

## UTILIZAÇÃO DE OPIÓIDES NA ANALGESIA DE CÃES E GATOS

### Use of Opioids for Analgesia in Dogs and Cats

Grazielle Anahy de Sousa Aleixo<sup>1</sup>, Eduardo Alberto Tudury<sup>2</sup>

#### RESUMO

Os opióides são fármacos comprovadamente eficazes no que diz respeito ao seu poder analgésico, e indicados quando se deseja aliviar o desconforto e o sofrimento associados com a dor, em várias condições patológicas ou durante o período pós-operatório. Infelizmente, os opióides não são tão amplamente utilizados em pequenos animais, pela falta de familiaridade ou pelo receio que muitos veterinários têm em relação aos possíveis efeitos adversos que podem provocar, como, depressão respiratória e dependência física. Esta revisão objetiva reverter essa situação, descrevendo em relação aos opióides, assuntos como características gerais e individuais, mecanismos de ação, potencialidades, efeitos adversos, sua reversão, doses e vias de administração.

**Palavras-chave:** Opióides, Analgesia, Dor, Cães, Gatos.

#### ABSTRACT

The opioids are efficient drugs regarding its power of producing analgesia, and indicated when it is desired the relief from discomfort and suffering associated with pain in many pathological conditions or during the pos-surgical period. Unfortunately, the opioids are not so extensively used in small animals, because of the lack of familiarity or fear that many veterinaries have about the possible adverse effects that they may provoke, such as, respiratory depression and physical dependence. The present review aims to revert this situation, describing the opioids, in general and individual characteristics,

mechanism of action, potentials, adverse effects, its reversion, doses and routes of administration.

**Keywords:** Opioids, Analgesia, Pain, Dogs, Cats.

#### 1. INTRODUÇÃO

Os opióides são medicamentos que originalmente eram derivados do suco desidratado das sementes maduras da papoula (*Papaver somniferum*) (MOREIRA, 2001). Esse líquido leitoso foi denominado de ópio (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

São os mais velhos fármacos analgésicos conhecidos, pois sua utilização é descrita há mais de 2300 anos (WERNER e TABOADA, 1994; SACKMAN, 1997). Em 1806, o farmacêutico alemão Frederick Sertürner, isolou e descreveu uma substância pura no ópio e em homenagem ao deus grego do sono Morfeu, a denominou morfina (GÓRNIAK, 1996; MOREIRA, 2001).

O termo opióide se refere a um grupo diverso de medicamentos naturais e sintéticos, com ação similar à da morfina, que são usadas primariamente por sua atividade analgésica para o controle da dor associada a cirurgias ou traumas ou em pacientes com câncer (HANSEN, 1994; HELLYER, 1997).

Os opióides são considerados os mais potentes analgésicos conhecidos (PASCOE, 2000), sendo a única opção de tratamento para o controle da dor severa (ex: amputação, laparotomia exploratória) (HELLYER, 1999). Também podem ser utilizados em neonatos, pacientes idosos e pacientes com enfermidade hepáticas ou renais sem maiores transtornos, sabendo-se que devem ser

<sup>1</sup> Médica Veterinária. Mestranda. Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE. Avenida Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Cep: 52.171-900. Recife, Pernambuco.grazielle@yahoo.com

<sup>2</sup> Médico Veterinário. Doutor. Professor Adjunto de Técnica Cirúrgica Veterinária. Departamento de Medicina Veterinária da UFRPE. Av. Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Cep:52.171-900. Recife, Pernambuco.

utilizadas doses mais baixas nesses pacientes, porque a maioria dos opióides são metabolizados pelas enzimas hepáticas e excretados pelos rins (SACKMAN, 1997; LASCELLES, 1999).

Os opióides também possibilitam o emprego de doses reduzidas de anestésicos inalatórios e/ou injetáveis, na indução e manutenção da anestesia (TAYLOR, 1999; FANTONI et al., 1999). Quando administrados como parte de um regime anestésico, a dose do anestésico inalatório pode ser reduzida em até 40% (PADDLEFORD, 1999).

## 2. AÇÃO DOS OPIÓIDES

Os opióides têm ação analgésica através da interação com receptores específicos (HANSEN, 1994; PAPICH, 1997). Eles se ligam reversivelmente a esses receptores e bloqueiam a transmissão dos estímulos nocivos até os centros superiores, alterando a nocicepção e a percepção da dor (LASCELLES, 1999).

Tais receptores estão distribuídos por todo o corpo, como no tecido sinovial, mesentério, coração, rins, glândula adrenal, mas principalmente, no cérebro, medula, e sistema nervoso periférico, e por este motivo, quando eles são ativados, ocorrem efeitos em vários órgãos e sistemas diferentes (PADDLEFORD, 1999; PASCOE, 2000).

Foram descritos, primariamente, quatro tipos de receptores opióides:  $\mu$  (mu ou mi),  $\kappa$  (kappa),  $\sigma$  (sigma) e  $\delta$  (delta), que diferem quanto à localização anatômica, à cinética de ligação e, principalmente,

à resposta fisiológica produzida (PAPICH, 2000).

O receptor  $\mu$  é responsável por euforia, sedação, analgesia, depressão respiratória e dependência física (PAPICH, 1997; FANTONI et al., 2000). O receptor  $\kappa$  é responsável por analgesia, depressão respiratória, assim como sedação. O receptor  $\sigma$  produz disforia (alucinação), excitação, inquietação e ansiedade. O receptor  $\delta$  ainda não tem sua função totalmente conhecida (PAPICH, 1997; PAPICH, 2000).

O efeito de um opióide depende da afinidade que ele possui pelo receptor endógeno específico e, conseqüentemente, aqueles com afinidade para diferentes receptores, causam diferentes efeitos clínicos (HELLYER, 1997).

