

sináptica da noradrenalina e serotonina, bloqueando as aferências nociceptivas medulares, (RAFFA, 1996; SOUSA et al., 2008). BAMIGBADE et al. (1997) demonstraram que o tramadol possui um mecanismo direto de estimulação de liberação de serotonina (5-HT) independentemente do mecanismo de inibição de recaptação. Quanto aos aspectos farmacocinéticos, o tramadol, em pacientes humanos, é extensivamente metabolizado no fígado, sendo a principal via a utilização do citocromo P450 (CYP 2D6) que produz, em sua maioria, metabólitos M1 (O-desmetiltramadol) (BUDD & LANGFORD, 1999) e M2 (N-desmetiltramadol), sendo produzidos em menor extensão o M3 (N,N-didesmetiltramadol), M4 (N,N,O tridesmetiltramadol) e o M5 (N,Odesmetiltramadol) (GARCIA-QUETGLAS et al., 2007). Segundo DE LEO et al. (2009), a formação dos metabólitos M2, M3, M4, M5 e M6 são decorrentes diretamente dos metabólitos (M1 e M2), com relatos de até 23 metabólitos identificados para o tramadol em humanos (GIORGI et al., 2007). A resposta clínica ao tramadol está estritamente relacionada ao seu metabolismo (GIORGI et al., 2009a), pois segundo RAFFA (1996), o metabólito M1 do tramadol tem cerca de 200 vezes mais afinidade pelos receptores μ do que o próprio tramadol, tendo esse um papel importante no mecanismo de antinocicepção. Nos modelos animais, o tramadol também sofre biotransformação hepática por odesmetilação, sendo esta catalisada também pelo citocromo P-450 (CYP 2D6), produzindo, em sua maioria, metabólitos M1 nos cães (KUKANICH & PAPICH, 2004), gatos (PYPENDOP & ILKIW, 2007) e em caprinos (SOUSA et al., 2007).

Para os equídeos, os relatos da presença desse metabólito são variados. Em asinino, baixas concentrações do metabólito M1 foram relatadas (GIORGI et al., 2009b), porém com maiores concentrações do que os relatados anteriormente para equinos (SHILO et al., 2007) após administração oral, intramuscular ou intravenosa. GIORGI et al. (2006; 2007) afirmam que o principal metabólito encontrado em equinos, após administração oral ou intravenosa, foi o metabólito M2, não sendo possível determinar a presença dos metabólitos M1 e M5. DE LEO et al. (2009), comparando vários métodos para detecção do tramadol e de seus metabólitos no cavalo, relataram a presença dos metabólitos M1, M2 e M5, além de, pela primeira vez, relatarem a presença dos metabólitos M3 e M6. Para esses autores, as diferenças apontadas em outros estudos podem estar baseadas nas metodologias utilizadas, que não conseguiam detectar baixas concentrações desses metabólitos. Outro fator apontado para as diferenças nas concentrações do M1 está baseado na expressão das enzimas CYP entre os animais. NEBBIA et al. (2001) concluíram que o CYP 2D6 no fígado de equinos estava em menor quantidade, quando comparado ao CYP 2B e 3A.

Além disso, estudos realizados *in vitro* no fígado de equinos, sugeriram que, nessa espécie, os principais metabólitos são diferentes daqueles encontrados em outras espécies. POULSEN et al. (1996) e, mais recentemente, STAMER et al. (2003) demonstraram em pacientes com dificuldade de metabolização hepática que existia correlação negativa entre as concentrações de M1 produzidas e a intensidade de resposta a estímulos nociceptivos, ou seja, as respostas nesses pacientes cujas concentrações de M1 foram baixas, não foram alteradas após tratamento com o tramadol. Quanto às variáveis fisiológicas, o tramadol parece não causar efeitos adversos, como depressão respiratória, euforia e constipação, tão significantes quando comparado aos agentes opioides (MYERS, 2005).

