

ADMINISTRAÇÃO EPIDURAL DE OPIÓIDES EM CÃES

EPIDURAL OPIOIDS ADMINISTRATION IN DOGS: A REVIEW

Carlos Augusto Araújo Valadão¹ Juan Carlos Duque² Anderson Farias³

- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

RESUMO

Os opióides têm sido utilizados em Medicina Veterinária há vários anos como alternativa para o alívio da dor pós-operatória ou traumática. Atualmente, tem-se dado maior valor ao controle da dor nos animais, visando a oferecer melhores condições de recuperação ao paciente traumatizado ou recém-operado. A morfina foi o primeiro opióide usado em animais. Mais recentemente, a administração dessa substância, por via epidural, vem sendo empregada no controle da dor com resultados promissores. Assim, nesta revisão, abordam-se vários aspectos referentes aos efeitos e às indicações da administração epidural de opióides em cães.

Palavras-chave: morfina, epidural, analgesia, cães.

SUMMARY

Opioids have been used for several years to relieve traumatic pain in Veterinary Medicine. The painful stimulus are implicated with delayed tissue recuperation of surgical wounds. Today, a great importance has been given to pre-emptive control of post operative pain in animals. Indeed, the use of epidural morphine, the first opioid substance used in animals, has provided excellent analgesia and good condition at the immediate post operative period. In addition, several aspects concerning the effects indications and forms of epidural opioids injections in dogs are considered in this review.

Key words: morphine, epidural, analgesia, dogs.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a dor pós-operatória ou pós-traumática tem sido uma das grandes preocupações

dos clínicos veterinários. Frequentemente, ela é controlada com administração de analgésicos. Nos casos de dor aguda intensa, a injeção parenteral de opióides mostra-se eficaz, apesar de essas substâncias terem vida média relativamente curta e, geralmente, serem necessárias doses repetidas para manter a analgesia, aumentando o risco do aparecimento de efeitos colaterais (THURMON *et al.*, 1996). A analgesia epidural, com anestésicos locais, possui baixa seletividade, produzindo tanto bloqueio sensitivo como bloqueio motor, tornando esta técnica pouco atrativa para o controle da dor por períodos prolongados (KEEGAN *et al.*, 1995; HERPERGER 1998; TORSKE *et al.*, 1998). Recentes estudos sobre a fisiologia da dor, particularmente da dor clínica, têm fomentado o uso de agentes analgésicos opióides como importante alternativa no controle da nocicepção em animais e, principalmente por via epidural, para o controle segmentar da dor pós-operatória (POPILSKIS *et al.*, 2000), porque produz analgesia pós-cirúrgica dose-dependente de melhor qualidade e duração do que a obtida após administração desses agentes por via parenteral (ALLEN *et al.*, 1986). Assim, nesta revisão, abordam-se vários efeitos observados após o uso e as indicações da administração epidural de opióides, em cães.

¹Professor Adjunto, Anestesiologia Veterinária, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal. Rodovia Professor Donato Castелane, s/n, 14884-900, Jaboticabal, SP. E-mail : valadão@fcav.unesp.br.

²Aluno do Curso de Mestrado em Cirurgia Veterinária, FCAV/UNESP/Jaboticabal.

³Aluno do Curso de Doutorado em Cirurgia Veterinária, FCAV/UNESP/Jaboticabal.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS RELATIVOS AOS OPIÓIDES

Os efeitos farmacológicos dos opióides são atribuídos à ativação de receptores localizados na camada superficial (substância gelatinosa) do corno dorsal da medula espinhal. Os receptores do tipo *mu*, classificados ainda, nos subtipos *mu-1* e *mu-2*, distribuem-se ao longo de toda a medula espinhal, ao passo que, os receptores *delta* estão restritos aos segmentos cervicais. Esses dois tipos de receptores são responsáveis pela inibição dose-dependente das respostas aos estímulos termo-cutâneos. Os receptores *kappa* estão localizados no segmento lombo-sacral da medula espinhal e estão relacionados à potente supressão da resposta aos estímulos químicos viscerais, mas não interferem na nocicepção somática.

Existem diferenças na farmacodinâmica dos opióides para os receptores no sistema nervoso central (SNC) entre as espécies animais, mas, de forma geral, a analgesia espinhal é mediada pela ativação dos receptores *mu-1*, *mu-2*, *kappa* e *delta*. Segundo as características de ligação com estes receptores, os opióides são classificados em agonistas puros, agonistas parciais, agonistas-antagonistas e antagonistas puros. Os agonistas incluem morfina, fentanila, meperidina, oximorfona, metadona, os quais atuam ativando especificamente os receptores *mu*. Os agonistas parciais, como a buprenorfina, podem ser agonistas ou antagonistas para o receptor *mu*, dependendo da situação. Atuam como agonistas quando administrados como agente único e, como antagonistas, quando administrados simultaneamente com um agonista puro. Os agonistas-antagonistas, como a nalbufina e butorfanol, são agonistas para os receptores *kappa* e antagonistas para os receptores *mu*, enquanto que a naloxona é um antagonista puro (CHRUBASIK *et al.*, 1993; SINATRA, 1993).

Os opióides podem produzir efeitos máximos ocupando um número diferente de receptores, dependendo da sua afinidade e da sua atividade intrínseca. Esses efeitos são proporcionais ao logaritmo da sua concentração plasmática e dependentes da sua afinidade e atividade intrínseca. A afinidade de uma substância pelo receptor reflete a capacidade de sua ligação ao mesmo, e a atividade intrínseca é a capacidade da substância de produzir um efeito máximo (MURKIN, 1991).

