

CONTROLE DA DOR TRANSOPERATÓRIA COM USO DE OPIOÍDES DE CURTA DURAÇÃO EM CÃES E GATOS - REVISÃO DE LITERATURA

TRANSOPERATORY PAIN CONTROL WITH THE USE OF SHORT-TERM OPIOIDS IN DOGS AND CATS - A REVIEW

Thuany P Gonçalves¹; Juan Benito C D Atan²; Paulo Sérgio D Cavalcanti³; Fernando Luís F Mendes²; Sírnia da F Jorge²; Caio Filipe A Bastos¹

RESUMO

Os analgésicos opióides são comumente utilizados para o controle da dor trans e pós-operatória nos procedimentos anestésicos de cães e gatos. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre como a dor ocorre e afeta os animais de companhia no período transoperatório e os principais opióides de curta duração aplicado para o controle da dor. O principal fármaco utilizado atualmente é o fentanil e este apresenta resultados satisfatórios em relação ao custo benefício. No entanto foram sintetizados opióides com menos efeitos colaterais. Foi realizado um levantamento bibliográfico dos principais artigos e livros para atualizar a literatura existente sobre como a dor afeta o organismo animal e sobre os opiáceos de curta duração utilizados dentro da rotina clínica durante o ano de 2020. De acordo com a literatura consultada, em relação ao controle da dor e mecanismo de ação, não existem diferenças tão significativas entre o fentanil, remifentanil, sulfentanil e alfentanil. Porém, o remifentanil é o mais seguro para animais não saudáveis por não ser excretado através dos rins e fígado. Portanto segundo a literatura pesquisada, o uso da analgesia multimodal com os fármacos em questão reduz significativamente a dose necessária de cada medicamento, e a ocorrência de efeitos adversos de cada fármaco.

Palavras-chave: Fentanil. Alfentanil. Remifentanil.

ABSTRACT

Opioid analgesics are commonly used to control trans and postoperative pain in anesthetic procedures for dogs and cats. This work has an objective to carry out a bibliographic review about how pain occurs and the effects on animals during the trans-operative period, and the main short-lived opioids applied for pain control. The main drug currently used is fentanyl, and it shows satisfactory results in relation to the cost-benefit. However, opioids with fewer side effects have been synthesized. A bibliographic survey of the main articles and books was carried out to update the existing literature on how pain affects the animal organism and on short-lived opiates used within the clinical routine during 2020. Regarding pain control and the mechanism of action, there are no such significant differences between fentanyl, remifentanyl, sufentanyl, and alfentanyl. However, remifentanyl is the safest for unhealthy animals as it is not excreted through the kidneys and liver. Therefore, according to the researched literature the use of multimodal analgesia with the drugs in question significantly reduces the necessary dose of each drug and the occurrence of adverse effects of each drug

Keywords: Fentanyl. Alfentanyl. Remifentanyl.

INTRODUÇÃO:

Atualmente a dor é considerada como o quinto sinal vital e pode acometer todos os animais em determinada fase da vida. O controle da dor nos animais obteve destaque na Medicina Veterinária devido ao reconhecimento e estimativa da mesma (1). Os analgésicos opióides são altamente eficazes no controle da dor, e ligam-se de maneira reversível a receptores no Sistema Nervoso Central e medula espinhal. O primeiro opiáceo utilizado foi a morfina,

porém a mesma causava inúmeros efeitos adversos e com isso foram realizados vários estudos para sintetizarem uma substância tão ou mais potente que a morfina, mas com a farmacocinética diferente. Assim a partir de grupamentos químicos da fenilperidina foram sintetizados opióides de curta duração. Estes opióides apresentam curto início e período de ação e são peças chaves na analgesia multimodal. O fentanil é um opióide altamente lipossolúvel, alcança pico de concentração em torno de três minutos e é um analgésico potente

¹ Docente do curso de Medicina Veterinária do UNIFESO – thuany.vet@gmail.com

² Docente do curso de Medicina Veterinária do UNIFESO – juanatan@unifeso.edu.br

³ Médico Veterinário autônomo – paulodeschamps@yahoo.com.br

amplamente utilizado no controle da dor cirúrgica e não cirúrgica. O remifentanil é um opióide sintético mais novo no mercado. O sufentanil e o alfentanil embora não utilizados frequentemente na rotina anestésica são potentes analgésicos e reduzem cerca de 63% da concentração alveolar mínima necessária de anestésicos inalatórios (2). Os opióides são fármacos amplamente utilizados para analgesia trans e pós-operatória. No entanto para que o controle da dor seja feito de forma correta, e necessário avaliação de fatores hormonais, comportamentais e metabólicas para então chegar a uma avaliação exata, e escolher o fármaco que mais se adapta ao tipo de dor.

OBJETIVOS:

Assim sendo o objetivo do presente trabalho é fazer uma revisão sobre as características dos principais opioides de curta duração, utilizados nos protocolos anestésicos e analgésicos em pequenos animais.

