

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**USO DE FÁRMACOS OPIOIDES EM GATOS NO TRATAMENTO DA DOR  
AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Autora:** Andréia Raquel Fürstenau

**PORTO ALEGRE  
2019/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**USO DE FÁRMACOS OPIOIDES EM GATOS NO TRATAMENTO DA DOR  
AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Autora: Andréia Raquel Fürstenau**

**Trabalho apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária.**

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro**

**PORTO ALEGRE**

**2019/2**

Andréia Raquel Fürstenau

USO DE FÁRMACOS OPIOIDES EM GATOS NO TRATAMENTO DA DOR AGUDA:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Aprovado em 17/12/19

APROVADO POR:

---

Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro  
Orientador e Presidente da Comissão

---

Profa. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa  
Membro da Comissão

---

MSc., Doutorando José Ricardo Herrera Becerra  
Membro da Comissão

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe, Sônia Eneide Falk, a minha tia, Marivane Falk, e ao meu marido, Guilherme Thiele Fagundes, pelo apoio incondicional ao longo de toda a minha vida acadêmica e por sempre acreditarem em mim.

Agradeço aos meus avós, Ervino Falk *in memorian* e Ivone Grasel Falk *in memorian*, pelo amor compartilhado e pela oportunidade de eu poder conviver com os animais desde a infância, despertando essa paixão pela medicina veterinária.

Agradeço aos meus gatos que foram a minha inspiração para esta profissão: Bóris, Frida e Greg *in memorian*.

Agradeço aos colegas e amigos (a) que a faculdade de medicina veterinária me deu, especialmente ao meu amigo Éderson Cardoso Silveira, que sempre esteve ao meu lado nos momentos mais importantes e cruciais desta jornada.

Agradeço ao meu professor Dr. Eduardo Raposo Monteiro, pela orientação e pelo conhecimento transmitido.

Agradeço ao meu orientador do meu projeto de extensão e futuro colega Dr. Giordano Cabral Gianotti, pela paciência, compreensão e parceria durante esta etapa que se tornou peça fundamental para minha formação.

Agradeço aos meus professores Dra. Anelise Bonilha Trindade-Geradi e Dr. Cristiano Gomes por tudo o que eles fizeram por mim e pelo meu filho de quatro patas, Bóris, ao longo da faculdade, permitindo que nós estívéssemos juntos até agora.

Agradeço aos médicos veterinários que tive a oportunidade de conviver durante meu período de estágios, que sem o conhecimento compartilhado por eles eu não seria a profissional que me tornei hoje.

Agradeço à Eloísa da Silva Pereira, *in memorian*, minha grande amiga, que me mostrou que nunca devemos desistir e sempre devemos tentar dar o nosso melhor, sendo uma grande inspiração para a medicina veterinária e para a vida.

## RESUMO

Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os fármacos opioides mais comumente utilizado em gatos. São fármacos que interagem com receptores opioides, podendo ser compostos sintéticos ou derivados do ópio, e possuem três tipos de receptores opioides: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) e delta ( $\delta$ ), sendo cada um destes codificado por um gene independente. Os opioides são bastante utilizados para proporcionar analgesia, principalmente no tratamento da dor aguda e da dor perioperatória, fazendo parte de protocolos analgésicos multimodais, bem como protocolos analgésicos preventivos. Ressalta-se a importância de uma boa identificação e avaliação da dor aguda nos animais para o melhor tratamento. Os opioides mais utilizados na espécie felina no Brasil são a morfina, metadona, meperidina, butorfanol, nalbufina, tramadol, fentanil, remifentanil e naloxona. Apesar de possuir diversos efeitos sistêmicos, seus riscos são menores quando comparados a outras classes de analgésicos, como os antiinflamatórios não-esteroidais, que podem causar ulceração, perfuração e sangramento gastrointestinal ou isquemia renal. Serão relatadas também as principais utilizações dos opioides em gatos no controle da dor aguda, bem como as principais particularidades da espécie no seu uso.

Palavras-chave: gatos, analgésicos, identificação, particularidades.

## **ABSTRACT**

*This work described a literature review about the most commonly used opioid drugs in cats. They are drugs that interact with opioid receptors, which may be synthetic compounds or opium derivatives, and have three types of opioid receptors: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) and delta ( $\delta$ ), each of which is encoded by an independent gene. Opioids are widely used to provide analgesia, especially in the treatment of acute and perioperative pain, as part of multimodal analgesic protocols as well as preventive analgesic protocols. The importance of good identification and assessment of acute pain in animals for the best treatment is emphasized. The most widely used opioids in feline species in Brazil are morphine, methadone, meperidine, butorphanol, nalbuphine, tramadol, fentanyl, remifentanyl and naloxone. Although it has several systemic effects, its risks are lower compared to other classes of analgesics, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, which can cause ulceration, perforation and gastrointestinal bleeding or renal ischemia. The main uses of opioids in cats to control acute pain will be also reported, as well as the main particularities of the species in their use.*

*Keywords: cats, analgesics, identification, particulars.*

## LISTA DE ABREVIATURAS

|             |                                  |
|-------------|----------------------------------|
| <b>Bpm</b>  | Batimentos por minuto            |
| <b>°C</b>   | Graus Celsius                    |
| <b>CAM</b>  | Concentração alveolar mínima     |
| <b>cAMP</b> | Monofosfato de adenosina cíclico |
| <b>δ</b>    | Delta                            |
| <b>h</b>    | Hora                             |
| <b>IM</b>   | Intramuscular                    |
| <b>IV</b>   | Intravenosa                      |
| <b>k</b>    | Kappa                            |
| <b>Kg</b>   | Quilograma                       |
| <b>μ</b>    | Micrograma                       |
| <b>M1</b>   | O-desmetiltramadol               |
| <b>Mg</b>   | Miligrama                        |
| <b>ml</b>   | Mililitros                       |
| <b>MmHg</b> | Milímetros de mercúrio           |
| <b>Ng</b>   | Nanograma                        |
| <b>OTA</b>  | Oral transmucosa                 |
| <b>SC</b>   | Subcutânea                       |
| <b>SNC</b>  | Sistema nervoso central          |
| <b>±</b>    | Mais ou menos                    |
| <b>%</b>    | Por cento                        |

## SUMÁRIO

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | 9  |
| 2     | <b>DOR AGUDA</b> .....   | 10 |
| 2.1   | <b>Avaliação da dor em gatos</b> .....   | 10 |
| 2.1.1 | Escalas de avaliação da dor .....  | 11 |
| 2.1.2 | Limitações das escalas de avaliação .....  | 12 |
| 2.2   | <b>Fisiologia e fisiopatologia da dor</b> .....                                  | 13 |
| 3     | <b>OPIOIDES</b> .....  | 15 |
| 3.1   | <b>Conceito</b> .....  | 15 |
| 3.2   | <b>Mecanismo de ação</b> .....   | 15 |
| 3.3   | <b>Farmacocinética</b> .....   | 15 |
| 3.4   | <b>Potência e eficácia dos opioides</b> .....                                    | 16 |
| 3.5   | <b>Classificação dos opioides</b> .....  | 16 |
| 3.6   | <b>Particularidades dos opioides nos gatos</b> .....                             | 17 |
| 3.7   | <b>Opioides mais utilizados em gatos na medicina veterinária no Brasil</b> ..... | 18 |
| 3.7.1 | Morfina .....  | 18 |
| 3.7.2 | Metadona .....   | 19 |
| 3.7.3 | Meperidina .....   | 20 |
| 3.7.4 | Butorfanol .....   | 21 |
| 3.7.5 | Nalbufina .....  | 22 |
| 3.7.6 | Tramadol .....   | 22 |
| 3.7.7 | Fentanil .....   | 24 |
| 3.7.8 | Remifetanil .....  | 25 |
| 3.7.9 | Naloxona .....   | 26 |
| 4     | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....  | 28 |
|       | <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | 29 |



## 1 INTRODUÇÃO

Os opioides são amplamente utilizados em gatos na rotina clínica e anestésica veterinária, especialmente no tratamento da dor aguda e da dor perioperatória (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013). Podem ser utilizados de forma a obter uma analgesia preventiva ou fazer parte de protocolos multimodais (MATHEWS *et al.*, 2014), sendo considerados analgésicos mais seguros que os antiinflamatórios não-esteroidais, pois causam menos efeitos adversos (PAPICH, 2000).