Todavia, náuseas, constipação, sonolência (STUBHAUG et al., 1995) e depressão respiratória são relatadas em pacientes humanos (PASERO & McCAFFERY, 2003), principalmente quando o tramadol foi associado a depressores do SNC. NATALINI & ROBINSON (2000) não relataram efeitos adversos em equinos submetidos à ação do tramadol por via peridural, destacando que o mesmo promoveu analgesia, por essa via, com latência para efeito analgésico menor do que a morfina, porém com menor duração. Os autores ainda relataram que o tramadol foi 10 vezes menos potente que a morfina quanto a esse aspecto. Estudando a ação antinociceptiva e as alterações provocadas pela associação tramadol/butorfanol em gatos submetidos à toracotomia, BRONDANI et al. (2003) não observaram alterações cardiovasculares significativas quando esses fármacos foram aplicados na medicação pré-anestésica. Também em gatos, o aumento de temperatura observado foi atribuído à maior susceptibilidade desses animais para desenvolver hipertermia com agonistas μ opioides (BRONDANI et al., 2009). Avaliando a ação antinociceptiva do tramadol em gatas submetidas à cirurgia de ovariosalpingohisterectomia (OSH), BRONDANI et al. (2009) constataram efeito analgésico em comparação ao grupo submetido à solução placebo, porém os mesmos autores afirmaram que esses resultados são conflitantes, atribuindo essas diferenças às doses utilizadas, sugerindo ação dose-dependente do tramadol. Os autores concluíram seu trabalho com a afirmação de que a associação do tramadol ao vedaprofeno (anti-inflamatório não esteroide) teve maior ação analgésica do que quando comparada aos fármacos isolados.

MASTROCINQUE & FANTONI (2003), comparando a ação do tramadol e da morfina no período pós-operatório imediato, em cadelas submetidas à OSH, não relataram alterações da frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial dos grupos analisados, porém observaram grande depressão respiratória tanto nas cadelas que receberam tramadol quanto morfina; todavia, com alterações no CO₂ expirado somente no grupo que

recebeu morfina, sem modificações nas variáveis hemogasométricas. Quanto aos aspectos de analgesia, os autores não citaram diferenças significativas, contudo duas cadelas que haviam recebido tramadol necessitaram de reforço de doses, enquanto no grupo tratado com morfina apenas uma necessitou desse procedimento. Confirmando estas observações, YAZBECK & FANTONI (2005) não relataram alterações nas frequências cardíaca e respiratória no pós-operatório de cirurgias ósseas em cães, que haviam recebido tramadol preventivamente. TARKKILA et al. (1997;1998) não relataram alterações respiratórias significativas.

Porém relatos de alterações respiratórias com o uso de tramadol em pacientes humanos foram feitos por NIEUWENHUIJS et al. (2001). Segundo esses autores, o tramadol causou depressão respiratória, reduzindo a sensibilidade respiratória ao CO₂ em 30%, sendo a causa ainda não bem estabelecida. WARREN et al. (2000), avaliando a resposta ventilatória em pacientes humanos submetidos ao tramadol sob hipóxia ou hipercapnia, relataram que o tramadol não alterou a resposta ventilatória sob condições de hipóxia e que, embora a resposta a hipercapnia fosse moderada, ela deveria ser monitorada com atenção.

