

MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA

Defini-se como medicação pré-anestésica, todo e qualquer fármaco que tenha por finalidade: potencializar, antagonizar, prevenir, inibir os efeitos desejados ou adversos dos fármacos usados na anestesia, ou seja, o fármaco usado na MPA deve de alguma forma interferir na ação do fármaco principal. A utilização de medicação pré-anestésica tem como objetivo principal POTENCIALIZAR O EFEITO ANESTÉSICO, diminuindo assim os efeitos adversos dos anestésicos, pela diminuição da dose. Os medicamentos pré-anestésicos devem ser administrados com período hábil para que se obtenha o máximo do efeito desejado. Outras finalidades também podem ser atribuídas a Medicação Pré-anestésica, tais como:

- Diminuição ou prevenção dos efeitos indesejados dos anestésicos;
- Redução da dor ou desconforto;
- Redução da ansiedade!!!!;
- Amnésia;
- Analgesia pré-emptiva;
- Redução de secreções das vias aéreas;
- Prevenção de respostas a reflexos autonômicos;
- Redução do volume do conteúdo gástrico e aumento de seu pH;
- Antiemese;
- Facilitação da indução suave da anestesia;
- Profilaxia de reações alérgicas.

GRUPOS FARMACOLÓGICOS

Os grupos farmacológicos mais usados em Anestesia Veterinária são:

- **FENOTIAZINAS (Acepromazina, Levomepromazina E Clorpromazina)**
- **BUTIROFENONAS (Droperidol e Azaperone)**
- **AGONISTAS ALFA-2 (Xilazina, Romifidina, Detomidina e seus derivados)**
- **OPIÓIDES (Morfina, Meperidina, Metadona, Butorfanol, Buprenorfina e Fentanil [derivados])**
- **BENZODIAZEPINICOS (Diazepam, Midazolam e Flunitrazepam)**
- **ANTICOLINÉRGICOS (Atropina e Glicopirrolato)**

FENOTIAZINAS

Representantes: Acepromazina, Levomepromazina, Clorpromazina e Prometazina.

Indicação: Agentes de sedação LEVE.

Mecanismo de Ação: Agem bloqueando centralmente a dopamina, derivando-se dessa ação seu efeito sedativo, e periféricamente bloqueando os receptores alfa adrenérgicos (seu principal efeito colateral, a hipotensão, decorre desta ação). Em doses normais as fenotiazinas inibem a ação da **DOPAMINA nas Vias mesolímbica/mesocortical, conferindo** sedação discreta, com fácil despertar, em determinadas situações, tais como doses mais altas e em algumas espécies, elas podem atuar na **Via nigroestriatal (80%): importante no controle motor**, podendo causar também o aparecimento de efeitos extrapiramidais, principalmente em eqüinos, quando se usa a levomepromazina ou a clorpromazina; diminuem o limiar para convulsão, e são fracas em termos de relaxamento muscular; previnem o vômito por ação na zona quimiodeflagradora do vômito (zqd) no bulbo (**a estimulação dos receptores de DA na área postrema ativa os centros do vômito do cérebro e constitui uma das causas de VÔMITO**), facilitam a regurgitação, principalmente em ruminantes; não produzem analgesia, mas potencializam outras drogas.

Sistema Cardiovascular: um dos principais efeitos observados é a hipotensão, dose dependente, podendo originar taquicardia reflexa ou até mesmo em algumas situações bradicardia, possuem ação antiarritmica, o que pode conferir alguma estabilidade cardíaca, importante em algumas situações.

Sistema Respiratório: não possuem efeito significativo, porém sua associação com opióides pode desencadear depressão respiratória severa.

Metabolização e Excreção: as fenotiazinas são metabolizadas por via hepática e excretadas por via renal, em pacientes com encefalopatias hepáticas, são contra-indicadas, por diminuírem o limiar convulsivo.

A acepromazina, dentre as fenotiazinas, é o fármaco mais potente, sendo 10 x mais que as demais, pode ser usada por via oral em casos que se necessitem de sedação mais prolongada ou em casos onde não se deseje efeito imediato, por via venosa em eqüinos, exige latência mínima de 30 minutos, dentre as espécies mais sensíveis temos em ordem: cães, eqüinos, ruminantes, felinos e suínos. Após aplicação das fenotiazinas os machos tendem a exteriorização do pênis, principalmente nas espécies onde a vasodilatação dos vasos penianos é a responsável pela ereção, todavia em alguns casos, esta exposição pode se tornar permanente, condição denominada de priapismo, por este motivo alguns veterinários não a usam em eqüinos. A levomepromazina e a clorpromazina tem ação

mais curta que a acepromazina, porém alguns autores sugerem sedação mais significativa, a levomepromazina possui maior ação anti-histaminica e parece ser a única, com efeito analgésico, já a clorpromazina parece ser a de maior ação antiemética, ambas não devem ser usadas em eqüinos, pois podem causar reações extrapiramidais mais significativas quando comparadas à acepromazina.