Em virtude de os gatos possuírem a singularidade de não demonstrar claramente quando estão sentindo dor (TAYLOR; ROBERTSON, 2004), existem métodos de mensuração da dor específicos baseados em características observadas pelo avaliador (MCKUNE *et al.*, 2015) para que, desta forma, o melhor tratamento possa ser indicado com estes fármacos opioides nesta espécie.

Existem diferentes opioides com durabilidades analgésicas variadas (KUKANICH; WIESE, 2015), bem como potência e eficácia distintas. Em um procedimento cirúrgico, no momento da escolha do melhor opioide a ser utilizado, devemos considerar as características específicas tanto do analgésico (PAPICH, 2000) quanto do paciente (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013), bem como analisar o tempo do procedimento e os efeitos adversos provocados pelo fármaco. Como efeitos sistêmicos, os opioides podem apresentar midríase (TAYLOR; ROBERTSON, 2004, KUKANICH; WIESE, 2015)), náusea (KUKANICH; WIESE, 2015, FANTONI; MASTROCINQUE, 2016), vômito, salivação, defecação imediata após a administração, sedação, respiração ofegante, hipotermia, bradicardia, diminuição da produção de urina (KUKANICH; WIESE, 2015), euforia (TAYLOR; ROBERTSON, 2004, KAMATA *et al.*, 2012, KUKANICH; WIESE, 2015), hipotensão, salivação (FANTONI; MASTROCINQUE, 2016), aumento da temperatura retal, excitação (TAYLOR; ROBERTSON, 2004), anorexia e constipação (GLERUM *et al.*, 2001). Portanto, ressalta-se a importância de conhecer cada fármaco de forma a preconizar a melhor analgesia e o conforto do paciente.

Nesta revisão da literatura serão elencados os principais opioides utilizados em felinos, bem como suas aplicações, descrevendo suas principais características de maneira a auxiliar na tomada de decisões do médico veterinário durante a escolha do tratamento analgésico para seus pacientes.

## 2 DOR AGUDA

A dor é uma sensação aversiva associada a um dano tecidual real ou potencial (MUIR *et al.*, 2013). É determinada como uma resposta única e individual e envolve dois componentes: a nocicepção, seu componente sensorial, classificada como o processamento neural de um estímulo nocivo, e a percepção da dor, seu componente afetivo, que conjura-se a uma experiência sensorial não prazerosa conjuntamente a um dano tecidual potencial (EPSTEIN *et al.*, 2015).

Já a dor aguda é classificada como um dano tecidual que pode ser solucionado em um período curto, sendo dias ou poucas semanas. Permanece durante o tempo da inflamação e a cicatrização após a lesão, podendo se diferenciar entre uma dor leve ou uma dor penosa e frequentemente é relacionada com cirurgias, traumas ou alguma condição médica (MCKUNE *et al.*, 2015).

A dor pode ser mensurada, no entanto, sua quantificação nos animais é difícil porque os mesmos não a demonstram de forma clara, o que pode fazer com que alguns sinais indicativos passem despercebidos pelos observadores (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Além disso, alguns comportamentos são similares ou idênticos aos exibidos quando o animal está sob fatores de estresse, o que não caracteriza necessariamente que o mesmo está sob condições dolorosas (MCKUNE *et al.*, 2015). Portanto, a dor passa a ser um fenômeno complexo onde os animais não podem se comunicar diretamente (CAPNER; LASCELLES; WATERMAN-PEARSON, 1999).

A avaliação da dor pode ser influenciada por diversos fatores nos quais envolvem o avaliador, como idade, gênero ou experiência clínica e pessoal de procedimentos ou condições dolorosas (MCKUNE *et al.*, 2015).

### 2.1 Avaliação da dor em gatos

O comportamento do animal passa a ser a melhor forma de mensurar os processos dolorosos, onde em processos agudos de dor, normalmente demonstram depressão, imobilidade e silêncio (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Ressalta-se que cada animal possui um comportamento único e individual, devendo ser considerada uma exigência de analgesia própria (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013). Os gatos procuram esconder a dor no período pós operatório, desafiando o avaliador a observar ao menor sinal, sendo ele muitas vezes apenas uma mudança postural (GLERUM *et al.*, 2001). Outros fatores comportamentais são fortemente relacionados à dor em gatos, como movimentos abruptos, vocalização, a busca por morder

quem se aproxima, o apertar dos olhos, lambe ou morder a área da injúria, bem como a diminuição do apetite (BRONDANI *et al.*, 2008). Dessa maneira, faz-se essencial a interação entre o avaliador e o animal, procurando realizar a palpação da área da ferida, bem como o conhecimento prévio do comportamento desta espécie para o sucesso na avaliação da dor (BRONDANI *et al.*, 2008).

A avaliação de dor deve fazer parte do exame físico, juntamente da aferição da temperatura, do pulso, da observação respiração e da avaliação nutricional (STEAGALL; MONTEIRO, 2019). Deve haver uma correlação da dor com os processos fisiológicos acima citados, além da frequência cardíaca, da concentração plasmática de cortisol e de beta-endorfinas (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Além disso, uma detalhada história do paciente auxilia na determinação de um comportamento atípico, devendo os tutores dos seus animais de estimação ter consciência dos tipos de comportamento relevantes para a avaliação da dor, para que nenhum sinal comportamental seja omitido (EPSTEIN *et al.*, 2015). Um comportamento importante a focar é a quietude atípica do gato, que pode significar dor (BLEY *et al.*, 2004).

Em conjunto, experiências prévias na percepção da dor e o conhecimento de comportamentos específicos da espécie por parte do avaliador, com o auxílio de uma escala de dor em um ambiente quieto, limpo e caloroso favorecem a avaliação hospitalar (STEAGALL; MONTEIRO, 2019).

Sendo assim, realizando uma boa avaliação dos processos dolorosos através de seus domínios e de suas escalas de mensuração, pode-se analisar a eficácia dos fármacos utilizados e avaliar a necessidade de um resgate analgésico (WARNE *et al.*, 2013), sendo este resgate definido como uma insuficiência analgésica, havendo a necessidade de uma nova administração farmacológica.

### 2.1.1 Escalas de avaliação da dor

Escalas de dor são comumente utilizadas no auxílio do diagnóstico dos processos dolorosos, visto que os animais não podem se expressar. Em virtude disso, são atribuídos escores para a avaliação do paciente pelo observador, podendo haver diferentes graus de variabilidade e subjetividade dependendo do executante. Dentre os sistemas de avaliação, podemos citar escalas unidimensionais, onde escores de dor são mensurados através de números, quando observados os animais e palpada a região da ferida, ou escalas multidimensionais, onde são atribuídos diversos itens para avaliar a dor e sua intensidade (MCKUNE *et al.*, 2015).

Como exemplos de escalas de dor mais utilizada em pequenos animais, podemos citar:

- Escala baseada em sistemas de escore unidimensional: são escores que utilizam escalas unidimensionais simples, onde podemos destacar, por exemplo, a Escala Analógica Visual, a qual consiste em uma linha de 100mm ancorada em cada final com (0) - nenhuma dor e (100) - pior dor imaginável (MCKUNE *et al.*, 2015). A observação do animal a uma distância e a aproximação, envolvendo uma interação com o paciente e a palpação da ferida e da região em torno foi adicionado a esta escala, sendo esta nova atualização denominada Escalas Análogas Visuais Interativas Dinâmicas (LASCELLES *et al.*, 1999)

- Escala baseada em sistemas de escore multidimensional, onde são compostas questões para avaliar componentes afetivos de dor e intensidade (MCKUNE *et al.*, 2015). Nestas escalas são incluídos diversos itens, como por exemplo postura, conforto, atividade, atitude, comportamentos diversos, reação à palpação da ferida cirúrgica, reação à palpação do abdômen/flanco, pressão sanguínea arterial, apetite e vocalização (BRONDANI *et al.*, 2013);

Em felinos, são três as escalas baseadas em sistemas de escore multidimensional validadas:

- UNESP-Botucatu: é uma escala onde são observados os domínios sensorial-discriminativo e afetivo-motivacional, onde são analisadas variáveis de expressão como, por exemplo, reação à palpação no flanco e na área cirúrgica e vocalização, havendo uma mudança de postura, no conforto, na atividade e na atitude. Diferentes comportamentos são avaliados, como movimentos da cauda, contração e extensão dos membros pélvicos ou tensão abdominal, fechamento dos olhos e atenção à ferida. Em adição, são analisadas variáveis fisiológicas, como por exemplo, apetite e pressão arterial (BRONDANI *et al.*, 2013);

- Escala de Glasgow: mostra algumas evidências de resposta, incluindo a vocalização, atividade, postura, comportamento, atenção à ferida e resposta à interação com o observador no momento da palpação da região dolorosa (REID *et al.*, 2017);

- Expressões faciais de dor em gatos: é uma escala que avalia as características faciais que evidenciam dor nos gatos, tais como a posição da orelha, o aperto orbital, a tensão do focinho, a posição dos bigodes e a posição da cabeça (EVANGELISTA *et al.*, 2019).

