

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS AGROPECUÁRIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

KENAS AGUIAR DA SILVA AMARAL

**EFICÁCIA DO USO DE MORFINA, TRAMADOL E BUTORFANOL  
ASSOCIADOS OU NÃO A LIDOCAÍNA PELA VIA EPIDURAL EM  
CÃES**

Campos dos Goytacazes  
Abril de 2012

KENAS AGUIAR DA SILVA AMARAL

**EFICÁCIA DO USO DE MORFINA, TRAMADOL E BUTORFANOL  
ASSOCIADOS OU NÃO A LIDOCAÍNA PELA VIA EPIDURAL EM  
CÃES**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Sanidade Animal.

Orientador (a): Professora Fernanda Antunes

Campos dos Goytacazes  
Abril de 2012

KENAS AGUIAR DA SILVA AMARAL

**EFICÁCIA DO USO DE MORFINA, TRAMADOL E BUTORFANOL  
ASSOCIADOS OU NÃO A LIDOCAÍNA PELA VIA EPIDURAL EM  
CÃES**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Sanidade Animal.

Aprovada em 03 de abril de 2012.  
BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Edmundo Jorge Abílio - Professor Associado de Patologia Cirúrgica - UENF

---

Prof<sup>a</sup>. Juliana Montani Raimundo – Professora Adjunta de Farmacologia – UFRJ

---

Prof<sup>a</sup>. Lukiya Silva Campos Favarato – Professora Adjunta de Anestesiologia – UFV

---

Prof<sup>a</sup>. Fernanda Antunes – Professora de Anestesiologia – UENF (Orientador)

A minha família, por todos os sacrifícios que fizeram em prol da minha educação, e por estarem sempre ao meu lado, me apoiando nos piores e melhores momentos.

Dedico.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por iluminar minha jornada, e estar sempre me guiando.

Aos meus pais Jorge Aguiar Amaral e Eliana da Silva Amaral, por todo sacrifício, carinho, apoio e compreensão.

A minha irmã Mayara Aguiar da Silva Amaral, por todo o amor e carinho.

A toda família, avó, tios, tias, primos e primas, pelo apoio irrestrito.

Aos amigos Gabriel Barbosa e Daniel Faustino, por terem sido meus verdadeiros irmãos durante esse período. Por estarem sempre dispostos, e presentes no dia-a-dia, seja para o trabalho ou para a diversão. Por tudo que passamos juntos.

Aos amigos da UENF e aos amigos da vida toda, pelo apoio e por sempre quererem o meu melhor.

Aos novos amigos que a UENF me deu nesse período; Vinícius Polinicola, Leonardo Zeemann, Alexandra Amaral, Sebastián Bustamante, Guilherme Monteiro, Anderson Teixeira, Fabiane Atalah e tantos outros que me ajudaram e fizeram parte do meu caminho durante esses anos.

Aos amigos e colaboradores, Tito Luiz e Luísa Faustino.

Aos funcionários Glaydston e Marília, pela atenção e por zelarem para o funcionamento do nosso hospital como poucos.

A professora Marinete Pinheiro Carrera, pela grande ajuda para que eu chegasse até aqui.

A minha querida orientadora, amiga, irmã, prof.<sup>a</sup> Fernanda Antunes, pelo apoio incondicional a qualquer hora, pelo carinho, pela atenção, pela determinação. Muito obrigado por tudo, ensinamentos, conselhos, por todas as horas de diversão que nós, seus alunos, passamos ao seu lado. Não sei quais caminhos a vida nos reserva, mas nunca esquecerei o tanto que aprendi com você. Obrigado por fazer parte da minha vida e da minha formação.

A todos que de alguma forma passaram pela minha vida nesses 7 anos de UENF, e deixaram boas energias. Alguns passam, outros ficam, alguns são especiais, e poucos são para sempre. Mas a todos deixo o meu enorme agradecimento.

## RESUMO

Os opióides são substâncias químicas de ação semelhante à morfina, que têm sido usadas no tratamento da dor aguda e crônica, nos seus diferentes níveis. Existe um número grande de fármacos opióides, naturais ou sintéticos, disponíveis para uso terapêutico. Com o objetivo de evitar ou controlar a dor, um conceito atual de manejo da dor através da técnica multimodal vem sendo introduzida no protocolo anestésico. Seguindo essa vertente, o presente projeto teve como objetivo avaliar a anestesia epidural com lidocaína 2% isoladamente e associada à opióides com mecanismos de ação sabidamente diferentes, sendo eles a morfina, o tramadol e o butorfanol, em cães submetidos a ovariosalpingohisterectomia e orquiectomia, verificando os efeitos destes opióides na duração do bloqueio motor e sensitivo, e nas frequências cardíaca e respiratória. Para isso foram utilizados 35 animais, divididos em sete grupos de cinco animais, provenientes da rotina clínico-cirúrgica do Hospital veterinário da UENF, do município de Campos dos Goytacazes-RJ. No Grupo 1, os animais receberam anestesia epidural complementar para procedimento cirúrgico, com lidocaína 2% sem vasoconstritor, usando um volume de 1 ml para cada 4 kg. Nos grupos 2, 4 e 6 os animais receberam anestesia epidural complementar para o procedimento cirúrgico, com sulfato de morfina na dose de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  e butorfanol na dose de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , respectivamente associados à solução fisiológica completando um volume de 1 ml para cada 4 kg. Nos grupos 3, 5 e 7 os animais receberam anestesia epidural complementar para o procedimento cirúrgico, as mesmas doses preconizadas anteriormente de sulfato de morfina, tramadol e butorfanol, respectivamente, associados à lidocaína 2% sem vasoconstritor, completando um volume de 1 ml para cada 4 kg. Os resultados mostraram que a adição de opióides na anestesia epidural foi isenta de efeitos adversos, mantendo estabilidade na frequência cardíaca e respiratória em todos os grupos testados. A morfina e o butorfanol aumentaram a duração do bloqueio motor e sensitivo promovido pela lidocaína 2%, sendo o butorfanol superior à morfina. O tramadol não teve efeito na duração do bloqueio motor e sensitivo promovido pela lidocaína 2% sem vasoconstritor. Além disso, o uso isolado dos opióides testados não é capaz de promover bloqueio motor ou sensitivo.

*Palavra-chave: opióides, lidocaína, morfina, tramadol, butorfanol, epidural*

## ABSTRACT

Opioids are substances with action similar to morphine, which have been used in the treatment of acute and chronic pain, in their different levels. There is a large number of opioid drugs (natural or synthetic) available for therapeutic use. In order to avoid or control pain, a current concept of pain management through multimodal technique has been introduced in the anesthetic protocol. Following this line, the objective of this project was to evaluate epidural anesthesia with 2% lidocaine alone and associated with opioids that have different action mechanisms (morphine, tramadol and butorphanol), in dogs undergoing ovariohysterectomy and orchiectomy, checking the effects of opioids in sensory and motor block duration and in respiratory and cardiac rates. For this research, 35 animals were used, divided into seven groups of five animals, from the clinical and surgical routine of UENF's Veterinary Hospital, located at Campos dos Goytacazes, RJ. In Group 1, animals received additional epidural anesthesia for surgery with 2% lidocaine without epinephrine, using 1 ml for each 4 kg. In groups 2, 4 and 6, animals received additional epidural anesthesia for surgery with morphine at  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; tramadol at  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  and butorphanol at  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ , associated with saline, completing a volume of 1 ml for each 4 kg. In groups 3, 5 and 7, animals received additional epidural anesthesia for surgery at the same doses recommended above for morphine, tramadol and butorphanol, respectively, associated with 2% lidocaine without epinephrine, completing a volume of 1 ml for each 4 kg. The results showed that the addition of opioids on epidural anesthesia was free of adverse effects, maintaining respiratory and cardiac rates stable in all tested groups. Morphine and butorphanol increased the sensory and motor block duration provided by 2% lidocaine, with butorphanol being superior when compared to morphine. Tramadol had no effect on sensory and motor block duration provided by 2% lidocaine without epinephrine. Furthermore, the isolated use of tested opioids is not capable of promoting motor or sensory block.

*Keywords: opioids, lidocaine, morphine, tramadol, butorphanol, epidural*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b>	Estrutura molecular da morfina (A), tramadol (B; e seus isômeros) e butorfanol (C).	<b>14</b>
<b>Figura 2:</b>	Estrutura molecular da Naloxona	<b>18</b>
<b>Figura 3:</b>	Estrutura molecular da Naltrexona	<b>18</b>
<b>Figura 4:</b>	Morfina e seus metabólitos, morfina-3-glicuronídeo (M3G) e morfina-6-glicuronídeo(M6G)	<b>21</b>
<b>Figura 5:</b>	Esquema da anestesia epidural em cães	<b>31</b>
<b>Figura 6:</b>	Monitor Advisor®	<b>33</b>
<b>Figura 7:</b>	Média ± EPM dos bloqueios motor e sensitivo, respectivamente, em animais do Grupo 1 submetidos à anestesia epidural com lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.	<b>34</b>
<b>Figura 8:</b>	Média ± EPM da frequência cardíaca (bat./min.) <b>(A)</b> e da frequência respiratória (mov./mim.) <b>(B)</b> , respectivamente, em animais do Grupo 1 submetidos à anestesia epidural com lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.	<b>34</b>
<b>Figura 9:</b>	Média ± EPM dos bloqueios motor e sensitivo, respectivamente, em animais do Grupo 3, submetidos à anestesia epidural com morfina na dose de 0,1 mg.kg <sup>-1</sup> associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.	<b>35</b>
<b>Figura 10:</b>	Média ± EPM da frequência cardíaca (bat./min.) <b>(A)</b> e da frequência respiratória (mov./mim.) <b>(B)</b> , respectivamente, em animais do Grupo 3, submetidos à anestesia epidural com morfina na dose de 0,1 mg.kg <sup>-1</sup> associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.	<b>36</b>

- Figura 11:** Média  $\pm$  EPM dos bloqueios motor e sensitivo, respectivamente, em animais do Grupo 5, submetidos à anestesia epidural com tramadol na dose de 2 mg.kg<sup>-1</sup> associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos **36**
- Figura 12:** Média  $\pm$  EPM da frequência cardíaca (bat./min.) **(A)** e da frequência respiratória (mov./mim.) **(B)**, respectivamente, em animais do Grupo 5, submetidos à anestesia epidural com tramadol na dose de 2 mg.kg<sup>-1</sup> associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos. **37**
- Figura 13:** Média  $\pm$  EPM dos bloqueios motor e sensitivo, respectivamente, em animais do Grupo 7 submetidos à anestesia epidural com butorfanol na dose de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor. **37**
- Figura 14:** Média  $\pm$  EPM da frequência cardíaca (bat./min.) **(A)** e frequência respiratória (mov./min.) **(B)**, respectivamente, em animais do Grupo 7 submetidos à anestesia epidural com butorfanol na dose de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor. **38**
- Figura 15:** Média  $\pm$  EPM do bloqueio motor, em minutos, em animais submetidos à anestesia epidural com lidocaína 2% sem vasoconstritor isolada e associada à morfina, tramadol e butorfanol, respectivamente. **38**
- Figura 16:** Média  $\pm$  EPM do bloqueio sensitivo, em minutos, em animais submetidos à anestesia epidural com lidocaína 2% sem vasoconstritor isolada e associada à morfina, tramadol e butorfanol, respectivamente. **39**

