GÓRNIAK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). Correa e colegas (2007) não conseguiram comprovar uma eliminação rápida após anestesia com infusões concomitantes de propofol e remifentanil, em seu estudo os gatos tiveram uma recuperação prolongada e justificaram que esse comportamento pode ser devido ao uso do propofol e não do opioide.

Devido a sua alta potência, tempo de latência extremamente rápido, onde se equilibra com o SNC e seu ultra curto tempo de ação; é recomendado que esse fármaco seja usado no transoperatório em infusões com taxas constantes para uma analgesia sustentada (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). Mesmo sendo descrita com uma rápida latência, foi suposto que a concentração plasmática do remifentanil nos primeiros 15 minutos do início da infusão, não fornece adequada profundidade anestésica, em conjunto com o propofol, para inibir resposta ao estímulo nocivo elétrico (CORREA et al., 2007).

Infusões com remifentanil (taxas de 0,0625; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 e 16 mcg/kg/min) não foram capazes de alterar a CAM do isoflurano, isso é devido a possíveis diferenças na atividade desse fármaco em alvos não opioides dos felinos, a extensão ou existência de uma relação analgésica e redução da CAM não foi detectada nessa espécie, determinando que a imobilidade anestésica não precisa ter nenhuma relação com a eficácia analgésica (BROSNAN et al., 2009). Corroborando com esse resultado, foi descrito que o remifentanil sozinho (20 mcg/kg/h, IV) não foi associado a uma redução significativa da necessidade de isoflurano, embora essa necessidade tenha sido reduzida em uma média de 15,6% nos gatos em comparação ao grupo que foi anestesiado somente com o isoflurano (STEAGALL et al., 2015). Anestésicos inalatórios não envolvem receptores μ opioides em seu mecanismo de ação na imobilização, os efeitos poupadores da CAM não devem ser usado para deduzir efeitos analgésicos, porque um não implica no efeito do outro, talvez os felinos representem um exemplo de dissociação completa entre efeitos imobilizante e analgésicos de um narcótico (BROSNAN et al., 2009).

Steagall e seus colegas (2015) relatam que houve uma significativa redução de 48,3% da necessidade de isoflurano com uma associação de infusões de remifentanil na dose de 20 mcg/kg/h, com cetamina em bolus inicial de 0,5 mg/kg seguida por uma dose de infusão de 1,8 mg/kg/h. Essa combinação é indicada para ter uma anestesia balanceada para OVH em gatas.

O remifentanil causou um aumento dependente da dose no limiar térmico, o corte do estudo era de 55°C e uma dose de 1,58 mcg/kg/min conseguiu inibir a nocicepção somática (BROSNAN et al., 2009). Em outro estudo usaram uma dose de infusão de 0,2 e 0,3 mcg/kg/min de remifentanil em combinação com propofol, a primeira dose obteve como resposta a um estímulo elétrico movimentação grosseira em até 37,5% dos gatos, enquanto a maior dose foi capaz de abolir os movimentos em todos os felinos (CORREA et al., 2007). Para controlar respostas autonômicas em gatas durante OVH foi necessária uma dose máxima de 0,23 mcg/kg/min de remifentanil, durante a tração e ligadura dos pedículos ovarianos. Taxas que variaram de 0,2 a 0,23 mcg/kg/min proporcionaram um satisfatório plano anestésico (CORREA et al., 2007).

Em cirurgia de OVH a FC média ficou abaixo de 100 batimentos por minuto (bpm), essa bradicardia foi sustentada em mais de um momento de coleta de dados

em 75% das gatas. Em 25% dos felinos ocorreu uma bradicardia persistente com o uso de remifentanil durante estimulação elétrica e essa redução é atribuída ao efeito vagotônico dos opioides agonistas puros. Durante o estudo houve hipotensão, com baixa incidência, porém ao longo do tempo anestésico foram normalizando o que pode ser relacionada com a diminuição da influência do bolus de propofol e a estimulação cirúrgica com aumento do estímulo simpático possivelmente contribuiu para o aumento da PAM e da FC (CORREA et al., 2007).

Comportamentos disfóricos com atividades motoras aumentadas e as vezes frenéticas foram associados ao remifentanil em todos os gatos que utilizaram doses acima de 1 mcg/kg/min, pela via IV, provocando alterações fisiológicas consistentes com aumento da taxa metabólica (BROSNAN et al., 2009). Em altas doses ou em infusões com taxas rápidas pode levar o animal a apneia, há poucos riscos de ocorrer uma depressão respiratória. Pode ocorrer rigidez muscular da parede torácica e/ou da mandíbula e relaxantes musculares pode ser necessário (CALVEY; WILLIAMS, 2008).