EROLÇAY & YÜCEYAR (2003) relataram aumento das concentrações da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) no sangue arterial em pacientes humanos submetidos à ação do tramadol, contudo sem alterações clínicas. GIORGI et al. (2007) relataram que as alterações comportamentais observadas em equinos que haviam recebido tramadol por via intravenosa foram originadas da instabilidade hemodinâmica promovida por esse fármaco, quando aplicado por essa via de forma rápida. Por outro lado, CLOSE (2005) não reconhece o tramadol como um fármaco capaz de alterar a estabilidade hemodinâmica, embora haja relatos de episódios de hipotensão ortoestática e hipotensão após aplicação intravenosa em pacientes humanos. BORGES et al. (2008), avaliando a influência do tramadol na anestesia pelo isoflurano, em cães, não observaram alterações nos parâmetros eletrocardiográficos. KOKKI et al. (2007) relataram, também em pacientes humanos, a ocorrência de mioclonias após aplicação do tramadol e do propofol. Os autores ainda citaram que o tramadol pode causar convulsões em pacientes predispostos. Quanto ao trato gastrointestinal, em pacientes humanos, WILDER-SMITH & BETTIGA (1997) não relataram alterações significativas, não havendo nenhum efeito sobre o trânsito gastrointestinal superior ou no tônus da musculatura lisa intestinal. Para os autores, o tramadol pode ser um analgésico útil em casos em que a interferência com a função motora do intestino seja indesejável.

BUPRENORFINA / BUTORFANOL

O butorfanol é um analgésico opióide agonista antagonista, sendo a atividade antagonista exercida em receptores OP3 (μ) e atividade agonista em receptores OP2 (κ) e OP1 (δ). O butorfanol possui potência analgésica cinco vezes maior que a morfina, produzindo analgesia que varia de duas a quatro horas. Comparando o butorfanol com a morfina e o fentanil em doses equipotentes observamos menor depressão respiratória nos pacientes tratados com butorfanol. Os efeitos do butorfanol em diferentes doses sobre a função cardiopulmonar em cães produz pequenas diferenças nesses parâmetros.

Os principais efeitos paramétricos cardiovasculares do butorfanol estão relacionados com a redução da frequência cardíaca e da pressão arterial média

A buprenorfina é um opióide com atividade agonista e antagonista no homem e nos animais (MARTINEZ et al., 1997), com potência analgésica aproximadamente 30 vezes maior que a da morfina (THURMON et al., 1996), aliviando a dor de moderada a grave, associada a procedimentos cirúrgicos abdominais, torácicos e ortopédicos (GÓRNIK, 2002). E em geral utilizada na dose de 0,005 a 0,02mg kg⁻¹ pela via intramuscular (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002). Um dos efeitos hemodinâmicos consequentes da administração deste opióide, em cães, é a diminuição significativa da frequência cardíaca, provavelmente por aumento do tono vagal, e alterações discretas na pressão sanguínea sistêmica (STEPIEN et al., 1995). A depressão respiratória, passível de ocorrer em algumas situações, pode ser revertida com o uso de antagonistas opióides, como o naloxone (THURMON et al., 1996). Quanto a via de administração, a buprenorfina pode vir a ser utilizada pelas vias intravenosa (IV) ou intramuscular (IM), pois as variações clínicas observadas são consideradas mínimas (SOUZA et al., 2004). Já a buprenorfina é um opióide semi-sintético da tebaína, um dos alcalóides do ópio quimicamente mais reativos, sendo 30 vezes mais potente que a morfina. É um agente agonista parcial, tendo alta afinidade por receptores OP3, porém moderada ativação dos mesmos. Apesar de ser altamente lipossolúvel apresenta início de ação lento, em torno de 20 minutos, entretanto confere efeito analgésico prolongado que persiste mesmo com a diminuição de sua concentração plasmática. O efeito prolongado da buprenorfina se deve a sua lenta dissociação aos receptores OP3.

A buprenorfina é considerada um fármaco adequado para o uso perioperatório em gatos com dor leve a moderada devido à sua eficácia, fácil administração, longa duração de ação e ausência de efeitos colaterais, quando utilizada em doses clínicas (ROBERTSON & TAYLOR 2004; ROBERTSON, 2008). Apresenta longo período de

latência (JOHNSON et al., 2007), o que exige administração precoce no período pré-operatório, quando se deseja a analgesia preemptiva (ROBERTSON & TAYLOR, 2004).

Em estudos clínicos realizados em gatos, com doses não equipotentes, a buprenorfina produziu analgesia mais efetiva do que a da morfina (STANWAY et al., 2002), da meperidina (SLINGSBY et al., 1998), do cetoprofeno e da oximorfona (DOBBINS et al., 2002), porém inferior a do meloxicam e do carprofeno (GASSEL et al., 2005; MOLLENHOFF et al., 2005).