O perfil clínico de um analgésico opióide está intimamente ligado à estrutura química da molécula e às suas propriedades físico-químicas. Essas propriedades não afetam somente a interação do opióide com o receptor, mas também interferem

na farmacocinética da substância e, conseqüentemente, na latência e na duração dos efeitos. As propriedades físico-químicas mais importantes incluem a constante de ionização em um dado pH (pKa), a lipossolubilidade e a capacidade de ligação às proteínas. Foi demonstrado, com os anestésicos locais, que o período de latência está diretamente ligado ao pKa, que a potência correlaciona-se com a lipossolubilidade e que a duração de ação está vinculada à capacidade de ligação com proteínas plasmáticas. No caso dos opióides, também foi estabelecida uma estreita correlação entre as propriedades físico-químicas, os respectivos perfis farmacodinâmicos e os efeitos colaterais. Dessa maneira, sabe-se que opióides altamente lipofílicos e pouco ionizados (meperidina, fentanila, sufentanila, metadona, buprenorfina, oximorfona) possuem latência e curta duração de ação, se comparados à morfina, quando injetados por via intravenosa. Adicionalmente, os opióides lipofílicos, como a fentanila, possuem menor biodisponibilidade do que a morfina (hidrofílica), difundindo-se rapidamente através das membranas duras e produzindo menos efeitos colaterais gastrintestinais, tais como: vômito e constipação (MEERT, 2000). As doses de opióides lipofílicos requeridas para produzir analgesia epidural podem ser altas, aproximando-se às requeridas para administração parenteral. A lipossolubilidade, então, é um fator que pode diminuir a duração da analgesia. No entanto, particularidades como o tamanho da molécula, a fórmula espacial e a afinidade pelos receptores, podem compensar esse efeito, como ocorre no caso da buprenorfina, a qual é altamente lipofílica mas penetra lentamente as meninges, tendo um período de latência maior, mantendo sua ação analgésica por tempo mais prolongado (SINATRA, 1993).

Altas concentrações de morfina são observadas na circulação sistêmica, após a injeção por via epidural, devidos, provavelmente, às propriedades hidrofílicas desta substância. O coeficiente de partição óleo/água da morfina é 1,4:1. Devido a isso, 29% da quantidade deste opióide, quando injetado no espaço epidural, é absorvida pela gordura epidural, e aproximadamente 71% passa para a circulação sistêmica ou atravessa a duramáter, podendo alcançar, eventualmente, altas concentrações no líquido céfalo-raquidiano (LCR). Após injeção epidural no cão, os picos de concentração de morfina no LCR lombar, são alcançados entre 5 e 60 minutos, enquanto que no homem estes picos só ocorrem entre 30 minutos e quatro horas. Dessa maneira, tem sido observadas em cães concentrações médias de morfina no LCR

15 vezes maiores do que aquelas observadas no homem em relação à quantidade dessa substância injetada por via epidural.

Esse fenômeno poderia ser atribuído à diferença na espessura da dura-máter existente entre as duas espécies (DURANT & YAKSH, 1986). No entanto, outros estudos determinaram que a principal barreira para a difusão de alfentanila e morfina, após injeção epidural, foi a membrana aracnóide. A dura-máter e a pia-máter são formadas por fibras de colágeno e elastina, enquanto que a aracnóide é formada por várias camadas de células planas (escamosas) unidas por fortes junções celulares. A difusão da alfentanila foi 3,7 vezes mais rápida do que a da morfina. Embora a molécula de alfentanila (peso molecular = 416) seja maior que a molécula da morfina (peso molecular = 286), a alfentanila é 130 vezes mais lipossolúvel do que a morfina. O início do efeito analgésico, após a administração epidural de opióides, varia marcadamente entre as diferentes substâncias e, geralmente, depende do tempo em que estas atravessam as meninges para chegar até o LCR e, posteriormente, à medula espinhal (McMURPHY, 1993). Em geral, a analgesia começa com maior rapidez após a injeção epidural de opióides lipofílicos (meperidina, metadona, alfentanila, fentanila e sufentanila), tendo início entre 13-18 minutos. Com substâncias hidrofílicas, como morfina e tramadol, a analgesia efetiva só começa depois de 40 e 60 minutos, respectivamente. Em compensação, a analgesia obtida, após injeção epidural de morfina, é mais prolongada do que a obtida com a administração de agentes lipofílicos. A morfina é eliminada lentamente do LCR, permitindo uma concentração suficiente para substituir constantemente as moléculas dissociadas dos receptores, sendo possível manter longos períodos de analgesia (CHRUBASIK *et al.*, 1993). Exceções, entre os opióides lipofílicos, são a buprenorfina e a metadona, as quais têm alta afinidade pelos receptores e velocidade de dissociação lenta, o que resulta em longos períodos de analgesia.

O objetivo primário da injeção de opióides, por via epidural, é produzir, com a menor dose efetiva, o maior grau de analgesia segmentária, ocasionando concentrações ótimas no LCR com baixas concentrações na circulação sistêmica. A administração de doses altas pode produzir analgesia imediata e prolongar sua duração, porém, também aumenta a ocorrência de efeitos colaterais

(CHRUBASIK *et al.*, 1993). Por exemplo, os tempos de analgesia, obtidos após injeção epidural de morfina nas doses únicas de 2, 4, 6 e 8 mg, foram 514, 543-718, 722-938 e 865 minutos, respectivamente. As evidências demonstraram que o aumento da dose prolongou a duração da analgesia. Embora esta seja a única justificativa para o uso inicial de doses maiores à dose mínima efetiva, essa prática é questionável, já que o risco de complicações posteriores aumenta consideravelmente (CASTRO *et al.*, 1991).