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b>	Efeitos das drogas opióides nos receptores.	<b>16</b>
<b>Tabela 2:</b>	Fármacos e os grupos aos quais estão incluídos.	<b>30</b>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. Anestesia Epidural.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2. Opióides .....</b>	<b>13</b>
2.2.1. Receptores opióides .....	14
2.2.2. Mecanismo de ação e principais efeitos.....	16
2.2.3. Reversão dos efeitos dos opióides.....	17
<b>2.3. Morfina .....</b>	<b>18</b>
2.3.1. Características gerais .....	18
2.3.2. Distribuição e metabolismo .....	20
<b>2.4. Tramadol .....</b>	<b>21</b>
2.4.1. Características gerais .....	21
2.4.2. Distribuição e metabolismo .....	25
<b>2.5. Butorfanol .....</b>	<b>26</b>
2.5.1. Características gerais .....	26
2.5.2. Distribuição e metabolismo .....	26
<b>3. MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1. Amostragem .....</b>	<b>29</b>
<b>3.2. Procedimento anestésico .....</b>	<b>29</b>
<b>3.3. Bloqueio regional .....</b>	<b>31</b>
3.3.1. Técnica .....	31
<b>3.4. Variáveis avaliadas .....</b>	<b>31</b>
<b>3.5. Análise estatística .....</b>	<b>33</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>45</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>46</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência sensorial desagradável, sendo a dor aguda resultado de um trauma, procedimento cirúrgico ou complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico. E o manejo da dor em questão deve ser feito antes, durante e após o procedimento cirúrgico e seu controle feito com a inclusão de fármacos analgésicos.

Os opióides são substâncias químicas de ação semelhante à morfina, que têm sido usadas no tratamento da dor aguda e crônica, nos seus diferentes níveis. Existe um número grande de fármacos opióides, naturais ou sintéticos, disponíveis para uso terapêutico. Além disso, opióides endógenos como as endorfinas e as encefalinas, que são produzidos pelo corpo, são estruturalmente similares e relacionados à morfina, apresentando os mesmos efeitos biológicos.

Os opióides se ligam a receptores específicos no sistema nervoso central e outros tecidos, como no trato gastrointestinal, por exemplo, separados em três principais classes de receptores, mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) e delta ( $\delta$ ).

Com o objetivo de evitar ou controlar a dor, um conceito atual de manejo da dor através da técnica multimodal vem sendo introduzida no protocolo anestésico, isto é, tal técnica resulta na inclusão de duas ou mais substâncias que atuam através de diferentes mecanismos de ação proporcionando analgesia. Tais substâncias podem ser administradas pela mesma via ou vias diferentes. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o bloqueio motor e sensitivo, assim como os efeitos sobre a frequência cardíaca e respiratória promovidos pela anestesia epidural com lidocaína associada à opióides com mecanismos de ação sabidamente diferentes, sendo eles a morfina, o tramadol e o butorfanol, bem como compará-los ao uso da lidocaína isolada em cães submetidos à ovariosalpingohisterectomia (OSH) e orquiectomia.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. ANESTESIA EPIDURAL

Anestésias espinhais, ou seja, epidurais ou subaracnóidea são técnicas comumente usadas em cirurgias pediátricas como adjuvantes da analgesia (FERNANDES et al., 2011) e existe relato sobre a melhora na qualidade e duração desses bloqueios com a utilização de opióides (CAMPBELL et al., 1992).

Na medicina veterinária, a anestesia epidural já é uma técnica anestésica consagrada, que tem como principais vantagens a segurança, eficiência e baixo custo (HALL, 1992; MUIR III, 2001). É uma técnica que requer habilidade e conhecimento da anatomia do paciente. É importante para realização do procedimento, que o paciente esteja quieto, completamente imóvel, sendo a única forma de promover este estado, através de uma profunda sedação ou anestesia geral. No momento de introdução da agulha, a movimentação do animal pode favorecer o deslocamento da mesma, podendo resultar em administração de fármacos fora do espaço, ou até, em raras ocasiões, injeção espinhal ou vascular (TORSKE; DYSON, 2000).

Para a realização do procedimento, deve-se escolher o tamanho adequado da agulha epidural, o qual está relacionado diretamente ao tamanho do animal. Agulha de 22 Gauge é recomendada para cães de porte pequeno; a de 20 Gauge é utilizada em cães de porte médio. Já a agulha de 18 Gauge é indicada para cães de porte grande (JONES, 2001).

O puncionamento do espaço epidural pode ser realizado com o animal tanto em decúbito esternal como lateral. A região lombossacra é a área de eleição para o desenvolvimento da técnica em pequenos animais, pois o cone medular localiza-se cranialmente a este sítio em cães adultos. A punção do espaço subaracnóideo é rara, a não ser em cães filhotes e gatos, que apresentam um prolongamento do cone medular. Entretanto, isto não limita a técnica nesses pacientes, apenas requer muita cautela, devendo-se evitar a mínima mobilidade da agulha quando introduzida no espaço epidural (TORSKE; DYSON, 2000).

A anestesia epidural pode resultar em hipotensão perioperatória requerendo pequenos volumes de colóides como uma forma de manter a oxigenação tecidual

(PINTARIC et al., 2011). Estudos recentes demonstram que a anestesia epidural é bem tolerada em pacientes gestantes e pacientes com alteração da função cardíaca, mas é importante uma abordagem fisiológica com a finalidade de prevenir e tratar qualquer instabilidade hemodinâmica durante cirurgias de cesariana e doenças cardíacas (LANGESÆTER e DYER, 2011). Diante disso, procura-se reduzir o volume de anestésico local na referida anestesia na tentativa de minimizar tais efeitos deletérios; e a associação do anestésico local com outros fármacos facilita esta manobra. Quando tais fármacos são opióides ou opiáceos, sua distribuição sistêmica auxilia ainda na melhoria da analgesia, reduzindo a concentração alveolar mínima (CAM) dos agentes voláteis, podendo ainda contribuir para o aumento do bloqueio motor e sensitivo.

Na substância gelatinosa da medula espinhal, existe um grande número de receptores para opióides, sugerindo assim que a administração desses agentes no espaço epidural pode promover uma analgesia efetiva e de qualidade (SLOVER; PHELPS; 1996)

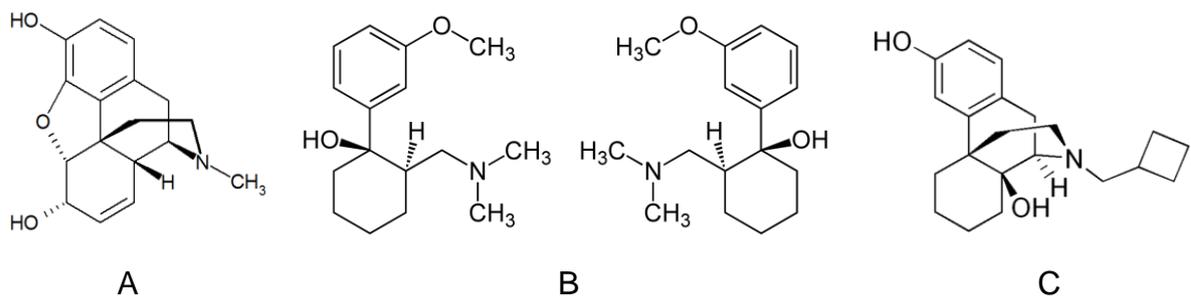
## 2.2. OPIÓIDES

Entre as espécies animais, existem diferenças na farmacodinâmica dos opióides para os receptores no sistema nervoso central, porém, de forma geral, a analgesia é mediada pelos receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  (VALADAO, 2002).

Os opióides podem produzir efeitos máximos ocupando um número diferente de receptores. 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).

A associação dos opióides aos anestésicos locais permite analgesia pronunciada e redução das doses dos fármacos utilizados (CASSU, 2008). Os analgésicos opióides bem como os bloqueios anestésicos locais são drogas ou métodos eficientes para reduzir a liberação hormonal em resposta ao estresse pós-operatório (DESBOROUGH, 2000).

A estrutura química dos opióides é bem parecida (Figura 1). A morfina, o protótipo narcótico, é considerada um fármaco padrão para todos os testes com opióides. Interage predominantemente com receptores opióides  $\mu$  que está associado com analgesia, sedação, euforia, dependência física e depressão respiratória (MAZÁK et al., 2009). Opióides semi sintéticos como o butorfanol, apresentam efeitos agonistas em receptores  $\kappa$  e antagonistas em receptores  $\mu$ , conferindo a este tipo de fármaco um efeito “teto”, mesmo em doses altas, com poucos efeitos adversos associados ao seu uso (MAZÁK et al., 2009). O tramadol, um análogo sintético da codeína, age como agonista fraco para receptor  $\mu$ , apesar de também se ligar a receptores  $\kappa$  e  $\delta$ . Porém, seus efeitos se distinguem dos demais opióides agonistas do receptor  $\mu$ , por ter uma afinidade baixa a este receptor (DUTHIE, 1998).



**Figura 1:** Estrutura molecular da morfina (A), tramadol (B; e seus isômeros) e butorfanol (C).

Fonte: <http://pt.wikipedia.org> >acesso em 14/03/2012

### 2.2.1. Receptores 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,  $\mu$ -2,  $\mu$ -3, 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. (VALADÃO et al, 2002).

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. (VALADÃO et al, 2002).

No caso dos opióides, 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 dura-máter, podendo alcançar, eventualmente, altas concentrações no líquido céfalo-raquidiano (LCR) (VALADÃO et al, 2002).

### 2.2.2. Mecanismo de ação e principais efeitos:

Pesquisas têm sido feitas para determinar o sítio de ação dos opióides no organismo. Receptores de opióides são encontrados por toda parte do corpo, inclusive vasos. Estimulantes naturais desses receptores são quimicamente produzidos no organismo, como as endorfinas e as encefalinas (MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994).