4. AGONISTA ATÍPICO

4.1. TRAMADOL

O tramadol é um analgésico que age centralmente produzindo seus efeitos por através de vários mecanismos diferentes que são complementares em receptores opioides e não opioides. É composto por dois enantiômeros, positivo e negativo, que se ligam de forma agonista a receptores opioides μ , fracamente aos receptores K e δ e inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina (CALVEY; WILLIAMS, 2008; EVANGELISTA et al., 2014; GÓRNIK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015).

Por interferir nas vias inibitórias descendentes na recaptção de serotonina e noradrenalina, pode induzir a síndrome serotoninérgica quando utilizado em doses altas ou em conjunto com outros agentes que aumentem a atividade da serotonina. Alguns exemplos de fármacos que provocam esse efeito são: inibidores seletivos da recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos, lítio, inibidores de monoaminas oxidase e meperidina. Os sintomas podem incluir alterações comportamentais, excitabilidade neuromuscular e instabilidade motora (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015).

Após ser convertido pelo sistema hepático produz metabólitos desmetilados, tanto o tramadol quanto seus metabólitos se acumulam em pacientes com doença renal crônica e na insuficiência hepática. Além disso, tem como principal metabólito, O-desmetiltramadol, que ao se ligar no receptor μ parece contribuir em seu efeito antinociceptivo (CAGNARDI et al., 2011; CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015).

Em um estudo realizado por Cagnardi e colaboradores (2011), o tramadol foi utilizado em felinos na dose de 2 mg/kg, pela via IV, onde foi avaliado a concentração plasmática, tanto do tramadol como do seu metabólito O-desmetiltramadol. Decorridos 15 minutos da administração do fármaco, foi observado um pico plasmático de 0,81 mcg/ml do O-desmetiltramadol. O declínio da concentração plasmática foi lento e na última coleta sanguínea, após oito horas, foi relatado o valor de 0,11 mcg/ml. O pico plasmático do tramadol teve uma concentração de 2,08 mcg/ml, após 5 minutos da aplicação e decaindo para 0,58 mcg/ml em uma hora. No final do estudo (completando oito horas) o valor encontrado foi de 0,05 mcg/ml. Após duas horas, a concentração sanguínea do metabólito era maior do que o composto original. Todavia a eliminação do O-desmetiltramadol depende da glucuronil transferase, podendo ser lenta nos gatos, por essa espécie possuir uma relativa deficiência dessa enzima.

Doses de 2 a 4 mg/kg, pela via IM, foram administradas em felinos para surtir efeito antinociceptivo preemptivo na MPA de OVH, a qual promoveu analgesia adequada por até 7 horas para dor leve a moderada. No entanto, na menor dose foi necessário resgate analgésico e na maior dose provocou efeitos excitatórios (EVANGELISTA et al., 2014). O uso de 2 mg/kg de tramadol, pela via IV, foi capaz de reduzir a necessidade de isoflurano durante uma OVH ou orquiectomia. Entretanto, na MPA foi utilizada acepromazina, o que pode ter contribuído para esse efeito poupador. Nesse estudo também foi verificado que a analgesia pós-operatória foi satisfatória, pois reduziu o escore na escala subjetiva de pontuação de dor modificada por até seis horas, sem necessidade de resgate analgésico (CAGNARDI et al., 2011).

O uso de tramadol pela via peridural, na dose de 1 mg/kg, obteve analgesia comparável a morfina (0,1 mg/kg) pela mesma via por até seis horas. Contudo, a morfina forneceu analgesia superior após de oito horas, perdurando por até 12 horas.

Nenhuma sedação foi observada, mas euforia foi relatada como efeito adverso (CASTRO et al., 2009).