BUTIROFENONAS

Representantes: Droperidol e Azaperone.

Indicação: Agentes de sedação.

Mecanismo de Ação: Mecanismo semelhante as fenotiazinas.

Dentre as butirofenonas, o droperidol pode ser usado em cães e gatos associado ao fentanil, nas técnicas de neuroleptoanalgesia (NLA), em eqüinos, assim como as fenotiazinas, podem causar reações extra-piramidais. O azaperone constitui o fármaco de eleição para contenção em suínos, sendo a MPA adequada para controle de canibalismo ou até para pequenas intervenções cirúrgicas quando associado a técnicas anestésicas loco-regionais.

ALFA 2 AGONISTAS

Representantes: Xilazina, Romifidina, Detomidina, Medetomidina e Clonidina.

Indicação: agentes de sedação: para procedimentos mais invasivos; cirurgias em estação; animais excitados; MPA de asininos e muares; cólica eqüina; contenção química e relaxante muscular.

Mecanismo de Ação: Agem de forma agonista em receptores alfa 2 adrenérgicos pré-sinápticos, inibindo a liberação de catecolaminas, periféricamente também podem se ligar aos receptores alfa 1 adrenérgicos acentuando temporariamente as ações simpáticas. Devido o grau de seletividade dos fármacos alfa 2 agonistas os efeitos adversos destes fármacos podem variar em intensidade (Vide quadro abaixo).

Ações no Sistema Nervoso Central: causam sedação acentuada em relação aos outros agentes de sedação, causam relaxamento muscular acentuado de origem central, não interferindo na junção neuromuscular, através da depressão dos neurônios internunciais; analgesia visceral (exceção detomidina que causa também analgesia somática) potencializam a analgesia de outros fármacos.

Quadro 1. Comparativo da seletividade dos fármacos agonistas α -2.

FARMACO	SELETIVIDADE α 2 : α 1
CLONIDINA	220 : 1
XILAZINA	160 : 1
DETOMIDINA	260 : 1
MEDETOMIDINA	1620 : 1
ROMIFIDINA	200 : 1

Sistema Cardiovascular: causam hipotensão acentuada, com bradicardia levando a diminuição do débito cardíaco em até 50%, transitoriamente podem determinar hipertensão, seguida de hipotensão severa, a bradicardia originada é de origem da diminuição do tônus simpático e aumento do efeito parassimpático, podem determinar o aparecimento de arritmias do tipo bloqueio átrio-ventricular, podendo ser esta até de 3º grau, ocorre sensibilização do coração a ação das catecolaminas.

Sistema Respiratório: deprime a respiração com diminuição do volume corrente e da frequência respiratória, com diminuição do volume minuto, principalmente por via intravenosa. Estes efeitos, quando do uso isolado, não trazem repercussão, porém ao serem associados a outros fármacos depressores, pode constituir um efeito adverso importante.

Outras Ações: promovem vômito, salivação, sudorese, e aumentam a diurese, por diminuição do ADH, diminuem a motilidade gastrointestinal, o que pode ser importante em casos de dor abdominal, por aumento de peristaltismo, nas cólicas abdominais em eqüinos, porém podem determinar timpanismo cecal ou ruminal. Reduzem ainda o reflexo da deglutição e aumentam a glicose sanguínea, embora o mecanismo de ação que provoca hiperglicemia ainda não tenha sido completamente esclarecido, ela pode ocorrer em consequência de um aumento da produção de glicose pelo fígado e da diminuição da secreção pancreática de insulina (estimulação dos receptores alfa-2). Diminuem também a liberação do cortisol plasmático, em comparação as fenotiazinas (SILVA JÚNIOR et al, 2003). Podem promover abortamento !!!

Metabolização e Excreção: são metabolizadas por via hepática e excretadas por via renal, possivelmente com metabólitos ativos.