Os efeitos dos opióides são principalmente o resultado de suas ações nos receptores localizados no sistema nervoso central (SNC) e órgãos periféricos. Quatro tipos de receptores são encontrados no SNC, chamados  $\mu$ ,  $k$ ,  $\sigma$  e  $\delta$ , e a ação do opióide em cada receptor pode resultar em efeitos diferentes (BOWDLE et al., 1987; HALL & CLARKE, 1991; JAFFE & MARTIN, 1991; MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994), como pode ser visto na tabela 1.

**Tabela 1:** Efeitos das drogas opióides nos receptores (MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994).

RECEPTOR	EFEITOS	AGONISTAS	ANTAGONISTA
Mu ( $\mu$ )	Analgesia, depressão respiratória, euforia, sedação, vício	Morfina, meperidina, fentanil, oximorfona, Butorfanol	Naloxona, Butorfanol, Pentazocina
Kappa ( $k$ )	Analgesia, depressão respiratória mínima, sedação	Morfina, meperidina, fentanil, oximorfona, butorfanol	Naloxona
Sigma ( $\sigma$ )	Alucinações, euforia, disforia	Morfina, meperidina, fentanil, oximorfona, Butorfanol	Naloxona, Butorfanol
Delta ( $\delta$ )	Analgesia, depressão respiratória, sedação	Butorfanol, pentazocina	Naloxona

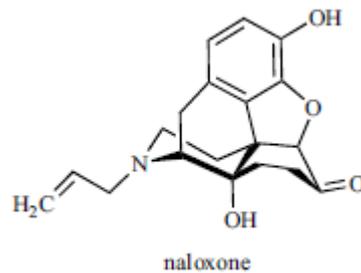
Opióides agonistas e agonistas-antagonistas, além de analgesia, produzem também sedação ou excitação, depressão respiratória, redução da motilidade gastrointestinal e aumento da atividade locomotora (HALL & CLARKE, 1991; JAFFE & MARTIN, 1991), podendo ainda promover alteração da temperatura corporal (BOOTH, 1992). Em doses terapêuticas, os opióides não produzem inconsciência, mas o paciente pode apresentar náuseas, vômitos, dificuldade de raciocínio, sonolência, apatia e diminuição da atividade física (JAFFE & MARTIN, 1991; MUIR III, 1991; BOOTH, 1992).

A depressão respiratória é dose dependente e ocorre mesmo com doses muito pequenas. Este efeito, ou pelo menos parte dele é devido a uma ação direta dos opióides no centro respiratório do tronco cerebral e ocorrem mais rapidamente com fármacos mais lipossolúveis (JAFFE & MARTIN, 1991).

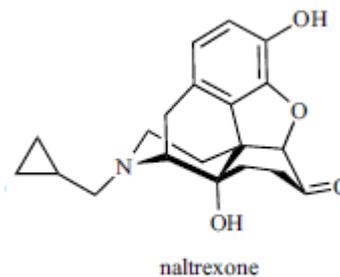
### **2.2.3. Reversão dos efeitos dos opióides:**

Uma vantagem dos opióides é a reversibilidade de seus efeitos. Todos os agentes opióides agonista e agonista-antagonista são revertidos por antagonistas puros como a naloxona, ou por agonistas parciais que apresentam propriedades antagonistas. (HALL & CLARKE, 1991; MUIR III, 1991; MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994). Os antagonistas são resultantes de pequenas alterações na estrutura de drogas agonistas, como por exemplo, a substituição de um grupo metil pelo grupo alil ou ciclopropílico característico de agonistas opióides  $\mu$ . Tais substituições transformam a morfina em naloxona, o levorfanol em levalorfan e oximorfina em naloxona (Figura 2). (HALL & CLARKE, 1992; JAFFE & MARTIN, 1991). Os efeitos dos opióides endógenos que são mobilizados pela dor ou pelo estresse também podem ser revertidos por antagonista puros como a naloxona (JAFFE & MARTIN, 1991). A naltrexona parece ser um antagonista opióide relativamente puro, com eficácia e duração de ação melhor do que a naloxona, e é utilizado principalmente no tratamento contra o alcoolismo e dependência de opiáceos. A naltrexona possui a estrutura de uma oximorfina, sendo substituído o grupo metil da amina-terciária, por um grupo ciclopropilmetil (Figura 3). (MAZÁK et al., 2009).

Enquanto doses altas de naloxona inibem os efeitos analgésicos da morfina, doses ultra-baixas podem aumentar tal efeito pelo bloqueio na sinalização do receptor opióide nos neurônios da via do gânglio dorsal, inibindo a liberação de encefalinase inibindo a neuroinflamação na microglia. No entanto existem controvérsias sobre a relevância clínica dos mecanismos propostos da função da naloxona (YANG et al., 2011).



**Figura 2:** Estrutura molecular da Naloxona (MAZÁK et al., 2009).



**Figura 3:** Estrutura molecular da Naltrexona (MAZÁK et al., 2009).

## 2.3. MORFINA

### 2.3.1. Características gerais

A morfina é o mais importante alcalóide derivado do ópio (suco da planta *Papaver somniferum*) e foi uma droga muito usada no passado, mas, devido a vários efeitos colaterais como, excitação muito comum em felinos, depressão respiratória, vômito, náusea, defecação e salivação, vem sendo preterida frente a seus derivados sintéticos, mais potentes, eficazes e seguros (UNLUGENC et al., 2003).

A morfina exerce primariamente seus efeitos sobre o SNC e órgãos com musculatura lisa. Seus efeitos farmacológicos incluem analgesia, sonolência, euforia, redução de temperatura corporal (em baixas doses), depressão respiratória dose-dependente, interferência com a resposta adrenocortical ao stress (em altas doses), redução da resistência periférica com pequeno ou nenhum efeito sobre o

coração e miose. A morfina, como outros opióides, age como um agonista interagindo com sítios receptores estereoespecíficos e ligações saturadas no cérebro, medula espinhal e outros tecidos alterando processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional a ela (FLORY et al., 1995).

A codeína e a morfina estão quimicamente relacionadas porque ambas apresentam o radical 3-O-metilmorfina. A taxa metabólica da codeína em humanos é consideravelmente mais complicada do que a da morfina por causa da conversão para morfina e narcodéina mediada pelo citocromo P-450. Adicionalmente há predominância de metabólitos derivados da conjugação com ácido glicurônico, e apenas pequenas proporções de narcodéina e morfina e outros metabólitos eliminados através da urina. A morfina também altera o diâmetro pupilar devido à sua ação nos receptores opióides, efeito este similarmente proporcional à sua ação antinociceptiva (KNAGGS et al., 2004).

A injeção de fármacos opióides administrados dentro do compartimento extradural ou subaracnóideo pode apresentar uma ação central e periférica deste como resultado de um transporte por difusão ou transporte axonal centrípeto. Isso teoricamente é possível uma vez que o compartimento perineural é anatomicamente a extensão da fáscia prevertebral. Desta forma, o transporte destes agentes é mais rápido quando injetados próximo ao cordão espinhal, podendo induzir uma analgesia em receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  encontrados no corno dorsal do cordão espinhal. Isso pode explicar o porquê da duração de até 36 horas após a administração de 5mg de morfina, interescaleno, em paciente com dor crônica (FLORY et al., 1995).

A depressão respiratória é conseqüência da reduzida resposta do centro respiratório ao dióxido de carbono. A ocorrência de emese é resultado da estimulação direta do quimiorreceptor da zona do gatilho (BAZIN et al., 1997).

Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores opióides, cada um mediando vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas das drogas opióides. Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo de receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial ou se é inativo em cada tipo de receptor. Pelo menos dois tipos de receptores de opióides medeiam à analgesia, os receptores  $\mu$  e  $\kappa$  (BAZIN et al., 1997; MYASI et al., 2002).

A morfina exerce sua atividade agonista primariamente no receptor  $\mu$ , amplamente distribuído através do SNC, especialmente no sistema límbico (córtex frontal, córtex temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, corpo estriado, hipotálamo

e mesencéfalo assim como as lamínas I, II, IV e V do corno dorsal e na coluna vertebral. Os receptores Kappa estão localizados primariamente na coluna vertebral e no córtex cerebral. O limiar periférico ou a não resposta ao estímulo nociceptivo não é afetado deixando intactos os reflexos monossinápticos como o patelar ou tendão de Aquiles. Reflexos autônomos não são afetados pela morfina peridural ou intratecal, razão pela qual exerce efeitos espasmogênicos no trato gastrointestinal que resultam na diminuição da atividade peristáltica (MYASI et al., 2002).

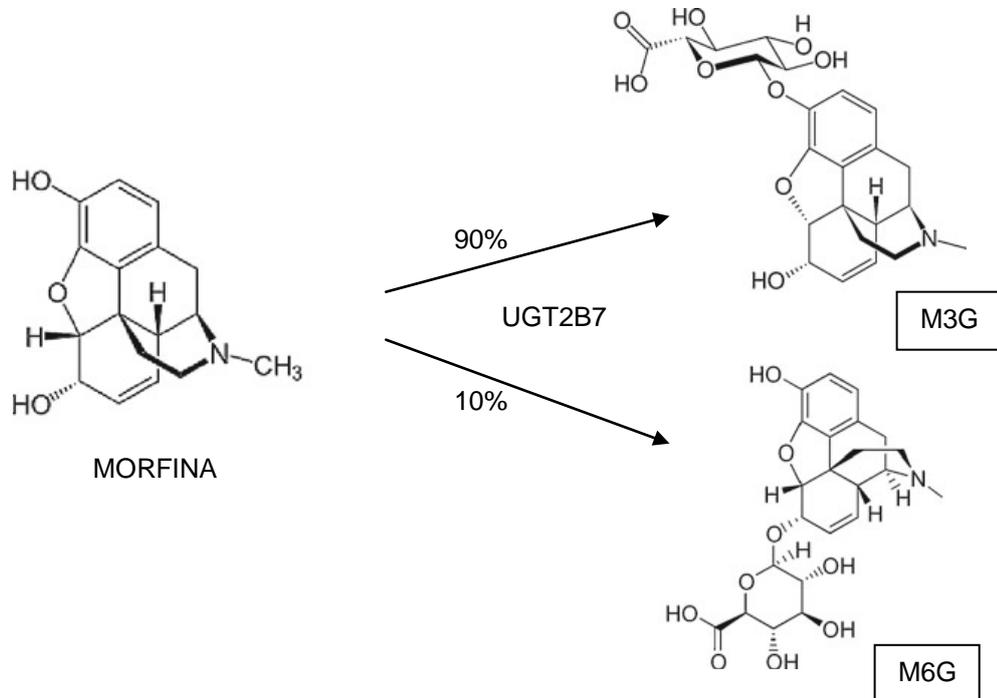
Sua capacidade em atravessar a barreira cerebral justifica seus efeitos sobre o SNC após administração venosa de morfina. A demora em alcançar a analgesia após injeção peridural ou intratecal deve-se à sua pouca solubilidade lipídica e, portanto, sua característica hidrofílica explica a retenção no SNC e sua baixa liberação para a circulação sistêmica, com conseqüente efeito prolongado (FLORY et al., 1995).