## 3. CLASSIFICAÇÃO DOS OPIÓIDES

Segundo as características de ligação com os receptores e seu potencial de ativação (atividade intrínseca) nos mesmos, os opióides são classificados em agonista puro, agonista parcial, agonista-antagonista e antagonista (HELLYER, 1997; VALADÃO et al., 2002). O agente que estimula todos os receptores é chamado agonista, enquanto que o que bloqueia todos os receptores é chamado antagonista. Um fármaco agonista-antagonista ou agonista parcial age seletivamente nos receptores, podendo ser agonista de determinados receptores e antagonista de outros (GONZAGA, 1998; FANTONI et al., 2000). (Quadro 1)

**Quadro 1: Classificação dos opióides de acordo com a sua afinidade pelos receptores.**

Receptor	Efeito	Agonista	Antagonista
Mi ( $\mu$ )	Analgesia Sedação Euforia Depressão respiratória Dependência física	Morfina Meperidina Fentanila Oximorfona Tramadol Buprenorfina*	Naloxona Nalmefene Butorfanol Pentazocina Nalbufina Buprenorfina*
Kappa ( $\kappa$ )	Analgesia Sedação Depressão respiratória	Morfina Meperidina Fentanila Oximorfona Tramadol Buprenorfina Butorfanol Pentazocina Nalbufina	Naloxona Nalmefene
Sigma ( $\sigma$ )	Disforia (Alucinação) Euforia Excitação	Morfina Meperidina Fentanila Oximorfona Tramadol	Naloxona Nalmefene Butorfanol Pentazocina Nalbufina

\* Dependendo da situação.

Fonte: Adaptado de GONZAGA, 1998; FANTONI et al., 2000.

Os receptores  $\mu$  e  $\kappa$  são os mais importantes no que diz respeito ao efeito analgésico, e por esse motivo os agonistas desses receptores são os opióides que mais promovem analgesia (PASCOE, 1998; TAYLOR, 1999).

A excitação que pode acontecer após a utilização de um opióide em doses altas se deve, provavelmente, à ligação desse ao receptor  $\delta$  (PASCOE, 1998; PAPICH, 2000). A euforia (sensação de bem estar) é característica de fármacos que são agonistas para o receptor  $\mu$ . Esse efeito ajuda a aliviar a ansiedade e o estresse nos pacientes. Em um animal que está sentindo dor, isso facilita a manipulação no momento de trocar bandagens ou na hora de monitorar sinais vitais (PAPICH, 1997).

Fármacos que são agonistas puros (ex.: morfina, oximorfona, fentanila, meperidina, tramadol) agem, basicamente, no receptor  $\mu$ , pelo qual têm alta afinidade e por isso causam um maior grau de alívio à dor, quando comparados aos agonistas-antagonistas ou agonistas parciais (PASCOE, 2000).

Os agonistas parciais (ex.: buprenorfina), podem ser agonistas ou antagonistas para o receptor  $\mu$ , dependendo da situação. Atuam como agonistas quando administrados como agente único e atuam como antagonistas, quando administrados simultaneamente com um agonista puro (VALADÃO et al., 2002).

Os agonistas-antagonistas como o butorfanol, pentazocina e nalbufina, são agonistas do receptor  $\kappa$  promovendo analgesia, porém antagonistas para o receptor  $\mu$  e por isso antagonizam os opióides agonistas puros, como a morfina (BENSON e TRANQUILLI, 1992; TAYLOR, 1999). Eles antagonizam os efeitos dos opióides agonistas puros, através da capacidade de deslocá-los dos receptores  $\mu$ , porém como apresentam atividade sobre os receptores  $\kappa$ , ainda têm capacidade de produzirem algum nível de analgesia (BENSON e TRANQUILLI, 1992). Por causa da capacidade de antagonizar os agonistas puros, deve-

se ter o cuidado em não misturar essas duas classes de opióides, a menos que se tenha a intenção de reverter a ação do agonista (PASCOE, 2000).

Ao contrário dos agonistas, os fármacos agonistas-antagonistas apresentam um “efeito teto” (“ceiling effect”), em que se administrados em doses que excedam seu limite terapêutico superior, não ocorre acréscimo na analgesia (HANSEN, 1994; PAPICH, 2000). Como vantagens apresentam menores riscos de promover depressão do sistema nervoso central (SNC) ou respiratória do que os agonistas (TAYLOR, 1999). Apesar do efeito teto, na depressão do SNC e respiratória ser citado como uma vantagem dos agonistas-antagonistas, eles não são tão amplamente utilizados, porque o grau de analgesia que induzem também é limitado, o que impede o seu uso em animais com grau de dor de moderada a severa, como os casos de cirurgias ortopédicas (BROCK, 1995). Por isso, parece mais adequado que animais apresentando esse nível de dor recebam um opióide agonista, ao invés de um agonista-antagonista (BROCK, 1995; HELLYER, 1997).

Os opióides antagonistas incluem a naloxona, nalmefene e naltrexona. Estes fármacos revertem tanto a ação de agonistas  $\mu$  quanto de agonistas  $\kappa$ , apesar de sua ação ser mais potente nos receptores  $\mu$  (PASCOE, 2000). Apresentam alta afinidade pelos receptores opióides, porém não induzem nenhum efeito neles (não apresentam atividade intrínseca) a não ser a capacidade de deslocar os opióides agonistas (BENSON e TRANQUILLI, 1992).

Quando se seleciona um opióide, é preciso reconhecer a diferença entre os agonistas puros, agonistas parciais e agonistas-antagonistas para se obter o efeito desejado (PAPICH, 1997). Doses corretas e intervalos apropriados entre as doses também são necessários para que o efeito analgésico seja adequado (DOHOO e DOHOO, 1996). (Tabela 1)

Tabela 1. Opióides mais utilizados, com o seu início de ação, dose, espécie indicada, via de administração e duração do efeito.