DESENVOLVIMENTO:

1 Fisiopatologia da Dor: A dor é uma experiência multissensorial. De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor, 1986, entende-se como dor uma "experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a injúrias teciduais reais ou potenciais" (3,4). A dor é um recurso natural de proteção desenvolvida pelo organismo em resposta a um tecido lesado (5). A dor é formada através da modificação de estímulos ambientais em potenciais de ação, que são transpassados para o Sistema Nervoso Central através de fibras nervosas periféricas. A nocicepção é um processo de crepitação de estímulos neurológicos nocivos, os receptores encontra-se em fibras mielínicas A- δ (2-6 μ m de diâmetro, mielinização discreta e velocidade intermediária e correspondem a 10% dos neurônios sensitivos cutâneos), amielínicas-C (0,4-1,2 μ m de diâmetro, baixa velocidade de condução e correspondem a 70% dos nociceptores cutâneos) e A- β e A- α (maior diâmetro, < 10 μ m, intensa mielinização, alta velocidade de condução e perfazem 20% dos neurônios sensitivos cutâneos) de terminações nervosas livres que se encontram na pele, vísceras, vasos sanguíneos e fibras do musculoesquelético (6,7). A fibra C possui diâmetro pequeno, amielínica, responde a estímulos de baixo limiar e conduz o impulso nervoso lentamente (0,5 a 2,0 metros por segundo). Por outro

lado, a fibra A- δ apresenta um diâmetro maior, vagamente mielinizada, conduz estímulos de elevado poder de despolarização e de forma rápida (12 a 30 metros por segundo). Devido à diferença entre as duas fibras ocorre a sensação dolorosa que possui duas categorias: dor primitiva, rápida, forte, aguda e uma dor secundária lenta e contínua (8,9). Allogênicos são substâncias que por estímulos químicos podem sensibilizar os nociceptores, dentre elas temos: prostaglandinas, citocinas, leucotrienos, serotonina, substância (P), tromboxano, fator de ativação plaquetária e íons potássio. A produção de citocinas ocorre em diferentes células, ela é formada por polipeptídios e/ou glicoproteínas, sendo hidrossolúvel. Atuam de forma parácrina (células vizinhas) e atocrino (nas células produtoras) (10). O glutamato é um aminoácido encontrado majoritariamente no Sistema Nervoso Central (SNC), exerce uma importante função na biossíntese de proteínas além de agir como importante neurotransmissor excitatório, causando despolarização dos neurônios sensitivos resultando em inflamação e hiperalgesia. Histamina é uma amina endógena liberada principalmente por mastócitos age sobre neurônios sensitivos provocando hiperalgesia (10). A constituição da prostaglandina (G₂, H₂, I₂, E₃ e tromboxano A₂) deve-se à ação da fosfolipase A₂, responsável por catalisar o processo de hidrólise dos fosfolípidios de membrana originado o ácido araquidônico, onde as cicloxigenases (COX) fazem a síntese de prostaglandinas, nominadas protótipos sensibilizadores (11,12). Substância (P) é responsável pela desgranulação dos mastócitos e consequente liberação de histamina, além de, estimular a vasodilatação, liberação de algogênicos (bradicinina, serotonina) e células inflamatórias (macrófagos, linfócitos e monócitos). Na medula espinhal, especificamente na substância cinzenta da medula, encontram-se estruturas diferentes entre si, em relação à composição bioquímica das unidades celulares e em relação a qual fibra de projeção são responsivas, intitulada Lâmina. Compreendido por Rexed, (1952), a substância cinzenta é dividida em dez lâminas (13). A lâmina I é localizada no ápice do CPME (corresponde às seis primeiras lâminas), formada por neurônios grandes e células de pequenas dimensões. As aferências vêm do plexo marginal e do trato de Lissauer, têm sinapses de axônios amielínicos de calibre espesso, prioritariamente projetam estímulos nociceptivos (13). Lâmina II (Substância Gelatinosa), composta por neurônios menores, localizado ventralmente a Lâmina I. Pode

ser dividida em lâmina II (interna) e lâmina II (externa), responde a impulsos nociceptivos e inócuos (11,13,14). A lâmina III é constituída por núcleo próprio, neurônios com menor densidade quando comparado aos da lâmina II. Juntamente com a lâmina IV ligam-se em grande parte nas fibras A- δ , apresentando estímulos não danosos. Diferentemente da lâmina V que detém neurônios de faixa dinâmica ampla (WDR), respondem ao colo do CPME, auferem informes nociceptivas somáticas e viscerais (14,15). As comunicações nociceptivas são conduzidas através de feixes neuronais e por possuírem fibras longas elas transferem informes da medula espinhal até as estruturas encefálicas. A via nociceptiva mais protuberante é o trato espinotalâmico cuja gênese é de axônios das lâminas I e V-VII que transpõem a linha mediana da medula, projetando-se para o tálamo no sentido contralateral; as lâminas mais profundas como a VII e VIII formam o trato espinoreticular e ascendem para sentido do tálamo; trato espinomessencefálico é composto por axônios de neurônios das lâminas I e V, cuja projeção forma substância cinzenta periaqueadutal; trato espino-hipotalâmico oriundo dos axônios das lâminas I, V e VIII, são de suma importância uma vez que sua projeção para o hipotálamo gera respostas neuroendócrinas a autonômicas estimuladas por processos nocivos (7,13,14,15,16). A conscientização da dor ocorre quando os aspectos físicos dela chegam ao córtex cerebral, passando por processamento de conexões do impulso nervoso no tálamo e formação reticular através de vias aferentes. Ao mesmo tempo, em que os aspectos emocionais relacionados com a dor estão atribuídas as vias aferentes do sistema límbico (3,6,17). Os estímulos nocivos não chegam até a medula passivamente, durante o processo acontecem várias modificações celulares dentre elas adaptações positivas e negativas, modificações nos canais de cálcio, conversão de energia em potenciais de ação (16).