Especialmente os alfa 2 agonistas tem ainda seu valor hoje em medicina veterinária devido sua associação aos anestésicos dissociativos, esta técnica ainda se constitui uma das mais usadas nas clínicas veterinárias do país, embora esta realidade esteja mudando, porém a facilidade de sua aplicação e o tempo cirúrgico fornecido pela associação, sem considerar a qualidade da técnica, ainda são vistas como vantagens por quem as usa. Dentre as espécies a detomidina a que confere maior qualidade de analgesia, a xilazina possui ação analgésica apenas visceral e a romifidina tem esta atividade questionada, dentre as espécies os ruminantes constituem os animais mais sensíveis, sendo os caprinos os mais susceptíveis a ação sedativa, os suínos, possivelmente pelo maior metabolismo, são os animais mais resistentes a ação deste grupo de fármacos. Como vantagem os alfa 2 agonistas possuem antagonismo (vide quadro).

Tabela 6. Fármacos antagonistas dos agentes agonistas alfa-2, com suas respectivas doses.

FÁRMACO	DOSAGEM
IOIMBINA	2 a 4 mg/kg
TOLAZOLINA	1 a 4 mg/kg
ATIPAMEZOL	0,1 a 0,4 mg/kg

OPIÓIDES

O termo opioide designa todas as substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opioides, quer seja de forma agonista ou antagonista, sendo classificadas de acordo com sua origem em:

- naturais – são aquelas de ocorrência natural (morfina, papaverina, codeína e tebaína);
- semissintéticos – são derivados diretamente da morfina, codeína e tebaína (heroína, hidromorfona, hidrocodona, buprenorfina e oxicodona);
- sintéticos – são aquelas que lembram a estrutura química da morfina, porém não ocorrem de maneira natural (butorfanol, metadona, meperidina, fentanil e seus derivados).

Podem ser classificados ainda de acordo com sua ação em:

- agonistas;
- antagonistas;
- agonistas parciais;
- agonistas-antagonistas.

Todos os agentes opioides, de forma geral e variando de intensidade, podem promover, além do efeito analgésico esperado, algumas reações adversas, tais como: bradi ou taquicardia, hiper ou hipotensão, náuseas, vômitos, constipação, excitação, espasmo da musculatura lisa e hipertonia muscular esquelética (ROSOW, 1995); porém MIRCICA et al. (2003) não relataram nenhum desses efeitos em equinos submetidos à ação da morfina. A ocorrência dos efeitos analgésicos e adversos está relacionada diretamente a dois fatores sendo: a afinidade intrínseca do agente opioide nos receptores opioides endógenos: μ (mu), κ (kappa) e δ (delta); e da forma como ele se liga a esses receptores (OTERO, 2005).

Esses receptores, apesar de estarem localizados principalmente no SNC, tanto na medula espinhal (corno dorsal) como em estruturas supraespinhais (MONTEIRO et al., 2009), tem também outras localizações periféricas conhecidas (OTERO, 2005). Todos os receptores opioides estão ligados através das proteínas G à inibição da adenilatociclase (OTERO, 2005), reduzindo assim o conteúdo intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Além disso, os efeitos farmacológicos desses agentes são resultados da interação com os canais de K^+ e Ca^{2+} na membrana celular neuronal, que prolongam e facilitam a abertura dos canais de K^+ , resultando em hiperpolarização da membrana, ou inibem a abertura dos canais de Ca^{2+} , impedindo a liberação de neurotransmissores. A analgesia é mediada pela interação com os receptores opioides tipo μ , porém os receptores κ e δ possuem participação (WEBSTER, 2005).

MEYER et al. (2009) também demonstraram que os efeitos antinociceptivos da morfina têm relação intrínseca com a dopamina na região da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo. Essa região faz parte do sistema de analgesia, que compreende também o núcleo magno da rafe e o complexo inibitório da dor (localizado no corno dorsal) que, ao ser estimulado, por estímulo elétrico ou microinjeção de dopamina, pode desencadear a ativação de pelo menos duas das vias descendentes de controle da dor: a serotoninérgica e a noradrenérgica, promovendo analgesia por vários mecanismos, dentre eles: secreção de encefalinas, envio de sinais para secreção de serotonina, que leva à liberação também de encefalinas que medeiam à inibição das vias aferentes tipo A e C (LENT, 2005; GUYTON & HALL, 2006).