\* 1 a 5 mg diluído em 5 a 10 ml de solução fisiológica.  
Fonte: Adaptado de Pascoe (2000).

#### 4. EFEITOS ADVERSOS DOS OPIÓIDES

Administrar analgésicos opióides na dose apropriada, raramente estão associados com efeitos adversos (BROCK, 1995). O aumento significativo dos efeitos adversos, mesmo em animais extremamente doentes, é muito discreto se os fármacos são administrados com o mínimo de conhecimento sobre eles (HANSEN, 1994).

Os efeitos adversos que podem ocorrer após a administração dos opióides incluem a sedação, constipação, excitação, disforia (alucinação), bradicardia, hipotensão, liberação de histamina e depressão respiratória (HELLYER, 1997; PASCOE, 1998). Os gatos são particularmente propensos a esses efeitos, e por esse motivo, geralmente, doses menores são usadas nessa espécie (PASCOE, 2000).

O mais severo de todos os efeitos adversos é sem dúvida, a tendência de provocar depressão respiratória, particularmente, quando associado a outros sedativos ou agentes anestésicos (PAPICH, 1997; PAPICH, 2000). A depressão do sistema

respiratório é em virtude da ação direta do opióide sobre o centro da respiração (CUNHA et al., 2002). Ocorre diminuição da sensibilidade ao aumento dos níveis de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) (SACKMAN, 1997) e assim o centro da respiração perde sua habilidade de responder ao aumento nos níveis deste composto, resultando em diminuição tanto na frequência como na amplitude respiratória, aumento da  $\text{PaCO}_2$  (hipercapnéia) e mais severamente, hipóxia. A depressão respiratória é dose-dependente para a maioria dos opióides, significando que o efeito é mais pronunciado quanto maior for a dose (GONZAGA, 1998).

A respiração ofegante que pode acontecer após a administração de alguns opióides (ex.: fentanila, oximorfona), é atribuída ao efeito no centro termorregulador do hipotálamo, e não no centro da respiração, onde há uma interpretação errônea de que a temperatura corporal normal está elevada (HASKINS, 1992; FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

Em geral, essa classe de fármacos apresenta poucos efeitos cardiovasculares,

especialmente, quando o agente é administrado lentamente, e por isso são seguros para serem utilizados em animais doentes, debilitados ou cardiopatas (SACKMAN, 1997). Quando ocorrem, os efeitos cardiovasculares mais comuns são a bradicardia e a diminuição da pressão arterial (WERNER e TABOADA, 1994). A bradicardia, geralmente, não traz um risco de morte para o paciente (PAPICH, 1997). Por ser uma bradicardia mediada pelo nervo vago (reflexo vagal), se um tratamento se faz necessário, pode se utilizar um fármaco anticolinérgico (GONZAGA, 1998).

A hipotensão é conseqüência da estimulação da liberação de histamina, que causa vasodilatação periférica (LASCELLES, 1999). A liberação de histamina está associada a rápida administração de alguns opióides, mais comumente, a morfina e a meperidina, principalmente, quando esses são administrados pela via intravenosa (EVANS, 1992). Pode-se evitar esse efeito e, conseqüentemente, a hipotensão, através da diluição desses opióides e fornecendo administrações intravenosas lentas, ou mesmo se fazendo o emprego das vias intramuscular ou subcutânea (LASCELLES, 1999; FANTONI, 2002). A hipotensão induzida é prevenida e tratada com fluidoterapia apropriada (HELLYER, 1997).

Opióides  $\kappa$  agonistas inibem a liberação do hormônio antidiurético e causam diurese, porém  $\mu$  agonistas podem causar um efeito contrário e por isso a retenção urinária também pode acontecer (EVANS, 1992; PAPICH, 2000). O efeito antidiurético ocorre porque alguns fármacos, como a morfina, aumentam o tônus no esfíncter da bexiga, dificultando a micção voluntária. Como resultado desse efeito, animais hospitalizados recebendo tratamento com opióides agonistas, devem ter sua bexiga comprimida regularmente ou devem ser mantidos com sonda uretral para facilitar o esvaziamento da mesma (PAPICH, 2000).

Os efeitos gastrintestinais incluem náusea, vômito, salivação, diminuição na motilidade intestinal e constipação (EVANS, 1992; SACKMAN, 1997). A constipação ocorre porque os opióides atuam nos receptores presentes no trato gastrintestinal diminuindo a contração da musculatura lisa e o peristaltismo (MOREIRA, 2001). Esse efeito é exacerbado pela redução das secreções biliares, gástricas e pancreáticas (GÓRNIK, 1996; CUNHA et al., 2002).

Vômitos ocorrem com freqüência quando os opióides são administrados como uma medicação pré-anestésica (MPA) antes de uma cirurgia, porém é menos comum quando administrado a um paciente sendo tratado para dor, ou quando se utiliza o

fentanila (PAPICH, 1997). Isso pode ser observado, particularmente com o uso da morfina, e por esse motivo deve se evitar a utilização desse fármaco no período pré-cirúrgico quando há risco de aspiração (LASCELLES, 1999). O vômito e a náusea causados pela administração da morfina estão relacionados à estimulação da zona deflagradora quimiorreceptora do bulbo (GÓRNIK, 1996; CUNHA et al., 2002) podendo ser evitados se administrando previamente, um fármaco antiemético (PAPICH, 1997).