Felinos podem apresentar efeitos comportamentais excitatórios, que podem ser paradoxal quando o nível de dor for baixo ou ausente (CAGNARDI et al., 2011; EVANGELISTA et al., 2014). No entanto, não houve alterações dos parâmetros fisiológicos (EVANGELISTA et al., 2014). Cagnardi e colegas (2011) não observaram hipoventilação significativa no transoperatório, mantendo a normocapnia e alta saturação de oxiemoglobina, com o uso de tramadol na dose 2 mg/kg, pela via IV. Em contraste Evangelista e colaboradores (2014) relatam que, pela via IM na dose de 2 e 4 mg/kg foi observado efeito depressor, de forma dose dependente, no controle ventilatório quando comparado aos valores basais, porém sem ocorrência de depressão respiratória profunda.

5. AGONISTA PARCIAL / ANTAGONISTA

5.1. BUPRENORFINA

Considerada um agonista-antagonista, a buprenorfina age como um agonista parcial no receptor μ , com alta avidéz, sendo lentamente dissociada desse receptor. Além disso, é um antagonista do receptor K, possuindo início de ação lento mesmo após administração pela via IV (CALVEY; WILLIAMS, 2008; GÓRNIK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). Devido à essas características, sua interação com outros opioides, pode reduzir ou antagonizar o efeito analgésico dos agonistas puros. Todavia, o grau de antagonismo pode não ser total (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015).

É extremamente lipossolúvel, o que lhe confere uma boa biodisponibilidade pela via TMO, a qual pode ser uma via de administração relevante em gatos, uma vez que o pH da sua mucosa oral (em torno de 8,8) é próximo ao pKa da buprenorfina (CALVEY; WILLIAMS, 2008; GÓRNIK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). É metabolizada pelo fígado e sofre efeito de primeira passagem quando administrada pela via oral. Essa propriedade a torna inativa, não sendo, portanto, recomendada por essa via. Adicionalmente, sua depuração não é afetada pela insuficiência renal (CALVEY; WILLIAMS, 2008; GÓRNIK, 2011).

Uma a quatro horas a buprenorfina na dose de 10 mcg/kg, modificou significativamente o limiar térmico nociceptivo em gatos em comparação aos valores basais. (SLINGSBY; MURRELL; TAYLOR, 2012). Em outro estudo a buprenorfina, na dose de 0,02 mg/kg, pela via IM forneceu uma analgesia comparável à metadona (0,5 mg/kg, IM), sendo, no entretanto, necessária um resgate analgésico (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013). Em ambos estudos, foram relatadas ausência ou fraca sedação como uso de buprenorfina na dose de 0,01 ou 0,02 mg/kg, mesmo quando a dose maior foi associada a um fenotiazinico (0,05 mg/kg) (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013; SLINGSBY; MURRELL; TAYLOR, 2012).

O uso desse fármaco pela via SC na dose de 0,24 mg/kg para analgesia pós operatória de OVH em gatas, resultou em hipertermia, a qual perdurou por 16 a 20 horas. Em 73% das fêmeas, essa complicação persistiu por quase um dia. Foi então sugerido que a alta dose pode ter influência nesse prolongamento e pode ser atribuída à alteração hipotalâmica no ajuste da temperatura e não ao impedimento da termorregulação (CANNAROZZO et al., 2020).

A buprenorfina produz pouco ou nenhum efeito adverso no sistema cardiorrespiratório em gatos (KUKANICH; WIESE, 2015). Por sua vez, pode causar midríase parcial ou total sustentada por até 24 horas, não havendo relação entre o início e o fim da dilatação com os valores do limiar analgésico (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013; SLINGSBY; MURRELL; TAYLOR, 2012). Após o uso da buprenorfina, a maioria dos felinos apresentaram comportamentos como ronronar, amassar, rolar e se esfregar e não apresentaram salivação, vômito e distúrbios gastrointestinais (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013; SLINGSBY; MURRELL; TAYLOR, 2012)

6. AGONISTA / ANTAGONISTA

6.1. BUTORFANOL

O butorfanol é um opioide sintético com atividade agonista no receptor κ e antagoniza fracamente o receptor μ , sendo por isso classificado como agonista-antagonista (GÓRNIAK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). Caracteriza-se por um efeito platô, de modo que, mesmo com o aumento de sua dose,

não é observado qualquer incremento adicional na analgesia (KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009).

A duração do efeito desse fármaco varia de acordo com a dose e a via pela qual foi administrado. Entretanto, no geral é de curta duração, possuindo ainda uma baixa biodisponibilidade pela via oral (GÓRNIAK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015). Usado clinicamente para o controle de dor leve à moderada, produz analgesia fraca quando aplicado como MPA de OVH, na dose de 0,4 mg/kg, pela via IM e consequentemente, demandando resgate analgésico (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013). Somando a isso, em outro estudo o butorfanol (0,8 mg/kg) associado acepromazina (0,2 mg/kg), pela via IM, não produziu analgesia somática nos gatos anestesiados com propofol, em relação ao grupo que recebeu somente acepromazina (ARAUJO et al., 2001).