Outro fator associado aos efeitos benéficos e colaterais da injeção epidural de opióides pode estar relacionado ao volume final da solução. VALVERDE *et al.* (1989) não encontraram diferenças significativas na analgesia segmentária obtida em cães, após injetar morfina (0,1mg/kg), tanto diluída num volume de 0,13mℓ/kg ou em 0,26mℓ/kg. Contudo, a injeção epidural de grandes volumes não é recomendável, pois aumenta as possibilidades de difusão cranial do opióide e, portanto, pode induzir depressão respiratória tardia (CASTRO *et al.*, 1991). Na tabela 1, estão relacionadas as doses dos opióides usados por via epidural, com maior frequência em cães.

EFEITOS ADVERSOS DA ADMINISTRAÇÃO EPIDURAL DE OPIÓIDES

Os efeitos colaterais mais comuns após a injeção epidural dos opióides incluem depressão respiratória, retenção urinária, vômito, prurido e hipotermia. Em geral, tais complicações foram observadas na espécie humana, após a injeção por via parenteral, sendo que, na terapia prolongada, por via epidural, observa-se menor frequência de oligúria, agitação, miose, hipotensão e constipação (COUSINS & MATHER, 1984; CHRUBASIK *et al.*, 1993).

A depressão respiratória ocorre com menor frequência em pacientes tratados com morfina epidural do que em pacientes tratados com

Tabela 1 - Doses dos opióides frequentemente usados por via epidural em cães.

Opióide	Dose	Volume Diluição	Duração do efeito/ Procedimento	Fonte
Morfina	0,10mg/kg	0,26mℓ/kg	16 - 24 horas	Valverde <i>et al.</i> , 1989
		5-6mℓ total	24 horas	Popilskis <i>et al.</i> , 1993
		0,3mℓ/kg	Toracotomia	Pascoe & Dyson, 1993
Oximorfona	0,10mg/kg	1mℓ/5 kg		Day <i>et al.</i> , 1995
		0,11mg/kg	1mℓ/4,5 kg	Branson <i>et al.</i> , 1993
Butorfanol	0,25mg/kg		8 - 10 horas	Popilskis <i>et al.</i> , 1991 Troncy, 1996

morfina, por via sistêmica. A incidência deste efeito no homem é relativamente baixa 0,1-0,3%, mas pode comprometer a vida do paciente se ocorrer durante o sono (COUSINS & MATHER, 1984). Entre os fatores associados à depressão respiratória estão o uso de opióides hidrofílicos, doses totais altas, doses repetidas e a administração concomitante de opióides por via parenteral. Pacientes de idade avançada, debilitados, com alterações neurológicas, doença pulmonar obstrutiva crônica (ou qualquer outro problema respiratório), insuficiência ventricular esquerda ou ainda, com posicionamento da cabeça em plano inferior ao tronco (o qual facilita o movimento cranial do opióide no LCR) estão predispostos à depressão respiratória, após a injeção epidural de opióides (ETCHES *et al.*, 1989; SINATRA, 1993).

Os opióides lipofílicos têm menor efeito sob a função respiratória do que os opióides hidrofílicos, mas a depressão respiratória precoce é mais comumente observada após a administração dos lipofílicos. A depressão respiratória precoce pode ter menor importância que a depressão tardia, quando a injeção epidural for realizada antes da cirurgia, já que, nesse caso, o paciente estará sendo monitorizado continuamente (SINATRA, 1993). A depressão respiratória precoce é pouco comum após a injeção epidural de opióides hidrofílicos como a morfina, se não forem empregadas doses elevadas, ou se o paciente não estiver recebendo simultaneamente opióides por via sistêmica. É causada pela absorção e redistribuição para o cérebro, através da circulação sistêmica, podendo ser similar à depressão obtida após a administração de doses equivalentes, por via parenteral (ETCHES *et al.*, 1989).

A depressão respiratória tardia, de 4 -12 horas após a injeção epidural, é decorrente da dispersão cranial da morfina no LCR até a cisterna magna, após a injeção de concentrações altas deste opióide (KAFFER *et al.*, 1983). Noventa minutos após a injeção epidural, os níveis de morfina no LCR permanecem elevados, provavelmente devido à sua lenta eliminação nesse compartimento. Em pacientes humanos tratados com injeção epidural de morfina, a depressão respiratória máxima (menor frequência respiratória e de resposta ao CO₂) ocorreu entre as 2 e 12 horas posteriores à realização do procedimento, com incidência de apresentação entre 0,25 e 0,4% (MADSEN *et al.*, 1986).

PELLIGRINO *et al.* (1989) avaliaram a função respiratória de cães acordados e correlacionaram os efeitos respiratórios, com os níveis de morfina no LCR, após a injeção de

0,7mg/kg diluídos em 3ml de solução salina. A depressão respiratória ocorreu de 1,5 a 2 horas e manteve-se até 6 horas após a administração. Os efeitos da injeção epidural de morfina sobre a respiração, reportados no homem, não parecem ter relevância clínica em cães, após a injeção de morfina 0,1mg/kg, isoladamente ou em associação com anestésicos locais (VALVERDE *et al.*, 1989, 1991; POPILSKIS *et al.*, 1991; KEEGAN *et al.*, 1995; DAY *et al.*, 1995 e HENDRIX *et al.*, 1996). No entanto, DUQUE & VALADÃO (2001) observaram depressão respiratória de 8 a 10 horas após administração epidural da associação de morfina e cetamina, em cães, após procedimento ortopédico, que foi revertida com a administração de butorfanol, na dose de 0,3mg/kg por via intramuscular.