Os gatos são mais susceptíveis a disforia e excitação por ação dos opióides, quando comparados aos seres humanos e aos cães. Sua susceptibilidade é, provavelmente, relacionada à distribuição de receptores opióides em algumas regiões do cérebro desta espécie e as dosagens utilizadas (PAPICH, 1997). Quando os opióides são administrados em doses mais baixas do que as recomendadas para cães, a excitação é rara e o fármaco pode ser usado com segurança, porém se esse efeito é observado, ele pode ser revertido reduzindo a próxima dose a ser administrada (PAPICH, 2000).

A sedação ocorre com maior probabilidade em animais que já se encontram deprimidos, seja por uma doença ou pela anestesia e cirurgia (PADDLEFORD, 1999). Se isso acontecer, é recomendado utilizar doses menores, observando assim um menor grau de sedação (LASCELLES, 1999).

Ardor e prurido podem ocorrer quando a morfina é injetada pela via epidural, sem o acompanhamento de um anestésico local, como a lidocaína (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

A tolerância a um opióide pode ocorrer quando se necessita aumentar a sua dose após o uso prolongado para conseguir o mesmo efeito farmacológico (HASKINS, 1992; LASCELLES, 1999). A dependência física é observada após o uso contínuo do fármaco por três semanas. Butorfanol e tramadol são exceções, porque fármacos com pouco efeito ou atividade antagônica para o receptor  $\mu$  tem menor potencial de causar dependência (MCKELVEY e HOLLINGSHEAD, 1994).

## 5. REVERSÃO DOS EFEITOS DOS OPIÓIDES

Se a reação adversa é severa, os opióides ainda apresentam o benefício de poder ter seu efeito revertido rapidamente com a administração de alguns fármacos (PAPICH, 1997; GONZAGA, 1998). A reversão se dá pela substituição dos agonistas por outros fármacos nos receptores opióides, através do emprego de antagonistas puros ou agonistas-antagonistas (FANTONI et al., 2000).



A administração de opióides antagonistas puros, como o naloxona, deve ser feita com cuidado em animais apresentando dor (PAPICH, 2000), porque pode levar o paciente a sentir uma súbita consciência da mesma. Essa experiência é indesejável e pode ocasionar uma estimulação imediata do sistema nervoso simpático, causando sérias conseqüências. Em seres humanos já foram atribuídos à administração de naloxona edema pulmonar e fibrilação ventricular, levando até à morte em alguns casos. Por esse motivo é melhor que a mesma seja administrada lentamente e que sejam monitoradas as respostas do paciente (PASCOE, 2000).

Para evitar esse efeito dos antagonistas puros, alguns clínicos têm dado preferência pela administração de opióides agonistas-antagonistas para reverter, parcialmente, o efeito dos agonistas. Por exemplo, o butorfanol pode ser utilizado para reverter o efeito sobre o receptor  $\mu$  causado por um agonista puro, ainda mantendo alguma propriedade analgésica por causa da sua ação estimulante sobre o receptor  $\kappa$  (PAPICH, 2000).

A escolha entre um antagonista puro e um agonista-antagonista deve levar em consideração se é desejável a completa reversão dos efeitos, ou se é preferível preservar um certo grau de analgesia e sedação (FANTONI et al., 2000).

## 6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS OPIÓIDES

Os opióides não são substâncias irritantes aos tecidos e são eficazes através de um grande número de vias. Entre os diversos métodos de administrá-los, existe a via parenteral (subcutânea, intramuscular ou intravenosa), oral, epidural, transdérmica e intra-articular (WERNER e TABOADA, 1994).

A dor aguda pode ser controlada através da utilização de opióides administrados pela via parenteral (WERNER e TABOADA, 1994). Por causa da sua alta lipossolubilidade, ocorre uma rápida difusão do fármaco para o SNC através das barreiras do encéfalo após a administração intravenosa (PAPICH, 2000). Devido às limitações nessa administração (ex.: curto período de latência, liberação de histamina), outras vias de administração têm sido mais exploradas, como a epidural, oral, retal e transdérmica (HELLYER, 1997; PAPICH, 2000).

Muitos opióides estão disponíveis em preparações orais (ex.: morfina, codeína, butorfanol, pentazocina, tramadol) e são eficazes no fornecimento de analgesia após procedimentos cirúrgicos, porém a biodisponibilidade da maioria é

de apenas 20-30%. De todos que podem ser administrados pela via oral, a codeína parece ser o que é melhor absorvido (biodisponibilidade de 60%) (PADDLEFORD, 1999) apesar de ser mais utilizado pelo efeito antitussígeno que apresenta, do que pelo efeito analgésico propriamente dito (PAPICH, 1997).

Fármacos altamente lipossolúveis, como o fentanila podem ser absorvidos através da pele e por esse motivo foi desenvolvido, recentemente, um sistema transdérmico de liberação (PASCOE, 2000) que envolve a utilização de um adesivo (patch) que é aplicado na pele para absorver o fármaco através da superfície cutânea intacta para a circulação sistêmica (KYLES, 1998). Esse sistema oferece um método de administrar o fármaco de maneira lenta e contínua, e resulta em uma constante concentração plasmática da mesma, por um período mais prolongado. Isso evita que ocorram picos e quedas na concentração plasmática do fármaco (com alta probabilidade de alternância entre sobredoses e subdoses), comuns de ocorrer quando se utiliza um sistema de administração periódico (KYLES et al., 1996). Outra vantagem é que não se faz necessário administrar várias injeções, o que pode ser estressante para o animal (KYLES, 1998).

Por causa da alta densidade de receptores opióides na medula espinhal, os opióides podem ser aplicados diretamente sobre eles, através da administração epidural (PASCOE, 2000). As vantagens são consideráveis, principalmente, quando se leva em consideração o período de latência (FANTONI et al., 2000). Essa via promove uma analgesia prolongada (em torno de cinco vezes maior do que aquela produzida após a administração intramuscular), sem sedação ou depressão respiratória pronunciada (SACKMAN, 1997).