Foi descrito por Bortolami e colaboradores (2013) que em alguns felinos não foi possível a cateterização da veia cefálica, devido à aparente falta de sedação, após a aplicação de butorfanol (0,4 mg/kg) associado com acepromazina (0,05 mg/kg), ambos pela via IM. Essa informação contradiz relatos anedóticos de que esse fármaco fornece um bom escore de sedação (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013). Corroborando com a falta de sedação, foi demonstrado que aplicação de butorfanol (0,4 mg/kg) associado à acepromazina (0,05mg/kg) pelas vias IM e IV, não influenciaram de forma significativa o grau de sedação em gatos, não sendo possível alcançar o objetivo da pré-medicação que seria acalmar e facilitar o manuseio dos animais (COSTA et al., 2020).

Comparada aos agonistas puros, quando usada em doses clínicas em gatos, essa droga causa menos disforia e menor excitação do SNC. No entanto pode causar ataxia se usada em doses altas (KUKANICH; WIESE, 2015). Por sua vez, acarreta em mínima depressão respiratória, não libera histamina (GÓRNIAK, 2011; WAGNER, 2009) e embora apneia e cianose não tenha sido observados, a ocorrência de depressão respiratória não pode ser descartada (COSTA et al., 2020). Adicionalmente bradicardia foi relatada e acentuada significativamente após 30 e 60 minutos o uso de propofol (ARAUJO et al., 2001). No mesmo estudo houve também uma redução da saturação da oxiemoglobina e uma recuperação prolongada, porém esses efeitos podem ter sido intensificados pelo uso do propofol que não foi usado em infusão com taxa constante, mas sim em bolus.

Em outro estudo, o butorfanol teve como efeito adverso a hipotensão, a qual foi agravada após a indução anestésica com propofol. Tal efeito foi significativamente mais prevalente no grupo que recebeu butorfanol em combinação com acepromazina, do que no grupo que foi submetido ao protocolo com acepromazina e nalbufina (COSTA et al., 2020). Comportamentos como ronronar, rolar, amassar e esfregar as patas dianteiras, além de midríase sustentada mesmo após o fim do efeito antinociceptivo, foram relatados como efeitos colaterais (ARAUJO et al., 2001; BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

7. ANTAGONISTA

7.1. NALOXONA

A naloxona é um antagonista dos receptores opioides, com maior afinidade e eficácia sobre o receptor μ . Todavia também age antagonizando os receptores κ e δ (CALVEY; WILLIAMS, 2008; GÓRNIAK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015), não produzindo efeitos sobre esses receptores, mas deslocando de maneira competitiva os agonistas de cada receptor (GÓRNIAK, 2011).

Apresenta uma rápida latência, um curto período de ação, o qual dependerá da via e da dose utilizada (GÓRNIAK, 2011; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009). É preconizado usar a naloxona por meio de titulação, onde deve ser iniciado com uma dose extremamente baixa, até que seja alcançada a reversão dos efeitos indesejados, incluindo sedação excessiva, depressão respiratória, disforia e excitação (KUKANICH; WIESE, 2015). Devido à sua breve duração, pode ocorrer uma renarcotização, com retorno dos efeitos adversos produzidos pelos agonistas opioides, sendo por vezes necessárias doses adicionais desse fármaco, obrigatoriamente pela via SC (GÓRNIAK, 2011; WAGNER, 2009). Na dose de 0,67 mcg/kg, ela ainda antagoniza o efeito antinociceptivo térmico da buprenorfina (SLINGSBY; MURRELL; TAYLOR, 2012).

Altas doses de naloxona podem refletir na antagonização dos efeitos centrais dos opioides, acarretando dor aguda associada à estimulação simpática. Embora incomuns, outros pode desencadear alguns efeitos indesejados, podem incluir taquicardia, hipertensão, edema pulmonar, arritmias cardíacas com contrações ventriculares prematuras e inquietação (CALVEY; WILLIAMS, 2008; KUKANICH; WIESE, 2015; WAGNER, 2009).