Com respeito aos efeitos cardiovasculares, BIDWAI *et al.* (1975) relataram que a aplicação intravenosa de morfina (2mg/kg), em cães, diminuiu a pressão arterial. Já no homem, a administração da mesma dose não teve o mesmo efeito, sugerindo a existência de diferenças entre as duas espécies no que se refere à resposta hemodinâmica obtida após a administração de morfina. Não existem relatos de alterações cardiovasculares após a injeção epidural de morfina na dose convencional de 0,1mg/kg, embora SABBE *et al.* (1994) tenham relatado que a morfina, em cães, tanto pela via epidural como pela via intratecal, diminuiu a frequência cardíaca de maneira dose-dependente. Por outro lado, a injeção epidural de fentanila, em gatos anestesiados com isoflurano, produziu diminuição significativa da frequência cardíaca e da pressão arterial média, após 5 minutos da aplicação, fato que pode ser importante em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos (DUKE *et al.*, 1994). Em contraste, segundo VALVERDE *et al.* (1991), a injeção epidural de morfina não induziu alterações hemodinâmicas significativas em cães, durante a anestesia com halotano.

A retenção urinária após administração epidural ou parenteral de opióides, em cães, tem sido atribuída à perda do tônus no músculo detrusor, devido ao bloqueio parassimpático (HENDRIX *et al.*, 1996). A morfina liga-se aos receptores opióides *mu* e *delta* na medula espinhal, inibindo os axônios parassimpáticos eferentes do nervo pélvico, os quais controlam a contração do músculo detrusor, produzindo hipotonicidade da bexiga e distensão por retenção urinária. Os receptores *kappa* não intervêm neste processo (YAKSH, 1993; HERPERGER, 1998). A administração intratecal de fentanila, causa relaxamento da bexiga, produzindo, também, um marcante efeito relaxante na uretra, quando

comparado com a morfina, buprenorfina e metadona. A buprenorfina não apresenta efeito algum sobre essas estruturas. A conclusão dos autores aponta que o relaxamento uretral ocasionado pela fentanila poderia prevenir a distensão excessiva da bexiga associada à retenção urinária. Essas características fazem desses dois opióides os mais apropriados nos pacientes em que as complicações urinárias devem ser evitadas particularmente (DRENGER & MAGORA, 1989).

O prurido não segmentário é outro possível efeito colateral, induzido pela administração epidural de morfina e parece ser dose-dependente. A frequência de apresentação no homem varia entre 90 e 100%, para a dose total de 10mg, e entre 1 e 28%, para doses totais entre 2 e 5mg. A explicação para esse fenômeno ainda não é clara. Suspeita-se que a causa seja a alteração da modulação do sistema sensorial cervical, ocasionada pela difusão cranial do opióide. Para alguns autores, a liberação de histamina (ocasionada pelos conservantes presentes na substância injetada) não tem um papel importante; para outros, é evidente a participação desses agentes no processo, após injeção epidural de morfina (McMURPHY, 1993). MAZZEI *et al.* (2000) relataram que, embora a morfina injetada por via epidural tenha sido mais efetiva do que a cetamina, na prevenção da dor pós-operatória, dois animais apresentaram urticária e prurido abdominal, após 60 minutos da injeção do opióide. Esse fenômeno também foi anotado por ROBINSON *et al.* (1994) após injeção epidural de morfina em cavalos. A ocorrência do prurido pode estar associada, particularmente, ao emprego de agonistas *um*, tendo em vista que VALADÃO *et al.* (1996) administraram meperidina ou nalbufina por via intravenosa, em equinos e observaram tal efeito apenas nos animais medicados com o agonista *mu*.

Aparentemente, o uso de bupivacaína por via epidural, antes da injeção da morfina, reduz o aparecimento desse efeito (COUSINS & MATHER, 1984), muito embora SILVA (1997) tenha observado prurido na região glútea em 28% (2/7) dos bovinos tratados com a associação de morfina e lidocaína. Aproximadamente 1% dos casos de prurido após injeção epidural de opióides são graves. O uso de anti-histamínicos é questionável, embora o uso de difenidramina possa, eventualmente, aliviar os sinais. A naloxona pode ser usada, também, na dose de 0,2mg/kg IV, sem alterar a intensidade da analgesia, apesar de existirem relatos de ineficácia com este procedimento (CASTRO *et al.*, 1991). Doses sub-hipnóticas de propofol têm sido usadas para controlar o prurido nestes casos, tendo-se sucesso em aproximadamente 85% dos pacientes. O

propofol produz marcada depressão dos cornos ventral e dorsal da medula espinhal, tendo sido postulado que sua ação antipruriginosa é devida à inibição da transmissão pós-sináptica, diferente da ação da naloxona, que bloqueia a transmissão encefalinérgica central. A dose de propofol usada nesses casos não produz sedação, hipnose ou diminuição da intensidade da analgesia (McMURPHY, 1993).