A administração no espaço epidural minimiza o caminho e as barreiras fisiológicas que deveriam ser percorridas pelos opióides, quando administrados pela via parenteral, para alcançar os receptores espinhais, ocasionando concentrações ótimas no líquido cefalorraquidiano (LCR), com baixas concentrações na circulação sistêmica. Por esse motivo as doses usadas são menores que as empregadas pela via parenteral, reduzindo-se assim os efeitos colaterais e o risco de complicações para o paciente (WERNER e TABOADA, 1994). Esta via tem sido recomendada no período pré-operatório de cirurgias abdominais, torácicas, do trato genitourinário e ortopédicas, principalmente, em pacientes com alto risco cirúrgico (WERNER e TABOADA, 1994; LASCELLES, 1999).

Outra técnica que também pode ser utilizada em pequenos animais é a administração intra-articular após cirurgias de ombro, carpos, tarsos ou

do joelho, apresentando analgesia semelhante de quando o mesmo é administrado pela via epidural. Nesse caso ocorre uma ação nos receptores a nível periférico, ao invés dos receptores centrais (BROCK, 1995). A administração intra-articular proporciona uma analgesia de aproximadamente 18 horas no período pós-operatório, cuja qualidade é superior àquela produzida após a administração intravenosa, além de não trazer nenhum dano à articulação (BROCK, 1995; PASCOE, 2000).

## 7. CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DOS PRINCIPAIS OPIÓIDES

### 7.1. Opióides Agonistas

#### 7.1.1. Morfina

A morfina é uma agonista m que tem bom efeito analgésico, produz sedação moderada (PASCOE, 2000) e é indicada para promover analgesia profilática e pós-cirúrgica, no controle da dor de grau moderada à severa (FANTONI et al., 2000).

A morfina foi o primeiro opióide a ser identificado e é o protótipo dessa classe (FANTONI et al., 2000; CUNHA et al., 2002) porque todos os outros opióides são, tipicamente, comparados a ela quanto a sua potência (HELLYER, 1997). Maior potência não significa maior efeito analgésico, mas sim que o mesmo efeito é produzido com uma menor dose (MCKELVEY e HOLLINGSHEAD, 1994). Vários opióides são mais potentes do que a morfina, porém esse fármaco é um dos agonistas mais eficazes (PADDLEFORD, 1999).

Altas doses de morfina administradas pela via intravenosa podem causar uma significativa liberação de histamina, levando a hipotensão sistêmica. A quantidade de histamina liberada está relacionada à velocidade e quantidade de morfina injetada (HELLYER, 1997). Na administração de altas doses, outro efeito que se observa é a bradicardia (PASCOE, 1998).

O vômito é uma reação adversa comum no cão acordado que, entretanto, não ocorre com tanta frequência quando o fármaco é administrado como analgésico no período pós-operatório (PASCOE, 2000). Nas aplicações epidurais os efeitos colaterais são poucos observados (GONZAGA, 1998).

#### 7.1.2. Oximorfona

A oximorfona, assim como a morfina, é um potente agonista do receptor m, com efeito analgésico acrescido pelo aumento na dosagem, e

por isso é indicada para a dor de grau moderada à severa (DOHOO e DOHOO, 1996).

É aproximadamente 10 a 15 vezes mais potente que a morfina, com período de latência muito similar (SACKMAN, 1997). Quando é administrada no final da cirurgia, um retardo na recuperação é esperado, porque o fármaco produz alguma sedação. Isso pode ser útil para suavizar a fase de transição entre a anestesia e a recuperação do paciente (PASCOE, 2000).

Esse fármaco tem sido bastante empregado na medicina veterinária devido a seu mínimo efeito cardiovascular e respiratório (MCKELVEY e HOLLINGSHEAD, 1994). Raramente o cão apresenta vômito ou depressão respiratória após sua administração no período pós-operatório. Quando é fornecido durante a anestesia pode produzir depressão respiratória. Outra característica importante é que não promove liberação de histamina (PASCOE, 2000).

#### 7.1.3. Meperidina

Na Europa esse fármaco também é conhecido como Petidina (PAPICH, 1997). Tem cerca de 1/10 da potência da morfina, com período de ação entre 2 a 4 horas (DOHOO & DOHOO, 1996). Isto limita sua utilização quando se deseja uma analgesia por um período mais prolongado (PASCOE, 2000). A meperidina fica reservada para o controle da dor em procedimentos rápidos, assim como quando se deseja observar a progressão de uma condição (ex.: dor abdominal) (MATHEWS, 2000). Seu uso também é indicado para pacientes geriátricos ou asmáticos, porque causa menor depressão respiratória que a morfina (MCKELVEY e HOLLINGSHEAD, 1994; FANTONI et al., 2000; MASSONE, 2003).

O uso de altas doses de meperidina pela via intravenosa pode promover liberação de histamina e profunda hipotensão (FANTONI et al., 2000; CUNHA et al., 2002). Deve-se evitar essa via, dando preferência as vias intramuscular ou subcutânea (HASKINS, 1992).

Por apresentar fórmula estrutural semelhante à da atropina, a meperidina em altas doses pode provocar bloqueio vagal e causar discreta taquicardia em alguns pacientes (FANTONI, 2002). Esse efeito é contrário àquele produzido pelos demais opióides, que causam bradicardia, por estímulo vagal (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

As suas vantagens são suas relativas ausências de efeitos adversos (principalmente gastrintestinais e renais), rápido início de ação, boa ação sedativa e baixo custo (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

#### 7.1.4. Tramadol

O tramadol é um análogo sintético da codeína com eficácia analgésica e potência compatível à mesma, sendo cerca de 10 vezes menos potente que a morfina. É indicado no controle da dor discreta à moderada (FANTONI et al., 2000).