2 Efeitos Deletérios da Dor: A dor provoca uma série de mudanças no organismo animal, tanto de caráter fisiológico como químico. A ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, estimula a liberação da corticofina (CRH) e conseqüente aumento da ansiedade, medo e estresse. Além da imunossupressão, que pode acarretar o aparecimento de doenças secundárias (18,19). A liberação de CRH é o principal responsável pelo estresse. Isto se deve ao fato dele atuar sobre a hipófise estimulando a liberação do hormônio adrenocorticotrófica (ACTH), o que resulta na alteração metabólica com o objetivo de reparar o tecido lesionado

(vasodilatação), aumento da produção de hormônio estimulante da tireoide (TSH) (18,20). A principal alteração fisiológica é que a estimulação do hipotálamo provoca aumento da atividade do sistema autônomo simpático, devido à liberação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), cortisol, androsterona e renina. Causando taquicardia, arritmias, elevação da pressão arterial (18,21). Além de alterações cardiovasculares, a dor provoca alterações respiratórias, como hipóxia, atelectasias, hipoventilação. Isto porque ocorre aumento na quantidade de dióxido de carbono no movimento inspiratório (8). O aumento do cortisol altera a secreção de insulina e aumenta a de glucagon, hormônios responsáveis pelo metabolismo da glicose. Conseqüentemente a este fenômeno, ocorrem a glicogenólise hepática (mobilização da glicose hepática), glicogênese de aminoácidos (mobilização da glicose presente os aminoácidos) resultando em hiperglicemia e glicosúria (18,22). Ademais modificações no TSH, estimulam a catálise proteica, devido ao aumento das necessidades energéticas (23).

3 Avaliação da Dor: A dor é um fato subjetivo quando tratamos de animais de companhia, uma vez que eles não falam aquilo que estão sentindo. Existem inúmeras variâncias na sensação dolorosa entre elas a idade, filhotes e idosos costumam ter maior sensibilidade, sexo, fatores ambientais e psíquicos (5,24). Portanto é imprescindível uma avaliação rigorosa no comportamento animal para um diagnóstico correto da dor. O mesmo deve ser feito por um médico veterinário qualificado, onde se devem fazer inúmeras anotações, exames físicos, solicitação de exames laboratoriais, de imagem, e quando possível diagnóstico regional patológico e funcional (25). Mesmo que não tenha um sinal exato, a dor provoca algumas alterações comportamentais, posturais e atitudes características (18,26). Outro sinal muito importante é a prolongação da midríase (27,28). É importante ressaltar que o animal apresenta comportamento, na maioria das vezes, diferente em locais desconhecidos, quando comparado ao seu lar (23). O animal suporta a dor até um determinado limiar sem alterar seu comportamento. Ressaltando que limiar da dor é intensidade mínima necessária para que o estímulo seja reconhecido como doloroso, varia muito entre as raças (9).

4 Opióides: Os opióides são oriundos da purificação de uma espécie, de papoula, geralmente, a *Papaver somniferum*. Esta quando não purificada, apresenta cerca de vinte compostos

farmacologicamente ativos dentre eles a morfina e a codeína. Dentro da Medicina Veterinária os opióides são muito utilizados para o controle da dor em diferentes estágios, desde a mais leve até uma dor crônica, por serem substâncias extremamente versáteis (2,29). Classificado como uma substância hipnoalérgica, é utilizada desde 5000 a.C. para reduzir a sensação dolorosa, no entanto, somente em 1806, um homem chamado Frederick Serturmer estudou e a partir de experimentos descreveu uma substância pura do ópio a Morfina. Além do efeito esperado, a morfina causa como um dos efeitos colaterais a dependência química, fato que estimulou inúmeros cientistas a procurarem novas alternativas (30).

5 Receptores Opióides: Desde o século XX, estudiosos desconfiavam da existência de estruturas celulares que reconhecesse e ativasse as várias moléculas presentes no organismo animal. Nominadas como receptores, sempre apresentaram alto grau de especificidade, no entanto, apenas após o desenvolvimento da tecnologia biomolecular obteve-se sucesso no estudo das particularidades dos diferentes receptores (31). Anteriormente, acreditava-se na existência de três receptores opióides: μ (mu ou mi), κ (kappa) e δ (delta). De acordo com estudos farmacológicos a subdivisão para receptores μ , κ e δ (delta) podem chegar até quatro subtipos de receptores opióides (29). O receptor μ é responsável majoritariamente pelos efeitos analgésicos, igualmente quanto aos efeitos adversos. Já o receptor δ , tem atuação de substâncias menos analgésicas, mas em contra partida pode reverter alguns efeitos deletérios do receptor μ , como, por exemplo, a antinocicepção induzida. O κ medeia à analgesia em locais distintos do Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico (29,32).