Dessa forma, injeções de morfina nessa região podem estimular as vias antinociceptivas, pois, sabidamente, a morfina pode levar à liberação de dopamina em muitas áreas encefálicas (MEYER et al., 2009). Um dos efeitos mais descritos dos opioides em equinos são as ações excitatórias, geralmente atribuídas à capacidade desses fármacos em estimular a liberação de dopamina em diversas regiões encefálicas (SODERMAN & UNTERWALD, 2008) existindo forte relação entre liberação de dopamina e estimulação locomotora (DI CHIARA & IMPERATO, 1998). HAYWARD & LOW (2005) relataram que os opioides podem modular a transmissão dopaminérgica por inibição da via gabaérgica. Dessa forma, os aumentos das concentrações de dopamina em algumas regiões encefálicas poderiam explicar o aumento da atividade locomotora (SÁNCHEZ-CATALAN et al., 2009).

REPRESENTANTES: MORFINA, MEPERIDINA, METADONA, BUTORFANOL, BUPRENORFINA, TRAMADOL E FENTANIL [DERIVADOS])

Indicação: Agentes de analgesia.

Mecanismo de Ação: atuam em receptores opióides endógenos no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) de forma agonista, agonista parcial, agonista/antagonista ou antagonista, causando analgesia, sedação, euforia, disforia e excitação.

Ações no Sistema Nervoso Central: produzem analgesia em doses menores do que as que causam sedação podem causar alterações de comportamento em animais que não estejam em processo doloroso, desta forma, nestes só devem ser usadas em associação a fármacos sedativos. Possuem ação sinérgica quando associados com este grupo de fármacos, por isso atenção permanente deve ser observada.

Sistema Cardiovascular: podem causar bradicardia, hipotensão por liberação de histamina, principalmente quando aplicada por via venosa (morfina e meperidina), ação inotrópica positiva (morfina).

Sistema Respiratório: não possuem efeito significativo, porém sua associação com agentes sedativos pode determinar depressão respiratória, porém o fentanil por via venosa pode levar a parada respiratória. Alguns animais podem desenvolver taquipnéia pela rigidez muscular provocada pelos opióides.

Outras ações: salivação, náusea, vômito, defecação, constipação, diminuição da produção de urina (aumento do ADH), podem ser usados na cesariana, pois podem ser antagonizados.

Metabolização e Excreção: são metabolizadas por via hepática e excretadas por via renal.

Tabela 7. Potência relativa dos opióides em comparação a morfina e sua classificação de acordo com a forma de ligação ao receptor.

AGONISTAS	AGONISTAS PARCIAIS	ANTAGONISTAS
MORFINA (1)	PENTAZOCINA	NALOXONE
MEPERIDINA (1/10)	BUTORFANOL (10)	NALTREXONE
FENTANIL (250)	BUPRENORFINA(33)	NALMEFENE
SULFENTANIL	NALBUFINA	
ALFENTANIL	NALORFINA	
FENOPERIDINA		
TRAMADOL (10)		
METADONA (1)		
CODEÍNA		
HEROÍNA		
OXYMORFINA		

Tabela 8. Opióides e seus sítios de ação.

FÁRMACO	UM	KAPPA	SIGMA
MORFINA	AGONISTA	AGONISTA	AGONISTA
FENTANIL	AGONISTA	X	X
MEPERIDINA	AGONISTA	AGONISTA	X
BUPRENORFINA	PARCIAL AGONISTA	ANTAGONISTA	X
BUTORFANOL	PARCIAL AGONISTA	ANTAGONISTA	X
TRAMADOL			
METADONA			

MORFINA

A **morfina** é um fármaco narcótico de alto poder analgésico usado para aliviar dores severas. Pertencente ao grupo dos opióides, foi isolado pela primeira vez em 1803 por Friedrich Sertürner, que começou a distribuir a droga em 1817. A morfina passou a ser comercializada em 1827 pela Merck, que à época era uma pequena empresa química. A nome da substância tem origem no deus grego dos sonhos, Morfeu. A morfina é o protótipo dos analgésicos opióides e correlatos, com a qual todos os outros fármacos desta classe são comparados (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002). Seus efeitos são atribuídos à sua ligação reversível com receptores neuronais pré e pós-sinápticos localizados na camada superficial (substância gelatinosa) do corno dorsal da medula espinhal, promovendo a alteração da nocicepção e da percepção da dor (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002; VALADÃO et al., 2002).