### 2.1.2 Limitações das escalas de avaliação

Os métodos de avaliação da dor, juntamente a um ambiente hospitalar, são subjetivos e difíceis de reconhecer, principalmente os emocionais (BORTOLAMI; LOVE, 2015). Ambientes que não os usuais do animal podem confundir o avaliador, pois quando submetidos a situações de estresse, os animais podem se tornar agressivos, buscando se esconder dentro da gaiola

(TAYLOR; ROBERTSON, 2004). O nível de sedação é outro fator importante quando da observação do paciente, pois pode mascarar a dor e confundir o avaliador (HUNT *et al.*, 2013). Outro agravante é o fato de os gatos não gostarem de ataduras, que faz com quem possa gerar um aumento de 200% de cortisol na urina, mostrando um forte indicativo de estresse. A área afetada deve ser manipulada, para que seja confirmada a presença ou ausência de dor (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Em adição, os felinos podem adaptar-se à dor, mascarando os seus sinais e confundindo o avaliador (WARNE *et al.*, 2013).

Alterações na fisiologia, tais como o ritmo cardíaco e respiratório, tamanho da pupila e no sistema neuroendócrino, como o cortisol, a glicose e beta-endorfinas, não devem ser fielmente relacionados com o processo de dor aguda em felinos, pois há outras variáveis que afetam estes marcadores a serem consideradas, tais como a ansiedade, o estresse e o medo. A pressão sanguínea é a única variável fisiológica que pode ser correlacionada ao aumento da dor e concentração de cortisol, bem como a diminuição do apetite (STEAGALI, P.V.; MONTEIRO, B.P., 2018). Outro fator a ser considerado é o conhecimento do cirurgião e a duração da cirurgia, devido ao estímulo dado ao paciente, que faz com que resulte na necessidade ou não de um resgate analgésico (BRONDANI *et al.*, 2008).

## **2.2 Fisiologia e fisiopatologia da dor**

O estímulo nocivo pode ser associado com uma inflamação tecidual ou uma injúria de um nervo. Este tipo de dor é chamado de dor patológica ou dor clínica que causa desconforto e uma sensibilidade anormal e desencadeia uma sintomatologia clínica no paciente. Esta dor pode se manifestar de diferentes maneiras, desde um aperto, ou queimação, ou pontada (causalgia), caracterizando a dor como sendo espontânea, ou uma dor exagerada em resposta a um estímulo nocivo (hiperalgesia), ou ainda uma dor produzida por um estímulo que não é normalmente nocivo (LAMONT; TRANQUILI; GRIMM, 2000).

Entender e tratar processos dolorosos requer a compreensão de uma série de mecanismos de nocicepção e percepção da dor (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Dentre os mecanismos de dor, podemos citar nocicepção, sensibilização periférica, comutação fenotípica, sensibilização central, excitabilidade ectópica, reorganização estrutural e diminuição da inibição. A nocicepção causa dor nociceptiva e consiste nos processos de transdução, condução, transmissão e percepção. A transdução é a remodelação de um estímulo, podendo este ser térmico, mecânico ou químico, em uma atividade elétrica nos terminais periféricos de fibras sensoriais nociceptoras. Esta ação é mediada por canais de íons receptores específicos de nociceptores. A

condução é a passagem de potenciais de ação que se estendem de terminais periféricos para terminais centrais de nociceptores no sistema nervoso central (SNC), e a transmissão é a transferência sináptica e a modulação da entrada de um neurônio a outro. Excitabilidade ectópica, reorganização estrutural e diminuição da inibição fazem parte a dor neuropática, onde ocorre a sensibilização periférica nas formas inflamatória e algumas formas de dor neuropática (WOOLF, 2004).

Ações praticadas durante uma anestesia induzem uma sensibilização periférica e central, e quando há a ocorrência de um dano tecidual periférico ao longo de uma cirurgia, nociceptores periféricos são ativados e há um aumento na excitabilidade neuronal. Esse sistema sensorial nociceptivo depende da ocorrência de um trauma ou inflamação, podendo gerar uma sensibilidade da região afetada. Esse trauma ou inflamação pode promover uma hipersensibilidade, a qual denominamos hiperalgesia, cuja manifestação é um aumento da resposta ao estímulo doloroso. Além dessa hipersensibilidade, o estímulo pode ocasionar uma diminuição no limiar nociceptivo, que faz com que uma dor antes não percebida, seja então sentida, a qual denominamos alodinia (MCKUNE *et al.*, 2015).

### **3 OPIOIDES**

A seguir serão descritos o conceito de fármacos opioides, bem como seu mecanismo de ação, sua farmacocinética, o conceito de potência e eficácia dos mesmos, e finalmente descreve-se a importância dos opioides no tratamento da dor da espécie felina.

#### **3.1 Conceito**

Opioides são fármacos que interagem com receptores opioides, podendo ser compostos sintéticos ou derivados do ópio (KUKANICH; WIESE, 2015). Existem três tipos de receptores opioides: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) e delta ( $\delta$ ), sendo cada um destes codificado por um gene independente (GÓRNIAK, 2017).

#### **3.2 Mecanismo de ação**

Os receptores opioides são acoplados à proteína  $G_i$ , que inibem a adenil ciclase, formam monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), inibem os canais de  $Ca^{2+}$  nos neurônios pré sinápticos, e resultam na diminuição da liberação de neurotransmissores. Além disso, fazem com que ocorra o aumento do influxo de potássio ( $K^+$ ) celular nos neurônios pós sinápticos, ocasionando a hiperpolarização dos neurônios nociceptivos e nociceptores e aumento dos limiares de sua ativação (KUKANICH; WIESE, 2015). Portanto, há uma ligação dos opioides aos receptores opioides no sistema nervoso periférico e central, fazendo uma diminuição na liberação de neurotransmissores excitatórios e uma hiperpolarização nas membranas neuronais. O resultado desse processo é uma diminuição e inibição da entrada nociceptiva sem haver uma modificação na propriocepção (STEAGALL; TAYLOR, 2017).

#### **3.3 Farmacocinética**

Opioides são componentes lipofílicos que possuem a capacidade de se difundir através de todo o corpo, tendo como seu principal local de efeito o SNC, provocando analgesia. O fluxo sanguíneo regional de tecidos e órgãos implica em uma melhor distribuição (KUKANICH; WIESE, 2015).

Tecidos com maior aporte sanguíneo atingem o equilíbrio entre a concentração plasmática e a concentração tecidual mais rapidamente devido à característica lipofílica dos opioides

que faz com que atravessem as barreiras lipídicas dos tecidos. Assim, a administração intravenosa tem efeito máximo nos tecidos mais rapidamente após uma concentração plasmática mais alta do fármaco (KUKANICH; WIESE, 2015).

Depois de atingido o equilíbrio entre o meio plasmático e o tecido, nos órgãos bem perfundidos, ocorre a metabolização e a distribuição do fármaco para tecidos menos perfundidos e sua concentração diminui. Clinicamente, se observa perda do efeito, em decorrência da saída do fármaco do SNC (KUKANICH; WIESE, 2015).

A maior parte dos opioides sofre metabolismo no fígado, gerando metabólitos hidrossolúveis, os quais são eliminados na urina, porém também podem ser eliminados nas fezes por secreção biliar (KUKANICH; WIESE, 2015).