6 Efeitos Deletérios dos Opióides: Assim como todo fármaco, os opiáceos possuem efeitos indesejáveis as manifestações deles variam de acordo com vários fatores dentre eles: idade, sexo, raça, superdosagem e momento da aplicação. Principais efeitos adversos: excitação, hipotermia, êmese, midríase, depressão cardiorrespiratória. Comumente são facilmente revertidos durante o procedimento cirúrgico-anestésico. A alteração no sistema cardiovascular pode ser usada como base para protocolos anestésicos em animais cardiopatas (29,33). Os opióides causam uma significativa depressão respiratória quando associada à anestésicos inalatórios e este parâmetro deve ser devidamente monitorado durante o procedimento anestésico-cirúrgico. Este problema ocorre devido à

ação dos opióides nos receptores μ supraespinhais (2).

7 Farmacodinâmica e Farmacocinética: Acoplado a proteína (G), os opióides exercem três mecanismos de ação: encerram os canais de Ca^{++} voltagem dependentes nas terminações nervosas pré-sinápticas, ou seja, delimita a ação de transmissores excitatórios, como glutamato, acetilcolina, serotonina e substância P, e abrem os canais de potássio (K^+) resultando na hiperpolarização das células pós-sinápticas, inibindo o impulso doloroso em particular no corno dorsal da medula espinhal (2,34). O terceiro modo de ação é através da ativação das vias antinoceptivas supraespinhais descendentes na massa cinzenta periaquedutal. A ativação dos canais de K^+ nas terminações nervosas pré-sinápticas (neurônios gabenérgicos) inibe a liberação do ácido-aminobutírico (GABA) (29). Acoplado a proteína (G), os opióides exercem três mecanismos de ação: encerram os canais de Ca^{++} voltagem dependentes nas terminações nervosas pré-sinápticas, ou seja, delimita a ação de transmissores excitatórios, como glutamato, acetilcolina, serotonina e substância P, e abrem os canais de potássio (K^+) resultando na hiperpolarização das células pós-sinápticas, inibindo o impulso doloroso em particular no corno dorsal da medula espinhal (2,34). O terceiro modo de ação é através da ativação das vias antinoceptivas supraespinhais descendentes na massa cinzenta periaquedutal. A ativação dos canais de K^+ nas terminações nervosas pré-sinápticas (neurônios gabenérgicos) inibe a liberação do ácido-aminobutírico (GABA) (29).

8 Fentanil: Os benéficos do uso dos opiáceos são indiscutíveis, no entanto, o primeiro utilizado foi à morfina específica para o receptor μ . Esta causa inúmeros efeitos indesejáveis, fato que estimulou vários cientistas a procurarem outros fármacos com o mesmo mecanismo de ação sem efeitos deletérios. Em 1990 Paul Janssen sintetizou o fentanil N-(1-fenetil-4-piperinil) proprionanilida, a partir da meperidina, passando pela fenoperidina (35). O fentanil pertence ao grupo químico das feniperidinas (meperidinas, alfentanil, sufentanil e remifentanil). Tal fármaco liga-se aos receptores (μ , β e δ), e demonstra uma analgesia muito superior quando comparado à morfina, podendo ser até 100 vezes mais potente (23).

9 Farmacodinâmica e farmacocinética: Após a administração endovenosa, o fentanil segue o comportamento tricompartmental. Este fármaco possui facilidade em atravessar membranas celulares devido à sua alta lipossolubilidade. Posteriormente à

sua aplicação, ele redistribui-se para os tecidos mais vascularizados (cérebro, pulmão, coração). Por possuir um tempo de meia vida longo, a concentração no tecido gorduroso demora cerca de 30 minutos para atingir o pico de ação (36). O fentanil possui metabolização hepática e apenas 6 % da dose são excretados na urina. Com isso não é um medicamento seguro para pacientes com insuficiência hepática (35). A lipossolubilidade permite com que este fármaco possa ser aplicado no espaço epidural, garantido bons efeitos quando mantido em infusão contínua, doses de 1-5 μ kg/h para cães e gatos (37). Quando associado ao propofol em procedimentos de anestesia total endovenosa confere um bom resultado cardiovascular sem muitas alterações, mas, em contrapartida, a respiração espontânea demora 21 minutos e a extubação 33 minutos (38). Segundo alguns estudos a vasoconstrição oriunda do fentanil somente foi observada em animais com doses extremamente altas, quando é utilizado doses baixas esse efeito é menos relevante (39). A dose recomendada para indução anestésica é de 5 a 10 μ kg/h, para o controle da dor 2 a 5 μ kg/h, analgesia cirúrgica 10 a 45 μ kg/h em infusão contínua, e para aplicação em bolus preconiza-se a dose de 2 a μ kg (23).

10 Efeitos Adversos do Fentanil: A fentanila possui efeitos colaterais bem parecidos com os agonistas puros para o receptor μ . Dentre eles a bradicardia bem proeminente quando feita a administração endovenosa. No entanto, a função cardíaca é estável, e não está correlacionada com a liberação de histamina sendo um fármaco indicado para animais cardiopatas (23,29). Lentidão gástrica, aumento do tônus do ducto biliar. Náuseas, vômitos são efeitos comuns após a administração da fentanila causados através da interação com receptores deltas na zona do gatilho (35).