MEPERIDINA (PETIDINA)

A petidina, meperidina, piperosal, dolosal, demerol ou ainda dolantina (nome comercial pelo qual a petidina é conhecida popularmente no Brasil) é um analgésico, que actua como depressor do sistema nervoso central, utilizado para alívio da dor de intensidade média ou alta, geralmente em pacientes humanos em casos terminais de neoplasias.

Pertence ao grupo dos opioides sintéticos, aos quais pertence também, por exemplo, a metadona. Tal como outros opióides, pode causar síndrome de abstinência se o uso contínuo for suspenso de forma abrupta. Portanto, deve-se retirar a dose de modo gradual. Em medicina veterinária seu uso principalmente se traduz vantajoso como medicação pré-anestésica, junto com a acepromazina, em cães e gatos, e junto com os alfa-2 agonistas em equídeos.

Inicialmente foi introduzida na clínica como agente espasmolítico do tipo atropina. Mais tarde, constatou-se que este fármaco tinha efeito hipnoanalgésico semelhante ao da morfina, porém com potência analgésica dez vezes menor. Promove também menor atividade hipnótica, efeito constipante e ação sobre o centro da tosse, quando comparada à morfina (GÓRNIK, 1996). Possui larga margem de segurança e é um opióide muito utilizado em gatos (TRIM, 1987). O início do efeito analgésico após a administração subcutânea ou intramuscular ocorre ao redor de 10 minutos, alcançando o pico após uma hora (SHORT, 1987). Depois da administração da meperidina por via intravenosa, há aumento no fluxo sanguíneo periférico e diminuição da circulação arteriolar e da resistência periférica (SHORT, 1987).

Segundo DYSON (1990), o uso de meperidina pela via intravenosa promove a liberação de histamina, fato não observado com o butorfanol. O uso clínico, a duração e as ações são menores, se comparadas com a morfina. A depressão respiratória é semelhante a da morfina, ocorrendo o máximo de depressão uma hora após a

administração do fármaco (SHORT, 1987). Em doses terapêuticas, a meperidina não possui significantes efeitos inconvenientes no sistema cardiovascular (TRIM, 1987).

METADONA

A metadona é um opióide com potencia similar à morfina (1:1), estruturalmente diferente da morfina e seus congêneres, a metadona (6-dimetilamina-4,4- difenil-3-3-heptanona) é um opióide sintético que possui um carbono assimétrico em sua estrutura molecular. Esta assimetria resulta na composição de 2 enantiômeros: o enantiômero levógiro (L-metadona / R-metadona) e o enantiômero dextrógiro (D-metadona / S-metadona) (Inturrisi, 2005). A formulação comercial disponível para uso clínico constitui-se da mistura racêmica com proporções equivalentes de ambos os enantiômeros.

A metadona apresenta ação agonista em receptores opioides mu (μ), delta (δ) e kappa (κ), liga -se com afinidade variável a receptores NMDA, possui ação inibitória na recaptação de norepinefrina e serotonina (Codd et al., 1995; Gorman et al., 1997) e promove o bloqueio de receptores nicotínicos (Xiao et al., 2001). Essa propriedade multimodal da metadona é uma de suas grandes vantagens sobre outros opióides. A ativação de receptores opióides isoladamente apenas retarda o início do fenômeno conhecido como “wind up”, mas não impede a sua ocorrência, enquanto que a combinação do antagonismo não-competitivo NMDA, demonstrada pelos dois isômeros, parece promover o seu bloqueio efetivo (Gorman et al., 1997).