### **2.3.2. Distribuição e metabolismo**

Aproximadamente 1/3 da morfina intravenosa liga-se a proteínas plasmáticas. A morfina livre é rapidamente redistribuída em tecidos parenquimatosos. A principal via metabólica ocorre por meio da conjugação com o ácido glicurônico no fígado. O principal metabólito da morfina, a morfina-3-glicuronídeo (M3G), embora analgesicamente inativo, tem sido relatado por antagonizar a morfina e por produzir efeitos estimulatórios, tais como mioclonia e convulsões. Por outro lado, o menor metabólito, a morfina-6-glicuronídeo (M6G), é muito mais analgésica que a substância original (De GREGORI, et al. 2012) (Figura 4).

Possui meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do clearance (PIMENTA et al., 1998). A eliminação primária é essencialmente renal (85%), sendo que de 9% a 12% são excretados sem modificação. A eliminação secundária é de 7% a 10% por via biliar. O efeito ocorre dentro de 15 a 60 minutos após a injeção peridural ou intratecal e a analgesia dura até 24 horas. Devido a esta longa duração, a manutenção do controle da dor pode ser conseguida com baixas doses diárias (por estas duas vias) não necessitando usar as vias intramuscular ou intravenosa. Por via intravenosa o

pico do efeito analgésico é obtido aos 20 minutos e a duração da ação analgésica é de 4 a 5 horas (PIMENTA et al., 1998).



**Figura 4:** Morfina e seus metabólitos, morfina-3-glicuronídeo (M3G) e morfina-6-glicuronídeo (M6G) (De GREGORI, et al. 2012).

## 2.4. TRAMADOL

### 2.4.1. Características gerais

O tramadol é um analgésico de ação central de eficácia comparável à codeína, pentazocina, dextropropoxifeno ou metamizole (RAFFA et al., 1993). Como analgésico, é indicado, tanto pela via oral quanto pela parenteral, no controle da dor pós-operatória de cirurgias de pequeno e médio porte (DAHL e RAEDER, 2000). A sua importância clínica está relacionada a menores efeitos adversos do que a morfina como, náuseas, vômitos e prurido. Dependência medicamentosa e euforia também não têm sido descritas como problemas significativos nas indicações clínicas (COETZEE e VAN LOGGERENBERG, 1998).

O tramadol é uma mistura racêmica de dois enantiômeros: (+) tramadol ((1R,2R)-2-[(dimetilamino)-metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol hidrocloreto) e (-) tramadol (1S,2S)-2-[(dimetilamino)-metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol hidrocloreto) (DESMEULES et al., 2003). As semelhanças estruturais com a morfina estão apresentadas na figura 1.

Quanto às propriedades físico-químicas, o tramadol é uma base, com pKa de 9,41, peso molecular da base de 264,4, coeficiente de solubilidade água/n-octanol de 1,35 em pH=7,0. O sal (cloridrato de tramadol) é branco, amargo, cristalino e sem odor (ORTHO PHARMACEUTICALS, 1995).

O tramadol é um analgésico sintético de ação central que apresenta dois distintos, porém complementares, mecanismos de ação. Ele age como agonista opióide com seletividade para receptor  $\mu$ , mas também se liga a receptores  $\kappa$  e  $\delta$ . A afinidade do tramadol por receptores  $\mu$  é 6000 vezes menor que a da morfina e 10 vezes menor que a da codeína. O tramadol é metabolizado no fígado e o seu metabólito *o*-desmetilado (M1) tem afinidade 200 vezes maior pelos receptores opióides do que a substância original (BAMIGBADE et al., 1997).

O enantiômero (+) tramadol apresenta afinidade moderada pelos receptores  $\mu$  e uma fraca afinidade pelos receptores  $\delta$  e  $\kappa$ . É duas vezes mais potente em receptores  $\mu$  do que a mistura racêmica, mas não é mais potente do que esta em receptores  $\delta$  e  $\kappa$ . Além da ação em receptores opióides, o (+) tramadol é também um potente inibidor da recaptação de serotonina. O enantiômero (-) tramadol tem afinidade por receptores  $\mu$  e  $\delta$  menor do que a mistura racêmica, entretanto, tem afinidade igual a esta mistura em receptores  $\kappa$ . O (-) tramadol é também um potente inibidor da recaptação de noradrenalina (RAFFA et al., 1992).

Evidências em humanos e animais indicam que a atividade antinociceptiva mediada pelo tramadol é parcialmente antagonizada (em torno de 30%) pelo antagonista opióide, a naloxona, sugerindo a existência de um mecanismo analgésico não-opióide. Há indícios que nas mesmas concentrações nas quais se liga aos receptores opióides, o tramadol age possivelmente no sistema monaminérgico inibindo a recaptação de noradrenalina e serotonina (5-HT) (SCOTT e PERRY, 2000).

Mecanismos opióides e não-opióides de ação do tramadol agem sinergicamente nas vias descendentes inibitórias no sistema nervoso central,

modulando os neurônios de segunda ordem na medula espinhal. Essas vias inibitórias, mediadas pelo núcleo da rafe, substância cinzenta periaquedutal, locus coeruleus e projeções reticuloespinhais envolvem tanto os neurotransmissores opióides quanto as monoaminas (RAFFA et al., 1992; BAMIGBADE et al., 1997). Este mecanismo de ação duplo pode refletir a ação farmacológica dos dois enantiômeros do tramadol. O enantiômero (+) apresenta uma afinidade maior por receptores  $\mu$  e é mais efetivo em inibir a recaptação de 5-HT (LEE et al., 1993), enquanto o enantiômero (-) é mais efetivo em inibir a recaptação da noradrenalina na fenda sináptica e aumenta a sua liberação por mecanismo que envolve a ativação de receptor pré-sináptico (RAFFA et al., 1992; BAMIGBADE et al., 1997).

A síntese do tramadol, um opióide “atípico”, com fraca ação em receptores opióides tornou-se uma alternativa em anestésias espinhais (BATRA et al., 1999). O possível uso desta substância por via epidural, em pacientes adultos, passou a ser investigado a partir dos anos 90. Testes iniciais mostraram analgesia de longa ação sem ser acompanhada de efeitos adversos relacionados aos opióides (BARAKA et al., 1993; YADDANAPUDI et al., 2000). Sabe-se que a bupivacaína, por exemplo, vem sendo usada rotineiramente em injeções espinhais com o objetivo de proporcionar analgesia abdominal baixa e para cirurgias urogenitais em crianças. Entretanto, após o término do efeito da bupivacaína, os pacientes passam a requerer doses suplementares de analgésicos. Desta forma, o uso de narcóticos pela via epidural vem sendo analisado visando aumentar a duração da analgesia. Porém, na maioria das vezes, seu uso está associado à maior incidência de efeitos adversos, entre eles, a depressão respiratória. Além disso, agentes narcóticos, diferentemente dos anestésicos locais, não interferem na função motora ou função nervosa autônoma (BARRET e SUNDARAJ, 2003).

Batra et al. (1999) verificaram que tanto a bupivacaína quanto o tramadol conferem uma boa analgesia quando administrados pela via epidural, sendo que, nas primeiras quatro horas de pós-operatório, a bupivacaína apresenta qualidade superior. Além disso, houve uma tendência maior dos pacientes tratados com tramadol requererem doses suplementares de analgésicos. Isto se deve, provavelmente, à maior lipossolubilidade do tramadol quando comparado à morfina, o que determina uma captação lenta do tramadol a partir do espaço extradural para dentro do sítio de ação espinhal.

Resultados de estudos preliminares sobre a farmacocinética do tramadol

demonstraram que, as concentrações séricas médias 2 a 8 horas após injeção intravenosa e epidural, não foram significativamente diferentes, tendendo a suportar a visão de que a absorção do tramadol extradural pode ser necessária para sua ação. Não se pôde comprovar, neste mesmo estudo, que a adição do tramadol prolonga a ação da bupivacaína caudal, entretanto, a média de duração de ação da bupivacaína pareceu, de alguma forma, maior do que a observada em estudos prévios. O tramadol conferiu uma analgesia superior a 12 horas sem incidência significativa de efeitos adversos. Entretanto, devido ao seu início de ação lento, recomenda-se sua associação a agentes anestésicos locais para assegurar uma boa analgesia imediatamente após recuperação anestésica (PROSSER et al., 1997).

Senel et al. (2001), demonstraram que a adição de  $1,5 \text{ mg. kg}^{-1}$  de tramadol na anestesia epidural com bupivacaína, proporcionou uma analgesia pós-operatória por mais de 13 horas em crianças anestesiadas para herniorrafia. Além disto, a duração da analgesia foi mais longa em pacientes que receberam a bupivacaína associada ao tramadol do que em pacientes que receberam cada substância isolada. Outro fator importante é que a incidência de êmese não aumentou significativamente com esta dose de tramadol (associada a bupivacaína). Em contraste com esta observação, a utilização do tramadol isoladamente ( $1,5 \text{ mg. kg}^{-1}$ ) provocou analgesia aceitável por apenas quatro horas.

Um estudo comparando o efeito do tramadol com a morfina epidural demonstrou escores de analgesia análogos. Entretanto, o uso da morfina epidural está associado a um decréscimo na  $\text{PaO}_2$  (BARAKA et al., 1993).

Estudos prévios *in vivo*, utilizando a aplicação direta do tramadol no nervo ciático, concluiu-se que o tramadol inibe o potencial somatosensorial espinal evocado em ratos, o que indica um efeito anestésico local em nervos periféricos (RAFFA et al., 1992; JOU et al., 2003).

Alguns estudos têm constatado ação anestésica local após administração intradérmica de tramadol (5%), similar a atribuída à lidocaína (1%), sendo capaz de induzir bloqueio sensorial total aos estímulos de pinçamento, toque e frio (PANG et al., 1999; ATES et al., 1999). Em humanos, o efeito anestésico local proporcionado pela injeção intradérmica de 1 ml de tramadol (5%) foi avaliado em estudo clínico, para excisão de lesões cutâneas, comparativamente ao efeito da prilocaína (2%). Neste estudo, o bloqueio sensorial foi semelhante para ambos os fármacos, porém ocorreu maior incidência de efeitos adversos locais, como ardência localizada com o

uso do tramadol (ALTUNKAYA et al., 2003).

O tramadol também tem sido empregado como adjuvante de procedimentos anestésicos locais em associação a lidocaína (0,5%) para bloqueios regionais, proporcionando menor latência e melhor qualidade da anestesia (ACALOVSHI et al., 2001).