Estudos experimentais têm demonstrado que a administração epidural ou intratecal de morfina não está associada a efeitos tóxicos ou alterações histopatológicas da medula espinhal (McMURPHY, 1993). Em animais tratados com injeções diárias de sufentanila, alfentanila e morfina, não houve evidência de danos na medula espinhal, nem injúrias neuronais, presença de nódulos microgliais, gliose ou desmielinização, mesmo após 15 dias de tratamento (SABBE *et al.*, 1994). Por outro lado, as substâncias seguras para uso por via epidural podem ocasionar alterações comportamentais e mórbidas quando administradas no espaço subaracnóide. RAWAL *et al.* (1981) avaliaram os efeitos comportamentais e morfológicos da administração intratecal e epidural de butorfanol, sufentanila ou nalbufina em ovelhas. A administração de butorfanol, na dose de 0,075mg/kg, ocasionou respostas como agitação, rigidez, vocalização, paralisia prolongada com aumento da atividade cortical e/ou atividade convulsiva. Achados histopatológicos foram compatíveis com meningite e mielite supurativa. De forma diferente, nos animais tratados com injeção epidural, não foi observada nenhuma alteração. A administração subaracnóide de sufentanila nas doses convencionais produziu alterações comportamentais e motoras leves, mas o uso de doses cinco vezes maiores do que a dose terapêutica produziu efeitos similares aos ocasionados pelo butorfanol.

O vômito é um efeito colateral dose-dependente, pois a administração de doses de morfina superiores às convencionais produz elevados níveis desse opióide no LCR, facilitando a ativação da zona químio-receptora na área póstrema (McMURPHY, 1993). Em gatos, o vômito tem sido observado logo após à injeção epidural de morfina. Já, em cães essa técnica não induziu vômito (VALVERDE *et al.*, 1989).

ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

A intensidade e a duração da analgesia obtida por injeção epidural de opióides podem ser aumentadas com a administração concomitante de outras substâncias. A injeção simultânea de

anestésicos locais e opióides pode oferecer vantagens, já que o anestésico local produz bloqueio imediato, tanto sensitivo como motor, aliviando a dor e favorecendo, posteriormente, a ação analgésica de longa duração do opióide. Estudos experimentais demonstraram que a bupivacaína aumenta o grau de união dos agonistas opióides aos receptores na medula espinhal em ratos e, adicionalmente, que a administração intratecal de opióides otimiza o bloqueio sensorial produzido pelos anestésicos locais. A bupivacaína tem sido o anestésico local de eleição para associação com opióides na injeção epidural, já que oferece longos períodos de analgesia com bloqueio motor de menor intensidade (HENDRIX *et al.*, 1996). FARIAS *et al.* (1997) observaram intensa analgesia, miorrelaxamento e alterações cardiorrespiratórias discretas após a administração espinhal da associação de fentanila e bupivacaína.

A administração epidural de agonistas α -2 tem sido usada para produzir analgesia sem indução de ataxia. A associação desses agentes com morfina, aumenta os períodos de analgesia em cães (KEEGAN *et al.*, 1995). O uso conjunto de agonistas α -2 e opióides pode ser de grande utilidade, já que as duas substâncias têm sítios de ligação específicos na medula espinhal. Sabe-se que as fibras noradrenérgicas eferentes, provenientes do tronco cerebral, modulam a condução dos estímulos nociceptivos na medula por ativação dos receptores noradrenérgicos do tipo α -2, inibindo a transmissão rostral dos impulsos nociceptivos aferentes periféricos, através da hiperpolarização das membranas pré-sinápticas (BRANSON *et al.*, 1993). A injeção simultânea de xilazina ou detomidina e morfina, na medula espinhal, aumentou o tempo de duração da analgesia, em cães (BRANSON *et al.*, 1993; KEEGAN *et al.*, 1995).

Foi demonstrado, recentemente, que a associação entre um opióide e a cetamina, um antagonista do receptor para aminoácido excitatório do tipo NMDA, pode bloquear a sensibilização central por impedir a redução do limiar das fibras sensitivas aferentes na medula espinhal, aumentando a eficiência da analgesia espinhal produzida pelo opióide (AIDA *et al.*, 2000). Na tabela 2, estão relacionadas as doses e as associações de opióides com outros fármacos, mais comumente usadas em cães.

INDICAÇÕES E USO CLÍNICO

Quando se considera o uso de opióides no manejo da dor, é muito importante levar em conta a diferença existente entre a prevenção dos efeitos

Tabela 2 - Associação de opióides freqüentemente usados por via epidural no cão.

Combinação de Fármacos	Doses	Volume De Diluição	Fonte
Morfina + Bupivacaína 0,5%	01mg/kg *1mℓ/kg		Hendrix <i>et al.</i> , 1996
Oximorfona + Bupivacaína 0,75%	0,1mg/kg 1mg/kg	0,2mℓ/kg	Torske <i>et al.</i> , 1998
Morfina + Detomidina	0,1mg/kg 0,05mg/kg	1mℓ/4,5kg	Branson <i>et al.</i> , 1993
Morfina + Xilazina	0,1mg/kg 0,02mg/kg	5mℓ/total	Keegan <i>et al.</i> , 1995

* 1mℓ de solução de salina por cada 10 cm de distância entre a cisterna magna e o espaço epidural.

periféricos e o desencadeamento da sensibilização central. Essas substâncias têm mostrado maior eficiência na prevenção da dor aguda periférica, reduzindo a liberação de substância P nas terminações pré-sinápticas das fibras nociceptivas e inibindo as fibras pós-sinápticas dos neurônios medulares de segunda ordem, impedindo a sensibilização (redução do limiar nociceptivo).