A ação inibidora na recaptação de norepinefrina e serotonina (Codd et al., 1995) e o bloqueio de receptores nicotínicos promovidos pela metadona influenciam diretamente sobre as vias de condução da dor, desempenhando, portanto, um importante papel na analgesia gerada por esse fármaco (Xiao et al., 2001). Alguns autores (Rodrigues Jr et al., 2007) relatam que a administração intravenosa da associação acepromazina/metadona promoveu o melhor grau de sedação entre as associações, de acepromazina e outros opióides, e pareceu resultar em melhor analgesia.

Pereira et al.(2013) comparando a aplicação de metadona, em cães, pelas vias intramuscular e endovenosa, relataram que no grupo que recebeu o fármaco por via venosa, 25% dos animais apresentaram bloqueios atrioventriculares, contrações ventriculares prematuras e bradicardia. Para os autores este resultado ocorreu devido aos efeitos cronotrópicos negativos da metadona, os quais podem ser atribuídos ao aumento do tônus vagal. Os autores concluem o trabalho sugerindo que a administração da metadona, na dose de 0,3mg/kg, pelas vias IM e IV, promove alterações

cardiorrespiratórias discretas e poucos efeitos adversos, não sendo indicado seu uso pela via parenteral, em animais debilitados ou suscetíveis a instabilidades cardiovasculares.

Em eqüinos, a administração de metadona por via epidural, na dose de 0,1mg/kg, proporcionou analgesia no períneo, região lombossacra e torácica, com duração de 5 horas e ausência de efeitos adversos. Já em gatos Bernardi et al. (2012) relatam que a administração de metadona pela via epidural resultou em menor requisito analgésico pós-operatório, bem como analgesia mais prolongada, quando comparada à via intramuscular. Mínimos efeitos sedativos foram identificados com o uso da metadona. Paralelamente, houve modulação da resposta de estresse, independentemente do uso pré ou pós-operatório, bem como da via de administração da metadona em gatas submetidas à OSH.

BENZODIAZEPÍNICOS

Representantes: Diazepam, Midazolam e Flunitrazepam.

Indicação: Agentes de sedação em pacientes debilitados e relaxantes musculares.

Mecanismo de Ação: Atuam mimetizando a ação do GABA, favorecendo o influxo de íons cloreto para o interior das células nervosas causando a hiperpolarização das mesmas, atuam também em receptores benzodiazepínicos específicos do SNC (BZ1 e BZ2).

Ações no Sistema Nervoso Central: deprimem o sistema límbico, tálamo e hipotálamo (efeito sedativo), porém em animais este efeito sedativo parece não ser muito pronunciado, a não ser que o animal esteja em situação de depressão. Promovem relaxamento muscular e ação anticonvulsivante.

Sistema Cardiovascular: de ação muito discreta neste sistema, a hipotensão talvez seja o efeito mais deletério, embora esta ação seja muito discreta, podendo até mesmo ser usada em animais com histórico de choque. Resumidamente não causam grandes alterações neste sistema.

Sistema Respiratório: não possuem efeito significativo, podendo causar apnéia quando aplicados por via venosa podem causar também, associados com outros fármacos, depressão respiratória.

Outras ações: causam depressão fetal, por isso devem ser usados com cautela, em cesarianas.

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

Os bzd não devem ser usados isoladamente como agentes de MPA em grandes animais, pelo risco de ataxia e deambulação, nestes animais devem ser usados como

coadjuvantes da anestesia dissociativa. As principais diferenças entre os dois principais representantes, midazolam e diazepam, estão na sua formulação, enquanto o diazepam tem veículo oleoso (propilenoglicol) que confere dificuldade de absorção intramuscular, riscos de causar tromboembolismo, o midazolam é hidrossolúvel, portanto isento destes efeitos. Por outro lado o tempo de ação do diazepam é muito maior, comparado as 2h de efeito do midazolam. Quanto ao grau de relaxamento muscular o midazolam confere um relaxamento muscular mais intenso porém mais curto.

ANTICOLINÉRGICOS

Representantes: Atropina, Hioscina e Glicopirrolato.

Indicação: Antagonizar ações parassimpatomiméticas dos Agentes Anestésicos.