Quando administrado pela via epidural, o tramadol promove analgesia pós-operatória adequada e prolongada sem efeitos adversos sérios (JOU et al., 2003). O tramadol intratecal exerce efeitos supressivos, relacionados à dose, tanto na condução somatosensorial quanto na condução motora neural no cordão espinhal. Outros opióides agonistas  $\mu$ , como morfina, sufentanil ou fentanil, quando aplicados pela via intratecal, não induzem os efeitos depressivos significantes na condução somatosensorial ou no reflexo motor espinhal. Estes resultados sugerem que vias espinhais ativadas por opióides não interferem na transmissão de impulsos aferentes, resultantes da estimulação elétrica periférica. Após administração intratecal, o tramadol age localmente em receptores opióides espinhais, se ligando aos receptores opióides supraespinhais, e se difunde para dentro do fluido espinhal cerebral e rostralmente para o cérebro (JOU et al., 2003).

Após administração epidural, o tramadol atravessa as meninges alcançando o líquido céfalo-raquidiano, atingindo receptores opióides espinhais. Posteriormente, pela difusão rostral também pode agir nos receptores supra-espinhais. Além disso, o tramadol pode ser absorvido pelo sistema vascular epidural ou ser captado pela gordura epidural (BROMAGE, 1982).

#### **2.4.2. Distribuição e metabolismo**

O tramadol é metabolizado no fígado pelas enzimas citocromo P450 (CYP2D6 aspartina-oxigenase) através da O-demetilação (CLOSE, 2005). O metabólito O – desmetil (M1) tem afinidade 200 vezes maior pelo receptor  $\mu$  do que a substância original, o tramadol. Estudo realizado em voluntários deficientes da enzima CYP2D6 aspartina-oxigenase demonstrou diminuição da atividade analgésica promovida pelo tramadol. Este achado revela a importante participação do metabólito M1 na analgesia induzida por este fármaco (SCOTT e PERRY, 2000; CLOSE, 2005). Em adulto, a concentração plasmática de M1 não é superior a 25% da concentração do tramadol. Entretanto, em função de um metabolismo mais ativo,

o metabólito atinge cerca de 33% em crianças entre 6 e 24 horas após a administração do tramadol (PAYNE et al.; 2002). Outro fator que contribui para maior concentração do M1 é a sua menor taxa de eliminação renal ( $T_{1/2}$  do M1=  $5,8 \pm 1,7$  h *versus*  $T_{1/2}$  do tramadol=  $3,6 \pm 1,1$  h). Cerca de 8% dos caucasianos é deficiente da enzima (CYP2D6), resultando num metabolismo deficiente. Estas pessoas são menos suscetíveis a ação analgésica do tramadol em função da menor formação de M1 (DESMEULES et al., 2003).

## 2.5. O BUTORFANOL

### 2.5.1. Características gerais:

O tartarato de butorfanol é um agente analgésico opióide agonista-antagonista totalmente sintético. Foi sintetizado como agente antitussígeno para uso em cães, e posteriormente aprovado como analgésico em gatos e cavalos. A administração IV e IM de butorfanol são recomendadas para o controle da dor, desde moderada a severa. É mais potente que a morfina, meperidina e pentazocina, mas não causa dependência (LAMONT e MATTHEWS, 2007).

Um dos efeitos indesejáveis de analgésicos potentes como opióides e  $\alpha_2$  agonistas é a capacidade destes, de produzir depressão respiratória e hipóxia. As novas drogas com propriedades agonista-antagonista como o butorfanol são consideradas menos capazes de produzir tais efeitos (DRYDEN, 1986; WATERMAN et al., 1991). O butorfanol age como agonista em receptores  $\kappa$  e como agonista parcial em receptores  $\mu$ .

O butorfanol, ou *levo-N-ciclobutilmetil-3,14- $\beta$  dihidroximorfina*, é um derivado sintético da naloxona (CAVANAGH et al., 1976; PIRCIO et al., 1978; SHURIG et al., 1978). No homem apresenta igual ou maior potência analgésica que a morfina. Sua eficácia tem sido investigada também em cães, gatos, cavalos e ruminantes (WATERMAN et al., 1991).

Uma característica notável do butorfanol é a presença do grupo 14-hidroxi ou um grupamento hidroxila no carbono 14, que parece aumentar a potência da droga e reduzir os efeitos adversos (como a desorientação) comuns nos antagonistas opióides sintéticos (CAVANAGH et al., 1976)(Figura1 (C)).

Em cães e gatos, o butorfanol é utilizado como parte de uma mistura de pré-anestésicos, juntamente com atropina e um tranquilizante, como a acetilpromazina. O papel do butorfanol nessa mistura é potencializar as propriedades sedativas da acetilpromazina e, adicionalmente, proporcionar analgesia. Além disso, essa droga também é usada para o tratamento da dor pós-operatória (HOSGOOD, 1990; MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994; MATTHEWS et al., 1996). A dose usada para analgesia é de 0,1 a 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> e pode ser administrada pela via IM, SC ou IV, com uma dose máxima de 5 mg.

Sua duração de ação de 1 a 2 horas, podendo chegar a 4 horas, sendo que, em gatos, a recuperação é mais lenta devido à deficiência de glicuronil transferase, que reduz a formação de glicuronídeos, resultando num metabolismo lento da droga e dificuldade de sua eliminação. Ainda assim, é usado porque seus efeitos cardiopulmonares são mínimos (HOSGOOD, 1990; HOUGHTON et al., 1991; SAWYER et al., 1991; BOOTH, 1992; GROSS et al., 1993; JACOBSON et al., 1994; MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994; LAMONT e MATTHEWS, 2007).

Outros efeitos observados são: uma redução no hematócrito e na concentração de hemoglobina resultados da sedação geral e anestesia pelo seqüestro de células na circulação esplênica, e queda de 1,2°C na temperatura corporal porque a regulação térmica é abolida na anestesia geral (HOWARD et al., 1990; WATERMAN et al., 1991).

O butorfanol apresenta uma atividade mista agonista e antagonista (SCHURIG et al., 1978; ZUCKER et al., 1987; WATERMAN et al., 1991; SHYU et al., 1993). Em receptores  $\mu$ , o butorfanol exerce uma atividade agonista-antagonista, isto é, quando o referido receptor está “desocupado”, o butorfanol tem atividade analgésica  $\mu$ . Em contrapartida, quando este receptor está “ocupado”, o butorfanol atua como antagonista de receptores  $\mu$ . Já em receptores  $\kappa$  sua atividade é exclusivamente agonista. A atividade combinada agonista-antagonista parece reduzir a depressão respiratória dose-dependente, e provavelmente por esse motivo, o butorfanol apresenta menor capacidade de promover depressão respiratória, comparativamente à morfina e meperidina (ZUCKER et al., 1987). Imediatamente após administração do butorfanol, observa-se um estímulo respiratório e o animal apresenta uma respiração ofegante; à medida que a depressão do SNC aumenta, a atividade respiratória é deprimida (BOOTH, 1992).

A ineficiência de certas drogas analgésicas contra certos tipos de dor é explicada pelo fato dos opióides não agirem como agonistas em todos os tipos de receptores. Assim, agonistas  $\kappa$  como o butorfanol, é agonista parcial nos receptores  $\mu$  e não é tão eficiente em bloquear este receptor, como o fentanil, que é agonista  $\mu$  puro (WATERMAN et al., 1991).

### **2.5.2. Distribuição e metabolismo**

A ação é imediata após administração IV e a absorção inicia-se imediatamente após administração IM e SC (HOSGOOD, 1990). A droga distribui-se por todos os tecidos, primariamente para órgãos excretorios, tecidos ricamente perfundidos e gordura, apresentando níveis plasmáticos máximos de 30 minutos a 1 hora após administrações IM, e de 1 a 1,5 horas após administração oral (HEEL et al., 1978; HOSGOOD, 1990). De maneira geral, a duração do efeito é menor do que observado no uso da morfina, mas chega até 4 horas de duração (LAMONT e MATTHEWS, 2007).

Após ser extensivamente metabolizada pela hidroxilação, dealquilação e conjugação no fígado, menos de 5% da dose é excretada na forma inalterada. Essa excreção ocorre primariamente pela filtração glomerular (70%), sendo 50% nas primeiras 24 horas (HOSGOOD, 1990). De 10 a 14 % da dose é excretada nas fezes, resultado da eliminação biliar (HEEL et al., 1978).

Quando administrado por via oral, o butorfanol sofre um extenso metabolismo e apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 5% (SHYU et al., 1993) e, devido à redução no tempo de esvaziamento gástrico que provoca, sua absorção torna-se lenta (JAFFE & MARTIN, 1991; BOOTH, 1992). Sua formulação transnasal foi desenvolvida para evitar a passagem pelo fígado, realizar uma absorção rápida, aumentar a biodisponibilidade sistêmica e promover um mecanismo de redistribuição adequado. Com isso, essa formulação de butorfanol tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 70%. Além disso, uma excelente solubilidade em água, peso molecular baixo, e duração de ação relativamente curta são fatores favoráveis no desenvolvimento dessa formulação transnasal (SHYU et al., 1993).

### 3. MATERIAL E MÉTODO

#### 3.1. AMOSTRAGEM:

Foram utilizados 35 cães, divididos em sete grupos de cinco animais, provenientes da rotina clínico-cirúrgica do Hospital veterinário da UENF, do município de Campos dos Goytacazes, sem distinção de raça e sexo, de diferentes faixa etárias, com peso variando entre 7 e 25 kg, destinados a ovariosalpingohisterectomia e orquiectomia. Os proprietários eram previamente comunicados sobre a participação dos animais no presente projeto, sendo solicitada a autorização para tal. O projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética para o uso de animais da Instituição (CEUA-UENF).

#### 3.2. PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Os animais foram sedados previamente com clorpromazina<sup>1</sup> na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> pela via intravenosa, e posteriormente receberam a associação cetamina<sup>2</sup>-diazepam<sup>3</sup> nas doses de 5 mg.kg<sup>-1</sup> e 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>, respectivamente, pela via intravenosa. Os animais foram então separados em sete grupos experimentais, ao acaso, conforme descrito abaixo:

- Grupo 1** - os animais receberam anestesia epidural complementar para procedimento cirúrgico, com lidocaína 2% sem vasoconstritor<sup>4</sup>, usando um volume de 1 ml para cada 4 kg;
- Grupo 2** – os animais receberam anestesia epidural complementar para o procedimento cirúrgico, com sulfato de morfina<sup>5</sup>, na dose de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> associado à solução fisiológica, completando um volume de 1 ml para cada 4 kg
- Grupo 3** – os animais receberam anestesia epidural complementar para o procedimento cirúrgico, com sulfato de morfina, na dose de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>

---

<sup>1</sup> Clorpromaz<sup>®</sup> 5mg/ml - União Química Farmacêutica Nacional S/A – Embu-Guaçu - SP

<sup>2</sup> Cetamin<sup>®</sup> 50mg/ml – Laboratório Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. – Itapira – São Paulo

<sup>3</sup> Valium<sup>®</sup> – Laboratório Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. – Itapira – SP.