11 Vantagens do Fentanil: A principal vantagem do uso da fentanila e que ele possui um antagonista específico denominado naloxona (hidroclorato de naloxona), em doses de 0,02-0,2 mg/kg, consegue reverter facilmente os efeitos colaterais do fentanil. Além disso, possui uma analgesia mais potente do que os seus outros derivados, baixo custo, não precisa necessariamente de bomba de infusão, estabilidade hemodinâmica, eficaz redução do CAM e discreto efeito inotrópico negativo (23,40). Portanto, o fentanil é um opioide muito utilizado na clínica, tanto para controle da dor operatória e transoperatória como para controle da dor não cirúrgica. Facilmente adquirido por médicos veterinários e mais acessíveis em relação ao preço,

principalmente quando comparado ao remifentanil, onde o custo benefício é mais alto, e a potência analgésica é inferior ao fentanil (40).

12 Alfentanil: O alfentanil é um opioide sintetizado a partir da fenilperidina em 1978. Seu período de ação analgésica é mais curto quando comparado ao fentanil, sendo 10 vezes mais potente que a morfina e apresenta entre um quarto a um décimo da potência da fentanila. Age seletivamente sobre receptores (μ), apresenta menor efeito cumulativo e ação analgésica mais imediata do que os demais opioídes (35,41). Mesmo com tais vantagens, o custo do cloridrato de alfentanila ainda é alto fazendo com que o fentanil ainda seja o mais utilizado atualmente. Em relação ao seu início imediato justifica-se pela presença de uma base mais fraca e moderada lipossolubilidade comparado ao fentanil e sulfentanil. O pKa deste fármaco é em torno de 6,7 o que faz que cerca de 90% do alfentanil livre no plasma esteja na forma não-ionizada. Além disso, o tempo de meia-vida de equilíbrio do cérebro é de 1,1 minutos sendo mais rápida do que os demais derivados da fenilperidina (42). A baixa solubilidade lipídica confere à alfentanila um menor volume de distribuição, elevando a ligação proteica principalmente com a α 1-glicoproteína ácida (42). A principal forma de metabolização é por via hepática, e os demais metabólitos inativos são eliminados pelos rins. Com isso, o uso em animais hapatopatas e nefropatopatas deve ser evitado ou monitorado durante o tratamento (43). A dose preconizada em cães como medicação pré-anestésica é de 5 μ /kg com 0.3-0.6 mg de atropina por via intravenosa 30 segundos antes da injeção de propofol, com grande risco de apneia. Já para infusões contínuas a dose recomendada para redução da dor é de 0.5-1 μ g/kg inicial e infusão contínua de 0,5-1 μ g/kg/min. Quando se trata de pacientes com algum acometimento de saúde a dose deve ser reduzida (44).

13 Efeitos Adversos do Alfentanil: Algumas drogas podem interagir negativamente e potencializar o risco de depressão pulmonar. Entre elas destacam-se as drogas que inibem a enzima hepática CYP3A4, como fluconazol, eritromicina, cetoconazol e cimetidina por exemplo. Essas drogas potencializam a meia-vida do alfentanil e reduzem o seu clearance. Além disto, drogas beta-bloqueadores ou agentes anestésicos associados ao alfentanil podem elevar as chances de bradicardia e hipotensão (43). Pacientes tratados com este opioide podem ter aumento de enzimas como amilase e lipase, secundárias à elevação da pressão biliar. Por isso

seus valores não são confiáveis até 24 horas após a administração do alfentanil (43).

14 Sulfentanil: Dentro do grupo da fenilperidina existe um fármaco com 7,7 vezes mais afinidade pelo receptor (μ), denominado sulfentanil. É um potente análogo do fentanil e assim como ele apresenta alta lipossolubilidade, o que lhe garante uma grande facilidade para penetrar barreiras hematoencefálicas. Devido à alta afinidade pelo receptor (μ), o citrato de sulfentanil pode ser administrado tanto por via parenteral quanto no neuro-eixo. Comparativamente é o de maior potência clínica em relação à morfina (35,45). A dose comumente utilizada com infusão contínua é de 0,02 a 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em bolus. Como grande parte desta droga liga-se a glicoproteínas e albumina, apenas uma pequena parte em torno de 20% fica disponível na forma livre. Tal fator deve ser levado em consideração em animais com hipoproteinemia (37). Além disso, o sulfentanil provoca uma grande depressão respiratória e não apresentou grandes vantagens na analgesia epidural quando comparado à morfina. Segundo Gaynor e Muir (2009), o sufentanil possui cerca de metade do tempo de duração do fentanil e atualmente não é comumente usado para controle de dor em animais (37,45). O sufentanil surgiu a partir de uma busca por opiáceos com características, como os do alfentanil e, mais recentemente, o remifentanil. A introdução deste último, no entanto, eclipsou parcialmente a popularidade que o sufentanil vinha arrebanhando (35).