Esse opióide tem um mecanismo de ação diferente dos demais (opióide atípico), cujo efeito analgésico se deve a uma combinação de sua ação agonista para o receptor  $\mu$  e uma ação não opióide, em que ele bloqueia a recaptção de norepinefrina e promove a liberação de serotonina (FANTONI et al., 2000; GUEDES et al., 2002).

Por causa dessa atividade mista, a sua utilização é desprovida de efeitos colaterais como dependência, constipação, depressão respiratória ou efeitos cardiovasculares, ao contrário de outros opióides agonistas (TAYLOR, 1999; FANTONI et al., 2000).

Experiências clínicas têm mostrado que o fármaco também é seguro e eficaz nos felinos (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002), assim como na analgesia profilática em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos (FANTONI et al., 2000).

Dependendo da sensibilidade individual e da dose empregada, pode levar a diferentes níveis de sedação (de ligeira fadiga à sonolência) que, entretanto, não ocorrem quando o fármaco é administrado pela via oral e retal nas doses recomendadas (GUEDES et al., 2002).

#### 7.1.5. Fentanila

O fentanila é um potente opióide agonista sintético, com alta afinidade pelo receptor  $\mu$  (KYLES, 1998). Como analgésico, estima-se que seja entre 80 a 100 vezes mais potente do que a morfina (PAPICH, 1997; MASSONE, 2003).

É um fármaco muito mais lipossolúvel do que a morfina, o que resulta em um período de latência muito curto e período de ação de aproximadamente 30 minutos (FANTONI et al., 1999). Por apresentar um início de ação muito rápido após sua administração pela via intravenosa (2 a 3 minutos) pode ser utilizado para o controle imediato da dor muito severa (PASCOE, 2000). Sua concentração plasmática decresce rapidamente, após a administração intravenosa (KYLES, 1998). Isso tem limitado a sua utilização no controle da dor crônica ou pós-operatória, exceto quando é administrado freqüentemente, através da infusão intravenosa contínua ou via transdérmica (PAPICH, 1997; KYLES, 1998).

Um sistema transdérmico de liberação do fentanila foi desenvolvido e licenciado pelo laboratório alemão Janssen Pharmaceutica, para o controle da dor induzida por câncer em pacientes humanos (KYLES et al., 1996).

Os adesivos de fentanila são uma excelente forma de fornecer um potente analgésico para cães e gatos, fáceis de aplicar e manter, sendo não-invasivos (evitando a necessidade de injeções ou administrações orais) e relativamente baratos. São considerados de baixo custo, porque essa via de administração permite que o fentanila seja administrado de forma constante, sem os equipamentos e gastos da infusão intravenosa contínua (KYLES, 1998).

A administração transdérmica de fentanila promove analgesia prolongada para a dor de moderada à severa no período pós-cirúrgico em seres humanos, cães e gatos, com poucos efeitos adversos indesejáveis. Também é um fármaco de eleição para o tratamento da dor crônica associada ao câncer, quando se deseja melhorar a qualidade de vida do paciente (LEE et al., 2000).

A quantidade de fentanila liberada é proporcional a sua área de superfície (2,5 mg/h/cm<sup>2</sup>) (KYLES et al., 1996). O adesivo está disponível em quatro tamanhos, de 10, 20, 30 e 40 cm<sup>2</sup> contendo 2,5; 5,0; 7,5 e 10,0 mg de fentanila, respectivamente. Eles foram projetados para liberar 25, 50, 75 e 100 µg/h de fentanila na circulação sistêmica, o que representa, aproximadamente, 0,6; 1,2; 1,8 e 2,4 mg por dia (HELLYER, 1997; PASCOE, 2000). (Tabela 2)

Após a aplicação do adesivo, a taxa de absorção inicial é relativamente lenta e as concentrações séricas de fentanila aumentam gradativamente (PASCOE, 2000). Existem estudos em cães que sugerem que se leva em torno de 12 a 24 horas para que se atinja o pico de efeito. Em gatos o pico pode ser alcançado mais rapidamente (em torno de 12 horas) (KYLES, 1998; PASCOE, 2000).

Por causa do tempo que se leva para atingir uma concentração plasmática estável do fármaco, recomenda-se aplicar o adesivo várias horas antes do momento em que se requer a analgesia, o que equivale de 12 a 24 horas antes da cirurgia em cães e de 6 a 12 horas em gatos (KYLES, 1998).

Assim que o pico é atingido, as concentrações plasmáticas se mantêm razoavelmente constantes durante as 72 horas restantes (período esperado para que o reservatório do fármaco se acabe) ou até que o adesivo seja removido (KYLES, 1998; PASCOE, 2000). Após aplicações repetidas a cada 72 horas, se atinge um estado de equilíbrio nas concentrações séricas, que é mantido durante as aplicações subseqüentes (HELLYER, 1997).



Tabela 2. Tamanho dos adesivos disponíveis com seu respectivo conteúdo e quantidades de fentanila que libera por hora e por dia.

Tamanho	Conteúdo do adesivo	Quantidade liberada/hora	Quantidade liberada/dia
10cm <sup>2</sup>	2,5 mg de fentanila	25mg/h	25m x 24 = 600mg = 0,6mg
20cm <sup>2</sup>	5,0mg de fentanila	50mg/h	50m x 24 = 1200mg = 1,2mg
30cm <sup>2</sup>	7,5mg de fentanila	75mg/h	75m x 24 = 1800mg = 1,8mg
40cm <sup>2</sup>	10,0mg de fentanila	100mg/h	100m x 24 = 2400mg = 2,4 mg

Fonte: Adaptado de HELLYER, 1997; PASCOE, 2000.