### **3.4 Potência e eficácia dos opioides**

O termo potência caracteriza a concentração sérica mínima do fármaco necessária para obter um efeito farmacológico. A eficácia, por sua vez, representa o efeito farmacológico máximo de um fármaco (WHITTEM *et al.*, 2015). Ou seja, um fármaco mais potente necessita de uma dosagem menor do que outro fármaco menos potente para produzir o mesmo efeito analgésico dos opioides, já um fármaco mais eficaz é aquele que produz uma melhor analgesia.

A escolha de um opioide deve considerar sua potência e eficácia, bem como sua afinidade com seus receptores no organismo. Através do estudo da farmacodinâmica, pode-se definir o alvo terapêutico e caracterizar sua rota de ação.

### **3.5 Classificação dos opioides**

Conforme seus receptores, os opioides podem ser classificados em diferentes tipos, sendo eles:

- Agonista total: liga a um ou mais tipos de receptores opioides (MUIR *et al.*, 2013). Produz um aumento do seu efeito dependente da dose, ou seja, quanto maior sua dose, maior será seu efeito produzido até sua estimulação máxima alcançada (KUKANICH; WIESE, 2015);
- Agonista-antagonista: causa alguns efeitos de um agonista e possui algumas propriedades de um antagonismo;



- Agonista parcial: causa menos efeitos pronunciados (MUIR *et al.*, 2013). Assim como o agonista total, produz um aumento do seu efeito dependente da dose, porém, seu platô máximo possui um efeito menor que o efeito máximo do agonista total (KUKANICH; WIESE, 2015). Quando um agonista total e um agonista parcial são administrados conjuntamente, o agonista parcial age como um antagonista competitivo (MUIR *et al.*, 2013);
- Antagonista: liga a um ou mais tipos de receptores, mas não causa efeito nesses receptores, ou seja, não possui nenhuma atividade intrínseca. Age deslocando um agonista do seu receptor, revertendo o seu efeito (MUIR *et al.*, 2013).

### 3.6 Particularidades dos opioides nos gatos

Opioides desempenham uma função essencial no que tange a dor clínica em gatos (BORTOLAMI; LOVE, 2015), sendo bastante utilizados para o tratamento da dor aguda e da dor perioperatória, principalmente pelo seu caráter multifuncional, pela sua efetividade, bem como pela característica de possuir um limiar de segurança satisfatório (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013). Preconiza-se sua administração antes de uma estimulação nociva, para a obtenção de uma analgesia preventiva, de maneira a evitar ou impedir a sensibilização do sistema nervoso central (BORTOLAMI; LOVE, 2015). São utilizados no contexto perioperatório fazendo parte de protocolos analgésicos multimodais e/ou preventivos (MATHEWS *et al.*, 2014), como parte de uma técnica balanceada (FERREIRA, T.H. *et al.*, 2009) de forma a diminuir a concentração dos anestésicos inalatórios necessários à manutenção da anestesia (MATHEWS *et al.*, 2014). Opioides provocam a diminuição da concentração alveolar mínima dos anestésicos inalatórios fazendo com que seus efeitos hemodinâmicos adversos sejam menos pronunciados (YACKEY *et al.*, 2004). Também utiliza-se em pacientes de emergência e cuidados intensivos (MATHEWS *et al.*, 2014). Em felinos, a administração de opioides pela via subcutânea (SC) não é recomendada, sendo preconizadas as vias de administração intramuscular (IM) e intravenosa (IV) para o período pré e pós operatório (EPSTEIN *et al.*, 2015), pois a via SC faz com que o início de ação do fármaco seja lento e sua amplitude de antinocicepção no gato seja baixa (STEAGALL *et al.*, 2007).

Alguns opioides podem causar alguns efeitos adversos, como midríase em gatos (TAYLOR; ROBERTSON, 2004), sendo esta mediada pela glândula adrenal na liberação de catecolaminas (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013), o que pode resultar em dificuldade visual e o animal pode chocar-se com superfícies ou outros objetos. Em função disso, deve-se

ter um maior cuidado na abordagem do animal, para que ele não seja surpreendido pelo avaliador. Ademais, também deve-se manter o animal abrigado da luz enquanto a pupila estiver dilatada (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Quando estes fármacos são administrados em casos de dor intensa, são raros os comportamentos de excitação, sendo mais comum a observação de euforia, ronronar, rolar e amassar com as patas dianteiras (TAYLOR; ROBERTSON, 2004).

Uma vantagem da utilização dos opioides não somente em gatos, mas também em outras espécies de mamíferos é a de possuir um menor risco de efeitos colaterais quando comparados a outras classes de analgésicos, como os antiinflamatórios não-esteroidais, que podem causar ulceração, perfuração e sangramento gastrointestinal ou isquemia renal (PAPICH, 2000). Seus efeitos analgésicos são mais bem observados no corno dorsal da medula espinhal e em administração intratecal ou epidural obtém-se uma analgesia que perdura por mais tempo com menores efeitos adversos sistêmicos (TAYLOR; ROBERTSON, 2004).

### **3.7 Opioides mais utilizados em gatos na medicina veterinária no Brasil**

#### **3.7.1 Morfina**

A morfina é um agonista total para os receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  (BORTOLAMI; LOVE, 2015, *apud* GUTSTEIN; AKIL, 2001). Sua utilização tem como objetivo promover a analgesia de dor média e intensa em mamíferos na medicina veterinária, podendo, com doses aumentadas, produzir maiores efeitos (KUKANICH; WIESE, 2015). Possui afinidade com o receptor  $\mu$  e sua distribuição dá-se pelo SNC, fígado, rins, pulmões e músculos. Seus efeitos terapêuticos e adversos são produzidos principalmente no SNC e no sistema gastrointestinal. Devido a sua excreção ser majoritariamente pela urina (90%), os seus metabólitos podem acumular-se em pacientes com insuficiência renal. O restante dos metabólitos é eliminado pelas fezes (7 - 10%) e sua excreção pelo suor é desprezível (GÓRNIK, 2017).

Quando administrado o fármaco na dose de 0,2 mg/kg por via IV, foi observado um aumento do limiar nociceptivo térmico após quatro a seis horas da aplicação (TAYLOR *et al.*, 2001). A produção do metabólito morfina-6-glicuronídeo é limitada em gatos (BORTOLAMI; LOVE, 2015), o que faz com que seja sugerido que a deficiência parcial da enzima uridina difosfo glucuronídeo transferase no gato pode induzir a biotransformação da morfina em outros metabólitos, como sulfatos etéreos, porém são necessárias maiores avaliações sobre esta questão (TAYLOR *et al.*, 2001). O metabolismo deste opioide é através da conjugação de sulfato e

seus efeitos indesejáveis são semelhantes aos dos cães (náuseas e vômitos podem ocorrer, porém em menor incidência, defecação imediata após a administração, sedação, respiração ofegante, hipotermia, bradicardia, diminuição da produção de urina), euforia, midríase e comportamentos adicionais, que normalmente não são considerados indesejáveis, incluindo ronronar, massagem e afeto acentuado podem ser observados (STEAGALL *et al.*, 2006). Em adição, relata-se uma mudança de comportamento, com um olhar fixo e uma posição imóvel por um período, mesmo o gato estando consciente, e após a aproximação do observador, um comportamento eufórico, com esfregar a cabeça no chão (KAMATA *et al.*, 2012).

A administração do fármaco pela via IV deve ser cuidadosa, pois faz com que ocorra a liberação de histamina e provoca hipotensão, devendo ser utilizada somente quando necessário e, de preferência, administrado de forma lenta e diluída (FANTONI; MASTROCINQUE, 2016). Em um estudo anterior comparativo com doses de 0,2 mg/kg de metadona, 0,2 mg/kg de morfina, 0,02 mg/kg de buprenorfina e 0,3 ml de solução salina, foram avaliados os efeitos na pressão e temperatura em gatos quando administrados por via SC. O resultado foi uma maior efetividade da morfina para estas medidas térmicas e pressóricas, evitando a hipotermia e a hipotensão (STEAGALL *et al.*, 2006). Quando administrado morfina na dose 0,1 mg/kg pela via epidural em gatos, o fármaco causou uma redução de 31% na concentração alveolar mínima de isoflurano (YACKEY *et al.*, 2004).

As doses de morfina na rotina clínica para a espécie felina recomendadas são 0,1 - 0,25 mg/kg a cada duas a quatro horas (IV/IM/SC); 0,05 - 0,1 mg/kg/h (infusão IV) (KUKANICH; WIESE, 2015).