<sup>4</sup> Xylestesin<sup>®</sup> – Laboratório Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. – Itapira – SP

<sup>5</sup> Dolo Moff<sup>®</sup> – União Química Farmacêutica Nacional S.A. – Jabaquara – SP.

<sup>1</sup> associado à lidocaína 2% sem vasoconstritor, completando um volume de 1 ml para cada 4 kg;

**Grupo 4** - os animais receberam anestesia epidural complementar para o procedimento cirúrgico, com tramadol<sup>6</sup>, na dose de 2 mg.kg<sup>-1</sup> associado à solução fisiológica, completando um volume de 1 ml para cada 4 kg;

**Grupo 5** - os animais receberam anestesia epidural complementar para o procedimento cirúrgico, com tramadol, na dose de 2 mg.kg<sup>-1</sup> associado à lidocaína 2% sem vasoconstritor, completando um volume de 1 ml para cada 4 kg;

**Grupo 6** - os animais receberam anestesia epidural complementar para o procedimento cirúrgico, com butorfanol<sup>7</sup>, na dose de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> associado à solução fisiológica, completando um volume de 1 ml para cada 4 kg;

**Grupo 7** - os animais receberam anestesia epidural complementar para o procedimento cirúrgico, com butorfanol, na dose de 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> associado à lidocaína 2% sem vasoconstritor, completando um volume de 1 ml para cada 4 kg;

Em cada grupo, 3 animais eram submetidos a OSH e 2 animais submetidos a orquiectomia. Abaixo, na tabela 2, pode ser visto de maneira mais elucidativa quais fármacos participaram de cada grupo.

**Tabela 2:** Fármacos e os grupos experimentais aos quais estão incluídos.

FÁRMACOS				
GRUPOS	LIDOCAÍNA 2% SEM VASOCONSTRICTOR	MORFINA	TRAMADOL	BUTORFANOL
GRUPO 1	X			
GRUPO 2		X		
GRUPO 3	X	X		
GRUPO 4			X	
GRUPO 5	X		X	
GRUPO 6				X
GRUPO 7	X			X

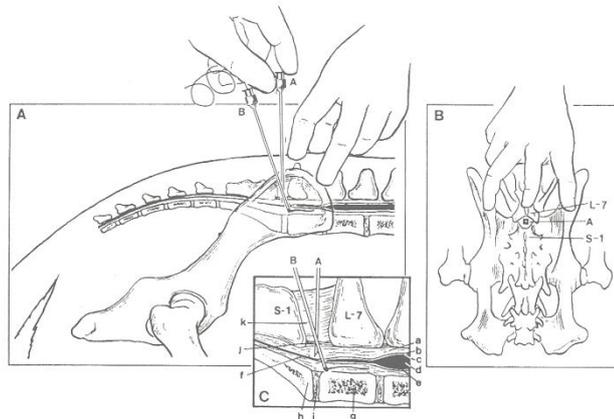
<sup>6</sup> Tramal<sup>®</sup> – Laboratório Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. – Itapira – SP.

<sup>7</sup> Torbugesic<sup>®</sup> – Fort Dodge Saúde Animal Ltda.- Campinas - SP

### 3.3. BLOQUEIO REGIONAL

#### 3.3.1. Técnica

Após epilação e antissepsia rigorosa da região lombo sacra, com o animal em decúbito ventral, foram colocados os dedos polegar e médio na tuberosidade íliaca e o dedo indicador no espaço lombo sacro, a fim de encontrar o local exato para introdução da agulha, entre L7-S1. Na seqüência a agulha foi introduzida através da pele e tecido subcutâneo injetando-se um pequeno volume do anestésico que irá seguir nos ligamentos supraespinhoso, intervertebral e amarelo. O posicionamento e introdução da agulha para a realização da anestesia epidural, de acordo com a técnica padrão, conforme figura 5.



**Figura 5:** Esquema da anestesia epidural em cães (LAMONT e MATTHEWS, 2007).

### 3.4. VARIÁVEIS AVALIADAS

As variáveis avaliadas durante o procedimento anestésico-cirúrgico, pelo teste de Randall-Selitto (SIMONETTI et al.,1997), após a realização do bloqueio, avaliados a cada 10 minutos, foram:

1. Avaliação do bloqueio regional (epidural) – presença ou ausência do reflexo patelar. A ausência do reflexo patelar indica que a realização do referido bloqueio foi eficaz.
2. Relaxamento do esfíncter anal externo - presença ou ausência do relaxamento. A presença do relaxamento do esfíncter anal indica que a realização do bloqueio foi eficiente.
3. Tempo de latência sensitiva (em minutos): tempo desde o término da técnica até a ausência da resposta dolorosa provocada pelo pinçamento da região interdigital e da pele, determinando o “segundo dente” da cremalheira. A resposta dolorosa é comprovada pela atitude do animal ao pinçamento pelos critérios: meneios de cabeça, vocalização, tentativa de mordedura, movimentos de outras partes do corpo e reflexos de defesa como flexão do apêndice.
4. Tempo de latência motora (em minutos): período que compreende desde o término da técnica até a ausência da resposta motora do apêndice comprovada pela flexão do apêndice após o teste do reflexo patelar, realizado a cada 10 minutos.
5. Duração analgésica (em minutos): período desde o início do bloqueio sensitivo até a volta da sensibilidade dolorosa do apêndice, a qual é comprovada pelo método do pinçamento descrito igualmente para avaliação do tempo de latência sensitiva, realizada a cada 10 minutos.

As variáveis fisiológicas avaliadas foram frequência respiratória (movimentos/minuto) e cardíaca (batimentos/minuto). Todas estas variáveis mensuradas através do monitor multiparâmetro<sup>8</sup> (Figura 6) e posteriormente compiladas para avaliação estatística.

---

<sup>8</sup> Monitor Advisor - Smiths Medical PM, Inc. Waukesha, WI. 53186. Made In USA.



**Figura 6:** Monitor Advisor®

As avaliações foram realizadas cinco minutos após a sedação (M1), imediatamente após a indução (M2), imediatamente após a realização da epidural (M3), e posteriormente a cada 10 minutos (M4 até M7).

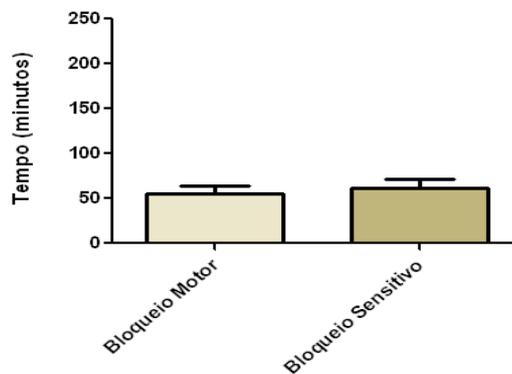
A partir daí, a avaliação foi feita somente para avaliação do bloqueio motor e sensitivo, uma vez que o procedimento cirúrgico foi realizado e os bloqueios permaneceram. Foi estabelecido um tempo máximo de avaliação, que foi de 240 minutos. Este tempo foi determinado em vista que os animais tinham que ser devolvidos aos proprietários, já que o Hospital Veterinário da UENF, não possui internação.

### 3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

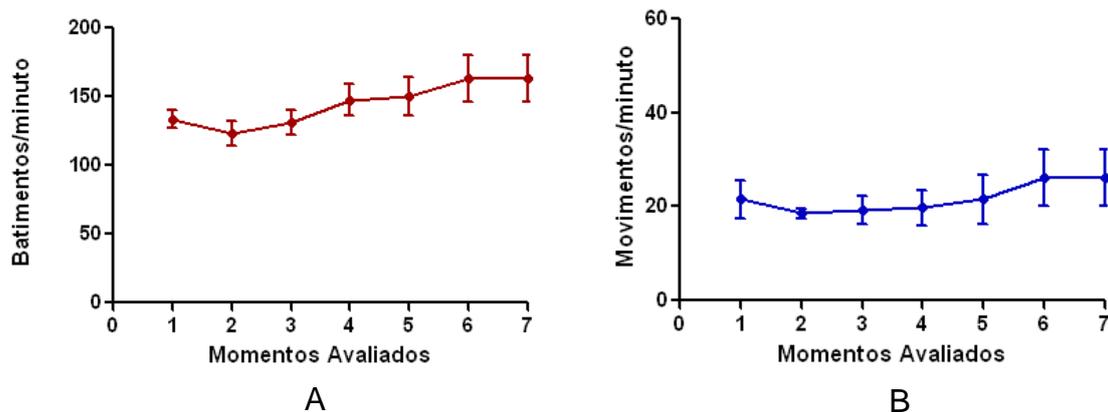
Ao término do experimento, os dados foram normalizados e corrigidos através do teste de Bartlett's, e posteriormente foi feita análise de variância (ANOVA). Foi feito teste de múltipla comparação de médias Newman-Keuls e Teste de Dunnett's com confiabilidade de 95%, com a utilização do programa GraphPad Prism 5 e Sigma-Plot versão 11.0. Os resultados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão médio (EPM).

#### 4. RESULTADOS

No grupo 1, utilizado como grupo controle, fez-se o uso apenas do cloridrato de lidocaína a 2% pela via epidural. Houve eficácia do bloqueio motor e sensitivo, sendo o tempo de latência motora e sensitiva de menos de 2 minutos, com tempo de bloqueio motor e sensitivo de  $55,00 \pm 8,89$  e  $62,00 \pm 8,98$  minutos, respectivamente (Figura 7). Os animais deste grupo apresentaram um aumento crescente da frequência cardíaca, não significativo, enquanto a frequência respiratória se manteve estável, como pode ser observado na figura 8.



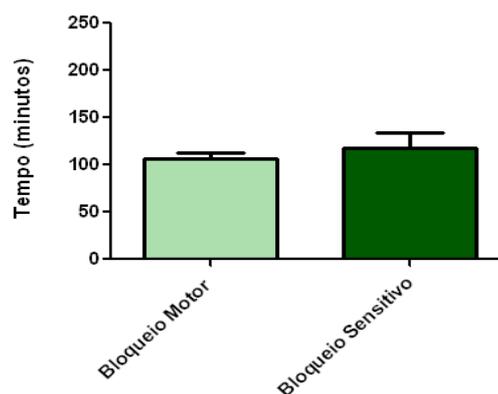
**Figura 7:** Média  $\pm$  EPM dos bloqueios motor e sensitivo, respectivamente, em animais do Grupo 1 submetidos à anestesia epidural com lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.