Tabela 1 – Opioides utilizados em felinos domésticos dessa presente revisão de literatura.

Fármaco	Dose	Via	Avaliação	Duração
Morfina	0,1 mg/kg	Peridural (sozinha)	Limiar mecânico	12 horas
	0,1 mg/kg	Peridural (+lidocaína)	OVH	23 horas
	0,2 mg/kg	IM	Osteossíntese	não informado
Metadona	0,3 mg/kg	IV	Limiar mecânico	4 horas
	0,3 mg/kg	Peridural (+lidocaína)	OVH	18 horas
	2 - 5 horas	IM	Castração e limiar mecânico	4 - 5 horas
	0,6 mg/kg	TMO	Limiar mecânico	6 horas
Meperidina	4 mg/kg	IM	Osteossíntese	não informado
	5 mg/kg	IM	OVH	2 horas
	6 mg/kg	IM	OVH	2 - 7,5 horas
	10 mg/kg	IM	OVH	4 horas
Fentanil	3 mcg/kg/h	IV (infusão)	Limiar térmico	sem analgesia pós infusão
	5 mcg/kg/h	IV (infusão)	Limiar térmico e mecânico	sem analgesia pós infusão
	12,5 - 25 mcg/h	Transdermal	OVH	72 horas (latência 18 - 24 h)
Remifentanil	3,75 - 60 mcg/kg/h	IV (infusão)	Limiar térmico e mecânico	sem analgesia pós infusão
	12 - 18 mcg/kg/h	IV (infusão)	Limiar mecânico	sem analgesia pós infusão
	13,8 mcg/kg/h	IV (infusão)	OVH	sem analgesia pós infusão
	20 mcg/kg/h	IV (infusão)	OVH	sem analgesia pós infusão
Tramadol	1 mg/kg	Peridural (sozinha)	Limiar mecânico	6 horas
	2 mg/kg	IV	Castração	6 horas
	2 mg/kg	IM	OVH	2 - 4,5 horas
	4 mg/kg	IM	OVH	6 horas
Buprenorfina	0,01 mg/kg	IM	Limiar térmico e mecânico	1 - 4 horas
	0,02 mg/kg	IM	Castração e limiar mecânico	3 - 5 horas
	0,24 mg/kg	SC	Pós OVH	4 horas
Butorfanol	0,4 mg/kg	IM	Castração e limiar mecânico	2 - 5 horas
	0,4 mg/kg	IM e IV	Procedimentos cirurgicos	não informado
	0,8 mg/kg	IM	Castração e limiar mecânico	não informado
Naloxona	0,001 mg/kg	IV	-	20 - 60 minutos
	0,04 mg/kg	SC	-	40 - 70 minutos

IM = intramuscular; IV = intravenosa; TMO = transmucosa oral; SC = subcutâneo; OVH = ovariectomia

8. CONCLUSÃO

Através dessa revisão de literatura, é possível concluir que o uso de opioides em felinos é relevante e benéfico, uma vez que sua administração pode reduzir e até mesmo abolir os efeitos nociceptivos nesses animais. Indicado na dor aguda, quando a mesma for leve a moderada, podem ser usados os agonistas-antagonistas e o tramadol. Já em casos de dor moderada a intensa, os agonistas puros demonstram melhor eficácia. Essa classe farmacológica auxilia na prevenção da dor anteriormente a um procedimento cirúrgico, e no transoperatório podem ser utilizados em infusões de taxa constante e como coadjuvante a anestésicos locais. Entretanto, também é indicado seu uso isolado, não sendo restrita a associação com anestésicos locais.

Por fim, é importante salientar que as doses a serem usadas nesses indivíduos devem ser menores quando comparadas a outras espécies. Isso se deve a uma maior sensibilidade dos felinos à essa classe de fármacos, as quais podem produzir variados efeitos adversos, como disforia. A midríase é um efeito comum após o uso da maioria dos opioides e, se não for acompanhada apropriadamente, pode acarretar problemas oculares. Por conseguinte, considerando seu potencial de mascarar a dor, recomenda-se que os opioides sejam usados em gatos de forma cuidadosa, preconizando a observação do comportamento do paciente. Associado a isso, em determinadas situações é importante avaliar a real necessidade de resgate analgésico, conforme a demanda do indivíduo.

REFERÊNCIAS

AMBROS, B. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a constant rate infusion of fentanyl (5 µg/kg/h) in awake cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, n. 8, p. 716–721, 2014.