Este opiáceo atua por meio de sua ligação aos receptores do tipo μ (μ), classificados ainda nos subtipos μ_1 e μ_2 , que estão distribuídos ao longo de toda a medula espinhal (VALADÃO et al., 2002). Desta forma, a morfina atua no mesencéfalo e medula, ativando as vias nociceptivas descendentes, que modulam a nocicepção, e no sistema límbico, alterando os componentes emocionais da dor. Além disso, induz a uma elevação rápida na síntese de serotonina (5-HT), a qual está relacionada ao efeito analgésico (THURMON et al., 1996b). A analgesia produzida por este fármaco, na dose de 0,1 a 0,2 mg/Kg, pela via parenteral, perdura por 3 a 4 horas (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002) e por 2 a 6 horas, quando administrado por via intramuscular (HELLYER & GAYNOR, 1998).

Os opióides primariamente agonistas como a morfina, deprimem a respiração por um efeito direto nos centros respiratórios do tronco cerebral, os quais têm sua capacidade de resposta ao dióxido de carbono reduzida. Essa depressão resulta no decréscimo do volume minuto respiratório e aumento na tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO_2) (THURMON et al., 1996b). Como a meperidina, a morfina pode causar liberação de histamina, provavelmente devido à sua ligação com mastócitos, induzindo degranulação não citotóxica, porém, o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda é obscuro (VEIEN et al., 2000). A liberação de histamina contribui para a hipotensão, taquicardia, broncoconstrição, colapso cardiovascular e prurido no período pós-operatório (SHEPHERD, 2003), sendo estes efeitos minimizados ou evitados caso a administração seja feita por via intramuscular ou subcutânea (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002).

Neste aspecto, GUEDES et al. (2006) não registraram liberação de histamina de forma significativa, em cães despertos recebendo infusão contínua de morfina (0,17 mg/Kg/h) após *bolus* de 0,3 mg/Kg. No entanto, esses autores observaram efeitos

adversos como vocalização, êmese, disforia e excitação, indicando o uso desse fármaco com cautela em cães. Quando administrada em cães, tanto por via intravenosa (2 µg/Kg/min), como por via intramuscular (1mg/Kg), a morfina determinou redução importante da FC, temperatura retal e concentrações séricas de sódio e potássio (LUCAS et al., 2001). No entanto, em cães anestesiados com isoflurano, MUIR III et al. (2003), empregando a morfina (3,3 µg/Kg/min) somente, ou associada à lidocaína (50 µg/Kg/min) e à cetamina (10 µg/Kg/min), registraram diminuição da FC, em relação aos valores obtidos no grupo de cães que recebera somente isoflurano (de 104 ± 22 bpm para 84 ± 16 bpm) ou naquele grupo que recebeu a associação MLK. Apesar da diferença estatística, a alteração não foi considerada bradicardia, concluindo que a baixa taxa empregada contribuiu para minimizar os efeitos adversos promovidos pelo opióide ou pela associação.

TRAMADOL

Dentre os agentes analgésicos usados atualmente, o cloridrato de tramadol, usado na Alemanha desde 1977 (GIBSON, 1996; BALLANTYNE, 1998) e aprovado para uso oral nos Estados Unidos, em 1995 (PASERO & McCAFFERY, 2003), tem seu uso em veterinária ainda restrito (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003). Embora sua classificação gere algumas controvérsias quanto ao fato dele ser um agente opioides ou não (ELROÇAY & YÜCEYAR, 2003; LIANG et al., 2006; NATALINI, 2007; MONTEIRO et al., 2009), a maioria dos autores prefere classificá-lo como um agente analgésico central (KUKANICH & PAPICH, 2004; SOUSA et al., 2007).

Possuindo ação moderada em receptores opioides µ, 25 vezes maior do que para κ e δ (RAFFA et al., 1992) e sendo 6.000 vezes menor que a morfina e 10 vezes menor que a codeína, em relação aos receptores µ (BALLANTYNE, 1998). Possuindo 1/10 da potência da morfina, o tramadol (cloridrato de (1RS, 2RS)-2-[(di-metilamino)-metil]-1(3-metoxiphenil)-ciclohexanol) é um análogo sintético da codeína, sendo uma mistura racêmica de dois enantiômeros [(+)-T (responsável pela ação opioide e pela inibição da recaptação de serotonina) e (-)-T (responsável pela inibição da recaptação de noradrenalina)] (Codd et al., 1995), que apresentam diferentes propriedades farmacológicas, sobretudo na afinidade pelo receptor. Esses enantiômeros têm atividades sinérgicas e complementares que resultam no efeito analgésico (DUTHIE, 1998), sendo esse efeito da forma racêmica superior a dos enantiômeros isolados.

O tramadol causa analgesia ainda pela ação indireta sobre receptores monoaminérgicos, por meio da liberação de serotonina e inibição da recaptação pré-