Em muitas ocasiões, a dor pós-operatória, no homem, tem sido associada com disfunções cardiocirculatórias (vasoconstrição, aumento do consumo de O₂, diminuição do débito cardíaco e aumento da pressão arterial), gastrintestinais (náusea, vômito e íleo paralítico), respiratórias (disfunção pulmonar, atelectasia e hipoxemia), músculo-esqueléticas (alteração do metabolismo muscular e atrofia progressiva), estresse e aumento do risco de trombose (CASTRO *et al.*, 1991). Além disso, o trauma cirúrgico ou acidental induz à liberação de mediadores químicos inflamatórios que diminuem o limiar das fibras aferentes, levando ao aparecimento da sensibilização periférica (hiperalgesia) e central (alodinia). Segundo WATERMAN (1997), a analgesia preventiva pode evitar a sensibilização central, embora essa técnica não elimine totalmente a dor pós-operatória e objective primariamente minimizar a intensidade e duração da dor, após a manipulação e o trauma cirúrgico. A hiperalgesia pode difundir-se para regiões próximas ao trauma (hiperalgesia secundária), sugerindo que a agressão primária induz a um estado de hiperexcitabilidade na medula espinhal, alterando a condução de impulsos nas regiões circunvizinhas ao local afetado e sensibilizando os neurônios adjacentes. O estímulo doloroso, resultante do trauma cirúrgico, é caracterizado por ser prolongado e difuso, podendo abranger os segmentos cutâneo, muscular e visceral. Adicionalmente, esse tipo de trauma pode induzir à

sensibilização central (alodinia) pela estimulação contínua, gerada pela resposta inflamatória no período pós-operatório (COUSINS, 1990; WATERMAN, 1997).

O uso epidural de opióides tem sido recomendado no período peri-operatório em intervenções cirúrgicas abdominal, torácica, genito-urinária e ortopédica, as quais podem ocasionar dor intensa e prolongada, principalmente em pacientes com alto risco cirúrgico, obesos, portadores de insuficiência respiratória crônica e idosos. Tem sido referido, também, que a administração preventiva de analgésicos, para o controle da dor pós-operatória, pode ser mais efetiva do que o uso dessas substâncias quando os sinais de dor são evidentes (McMURPHY, 1993). Estudos experimentais demonstraram que a injeção prévia de analgésicos diminuiu a dor pós-operatória. Nesse sentido, a pré-medicação com morfina ou a injeção de um anestésico local reduziu a dor pós-cirúrgica em procedimentos ortopédicos, por diminuir impulsos aferentes e a sensibilização central (PETERSEN-FELIX & CUTAROLO, 2000). Talvez a maior vantagem do uso de opióides, por via epidural, em relação aos anestésicos locais, seja o alívio da sensação dolorosa sem produzir hipotensão, ou convulsões (COUSINS & MATHER, 1984). A analgesia obtida após a injeção epidural de morfina é prolongada (18-24 horas), sem ocasionar sedação, que geralmente é observada após a administração parenteral e é isenta de alterações motoras ou autonômicas (ETCHES *et al.*, 1989; McMURPHY, 1993). Por outro lado, o uso de fentanila caracteriza-se pela analgesia intensa, porém de curta duração (30 minutos) com estabilidade cardiorrespiratória, queda da temperatura corpórea e manutenção do tônus muscular (FARIAS, 1999). Pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos, nos quais foi realizada injeção epidural de morfina (0,1mg/kg), no período trans-cirúrgico, tiveram baixa intensidade e frequência da dor, mesmo empregando-se doses menores desse opióide para o alívio da dor no período pós-cirúrgico (LANZ *et al.*, 1982).

O sinergismo entre opióides e agonistas α -2 aufere período de analgesia mais intenso e prolongado em relação ao alcançado após o uso isolado de cada agente (BRANSON *et al.*, 1993). No entanto, foram relatados por FARIAS *et al.*, (1998) salivação, emese, miose, diurese e sedação, na associação de romifidina com fentanila injetada por via espinhal, em cães. A associação de opióides e anestésicos locais aumenta a eficiência da analgesia espinhal. Assim, a administração conjunta de bupivacaína e morfina fornece analgesia profunda e de longa duração, sendo eficaz para o alívio da dor

após cirurgias ortopédicas da região e membros pélvicos, no cão (HENDRIX *et al.*, 1996). Todavia, se a sensibilização central estiver estabelecida, a eficiência dos opióides diminuirá e a associação com bloqueadores do receptor do tipo NMDA, como a cetamina, deverá ser mais efetiva para revertê-la.

CONCLUSÕES

A existência de preconceitos com respeito ao uso de agentes analgésicos, o desconhecimento dos efeitos benéficos e colaterais dos analgésicos, especialmente do grupo dos opióides, o número limitado de opióides para uso veterinário e a dificuldade em identificar as manifestações de dor e suas implicações na recuperação pós-operatória têm limitado o número de veterinários que usa protocolos analgésicos no período pré, trans e pós-operatório.

Sabe-se que o alívio da dor melhora a qualidade de vida do animal e ajuda a restaurar as funções fisiológicas com maior rapidez. A administração de opióides no espaço epidural minimiza o trajeto e as barreiras fisiológicas que deveriam ser percorridos por essas substâncias, quando administradas por via parenteral, para alcançar os receptores espinhais. Por isso, as doses usadas para administração epidural são significativamente menores às empregadas por via parenteral, reduzindo o risco de complicações para o paciente.