### 3.7.2 Metadona

A Metadona é um opioide agonista com o receptor  $\mu$  (GÓRNIAK, 2017), e também antagonista com o receptor N-methyl D-aspartato, o que faz com que o fármaco proporcione uma melhor analgesia para dores crônicas e refratárias, quando comparada com a morfina, além de diminuir o desenvolvimento de tolerância (ELLIOT *et al.*, 1994; GORMAN; ELLIOT; INTURRISI, 1997). É preconizada para o tratamento da dor intensa na espécie felina, tendo propriedades farmacológicas similares à morfina (WARNE *et al.*, 2013), com a vantagem de produzir menos vômito (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Em gatos, a metadona é empregada para proporcionar analgesia, e geralmente é utilizada como pré medicação anestésica contribuindo para a sedação quando administrado de forma combinada com tranquilizantes ou sedativos (SLINGSBY *et al.*, 2016). A associação a um tranquilizante é preconizada com a finalidade de

evitar a excitação (KUKANICH; WIESE, 2015). Comparando a outros opioides, tem a vantagem de não sofrer glucuronização hepática, o que faz com que não ocorra acumulação (WARNE *et al.*, 2013).

Estudos relataram que, em gatos, a administração de metadona pela via IV, na dose 0,3 mg/kg, obteve uma redução da CAM de sevoflurano de 25 e 15% aos 26 e 76 minutos, respectivamente (FERREIRA *et al.*, 2011). Outro estudo relatou que a metadona na dose de 0,5 mg/kg pela via IV proporcionou uma analgesia de uma hora e meia a seis horas e meia. Após uma cirurgia de ovariectomia, na dose de 0,6 mg/kg pela via IM, a metadona proporcionou uma analgesia de quatro horas em 18 de 19 gatos, sendo necessário um resgate analgésico em somente um gato após 90 minutos do período pós operatório. E, na mesma cirurgia, administrando metadona na dose de 0,5 mg/kg pela via IM, proporcionou uma boa analgesia no período de seis horas em seis de oito gatos, sendo necessário um resgate analgésico em um gato após quatro horas do período pós operatório e em um gato após cinco horas do período pós operatório (DOBROMYLSKYJ, 1993; BLEY, *et al.*, 2004; BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013).

Além das vias IV, IM e SC, tem se administrado a metadona pela via oral transmucosa (OTM), que mostrou uma maior durabilidade de efeitos antinociceptivos, persistindo por mais de quatro horas, em contraste com a via IV, que obteve uma durabilidade de duas horas destes efeitos, quando aplicada uma dose de 0,6 mg/kg (FERREIRA *et al.*, 2011).

Em gatos, em caráter experimental, a administração de metadona na dose de 0,2 - 0,6 mg/kg resultou em antinocicepção para estímulos térmicos e mecânicos. As doses de metadona na rotina clínica para a espécie felina recomendadas são 0,1 - 0,25 mg/kg a cada três a quatro horas (IV/IM/SC); 0,05 - 0,1 mg/kg/h (infusão IV) (KUKANICH; WIESE, 2015), no entanto, no Reino Unido, Itália e alguns outros países europeus tem se utilizado as doses de 0,3 mg/kg (IV); 0,5 - 0,6 mg/kg (IM); 0,2 mg/kg (SC); 0,3 - 0,6 mg/kg (OTM) (BORTOLAMI; LOVE, 2015).

### 3.7.3 Meperidina

A meperidina é um opioide agonista do receptor  $\mu$ . Possui um efeito inotrópico negativo (KUKANICH; WIESE, 2015), que faz com que diminua a força de contração cardíaca e consequentemente diminui o débito cardíaco, e também possui efeitos antimuscarínicos (KUKANICH; WIESE, 2015).

Em gatos, o fármaco pode ser administrado somente pelas vias IM ou SC, pois assim como a morfina, a via IV faz com que ocorra a liberação de histamina e provoca hipotensão (KAYE *et al.*, 2006). Outro efeito adverso relatado pela administração de meperidina pela via IV é a excitação. O fármaco possui uma adequada analgesia que dura cerca de uma a duas horas (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Em função disso, não é um fármaco indicado para a analgesia pós operatória, pela característica de possuir uma curta duração de ação (BORTOLAMI; MURRELL; SLINGSBY, 2013), sendo melhor indicado para procedimentos transoperatórios.

Foi relatado que, na espécie felina, altas doses de meperidina (30 mg/kg) podem induzir a um aumento da temperatura retal, sendo observadas temperaturas de até 41,6°C (TAYLOR; ROBERTSON, 2004).

As doses de meperidina na rotina clínica para a espécie felina recomendadas são 3 – 5 mg/kg a cada duas a quatro horas (IM) (TAYLOR *et al.*, 2001), no entanto, em alguns países europeus, incluindo o Reino Unido, tem se utilizado a dose de 3,3 mg/kg (IM) (BORTOLAMI; LOVE, 2015).

#### 3.7.4 Butorfanol

O butorfanol é um analgésico opioide agonista-antagonista misto que tem afinidade para os receptores opióides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ . Atua como antagonista a agonista parcial com o receptor  $\mu$ , agonista com o receptor  $\kappa$  e antagonista com o receptor  $\delta$  (COMMISKEY *et al.*, 2005; KUKANICH; WIESE, 2015). Os efeitos adversos do butorfanol são similares à morfina com uma menor intensidade (KUKANICH; WIESE, 2015). Em gatos livres de dor, pode causar disforia (STEAGALL *et al.*, 2006). Não deve ser utilizado como tratamento isolado para o tratamento pós cirúrgico de dor moderada a intensa, pois possui uma duração curta de ação, além de não ser efetivo em procedimentos de dor aguda, como, por exemplo, procedimentos traumáticos e ablação do canal auditivo (WARNE *et al.*, 2013; KUKANICH; WIESE, 2015).

Em felinos, é o opioide mais comumente utilizado na América do Norte, lá sendo administrado na dose 0,1 - 0,4 mg/kg, sendo 0,1 – 0,2 mg/kg (IV/IM) e 0,4 mg/kg (SC) (DYSON, D.H., 1990; TAYLOR; ROBERTSON, 2004). O butorfanol causou redução na concentração alveolar mínima de isoflurano de  $19 \pm 3\%$  em gatos na dose de 0,4 mg/kg (ILKIW; PASCOE; TRIPP, 2002). É comumente utilizado no controle da dor pós operatória como sedativo, frequentemente associado com fármacos agonistas  $\alpha_2$  - adrenoreceptores (SELMÍ *et al.*, 2002).

Estudos anteriores relataram que na espécie felina o fármaco proporcionou uma duração curta de antinocicepção, variando de cinco a 165 minutos por via IM (ROBERTSON *et al.*,

2003; LASCELLES; ROBERTSON, 2004), com exceção a um estudo que relatou limites nociceptivos térmicos durante oito horas após a administração de butorfanol na dose de 0,2 mg/kg por via IM (JOHNSON; ROBERTSON; PYPENDOP, 2007).

As doses de butorfanol na rotina clínica para a espécie felina recomendadas são 0,2 – 0,4 mg/kg a cada uma a quatro horas (IV/IM/SC); 0,1 – 0,2 mg/kg/h (infusão IV) (KUKANICH; WIESE, 2015).

### 3.7.5 Nalbufina

A nalbufina é um opioide antagonista  $\mu$  e agonista  $\kappa$ , similar ao butorfanol. Possui ação analgésica e pode reverter os efeitos adversos dos agonistas (KUKANICH; WIESE, 2015).

Apresenta potência, farmacocinética e duração do efeito farmacológico similar à morfina, porém com uma menor analgesia. Quando administrado de maneira muito rápida por via IV, foram observados alguns efeitos adversos, como náusea, vômito, respiração ofegante e estimulação do sistema nervoso central (KUKANICH; WIESE, 2015).

As doses de nalbufina na rotina clínica para a espécie felina recomendadas são 0,25 - 1 mg/kg (IM/SC/IV) (KUKANICH; WIESE, 2015), podendo ser verificada uma analgesia de uma a seis horas (HAMMOND; CHRISTIE; NICHOLSON, 2010).