Mecanismo de Ação: Atuam bloqueando por competição os receptores muscarínicos nas terminações nervosas colinérgicas.

Ações no Sistema Nervoso Central: podem promover sonolência e potencializar o efeito de fármacos depressores do SNC, já o Glicopirrolato não atravessa a barreira hematoencefálica.

Sistema Cardiovascular: causam ações clássicas do simpático como taquicardia, aumento de pressão, etc.

Sistema Respiratório: não possuem efeito significativo, diminuem as secreções respiratórias, causam broncodilatação.

NEUROLEPTOANALGESIA

A neuroleptoanalgesia (NLA) é uma técnica de MPA que consiste na união de um tranqüilizante (neuroléptico) e um analgésico (morfinomimético), visando uma sedação profunda com analgesia, porém sem perda da consciência. Tal técnica tem por finalidade proporcionar a realização de procedimentos invasivos, porém não permite atos cirúrgicos. Alguns autores dividem a NLA em dois tipos: tipo I - quando há predomínio da ação analgésica, estaremos diante de uma neuroleptoanalgesia (NLA); tipo II - quando a ação tranqüilizante predomina sobre a analgésica.

Podem ser usadas de dois modos: (1) em doses comparativamente baixas, que podem ser usadas como pesada pré-medicação, antes da anestesia geral; (2) sob dosagens mais elevadas que podem ser usadas na produção de suficiente depressão do SNC, permitindo a realização de cirurgias. Sob dosagens elevadas a técnica está associada a severos efeitos colaterais, como depressão respiratória profunda, logo, não deve ser realizada sem que haja instalação de ventilação artificial. Abaixo veremos exemplos de técnicas de NLA nas espécies.

As técnicas apresentadas a seguir são exemplos de associações praticadas na rotina anestesiológica, porém quaisquer associações que obedeçam a prerrogativa da NLA e que apresentem efeitos benéficos podem ser incluídas.

Tabela 9. Doses dos principais fármacos usados na medicação pré-anestésica nas espécies domésticas.

CLASSE	FÁRMACOS	ESPÉCIE						COMENTÁRIOS
		CÃO	GATO	CAVALO	ASININOS MUARES	RUMINANTES	SUÍNOS	
Anticolinérgicos	Atropina	0,044	0,044	0,02	0,02	-	-	Usadas como MPA em cães e gatos, nas demais espécies como fármacos de emergência.
	Escopolamina	-	-	0,2	0,2	0,05-0,2	-	Usada como fármaco de emergência.
Fenotiazinas	Acepromazina	0,05-0,2	0,05-0,2	0,05-0,1	0,1	0,04-0,08	0,2-0,6	MPA sedação leve, cuidado em animais hipotensos.
	Levomepromazina	0,5-1	0,5-1	0,5-1	0,5-1	-	-	Uso não recomendado em
	Clorpromazina	0,5-1	0,5-1	0,5-1	0,5-1	-	-	Equídeos.
Butirofenonas	Azaperone	-	-	-	-	-	1-2	Sedação de leve a intensa.
	Droperidol	0,5	-	-	-	-	-	Usado geralmente associado ao fentanil.
Agonista α -2	Xilazina	0,5-1	0,5-1	0,5-1	1	0,02-0,1	-	Caprinos e ovinos são mais sensíveis a ação da xilazina dos que os bovinos.
	Detomidina	-	-	0,01-0,2	0,01-0,2	0,002-0,01	-	
	Romifidina	-	-	0,08-0,16	0,08-0,16	-	-	
	Medetomidina	0,01-0,02	0,02-0,04	0,01-0,02	0,01-0,02	-	-	
Benzodiazepínicos	Diazepam	0,2-0,5	0,2-0,5	0,05-0,1	0,1	0,02-0,08	0,1-0,4	Diferenciam-se
	Midazolam	0,2-0,4	0,2-0,4	0,02-0,04	-	-	-	basicamente pelo veículo da solução o que lhes conferem tempos de ação e