A Tabela 3 contém a dose do fentanila transdérmico para cães e gatos. Para animais que pesam menos de 5 kg, indica-se não cortar o adesivo e utilizar o revestimento protetor para cobrir 1/3 a 2/3 da superfície de contato do produto, reduzindo a liberação do fármaco e prevenindo uma sobredose (KYLES, 1998; PASCOE, 2000).

O uso concomitante de outros depressores do SNC tais como sedativos, anestésicos gerais, tranqüilizantes, relaxantes musculares e opióides, pode produzir efeitos depressores aditivos no paciente (MATHEWS, 2000).

Tabela 3. Apresentação do fentanila transdérmico recomendada para cães e gatos.

Cães:	Gatos:
5-10 kg = 25mg/h	25mg/h
10-20 kg = 50mg/h	
20-30 kg = 75mg/h	
>30 kg = 100mg/h	

Fonte: Adaptado de Pascoe (2000).

## 7.2. Opióide Agonista Parcial

### 7.2.1. Buprenorfina

É, aproximadamente, 30 vezes mais potente do que a morfina e produz analgesia através da estimulação do receptor  $\mu$ , porém, é menos eficaz do que um agonista puro, pois não induz o mesmo nível de efeito analgésico (HELLYER, 1997).

O fármaco pode antagonizar efeitos do receptor  $m$  produzidos por outros opióides agonistas, porque apresenta a habilidade de deslocá-los do receptor (TAYLOR, 1999). Essa ação pode diminuir a eficácia dos agonistas puros, se eles forem administrados, simultaneamente, e pode ser usado para reverter os seus efeitos adversos (PAPICH, 1997).

Seu período de latência é demorado e o pico de ação do fármaco não ocorre até cerca de 45 a 60 minutos após a sua administração intravenosa (SACKMAN, 1997). Sua principal vantagem é que apresenta o maior período de latência de todos os

opióides, variando de 8 a 12 horas (BROCK, 1995; HELLYER, 1997) sendo eficiente para o tratamento da dor de grau discreta à moderada (PASCOE, 2000).

A sua forte afinidade aos receptores  $\mu$  (ela associa e dissocia lentamente do receptor) faz com que seja difícil reverter seus efeitos. Se um opióide antagonista, não conseguir reverter a depressão respiratória causada pela buprenorfina, sugere-se a utilização de doxapram (estimulante respiratório) para uma reversão temporária (SACKMAN, 1997).

## 7.3. Opióides Agonistas-Antagonistas

### 7.3.1. Butorfanol

Butorfanol é um opióide agonista-antagonista sintético (MASSONE, 2003) que apresenta uma potência de combinação com os receptores de 7 a 10 vezes maior quando comparado à morfina, porém não parece ter um efeito analgésico tão eficaz em casos de dor severa (PASCOE, 1998).

Em relação aos agonistas-antagonistas, apresenta um diferencial, porque sua administração não exclui o uso subsequente de morfina ou de outros opióides agonistas potentes, quando um maior grau de analgesia é necessário (BENSON e TRANQUILLI, 1992).

É um fármaco seguro e que age bem como analgésico para a dor discreta à moderada (HANSEN, 1994); adequada para cirurgias de tecidos moles, porém menos eficaz do que a oximorfona após cirurgias ortopédicas (DOHOO e DOHOO, 1996). Isso se deve ao seu efeito teto, o que limita seu uso em animais com dor moderada à severa (HELLYER, 1997; MATHEWS, 2000). O efeito teto também ocorre em relação à possibilidade de depressão respiratória. Além disso, outras vantagens sobre os agonistas puros incluem a menor incidência de disforia (particularmente em gatos), limitada sedação e o fato de não causar liberação de histamina quando administrado pela via intravenosa (HELLYER, 1997; MASSONE, 2003).

### 7.3.2. Nalbufina

Nalbufina é um opióide  $\kappa$  agonista e  $\mu$  antagonista (PASCOE, 2000). De todos os opióides classificados como agonista-antagonista, é o que exerce maior potência como antagonista (PASCOE, 1998; FANTONI et al., 2000).

Possui um período de latência de cerca de 3 a 6 horas, e quando se deseja reverter os efeitos de um opióide agonista (ex.: depressão respiratória causada pelo fentanila), exceto seu efeito analgésico, a nalbufina pode ser administrada (HASKINS, 1992).

## 7.4. Opióides Antagonistas

### 7.4.1. Naloxona

É o mais antigo dos opióides antagonistas (SACKMAN, 1997) tendo uma maior afinidade para os receptores  $\mu$  do que para os receptores  $\kappa$  (HELLYER, 1997). Reverte com eficácia todos os efeitos dos opióides, incluindo a analgesia, sedação, depressão respiratória e excitação (FANTONI et al., 2000).

Seu início de ação é observado em torno de 30 segundos após sua administração intravenosa (MCKELVEY e HOLLINGSHEAD, 1994). Nos cães é rapidamente metabolizado e por esse motivo tem uma meia-vida relativamente curta e só fornece antagonismo eficaz por aproximadamente 1 a 2 horas (FANTONI et al., 2000). Por apresentar um período de latência mais curto do que a maioria dos opióides

agonistas, após seu efeito pode haver renarcotização, e o paciente volta a apresentar os efeitos produzidos pelos agonistas (PASCOE, 2000). Se for necessário que o efeito antagonista seja mantido por um período mais prolongado, pode ser útil aplicar a primeira dose via intravenosa e depois dar doses similares pela via subcutânea (CARROLL, 1999).

## 8. COMENTÁRIOS

A importância de se eliminar a dor em qualquer paciente que sofre de uma condição patológica ou que se recupera de um procedimento cirúrgico, está no fato da dor ativar uma série de respostas neuroendócrinas que influenciam, negativamente, no estado de saúde do animal e retardam o seu processo de recuperação. A dor é uma sensação desagradável presente em inúmeras doenças e procedimentos cirúrgicos, muitas das vezes no grau de moderado à severo, sendo a sensação de dor severa só acalmada em pacientes não anestesiados pelos opióides.