15 Remifentanil: Descoberto em 1990 nos Estados Unidos, o remifentanil é um fármaco recente que exhibe particularidades desejáveis aos novos métodos cirúrgicos. Entre elas podemos destacar a rápida recuperação do animal, segurança durante a anestesia e redução dos efeitos indesejáveis. É o primeiro opióide de ultracurta duração aceito para uso clínico, embora necessite de superdosagens, os animais demonstram uma recuperação tranquila ao final da anestesia (46,47,48). Originário da fenilperidina, o remifentanil é um opióide com especificidades, que o distingue dos demais opiáceos. Ressaltando o seu metabolismo, produzido por esterases hepáticas tissulares e plasmáticas inespecíficas, resultando em depuração plasmática rápida e regular, com conseqüente obviedade do início ao fim da ação, sem efeitos cumulativos (48,49). A farmacocinética desse fármaco é diferente dos demais, sendo uma excelente escolha para anestesia endovenosa total, anestesia geral balanceada, ou até mesmo sedação. Contudo, para o aproveitamento dos seus benefícios é necessário

conhecer o mecanismo de ação farmacodinâmico e farmacocinético, até mesmo para evitar possíveis efeitos adversos (48).

16 Farmacodinâmica e farmacocinética: O cloridrato de remifentanil na primeira hora de ação atua de acordo com o modelo biocompartimental, e posteriormente assume características do modelo tricompartmental. Este modelo demonstra conduta central no qual o fármaco distribui-se rapidamente em dois compartimentos periféricos, de menor perfusão. O volume de distribuição do remifentanil é baixo, em torno de 0,39 L.kg⁻¹ (aproximadamente 0,25) quando comparado ao alfentanil cujo valor é 0,52 L.kg (aproximadamente 0,2), devido a sua baixa lipossolubilidade. Grande parte da dose fornecida liga-se às proteínas plasmáticas, sendo dois terços na alfa 1 glicoproteína ácida (35,47,48). O remifentanil age ligando-se reversivelmente pré e pós sinapticamente a receptores opióides específicos do SNC e medula espinhal, alterando a nocicepção, modulação e a percepção da dor. Em nível central, ativa as vias nociceptivas descendentes que modulam a nocicepção no mesencéfalo e medula via liberação de serotonina e talvez de norepinefrina. Os receptores opióides podem ser do tipo Mi (μ), Kappa (κ), Sigma (δ) e Delta (Δ), com diferentes efeitos. Porém, o remifentanil tem sua maior afinidade com os receptores tipo Mi (μ), sendo classificado como um potente agonista- μ seletivo (50). A diferença entre o remifentanil e os outros fármacos derivados da fentanila, é a presença de uma ligação, éster, tal característica justifica o funcionamento do seu metabolismo por esterases plasmáticas e teciduais inespecíficas. Com isso o cloridrato de remifentanil possui um mecanismo de ação ultracurto e previsível. A depuração não depende da função hepática, porém em decorrência de uma possível sensibilidade em pacientes hepatopatas deve-se reduzir a dose em 50%. Pacientes nefropatas não demonstraram sensibilidade ao aumento da dose do remifentanil. Presumivelmente não ocorre metabolização pulmonar e nem acúmulo. As doses comuns não interferem no tempo de meia vida do remifentanil. Com isso é um opióide de escolha para hepatopatas e nefropatas (35,47,48). O tempo de meia-vida do remifentanil fica entre 3,8 a 8,3 minutos, e a eliminação terminal fica no tempo de 8,8 a 20 minutos. Seja qual for o método de infusão, o tempo de meia-vida não ultrapassa 10 minutos (51). Em comparação ao fentanil, administrado em bolus, dose alta e única, o mesmo atinge concentrações plasmáticas elevadas e uma curva de eliminação moderadamente rápida. Demonstrando

pico de concentração acima de 3 minutos e recuperação de no mínimo 45 minutos. Dependendo da infusão este tempo pode ser ainda maior chegando até 60 minutos (48,52). Clinicamente o remifentanil só pode ser utilizado diluído em solução fisiológica ou glicose a 5 %, evitando ringer com lactado e diluição no propofol. Em cães a taxa de infusão varia de 0,2 a 0,4 µg/Kg/Min (40,53).

17 Remifentanil e Concentração Alveolar Mínima (CAM): analgésica entre os opióides quando associados a anestésicos inalatórios. Além disso, associar a quantidade de anestésico inalatório expirado com a sua concentração alveolar mínima permite um procedimento anestésico mais seguro (54). O remifentanil além de provocar uma excelente analgesia e sedação, reduz significativamente a CAM dos anestésicos inalatórios. De acordo com estudos dos autores Michelsen e Hug (1996) ambos chegaram à conclusão que a infusão contínua do remifentanil reduz 50 % da dose do enflurano. Demais estudos utilizando pacientes humanos anestesiados com isoflurano também tiveram uma redução de 50% da dose, quando associado ao remifentanil (55,56). De acordo com Criado e Segura (2003), tanto o remifentanil como o fentanil reduzem a dose dos anestésicos inalatórios, e ambos provocam bradicardia dose dependente. No entanto, constatou-se apneia em animais com uso de fentanil o mesmo não foi observado com o uso de remifentanil (57).