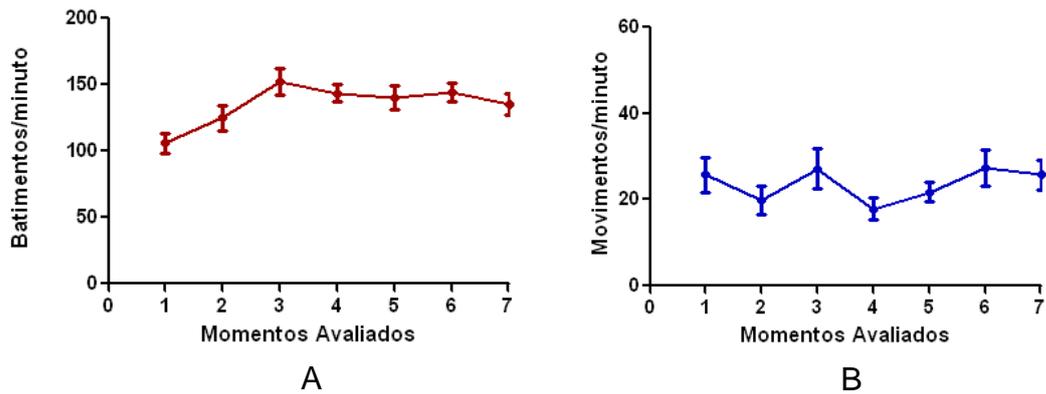
**Figuras 8:** Média  $\pm$  EPM da frequência cardíaca (bat./min.) **(A)** e da frequência respiratória (mov./min.) **(B)**, respectivamente, em animais do Grupo 1 submetidos à anestesia epidural com lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.

Os grupos 2, 4 e 6 em que foram utilizados os opióides (morfina, tramadol e butorfanol) adicionados apenas a solução fisiológica, não houve eficácia no bloqueio motor e sensitivo pela via epidural, não possibilitando assim o procedimento cirúrgico utilizando estes protocolos e, sendo assim, não foram mensurados os valores de frequência cardíaca e respiratória para estes grupos, assim como não foi possível avaliar nenhuma das variáveis propostas neste estudo.

No grupo 3 onde foi utilizada a associação de morfina com lidocaína a 2% sem vasoconstritor, houve eficácia do bloqueio motor e sensitivo, com um tempo de latência nos bloqueios de menos de 2 minutos. A duração dos bloqueios motor e sensitivo foram  $106.0 \pm 6.78$  e  $118.0 \pm 16.55$  minutos, respectivamente, não havendo diferença significativa entre os mesmos (Figura 9). A frequência cardíaca apresentou aumento discreto, não significativo, dos momentos 1 ao 3, mantendo-se estável durante os outros momentos avaliados. Em relação à frequência respiratória, o grupo 3 manteve uma instabilidade, com diferença não significativa, durante todo o período experimental (Figura 10(B)).

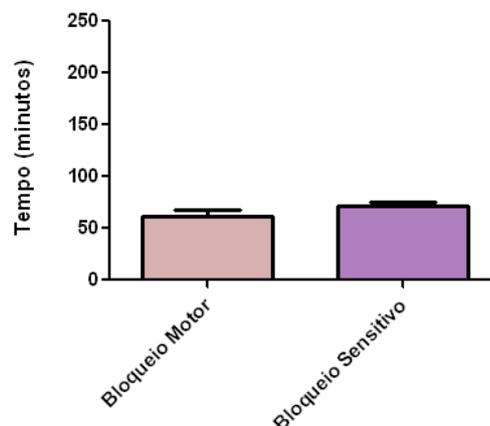


**Figura 9:** Média  $\pm$  EPM dos bloqueios motor e sensitivo, respectivamente, em animais do Grupo 3, submetidos à anestesia epidural com morfina na dose de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.

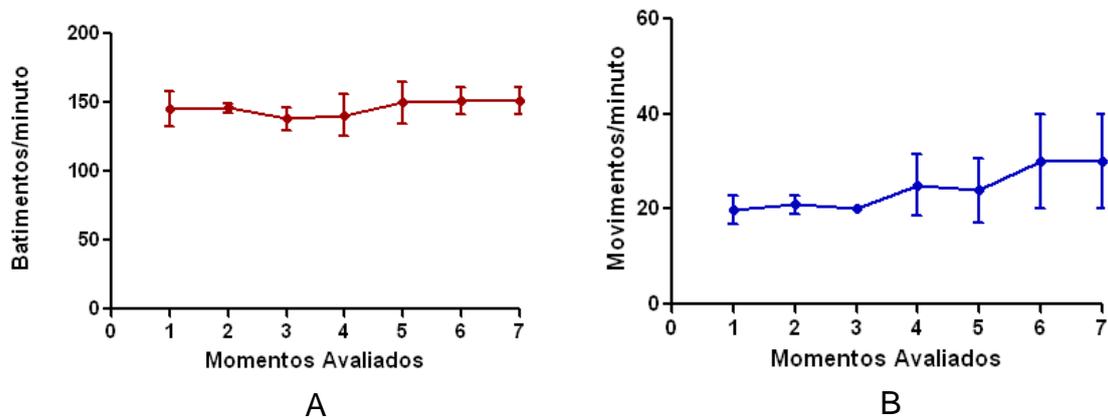


**Figuras 10:** Média  $\pm$  EPM da frequência cardíaca (bat./min.) **(A)** e da frequência respiratória (mov./min.) **(B)**, respectivamente, em animais do Grupo 3, submetidos à anestesia epidural com morfina na dose de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.

Os animais do grupo 5 (tramadol) obtiveram eficácia do bloqueio motor e sensitivo, com um tempo de latência, de ambos, de menos de 2 minutos. A duração dos bloqueios motor e sensitivo foi  $55,00 \pm 8,89$  e  $61,25 \pm 6,25$  minutos, respectivamente (Figura 11). O grupo 5 apresentou estabilidade na frequência cardíaca, durante todo experimento, como pode ser visto na figura 11. Em relação à frequência respiratória, apesar de ter apresentado estabilidade de forma geral, dois animais apresentaram apnéia ao final do experimento (Figura 12(B)).



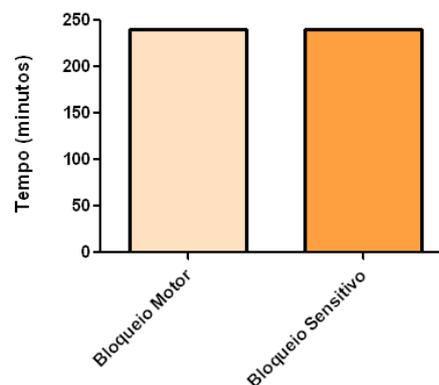
**Figura 11:** Média  $\pm$  EPM dos bloqueios motor e sensitivo, respectivamente, em animais do Grupo 5, submetidos à anestesia epidural com tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.



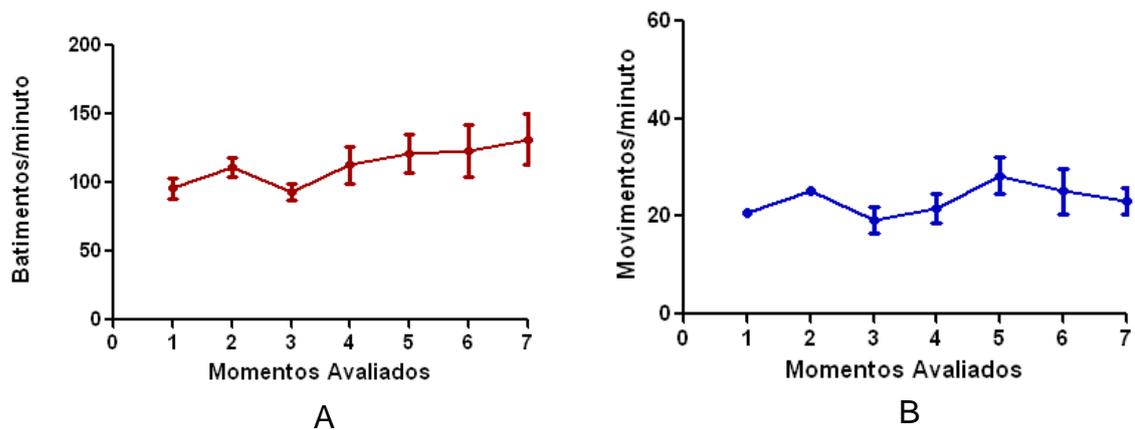
**Figuras 12:** Média  $\pm$  EPM da frequência cardíaca (bat./min.) (A) e da frequência respiratória (mov./min.) (B), respectivamente, em animais do Grupo 5, submetidos à anestesia epidural com tramadol na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor, avaliados nos momentos pré-estabelecidos.

No grupo 7 houve eficácia no bloqueio motor e sensitivo. O tempo de latência sensitiva e motora foi de menos de 2 minutos. Em todos os animais desse grupo, submetidos à anestesia epidural, foi marcante o prolongamento do bloqueio motor e sensitivo, tendo a associação da lidocaína 2% sem vasoconstritor com o butorfanol, permitido um bloqueio motor e sensitivo com duração superior a 240 minutos (Figura 13).

Como se pode observar, não houve alteração das frequências cardíaca e respiratória durante todo o período experimental (Figura 14)

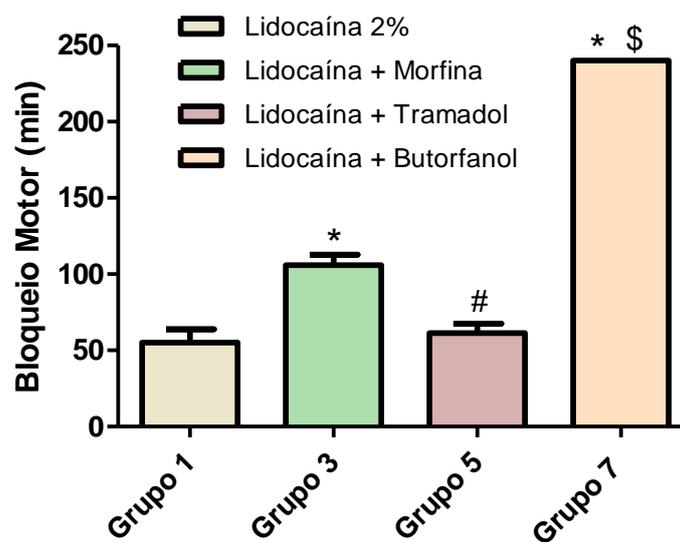


**Figura 13:** Média  $\pm$  EPM dos bloqueios motor e sensitivo, respectivamente, em animais do Grupo 7 submetidos à anestesia epidural com butorfanol na dose de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor.