### 3.7.6 Tramadol

O tramadol é um analgésico de ação central que tem o seu efeito analgésico decorrente do metabolismo do tramadol para o o-desmetiltramadol (M1), o qual age como um agonista opioide  $\mu$ , em seres humanos (KUKANICH; WIESE, 2015). Além disso, tem ação de ativar o sistema inibitório monoaminérgico central (BRONDANI *et al.*, 2008). Em gatos, o M1 aparece rapidamente no plasma após a administração de tramadol e possui uma meia-vida de media duração. É considerado um analgésico moderado e também pode ser utilizado com outros analgésicos, incluindo antiinflamatórios não esteroidais em terapias multimodais. Apresenta efeitos relativos à captação de norepinefrina e liberação de serotonina das vesículas na terminação nervosa, fazendo com que haja um aumento do efeito analgésico (KUKANICH; WIESE, 2015). Como efeitos adversos, estes animais podem apresentar salivação e náuseas quando administrado tramadol por via oral, e pode ocorrer midríase após a administração do mesmo (FANTONI; MASTROCINQUE, 2016).

O uso do tramadol para analgesia em animais de companhia, com sua versão em comprimido, tem boa aceitação decorrente do mesmo poder ser administrado mais facilmente por seu tutores em casa e por ser uma alternativa aos antiinflamatórios não-esteroidais em gatos, os quais são pouco tolerados ou contraindicados. Também podem ser usados conjuntamente com antiinflamatórios não-esteroidais em animais com dores mais intensas, porém, o fármaco não possui uma autorização para uso na espécie felina em alguns países europeus, mas é licenciado para o uso em cães (BORTOLAMI; LOVE, 2015). Em virtude de o tramadol ter uma meia-vida de eliminação mais longa e de ter concentrações maiores do metabólito ativo, imagina-se que a analgesia seja melhor em gatos do que em cães. Além do mais, a taxa de formação do M1 a partir de tramadol no fígado é mais rápida do que em cães (STEAGALL; TAYLOR, 2017).

Em um estudo com tramadol em um gato, quando administrado a uma dose de 80 mg/kg, foram relatados sinais relacionados à síndrome da serotonina secundária à overdose de tramadol, sendo eles: agitação, hipersalivação, movimentos bruscos com a cabeça e hipertensão, logo após a administração do fármaco, sendo feito o tratamento de suporte com fluidos IV. Após 36 horas da administração de tramadol, ainda se observou desidratação, prostração, hipertensão e confusão mental, sendo feito o tratamento com fluidos IV e 0,3 mg/kg de acepromazina IV. No mesmo dia, após encaminhamento para a emergência, ainda foram relatados prostração, decúbito lateral, taquicardia (200 bpm), normotensão (120 mmHg) e normotermia (37,9°C), além de dor abdominal intensa e distensão abdominal (INDRAWIRAWAN; MCALEES, 2014). A síndrome da serotonina secundária é caracterizada pelo aumento da atividade da serotonina, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos, trazodona, nefazodona, venlafaxina, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina, doxepina, desipramina), opioides (meperidina, dextrometorfano, tramadol) (ENER *et al.*, 2003).

Em outro estudo, foi relatado que o tramadol na dose de 4 mg/kg, a cada seis horas, mantém uma adequada analgesia em gatos (PYPENDOP; SIAO; ILKIW, 2009). Além disso, o tramadol administrado por via oral na dose 8,6 - 11,6 mg/kg proporciona uma redução significativa na concentração alveolar mínima de sevoflurano de  $2,45 \pm 0,2\%$  para  $1,48 \pm 0,2\%$ , podendo ser utilizado em um protocolo multimodal na espécie felina (KO, J.C. *et al.*, 2008).

As doses de tramadol na rotina clínica para a espécie felina recomendadas são 1 - 2mg/kg por via oral a cada oito a 12 horas, porém não há resultados de ensaios clínicos publicados (KUKANICH; WIESE, 2015). Um estudo anterior resultou em uma adequada analgesia de aproximadamente seis horas após uma gonadectomia quando administrado tramadol na dose 2 mg/kg por via IV em 12 gatos previamente sedados com acepromazina (CAGNARDI *et al.*, 2011).

### 3.7.7 Fentanil

O fentanil é um agonista total do receptor  $\mu$ , que apresenta maior potência analgésica do que a morfina e tem seu efeito de duração reduzido quando administrado em dose única IV (bolus), IM ou SC, variando de 30 minutos a duas horas, dependendo da dose e via de administração. (KUKANICH; WIESE, 2015). Em função disso, sua utilização mais comum é de maneira complementar a uma anestesia geral, sendo administrado em dose única IV (bolus) ou por infusão contínua (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Diferentemente da morfina, não causa vômito (KUKANICH; WIESE, 2015).

O fentanil administrado por via IV em gatos é eliminado rapidamente, tornando-o mais adequado para uso contínuo, como um complemento à indução anestésica, analgesia neuroléptica ou analgesia intraoperatória (LEE; PAPICH; HARDIE 2000). Requer monitoração no pós-operatório quando administrado por longos períodos, possuindo efeito cumulativo e, nesse caso, pode-se administrar a nalbufina ou naloxona para reverter a depressão respiratória causada pelo fentanil (FANTONI; MASTROCINQUE, 2016).

Em um estudo em gatos, quando administrado fentanil na dose 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por via IV, resultou em uma antinocicepção nos limiares térmicos por até 110 minutos com concentrações plasmáticas de fentanil acima de 1,07  $\text{ng}/\text{ml}$  (ROBERTSON *et al.*, 2005). Também foi observado que o fármaco pode aumentar a atividade locomotora em gatos, ocasionando uma mudança no comportamento, como inquietação, correr e pular ao redor do ambiente, além de mi-dríase e comportamentos eufóricos (KAMATA *et al.*, 2012).

As doses de fentanil na rotina clínica para a espécie felina recomendadas são 0,005 - 0,01  $\text{mg}/\text{kg}$  a cada 0,5 a duas horas (IV); 0,002 - 0,005  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$  (infusão IV); 0,005 - 0,015  $\text{mg}/\text{kg}$  a cada uma a três horas (IM/SC) (KUKANICH; WIESE, 2015).

Há também o adesivo transdérmico de fentanil que, em humanos, é bastante utilizado em pacientes em tratamento com câncer, sendo também utilizado na dor perioperatória aguda em cães e gatos (TAYLOR; ROBERTSON, 2004). Pode ser aplicado no tórax dorsal ou lateral de cães e gatos (HOFMEISTER; EGGER, 2004). Torna-se interessante sua administração especialmente em gatos difíceis de manipular, porém, sua concentração plasmática para uma boa analgesia não é conhecida em felinos (TAYLOR; ROBERTSON, 2004).

O que difere na utilização do adesivo transdérmico de fentanil é seu tamanho contrastando com o peso do gato, permeabilidade da pele e temperatura corporal. Em geral, atinge-se a concentração plasmática em gatos após seis a 12 horas de sua aplicação e sua durabilidade



permanece durante 18 a 20 horas após a remoção do adesivo. Como efeito adverso, foi observado um aumento de 1°C acima do normal da temperatura da espécie felina quatro a 12 horas após a aplicação do adesivo transdérmico de fentanil (TAYLOR; ROBERTSON, 2004), além de anorexia e constipação quando administradas altas doses do fármaco (25 - 50 µg/kg) (GLERUM *et al.*, 2001).

Em um estudo anterior, foi demonstrado que, quando aplicado o adesivo transdérmico de fentanil em gatos, na dose 25 µg/h, foi observada uma exposição segura para a espécie adultos com peso acima de 3 kg, quando submetidos à ovariectomia, não sendo detectadas alterações significativas na frequência respiratória, frequência cardíaca, temperatura retal ou nível de sedação (DAVIDSON; PETTIFER; HENRY, 2004). Além disso, concentrações constantes plasmáticas de fentanil foram detectadas em um período de 18 a 100 horas, ou seja, o adesivo manteve-se ativo durante este período, com uma concentração média basal de 1,58 ng/ml a uma taxa média de distribuição de 8,48 µg/h, que corresponde a aproximadamente 35 por cento da taxa de distribuição de 25 µg/h (LEE; PAPICH; HARDIE, 2000). A utilização do adesivo transdérmico de fentanil em gatos acarreta uma diminuição dos requerimentos anestésicos inalatórios, como o isoflurano, conforme um estudo, onde observou-se uma diminuição de 17,8% na concentração alveolar mínima de isoflurano quando administrado o adesivo na dose 25 µg/h. (YACKEY *et al.*, 2004).