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O desenvolvimento do presente trabalho possibilitou uma análise mais profunda de como a dor ocorre, é transmitida dentro do organismo animal e como cada fármaco abordado atua impedindo a propagação da mesma, bem como seus malefícios e benefícios. Além, de contribuir para agregar e atualizar informações a respeito do Remifentanil, Alfentanil e Sulfentanil que ainda são poucos descritos dentro da Medicina Veterinária. Todos os fármacos apresentados neste trabalho possuem características singulares. Portanto, segundo a literatura pesquisada o Remifentanil é o mais seguro para os cães, mesmo idosos e portadores de determinadas patologias, como as hepáticas.

AGRADECIMENTOS:

Ao Centro Universitário Serra dos Órgãos-UNIFESO, pelo ensino de qualidade e todo apoio financeiro durante a graduação.

REFERÊNCIAS:

- Romeu R, Gorczak R, Valandro M A. Analgesia farmacológica em pequenos animais. *Revista PubVet*. 2019; 13(11): 1-12.
- Tranquilli W J. *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 5ªed. São Paulo; Roca 2017, p1056.
- Teixeira M J, Figueiró JAB. *Dor - Epidemiologia e evolução histórica da dor*. Rio de Janeiro: Moreira Jr., p.1-2, 1994.
- Willians ACC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016; 157(11): 2420-2423.
- Teixeira M W. *Dor em pequenos animais*. *Revista CFMV*. 2005; 34(11): 31-41.
- Sakata RK, Issy AM. *Fisiopatologia da nocicepção e da dor neuropática*. In: Sakata RK, Issy AM. *Dor*. São Paulo: Manole, 2004, p. 1-16.
- Pisera D. *Fisiologia da dor*. In: Otero, P. E. *Dor: Avaliação e tratamento da dor em pequenos animais*. São Caetano do Sul: Interbook, 2005, P. 30-76.
- Mastrocinque S, Fantoni DT. *Modulação da resposta neuroendócrina à dor pós-operatória em cães*. *Estudo comparativo entre tramadol e morfina*. *Clínica Veterinária*. 2002; 31:25-29.
- Tranquilli WJ, Grimm K A, Lamont LA. *Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais*. 2ªed. São Paulo: Roca, 2005.
- Oliveira J O, Correa C F, Ferreira J A. *Tratamento invasivo para controle da dor neuropática*. *Rev. Dor*. 2016; 17(1): 98-106.
- Lamont LA. *Multimodal pain management in veterinary medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2008;38:1173-1186.
- Djoughri L, Lawson S N. *Abeta-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals*. *Brain. Research Reviews*. 2004; 46(5): 131-145.
- Teixeira M J, Figueiró JAB. *Anatomia e fisiopatologia de condições algicas da Dor*. São Paulo: Moreira Jr., 2001, p. 1-28.
- Teixeira, M. J. *Fisiopatologia da dor*. In: Netos, A.O, Costa, C.M. C, Siqueira, J.T.T, Teixeira, M.J. *Dor: Princípios e práticas*. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 145-176.
- Bonica J.J. *Anatomic and physiologic basis of nociception and pain*. In: Bonica, J. J. *The management of pain*. 3ªed. Filadélfia: Lea & Febiger, 1990, P. 28-94.
- Lamont LA. *Multimodal pain management in veterinary medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies*. *Vet Clin North Am Small Anim*