Assim, diante dos aspectos enfocados neste artigo, ficou evidenciado que o uso de opióides por via epidural oferece vantagens em relação à administração sistêmica. O uso dos opióides no controle da dor pós-operatória torna-se mais eficiente quando empregado preventivamente, aumentando o limiar das fibras sensitivas aferentes. Além disso, eles diminuem a resposta álgica produzida pela manipulação cirúrgica e reduzem a concentração de anestésico geral necessária para manter o plano anestésico desejado durante o procedimento cirúrgico. Nesse particular, DUQUE & VALADÃO (2001) observaram, também, a redução da concentração alveolar mínima, em cães, após injeção epidural de cetamina S(+) associada à morfina. Deve-se ressaltar que o uso dessa associação causa depressão respiratória discreta, prontamente revertida por outro opióide agonista-antagonista. Os opióides lipossolúveis aparecem como uma boa opção para uso trans e pós-cirúrgico, porque seus efeitos analgésicos são imediatos e o risco de complicações respiratórias e cutâneas é menor ao observado com o uso da morfina, muito embora seus efeitos sejam de duração mais curta.

Por outro lado, a associação da morfina com anestésicos locais, agonistas α -2 ou com a cetamina, como recentemente preconizado, pode aumentar a duração e a eficácia analgésica. Tais associações, por atuarem em diferentes locais e receptores, são alternativas que minimizam os efeitos colaterais, às vezes observados com o uso isolado da morfina, e contribuem para melhorar a recuperação do animal no período pós-cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIDA, S., YAMAKURA T., BABA H., *et al.* Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiol.* v.92, n.6, p.1624-30, 2000.
- ALLEN, P.D., WALMAN, T., CONCEPCION, M., *et al.* Epidural morphine provides postoperative pain relief in peripheral vascular and orthopedic surgical patients: A dose-response study. *Anesth and Analg.* v.65, p.165-170, 1986.
- BIDWAI, A.V., STANLEY, T.H., BLOOMER, H.L., *et al.* Effects of anesthetic doses of morphine on renal function in the dog. *Anesth and Analg.* v.54, n.3, p.357-360, 1975.
- BRANSON, K.R., KO, J.C.H., TRANQUILLI, W.J., *et al.* Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. *J Vet Pharm Ther.* v.16, p.369-372, 1993.
- CASTRO, J., MEYNADIER, J., ZENZ, M. **Regional opioids analgesia physiopharmacological basis, drugs, equipment and clinical application.** Dordrecht, Netherlands : Kluwer Academic, 1991. p87.
- CHRUBASIK, J., CHRUBASIK, S., MARTIN, E. The ideal epidural opioid - Fact or fantasy?. *European J Anaesth.* v.10, p.79-100, 1993.
- COUSINS, M.J. Acute and postoperative pain. In: WALL P.D., MELZACK R. **The textbook of pain.** Edinburg : Churchill Livingstone, 1990. p. 357-85.
- COUSINS, M.J., MATHER, L.E. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiol.* v.61, p.276-310, 1984.
- DAY, T.K., PEPPER, W.T., TOBIAS, T., *et al.* Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthroscopy in dogs. *J Vet Anesth.* v.24, p.522-530, 1995.
- DRENGER, B., MAGORA, F. Urodynamic studies after intrathecal fentanyl and buprenorphine in the dog. *Anesth Analg.* v.69, p.348-353, 1989.
- DUKE, T., COX, A.M.K., REMEDIOS, A.M., *et al.* The cardiopulmonary effects of placing fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of isoflurane-anesthetized cats. *Vet Surg.* v.23, p.149-155, 1994.
- DUQUE, J.C., VALADÃO, C.A.A. Comparação dos efeitos da administração epidural de morfina ou da associação cetamina S(+) e morfina no pós-operatório da artrodese do tarso, em cães: Estudo experimental. Jaboticabal, Jan-mar, 2001 (Dados não publicados).
- DURANT, P.A., YAKSH, T.L. Distribution in cerebrospinal fluid, blood, and lymph of epidurally injected morphine and inulin in dogs. *Anesth Analg.* v.65, p.583-592, 1986.
- ETCHES, R.C., SANDLER, A.N., DALEY, M.D. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anesthesiol.* v.36, n.2, p.165-185, 1989.
- FARIAS, A., SUSKO, I., RAMOS, C.G., *et al.* O uso de bupivacaína mais fentanil pela via intratecal em cães. In: ENCONTRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 3, 1997, Araçatuba, SP. *Anais...* Araçatuba : CBCAV, 1997. p.55.
- FARIAS, A., SUSKO, I., NICHELE, M. O uso de romifidina, fentanil ou sua associação pela via intratecal em cães. In: CONGRESSO BRASILEIRO DO CBCAV, 3, 1998, Belo Horizonte, MG. *Anais...* Belo Horizonte : CBCAV, 1998. p.27.
- FARIAS, A. **Romifidina, bupivacaína, fentanil ou suas associações pela via intratecal em cães pré-medicados com acepromazina e diazepam.** Curitiba, 1999. 75p. Dissertação (Mestrado em Patologia Animal) - Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, 1999.
- HENDRIX, P.K., RAFFE, M.R., ROBINSON, E.P., *et al.* Epidural administration of bupivacaine, morphine or their combination for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* v.209, n.3, p.598-607, 1996.
- HERPERGER, L.J. Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. *Can Vet J.* v.39, p.650-652, October 1998.
- KAFER, E.R., BROWN, J.T., SCOTT, D., *et al.* Biphasic depression of ventilatory responses to CO₂ following epidural morphine. *Anesthesiol.* v.58, p.418-427, 1983.
- KEEGAN, R.D., GREENE, S.A., WEIL, A.B., *et al.* Cardiovascular effects of epidurally administered morphine and a xylazine-morphine combination in isoflurane anesthetized dogs. *Am J Vet Res.* v.56, n.4, p.496-500, 1995.
- LANZ, E.D., THEISS, W., SOMMER, U. Epidural morphine for postoperative analgesia. a double blind study. *Anesth Analg.* v.61, p.236, 1982.
- MADSEN, J.V., RYBRO, L., SCHURIZEK, B.A., *et al.* Respiratory depression following postoperative analgesia with epidural morphine. *Acta Anaesthesiol Scand.* v.30, p.417-420, 1986.
- MAZZEI, S., OLESKOVICZ, N., VALADÃO, C.A.A. Comparação da injeção da cetamina ou morfina epidural na hiperalgesia pós-incisional em cães. *Ciência Ani Brasil.* v.01, p.191, 2000. (Suplemento)
- McMURPHY, R.M. Postoperative epidural analgesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* v.23, n.4, p.703-717, 1993.
- MEERT, T.F. Physicochemical properties of anaesthetics and analgesics drugs. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIA, 2000, Berne. *Proceedings...* Berne : ECVA, 2000. p.12-13.