### 3.7.8 Remifentanil

O remifentanil é um agonista do receptor  $\mu$  (FANTONI; MASTROCINQUE, 2016). É um derivado do fentanil que possui um rápido início e término de ação. A disposição do fármaco em gatos caracteriza-se por uma distribuição rápida e por uma alta liberação (PYPENDOP *et al.*, 2008), e, por ter essas características, conseqüentemente a recuperação anestésica também se torna rápida (PADILHA *et al.*, 2011). Em função desse atributo eliminatório e depurativo, é esperado uma distribuição constante durante a infusão e uma escassez no sangue assim que cessado a infusão (PYPENDOP *et al.*, 2008). Seu pico de concentração plasmática é atingido minutos após o início da infusão (PADILHA *et al.*, 2011), o que faz com que seja imprescindível uma taxa de infusão contínua, já que sua vida é muito curta. (KUKANICH; WIESE, 2015). Além disso, o remifentanil não possui nenhum efeito de analgesia residual, fazendo-se necessária a complementação da analgesia no final de período transoperatório antes que o animal desperte da anestesia (FANTONI; MASTROCINQUE, 2016).

Quando utilizado remifentanil em gatos na infusão contínua nas doses iguais ou maiores que 1 µg/kg/min, foram observados comportamentos disfóricos, caracterizados por atividade locomotora aumentada e por vezes frenética, impedindo a avaliação da maior taxa de infusão em alguns dos animais, além de hiperalgesia no término da infusão (BROSNAN *et al.*, 2009).

Em um estudo sobre comparação de duas combinações administradas com propofol, sendo remifentanil com propofol *versus* fentanil com propofol, foi observado que o tempo de extubação foi mais curto quando da administração com remifentanil, sendo estatisticamente significativo ( $P < 0,05$ ), proporcionando uma recuperação anestésica mais rápida (PADILHA *et al.*, 2011).

Em um estudo com gatos submetidos a infusão de remifentanil associada à anestesia com propofol na dose de 0,3 mg/kg/min, em uma cirurgia de ovariectomia, foram analisadas respostas cardiovasculares e respostas motoras a estímulos elétricos. Quando utilizadas taxas de infusão de remifentanil de 0,2 - 0,27 µg/kg/min, houve uma prevenção de respostas cardiovasculares (bradicardia e hipotensão), enquanto que, quando administradas taxas de remifentanil de 0,3 µg/kg/min, houve uma prevenção de respostas motoras a estímulos elétricos. Foram observados bradicardia (68 batimentos por minuto) e hipotensão (49mmHg) em alguns gatos (CORREA *et al.*, 2007).

As doses de remifentanil para a indução da anestesia na rotina clínica para a espécie felina recomendadas são 0,5 - 1 µg/kg/min (infusão IV) com ou sem 1 µg/kg/min injetados IV após 30 segundos. Durante a manutenção da anestesia, são recomendadas doses 0,05 - 2 µg/kg/min com doses suplementares, caso haja suspeita de anestesia leve (DUTHIE, 1998).

### 3.7.9 Naloxona

Naloxona é um fármaco normalmente utilizado como um opioide antagonista. Usado principalmente como antagonista com o receptor  $\mu$ , podendo também ser empregado como antagonista para os receptores  $\kappa$  e  $\delta$ . Doses altas do fármaco faz com que antagonize os efeitos centrais dos agonistas opioides, que em um animal em um processo de dor aguda associado a estimulação simpática, pode desencadear alguns efeitos adversos, como taquicardia, hipertensão, edema pulmonar e arritmias cardíacas. Preconiza-se a administração de uma dose baixa e repeti-la a cada um a dois minutos até que se tenha o efeito desejado (KUKANICH; WIESE, 2015).

As doses de naloxona na rotina clínica para a espécie felina recomendadas são 0,001 - 0,04 mg/kg (IV) (KUKANICH; WIESE, 2015).

Tabela 1 - Opioides mais comumente utilizados em gatos na medicina veterinária.

| Opioides     | Efeito  | Margem doses           | Vias de administração | Duração da analgesia | Autor |
|--------------|---|------------------------|-----------------------|----------------------|-------|
| Morfina      | Agonista $\mu$ , $\delta$ e $\kappa$                                    | 0,1 - 0,25 mg/kg       | IV                    | 2 - 4h               | 1, 2  |
|              |   | 0,05 - 0,1 mg/kg/h     | Infusão IV            |                      | 1     |
|              |   | 0,1 - 0,25 mg/kg       | IM/SC                 | 3 - 6h               | 1     |
| Metadona     | Agonista $\mu$  | 0,1 - 0,25 mg/kg       | IV/IM/SC              | 4 - 4h               | 1, 3  |
|              |   | 0,05 - 0,1 mg/kg/h     | Infusão IV            |                      | 1     |
| Meperidina   | Agonista $\mu$  | 2 - 10 mg/kg           | IM/SC                 | 1 - 2h               | 4     |
| Butorfanol   | Agonista a antagonista $\mu$ , agonista $\kappa$ , antagonista $\delta$ | 0,1 - 0,4 mg/kg        | IV/IM/SC              | 5 - 165min           | 5, 6  |
| Nalbufina    | Antagonista $\mu$ , agonista $\kappa$                                   | 0,25 - 2 mg/kg         | IV/IM/SC              | 1 - 6h               | 7     |
| Tramadol     | Agonista $\mu$  | 1 - 2 mg/kg            | VO                    | 8 - 12h              | 1     |
|              |   | 2 mg/kg                | IV                    | 6h                   | 1     |
| Fentanil     | Agonista $\mu$  | 0,005 - 0,01 mg/kg     | IV                    | 0,5 - 2h             | 1     |
|              |   | 0,002 - 0,005 mg/kg/h  | Infusão IV            |                      | 1     |
|              |   | 0,005 - 0,015 mg/kg    | IM/SC                 | 1 - 3h               | 1     |
|              |   | 25 $\mu$ g/kg          | Adesivo               | 12 - 24h             | 1     |
| Remifentanil | Agonista $\mu$  | 0,5 - 1 $\mu$ g/kg/min | Infusão IV            |                      | 8     |
| Naloxona     | Antagonista $\mu$   | 0,001 - 0,04 mg/kg     | IV                    |                      | 1     |

Fonte: Tabela elaborada a partir da consulta a publicações de diversos autores.

1: (KUKANICH; WIESSE, 2015)

2: (TAYLOR; ROBERTSON, 2003)

3: (GÓRNIAK, 2017)

4: (TAYLOR *et al.*, 2001)

5: (BORTOLAMI; LOVE, 2015)

6: (COMMISKEY *et al.*, 2005)

7: (HAMMOND; CHRISTIE; NICHOLSON, 2010)

8: (DUTHIE, 1998)

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir da revisão bibliográfica realizada, foi possível concluir que não existe uma conduta única para todos os pacientes. O protocolo analgésico deve ser analisado conforme a necessidade do animal, sendo cada paciente um indivíduo singular, além das particularidades do fármaco, devendo ser levado em consideração os riscos e a demanda da utilização de opioides, através de análises prévias utilizando escalas de dor.

Apesar de os gatos possuírem a característica de mascararem a dor, essa avaliação deve fazer parte do exame físico de forma a auxiliar a escolha do tratamento, palpando a região da ferida e observando as expressões e o comportamento do gato. Além disso, é de extrema importância um conhecimento das especificidades da espécie e do histórico prévio do animal.

Dessa forma, a partir do conhecimento do médico veterinário com relação aos opioides e aos processos dolorosos, pode-se antecipar e proporcionar um adequado cuidado do paciente felino.