- Pract. 2008;38:1173-1186.
- Carroll G L. Analgesics and pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1999; 29:701-717.
- Muir W W. Physiology and pathophysiology of pain. In: Gaynor, J. S, Muir, W. W. *Handbook of veterinary pain management*, 3. ed. Missouri: Elsevier, 2015. P.13-42.
- Aleixo GAS, Tudury EA, Coelho MCOC, Andrade LSS, Bessa A.NG. Tratamento da dor em pequenos animais: fisiopatologia e reconhecimento da dor (revisão de literatura parte 1). *Rev. Medicina Veterinária (UFRPE)*. 2016; 10(1-4): 19-24.
- Azevedo P R A S. A problemática da dor no período pré-operatório em canídeos. 2009. 102f. Dissertação. [Mestrado Integrado em Medicina Veterinária] – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa; 2009.
- Shaffran N. Pain management: the technician's perspective. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2008; 38:1415-1429.
- Kamerling S G. O Sistema Sensorial Somático. In: Reece, W. O. Dukes, *Fisiopatologias dos Animais Domésticos*. 13ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. P.769-781.
- Gaynor JS, Muir WW. *Manual de controle da dor em medicina veterinária*, 2ªed, São Paulo: Ed. MedVet; 2009.
- Otero PE. Manejo da dor em medicina veterinária. In: Otero, P. E. *Dor: Avaliação e tratamento em pequenos animais*. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. P. 2-5.
- Paso I P, Ashmawi H A. Princípios gerais do tratamento da dor. In: Fantoni, D. (Org). *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- Bonafine R. Manifestações clínicas da dor em pequenos animais. In: Otero, P. E. *Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais*. Rio de Janeiro: Interbook, 2005, P. 88-95.
- Thurmon J C, Tranquilli W J, Benson G J. Considerations for general anesthesia. In: Tranquilli, J.C. Lumb e Jones *Veterinary Anesthesia*. 3ªed. Baltimore: Lea e Febiger, 1996. Cap. 2, P. 5-34.
- Hansen B. Through a glass darkly: using behavior to assess pain. *Seminars in Veterinary Medicine Surgery- Small Animal*. 1997; 12(2): 61-74.
- Tranquilli WJ. *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4ªed. São Paulo; Roca 2013.
- Duarte D F. Uma breve história do ópio e dos opióides. *Rev. Bras. Anestesiol*. 2005; 55(1): 135-146. 2005.
- Martins R M, Almeida DB, Monteiro F M R, Kowacs PA, Ramina R. Receptores opioides até o contexto atual. *Rev. Dor*. 2012; 13(1): 75-79.
- Papich M G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2000;30: 815-831.
- Fantoni DT, Mastrocinque S. Fisiopatologia e controle da dor. In: Fantoni, D. T, Cortopassi, S. R. *Anestesia em cães e gatos*. 2ªed. São Paulo: Roca, 2009, P.324-326.
- Schumacker M A, Basbaum AI, Way WL. Analgésicos opióides e antagonistas. In: Katzung BG., Mc Grall Hill. *Farmacologia básica e clínica*. Rio de Janeiro, Artmed, 2008. P.439-458
- Cavalcanti I, Cantinho A F, Vinagre R. Anestesia Venosa. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro (SAERJ), 2004. p. 175–214.
- Peng PW H, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology*. 1999;90(2):599.
- Tranquilli JW, Thurmon CJ, Grimm AK. Lumb & Jones, *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. 4ªed. São Paulo: Rocca 2007.
- Andreoni V, Lynne Hughes J.M. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2009; 36(6):523-531.
- Williamson AJ, Soares JH, Henao-Guerrero N, Council-L-Trouche RM, Pavlisko ND. Efeitos cardiovasculares e respiratórios de duas doses de fentanil na presença ou ausência de bradicardia em cães anestesiados com isoflurano. *Vet Anaesth Analg*. 2018;45(4):423-431.
- Fantoni D, Garofalo NA. Fármacos analgésicos opióides. In: Fantoni, D. *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, P.109-126.
- Kay B, Pleuvry B. Human volunteer studies of alfentanil, a new short-acting narcotic analgesic. *Anaesthesia*. 1980; 35:952.
- Coda B A. Opioids. In: Barash P G, Cullen B F, Stoelting R K. *Clinical Anesthesia*. 4ªed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p.345 -75.
- Plumb DC. *Veterinary Drug Handbook*. 7ªed, Stockholm: Pharmavet, 2011.
- Cortopassi, S. R. G, Holzchuh, M.P, Fantoni, D.T. General anesthesia with propofol in dogs premedicated with acepromazine and alfentanil. *Ciência Rural*. 2000; 30(4): 635-644.
- Natalini CC, Cruz FSF, Bopp S. Analgesia epidural com clonidina ou sufentanil epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia

- geral inalatória. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2011; 39(4): 1-9.
- Videira RLR, Cruz JRS. Remifentanil na prática clínica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2004; 54(1): 114-128.
- Beier S L, Aguiar A JA, Vianna PTG, Mattoso CRS, Massone F. Effect of remifentanil on requirements for propofol administered by use of a target-controlled infusion system for maintaining anesthesia in dogs. *AJVR*. 2009;70(6):703-709.
- Monteiro ER, Neto FJ T, Campagnol D, Garofalo NA, Alvaides RK. Hemodynamic effects in dogs anesthetized with isoflurane and remifentanil-isoflurane. *American Journal of Veterinary Research*. 2010; 71(10): 1133-41.
- Santos LAS. Manual prático de anestesia – Cães, gatos e equinos. 3ªed. Aracaju: Anestesia Animal, 2019.
- Fantoni D, Mastrocinque S. Fisiopatologia e controle da dor. In: Fantoni, D, Mastrocinque, S. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002, P.323-370.
- Treskatsch S, Klambeck M, Mousa S. A, Kopf A, Schäfer M. Influence of high-dose intraoperative remifentanil with or without amantadine on postoperative pain intensity and morphine consumption in major abdominal surgery patients: a randomised trial. *European Journal of Anaesthesiology*. 2014; 31(1): 41-49.
- Gimenes AM, Aguiar AJA, Perri SHV, Nogueira G P. Effect of intravenous propofol and remifentanil on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2011; 38: 54.
- Beier SL, Rosa AC, Mattoso CR S, Moraes AN, Oleskovicz N, Klein AV, Dallabrida AL. Avaliação da concentração expirada de isoflurano em infusão contínua de remifentanil em cadelas submetidas a mastectomia. *Semina: Ciências Agrárias*. 2015; 36(5): 3139-3148.
- Quasha AL, Eger EI, Tinker JH. Determinations and applications of MAC. *Anesthesiology*. 1980; 53: 321-333.
- Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke J.F, Sebel P.S, Glass P.S. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology*. 1996; 85(4): 721-728.
- Michelsen LG, Hug CCJ. The pharmacokinetics of remifentanil. *J. Anesth*. 1996;8(8):679-682.
- Criado AB, Segura IAG. Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanil in rats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2003; 30:250.