Também consta no capítulo 1 (Princípios fundamentais), Art. 4<sup>o</sup>, do código de ética do Médico Veterinário, que no exercício profissional, o mesmo deve usar procedimentos humanitários para evitar o sofrimento e dor ao animal. Portanto, torna-se importante por questões éticas, legais e humanitárias, que os médicos veterinários passem a administrar quando necessário esses fármacos, com os quais devem estar familiarizados.

Através do estudo em literaturas especializadas e da utilização prática dos opióides pelos profissionais responsáveis pela saúde e bem estar dos animais, haverá um aumento na confiança e no emprego dessa classe de analgésicos, o que será de grande importância para o avanço da medicina veterinária no que concerne ao tratamento da dor, por se tratarem de fármacos altamente eficazes no que diz respeito a capacidade de abolir a dor, além do desconforto e sofrimento associados à ela.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENSON, G.J; TRANQUILLI, W.J. Advantages and guidelines for using opioid agonist-antagonist analgesics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 22, n. 2, p. 363-365, Mar. 1992.

BROCK, N. Treating moderate and severe pain in small animals. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 36, p. 658-660, Oct. 1995.

CARROLL, G.L. Analgesics and pain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 701-717, May 1999.

CUNHA, J.M., CORTOPASSI, S.R., MACHADO, A. Analgesia transoperatória induzida pela morfina ou meperidina em gatos submetidos a osteossíntese. **Ciência Rural**, v. 32, n. 1, p. 67-72, 2002.

DOHOO, S.E.; DOHOO, I. R. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by canadian veterinarians. **Canadian Veterinary Journal**, v. 37, n. 9, p.546-551, Sept. 1996.

EVANS, A.T. Precautions when using opioid agonist analgesics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 22, n. 2, p.362-363, Mar. 1992.

FANTONI, D. T., et al. Utilização de alfentanil, sufentanil e fentanil em cães anestesiados com halotano. **Ciência Rural**, v. 29, n. 4, p. 681-688, Out./Dez.1999.

FANTONI, D.T.; KRUMENERI, J.L.; GALEGO, M. P. Utilização de analgésicos em pequenos animais. **Clínica Veterinária**, ano V, n. 28, p. 23-33, Set./Out. 2000.

FANTONI, D.T. Anestesia no cardiopata. In: FANTONI, D.T; CORTOPASSI, S.R. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002. Cap. 30, p. 294-320.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T; CORTOPASSI, S.R. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002. Cap.31, p.324-326.

GONZAGA, L.O. Uso de opióides em veterinária. **Nosso Clínico: a Revista do Médico Veterinário**, n. 5, p. 12-14, Set./Out. 1998.

GÓRNIK, S.L. Hipnoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. Cap. 15. p. 140-146.

GUEDES, A. G., et al. Tramadol via epidural em cães submetidos à substituição do ligamento cruzado cranial. **Ciência Rural**, v. 32, n. 2, p. 345-346, 2002.

HANSEN, B.D. Therapeutics in practice: analgesic therapy. **The Compendium on Education for the Practicing Veterinarian**, p. 868-875, July 1994.

HASKINS, S.C. The case against the routine use of analgesics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 22, n. 2, p. 359-360, Mar. 1992.

HELLYER, P.W. Minimizing postoperative discomfort in dogs and cats. **Veterinary Medicine-Clinical Solutions for Practicing Veterinarians**, v.94, n.3, p.259-265, Mar. 1999.

HELLYER, P.W. Management of acute and surgical pain. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, n. 2, p. 106-114, May 1997.

KYLES, A.E.; PAPICH, M.; HARDIE, E. M. Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.57, n. 5, p. 715-719, May 1996.

KYLES, A. E. Transdermal fentanyl. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 20, n. 6, p. 721- 726, June 1998.

LASCELLES, B.D. Analgesia preoperatoria - opiáceos y AINEs. **Waltham Focus**, v. 9, n. 4, p. 2-9, 1999.

LEE, D.D.; PAPICH, M.G.; HARDIE, E.M. Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 6, p. 672-677, June 2000.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. Cap. 2: Medicação Pré-Anestésica, p. 26-31.

MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p.729-751, July 2000.

MCKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K.W. The preanesthetic period. In:\_\_\_\_\_. **Small Animal Anesthesia - Canine and Feline Practice**. St. Louis: Mosby, 1994. Cap. 3, p. 39-49.

MOREIRA, J.C. **Opióides na analgesia de cães e gatos**. 2001. 14f. Seminário de Clínica, (Mestrado em Medicina Veterinária)- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

PADDLEFORD, R. Analgesia and pain management. In: \_\_\_\_\_. **Manual of Small Animal Anesthesia**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1999. Cap. 10, p. 227-246.

PAPICH, M.G. Principles of analgesic drug therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, n. 2, p. 80-93, May 1997.

PAPICH, M.G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 815-831, July 2000.

PASCOE, P.J. Cuidados pós-operatórios do paciente. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1998. Cap.22, p. 287- 299.

PASCOE, P.J. Opioid analgesics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p.75 7-772, July 2000.

SACKMAN, J.E. Pain and it's management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, vol. 27, n. 6, p. 1487-1503, Nov. 1997.

TAYLOR, P.M. Newer analgesics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 719-735, May 1999.

VALADÃO, C.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Ciência Rural**, v. 32, n. 2, p. 347-355, Mar./Abril 2002.

WERNER, B.E.; TABOADA, J. Use of analgesics in feline medicine. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinary**, v. 16, n. 4, p. 493-499, Apr. 1994.