## REFERÊNCIAS

- BLEY, C.R. *et al.* Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 31, n. 3, p. 175-182, July 2004.
- 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**, Oxford, v. 40, p. 181-193, 2013.
- 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**, London, v.17, n. 4, p. 283-311, Jan. 2015.
- BRONDANI, J.T. *et al.* Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v.11, n. 6, p. 420-429, Oct. 2008.
- BRONDANI, J.T. *et al.* Validation of the english version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. **BioMed Central Veterinary Research**, London, v. 9, artigo 143, p. 1-15, July 2013.
- BROSNAN, R.J. *et al.* Effects of remifentanil on measures of anesthetic immobility and analgesia in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 70, n. 9, p. 1065-171, Sep. 2009.
- CAGNARDI, P. *et al.* Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. **British Veterinary Association**, London, v. 90, n. 3, p. 503-509, June 2011.
- CAPNER, C.A.; LASCELLES, B.D.; WATERMAN-PEARSON, A.E. Current british veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. **Veterinary Record**, London, v. 145, n. 4, p.95-99, July 1999.
- COMMISKEY, S. *et al.* Butorphanol: effects of a prototypical agonist-antagonist analgesic on  $\kappa$ -opioid receptors. **Journal of Pharmacological Sciences**, Kyoto, v. 98, n. 2, p. 109-116, June 2005.
- 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**, Ithaca, v. 224, n. 5, p. 700-705, Mar. 2004.
- DYSON, D.H. Update on butorphanol tartrate: use in small animals. **The Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 31, n. 2, p. 120-121, Feb. 1990.
- DUTHIE. Remifentanil and tramadol. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 81, n. 1, p. 51-57, July 1998.

ELLIOT, K. *et al.* The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu-opioid morphine but not to kappa opioids. **International Association for the Study of Pain**, Amsterdam, v. 56, n. 1, p. 69-75, Jan. 1994.

ENER, R.A. *et al.* Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. **American Academy of Pain Medicine**, Malden, v. 4, n. 1, p. 63-74, Mar. 2003.

EVANGELISTA, M.C. *et al.* Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. **Natural Science Disciplines**, London, v. 9, n. 1, p. , Dec. 2019.

EPSTEIN, M.E. *et al.* 2015 AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 17, p. 251-272, 2015.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. *In:* FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. (ed.). **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2016. p. 521-544.

FERREIRA, T.H. *et al.* Determination of the sevoflurane sparing effect of methadone in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 38, n. 4, p. 310-319, July 2011.

FERREIRA, T.H. *et al.* Effect of remifentanyl hydrochloride administered via constant rate infusion on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **American Journal Veterinary Research**, Chicago, v. 70, n. 5, p. 581-588, May 2009.

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**, Chicago, v. 72, n. 6, p. 764-771, June 2011.

GLERUM, L.E. *et al.* Analgesic effect of the transdermal fentanyl patch during and after feline ovariohysterectomy. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 351-358, 2001.

GORMAN, A.L.; ELLIOT, K.J.; INTURRISI, C.E. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 223, n. 1, p. 5-8, Feb. 1997.

GÓRNIK, S.L. Hipoanalgésicos. *In:* SPINOSA, H.S. *et al.* (ed.). **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017, p. 184-194.

HAMMOND, R.; CHRISTIE, M.; NICHOLSON, A. Analgésicos Opioides. *In:* MADDISON, I.E.; PAGE, S.W.; CHURCH, D.B. (ed.). **Farmacologia clínica de pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap.14, p. 305-324.

HOFMEISTER, E.H.; EGGER, C.M. Transdermal fentanyl patch in small animals. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Lakewood, v. 40, n. 6, p. 468-478, Nov. 2004.

- HUNT, J.R. *et al.* Comparison of premedication with buprenorphine or methadone with meloxicam for postoperative analgesia in dogs undergoing orthopaedic surgery. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 54, n. 8, p. 418-424, Aug. 2013.
- ILKIW, J.E.; PASCOE, P.J.; TRIPP, L.D. Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 63, n. 8, p. 1198-1202, Aug. 2002.
- INDRAWIRAWAN, Y.; MCALEES, T. Tramadol toxicity in a cat: case report and literature review of serotonin syndrome. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 16, n. 7, p. 572-578, July 2014.
- JOHNSON, J.A.; ROBERTSON, S.A.; PYPENDOP, B.H. Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphine, or both, administered intramuscularly in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 68, n. 7, p. 699-703, Jul. 2007.
- KAMATA, M. *et al.* Comparison of behavioral effects of morphine and fentanyl in dogs and cats. **The Japanese Society of Veterinary Science**, Tokyo, v. 74, n. 2, p. 231-234, Feb. 2012.
- KAYE, A.D. *et al.* The effects of meperidine in the pulmonary vascular bed of the cat. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v. 20, n. 5, p. 691-695, Oct. 2006.
- KO, J.C. *et al.* Effect of orally administered tramadol alone or with an intravenously administered opioid on minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 232, n. 12, p. 1834-1840, June 2008.
- KUKANICH, B.; WIESE, A.J. Opioids. *In: GRIMM, K.A et al. (ed.). Lumb & Jones veterinary anesthesia and analgesia.* 5th ed. New York: Blackwell Publishing, 2015, p. 207-226.
- LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A. Physiology of pain. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 703-728, July 2000.
- LASCELLES, B.D.; ROBERTSON, S.A. Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, n. 18, v. 2, p. 190-195, Mar-Apr. 2004
- 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**, Chicago, v. 61, n. 6, p. 672-677, June 2000.
- MATHEWS, K. *et al.* Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 55, n. 6, p. 1-59, June 2014.
- MCKUNE, C.M. *et al.* Nociception and pain. *In: GRIMM, K.A et al. (ed.). Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia.* 5th ed. New York: Blackwell Publishing, 2015, p.584-623.

MUIR, W.W. *et al.* Pain and pain therapy. *In: MUIR, W.W. et al. Handbook of veterinary anesthesia.* 6. ed. Saint Louis: Elsevier, 2013. p. 348-365.

MUIR, W.W. *et al.* Preanesthetic and perioperative medications. *In: MUIR, W.W. et al. Handbook of veterinary anesthesia.* 6. ed. Saint Louis: Elsevier, 2013. p. 22-57.

PADILHA, S.T. *et al.* A clinical comparison of remifentanyl or alfentanil in propofol-anesthetized cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 13, n. 10, p. 738-743, Oct. 2011.

PAPICH, M.G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 815-837, July 2000.

PYPENDOP, B.H.; SIAO, K.T; ILKIW, J.E. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 70, n. 12, p. 1465-1470, Dec. 2009.

PYPENDOP, B.H. *et al.* Pharmacokinetics of remifentanyl in conscious cats and cats anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 69, n. 4, p. 531-536, Apr. 2008.

REID, J. *et al.* Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. **The Veterinary Record**, London, v. 180, n. 18, p. , May, 2017

ROBERTSON, S.A *et al.* Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. **The Veterinary record**, London, v. 153, n. 15, p. 462-465, Oct. 2003.

ROBERTSON, S.A. *et al.* Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 28, n. 1, p. 87-93, Feb. 2005.

SELMİ, A.L. *et al.* Evaluation of sedative and cardiorespiratory effects of romifidine and romifidine-butorphanol in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 221, n. 4, p. 506-510, Aug. 2002.

SLINGSBY, L.S. *et al.* Effect of intramuscular methadone on pharmacokinetic data and thermal and mechanical nociceptive thresholds in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 18, n. 11, p. 875-881, Nov 2016.

STEAGALL, P.V.; MONTEIRO, B. P. Acute pain in cats recent advances in clinical assessment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 21, n. 1, p.25-34, Jan. 2019.

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 American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 246, n. 9, p. 976-981, May 2015.



STEAGALL, P.V.M. *et al.* Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 29, n. 6, p. 531-537, Aug. 2006.

STEAGALL, P.V.M. *et al.* The effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 34, n. 5, p. 344-350, Sep. 2007.

STEAGALL, P.; TAYLOR, P. Treatment of acute (adaptive) pain. *In*: STEAGALL, P. *et al.* (ed.). **Feline anesthesia and pain management**, Blackwell, 2017. p.221-240.

TAYLOR, P.M. *et al.* Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 391-398, Dec. 2001.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON S.A. Pain management in cats-past, present and future. Part 1. The cat is unique. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 6, n. 5, p. 313-320, Oct. 2004.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON, S. A. Pain management in cats-past, present and future. Part 2. Treatment of pain-clinical pharmacology. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 6, n. 5, p. 321-333, Oct. 2004.

WARNE, L.N. *et al.* Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 243, n. 6, p. 844-850, Sept. 2013.

WHITTEM, T. *et al.* General pharmacology of anesthetic and analgesic drugs. *In*: GRIMM, K.A *et al.* (ed.). **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5th ed. Blackwell Publishing, 2015. p. 147-177.

WOOLF, C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 140, n. 6, p. 441-451, Mar. 2004.

YACKEY, M. *et al.* Effect of transdermally administered fentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 31, n. 3, p. 183-189, 2004.