- MURKIN, J.M. Central analgesics mechanisms: A review of opioid receptor physiopharmacology and related antinociceptive systems. **J Cardiothoracic Vasc Anesth**, v.5, p.268-277, 1991.
- PASCOE, P.J., DYSON, D.H. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs: epidural morphine vs. intercostal bupivacaine. **Vet Surg**, v.22, n.2, p.141-147, 1993.
- PELLIGRINO, D.A., PETERSON, R.D., HENDERSON, S.K., *et al.* Comparative ventilatory effects of intravenous versus fourth cerebroventricular infusions of morphine sulfate in the unanesthetized dog. **Anesthesiol**, v.71, p.250-259, 1989.
- PETERSEN-FELIX, S., CURATOLO, M. Neuroplasticity and wind-up – Theoretical and clinical aspects. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIA, 2000, Berne. **Proceedings...** Berne : ECVA, 2000. p.12-13.
- POPILSKIS, S., CANCEL, D., DANILLO, P., *et al.* Prolonged postsurgical analgesia: effects epidural fentanyl infusion in dogs. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIA, 2000, Berne. **Proceedings...** Berne : ECVA, 2000. p.77.
- POPILSKIS, S., KOHN, D.F., LAURENT, L., *et al.* Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs. **J Vet Anesth**, v. 20, p. 21-28, 1993.
- POPILSKIS, S., KOHN, D.F., SANCHEZ, J.A., *et al.* Epidural vs intramuscular oximorphone analgesia after thoracotomy in dogs. **Vet Surg**, v.20, p.462-467, 1991.
- RAWAL, N., SJOSTRAND, U., DAHLSTROM, B. Postoperative pain relief by epidural morphine. **Anesth Analg**, v.60, p.726-731, 1981.
- ROBINSON, E.P., MONCADA-SUAREZ, J.R., FELICE, L. Dermatomeal distribution of analgesia in horses after epidural morphine. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF VETERINARY ANESTHESIOLOGY 4, 1994, Guelph. **Proceedings...** Guelph : University of Guelph, 1994. p.143.
- SABBE, M.B., GRAFE, M.R., MJANGER, E., *et al.* Spinal delivery of sufentanil, alfentanil and morphine in dogs. Physiology and toxicologic investigations. **Anesthesiol**, v.81, n.4, p.899-920, 1994.
- SILVA da, O.C. **Analgesia peridural em bovinos através do emprego da associação de morfina ou lidocaína**, Jaboticabal, 1997. 69p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Campus Jaboticabal, 1997.
- SINATRA, R.S. Spinal and epidural opioids. In: ROGERS, M.C, TINKER, J.H., COVINO, B.G., *et al.* **Principles and practice of anesthesiology**. St Louis, Missouri : Mosby-Year Book, 1993. p.1425-1443.
- THURMON, J.C., TRANQUILLI, N.J., BENSON, G.J. **Lumb & Jones veterinary anaesthesia**. 3. ed. New York : Lea & Febiger, 1996. 928p
- TORSKE, K.E., DYSON, D.H., PETTIFER, G. End tidal halothane concentration and postoperative analgesia requirements in dogs: A comparison between intravenous oxymorphone and epidural bupivacaine alone and in combination with oxymorphone. **Can Vet J**, v.39, p.361-369, 1998.
- TRONCY, E. Evaluation of analgesia and cardiorespiratory effects of epidurally administered butorphanol in isoflurane anesthetized dogs. **Am J Vet Res**, v.57, n.10, p.1478-1482, 1996.
- VALADÃO, C.A.A., CAMPEBELL, R.C., FREIRE, D.J., *et al.* A romifidina associada à nalbufina ou meperidina e o sistema cárdio-circulatório. In: CONGRESSO BRASILEIRO DO CBCAV, 2, 1996, Ribeirão Preto, SP. **Anais...** Ribeirão Preto : CBCAV, 1996. p.24-25.
- VALVERDE, A., DYSON, D.H., COCKSHUTT, J.R., *et al.* Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. **Am J Vet Res**, v.52, n.3, p.505-509, 1991.
- VALVERDE, A., DYSON, D.H., McDONELL, W.N. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. **Can J Anaesth**, v.36, n.6, p.629-633, 1989.
- WATERMAN, A.E. Peri-operative analgesia. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF VETERINARY ANESTHESIOLOGY 6, 1997, Thessaloniki. **Proceedings...** Thessaloniki : Aristotle University of Thessaloniki, 1997, p.13-20.
- YAKSH, T.L. The spinal action of opioids. In: SPRINGER, T., VERLAG, A. **Handbook of experimental pharmacology**. London : De Board, 1993. V.104, p.54-59.