ARAUJO, I. C. et al. Analgesic Effect of Butorphanol on Somatic Pain in Cats Anesthetized With Propofol. **Ciência Rural**, v. 31, n. 1, p. 61–66, 2001.

BORTOLAMI, E.; LOVE, E. J. Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidence-based review. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 4, p. 283–311, 2015.

BORTOLAMI, E.; MURRELL, J. C.; SLINGSBY, L. S. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 2, p. 181–193, 2013.

BROSNAN, R. J. et al. Effects of remifentanyl on measures of anesthetic immobility and analgesia in Cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 9, p. 1065–1071, 2009.

CAGNARDI, P. et al. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. **Research in Veterinary Science**, v. 90, n. 3, p. 503–509, 2011.

CALVEY, N.; WILLIAMS, N. Analgesic Drugs. In: CALVEY, N.; WILLIAMS, N. (Eds.). **Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists**. 5th. ed. [s.l.] Blackwell Publishing, 2008. p. 203–215.

CANNAROZZO, C. J. et al. Retrospective investigation of an association between high-dose buprenorphine and perpetuation of post-anesthesia hyperthermia in cats following ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 1, n. 6, 2020.

CARROZZO, M. V.; ALCORN, J.; AMBROS, B. Effects of two fentanyl constant rate infusions on thermal thresholds and plasma fentanyl concentrations in awake cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n. 6, p. 831–838, 2018.

CASTRO, D. S. et al. Comparison between the analgesic effects of morphine and tramadol delivered epidurally in cats receiving a standardized noxious stimulation. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 12, p. 948–953, 2009.

CORREA, M. DO A. et al. Effects of remifentanil infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol-anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 9, p. 932–940, 2007.

COSTA, G. P. et al. Sedative effects of acepromazine in combination with nalbuphine or butorphanol, intramuscularly or intravenously, in healthy cats: a randomized, blinded clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 1, n. 9, 2020.

CUNHA, J. M. C. C. P. DA; CORTOPASSI, S. R. G.; MACHADO, A. Transoperative analgesia induced by morphine or meperidine in cats submitted to osteosynthesis. **Ciência Rural**, v. 32, n. 1, p. 67–72, 2002.

DAVIDSON, C. D.; PETTIFER, G. R.; HENRY, J. D. Plasma fentanyl concentrations and analgesic effects during full or partial exposure to transdermal fentanyl patches in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 5, p. 700–705, 2004.

DEROSSI, R. et al. Postoperative pain control in cats: clinical trials with pre-emptive lidocaine epidural co-administered with morphine or methadone. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 11, p. 882–888, 2016.

EVANGELISTA, M. C. et al. Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 1, p. 1–8, 2014.

FERREIRA, T. H. et al. Plasma concentrations and behavioral antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 6, p. 764–771, 2011.

GÓRNIAK, S. L. Hipnoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H. DE S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds.). . **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 170–178.

KAYE, A. D. et al. The Effects of Meperidine in the Pulmonary Vascular Bed of the Cat. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 20, n. 5, p. 691–695, 2006.

KUKANICH, B.; WIESE, J. A. Opioids. In: LUMB; JONES (Eds.). . **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th. ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc., 2015. p. 207–222.

LASCELLES, B. D. X. et al. Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: Dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. **Journal of Small Animal Practice**, v. 36, n. 12, p. 535–541, 1995.

MATHEWS, K. et al. Directivas para o reconhecimento, avaliação e tratamento da dor. **WSAVA Global Veterinary Community**, p. 1–75, 2014.

MUIR, W. W. Physiology and Pathophysiology of Pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. (Eds.). . **Handbook of Veterinary Pain Management**. 2th. ed. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2009. p. 13–39.

SLINGSBY, L. S.; MURRELL, J. C.; TAYLOR, P. M. Buprenorphine in combination with naloxone at a ratio of 15:1 does not enhance antinociception from buprenorphine in healthy cats. **Veterinary Journal**, v. 192, n. 3, p. 523–524, 2012.

STEAGALL, P. V. M. et al. Clinical effects of a constant rate infusion of remifentanyl, alone or in combination with ketamine, in cats anesthetized with isoflurane. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 246, n. 9, p. 976–981, 2015.

WAGNER, A. E. Opioids. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. (Eds.). . **Handbook of Veterinary Pain Management**. 2th. ed. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2009. p. 163–181.