**Figuras 14:** Média  $\pm$  EPM da frequência cardíaca (bat./min.) (A) e frequência respiratória (mov./min.) (B), respectivamente, em animais do Grupo 7 submetidos à anestesia epidural com butorfanol na dose de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  associado à lidocaína a 2% sem vasoconstritor.

Ao compararmos a duração do bloqueio motor entre os grupos experimentais (1, 3, 5 e 7), observa-se uma diferença significativa dos grupos 3 ( $106,0 \pm 6,78$  minutos) e 7 (240 minutos) se comparado ao grupo controle (grupo 1), e entre eles. Também se pode notar uma diferença estatística do grupo 5 em relação aos grupos 3 e 7 ( $p < 0,0001$ ), conforme figura 15.



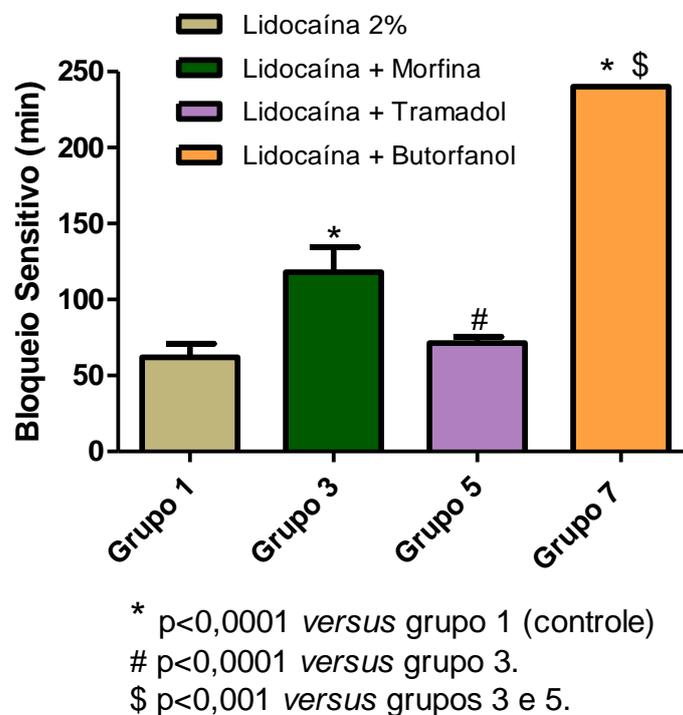
\*  $p < 0,0001$  versus grupo 1 (controle)

#  $p < 0,0001$  versus grupo 3.

\$  $p < 0,001$  versus grupos 3 e 5.

**Figuras 15:** Média  $\pm$  EPM do bloqueio motor, em minutos, em animais submetidos à anestesia epidural com lidocaína 2% sem vasoconstritor isolada e associada à morfina, tramadol e butorfanol, respectivamente.

Ao avaliarmos a duração do bloqueio sensitivo, quando comparamos os diferentes grupos entre si, podemos verificar um comportamento semelhante ao que aconteceu com a duração do bloqueio motor, isto é, nota-se uma diferença significativa dos grupos 3 ( $118.0 \pm 16.55$  minutos) e 7 (240 minutos) com o grupo controle (grupo 1) e entre eles. Também se observa uma diferença estatística do grupo 5 em relação aos grupos 3 e 7 ( $p < 0,0001$ ), conforme figura 16.



**Figuras 16:** Média  $\pm$  EPM do bloqueio sensitivo, em minutos, em animais submetidos à anestesia epidural com lidocaína 2% sem vasoconstritor isolada e associada à morfina, tramadol e butorfanol, respectivamente.

## 5. DISCUSSÃO

A duração do bloqueio motor e sensitivo observados nos grupos 3 ( morfina) e 7 (butorfanol) foi maior aos tempos obtidos apenas com administração de lidocaína isoladamente (grupo 1), e quando associada ao tramadol (grupo 5). A duração do bloqueio motor e sensitivo do grupo 3 ( morfina) foi  $106.0 \pm 6.78$  e  $118.0 \pm 16.55$  minutos, respectivamente, valor este inferior ao observado no grupo 7, com a utilização do butorfanol. Isto pode ser explicado pela hidrossolubilidade da morfina, já que altas concentrações de morfina são observadas na circulação sistêmica, após a injeção por via epidural. 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 dura-máter, podendo alcançar, eventualmente, altas concentrações no líquido céfalo-raquidiano (LCR) (VALADÃO et al., 2002).

A duração dos bloqueios motor e sensitivo observado no grupo 5 não diferiu da observado no grupo controle (lidocaína 2% isolada), constatando que a vantagem da sua utilização na anestesia epidural está mais associada à analgesia trans e pós operatória do que ao prolongamento na duração dos bloqueios citados (CASTRO, 2008). Em um estudo de Sanchez et al (2001), foi realizada técnica semelhante, administrando tramadol pela via epidural em humanos submetidos à cesariana, e observou que o tempo hábil de bloqueio efetivo ficava restrito ao intervalo entre 60 e 120 minutos, resultado esse diferente ao obtido no presente trabalho.

Em todos os animais do grupo 7, submetidos à anestesia epidural com a associação do butorfanol, foi marcante o prolongamento do bloqueio motor e sensitivo se comparado ao bloqueio feito no grupo 1, apenas com a lidocaína a 2% sem vasoconstrictor, usado comumente na rotina anestésica veterinária, e se comparado aos demais grupos. Enquanto a anestesia epidural realizada apenas com o uso da lidocaína a 2 %, completando um volume de 1 ml para cada 4kg, gerou um tempo de bloqueio motor e sensitivo de  $55,00 \pm 8.89$  e  $62,00 \pm 8,98$  minutos, respectivamente (Figura 7), a associação desta com o butorfanol, respeitando o volume calculado, permitiu um bloqueio motor e sensitivo com duração superior a 240 minutos (Figura 13).

Em estudo semelhante, foi relatado a necessidade de complementação com anestésicos gerais em 100% das cadelas submetidas à OSH, sob anestesia epidural com lidocaína ( $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) isolada, enquanto, com a adição de um opióide lipofílico, como o butorfanol, foi possível a realização do procedimento em 100% dos animais (ISHIY, et al, 2002). No caso dos opióides, já 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 como o fentanil, a buprenorfina e o butorfanol, por exemplo, possuem latência e curta duração de ação, se comparados à morfina, quando injetados por via intravenosa. Mas alguns desses opióides lipofílicos, como o fentanil, possuem menor biodisponibilidade do que a morfina (hidrofílica), difundindo-se rapidamente através das membranas durais 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. Sendo assim, 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, e possivelmente butorfanol, que apesar de serem altamente lipofílicos, penetram lentamente as meninges, tendo um período de latência maior, mantendo sua ação analgésica por tempo mais prolongado (SINATRA, 1993).

Em outro estudo, foi comparando o uso de lidocaína isolada e associada ao fentanil, demonstrou um efeito complementar deste opióide na duração do bloqueio motor e sensitivo, o que corrobora com os resultados obtidos no presente experimento com o opióide butorfanol. A duração dos bloqueios passou de 90 para 120 minutos, um acréscimo de 33%. Além disso, o período de latência observado neste estudo para os animais que receberam fentanil/lidocaína ( $4 \pm 0,8$  minutos) não foi diferente em relação aos que receberam lidocaína isolada ( $5 \pm 1$  minuto) (CASSU et al., 2008).

Outra possibilidade para o prolongamento na duração dos bloqueios motor e sensitivo com a utilização do butorfanol é a quantidade maior de receptores  $\kappa$  na região lombo sacral, receptores de ação do butorfanol, enquanto receptores  $\mu$  estão distribuídos por toda medula espinhal e, receptores delta, encontrados em maior

quantidade na região cervical (VALADÃO et al., 2002). Tejwani et al. (1992) citaram as alterações na conformação dos receptores opióides espinhais provocados pelos anestésicos locais, aumentando sua afinidade pelos mesmos; isso foi demonstrado por esses autores com a utilização da bupivacaína associada à morfina.

Já foi bem demonstrado que anestésicos locais atuam bloqueando a geração e propagação do potencial de ação, pela ação seletiva em canais de sódio prevenindo a despolarização da membrana nervosa. A principal ação eletrofisiológica de opióide como a morfina proposta é a hiperpolarização da membrana nervosa devido à abertura dos canais de potássio. Isto pode levar a redução na liberação putativa da transmissão tanto pelo bloqueio quanto pela redução da corrente de cálcio durante a ação do potencial. A hiperpolarização da membrana também pode reduzir a queima de células pós-sinápticas. Existem algumas evidências de que os anestésicos locais e a morfina diferem em suas ações eletrofisiológicas no fechamento dos canais de sódio enquanto mais tardiamente agem na abertura dos canais de potássio. Esse mecanismo preciso é responsável pelo efeito potencial dos anestésicos locais no efeito nociceptivo da morfina em nível de membrana, e continuam a ser demonstrado. A hipótese de pelo menos uma parte do efeito espinhal da morfina ser resultado do bloqueio da propagação do potencial de ação através do mesmo mecanismo do anestésico local não é garantida pelos estudos em nervos periféricos. Alguma depressão no potencial de ação em fibras nervosas de diferentes tipos tem sido encontrada. Os efeitos, entretanto, são inconsistentes mesmo com preparações de pequenas barreiras para difusão, com altas concentrações e em longos tempos de exposição. Além disso, a morfina tem baixa afinidade de ligação com canais de sódio associado com a ação de anestésicos locais. Um estudo sugere ainda uma inibição competitiva do opióide com anestésicos locais (AKERMAN et al., 1988). Nosso estudo contraria esta afirmação, uma vez que a morfina apresentou aumento no bloqueio motor ou sensitivo, quando associada à lidocaína (Figura 9).

Os dados obtidos com o estudo realizado mostraram um aumento gradual, mas não significativo, da frequência cardíaca e respiratória no grupo 1 onde foi administrado apenas lidocaína como agente anestésico, como pode ser visto na figura 8, mantendo uma estabilidade durante o período experimental. Esse tipo de anestesia (epidural com lidocaína 2%) já está bem estabelecida e conhecida na literatura pela sua eficácia. No entanto no grupo 3 (lidocaína + morfina) os animais

apresentaram aumento da FC até M3, e posteriormente esta variável manteve-se estável, enquanto que a FR apresentou maior variabilidade, apesar de não ser significativa, durante todo o período experimental. Apesar da latência da morfina estar em torno de 30 a 60 minutos (OTERO, 2005), esse aumento na frequência cardíaca pode ser devido à atuação da morfina liberando histamina que vai atuar em receptores histaminérgicos, ocorrendo vasodilatação e conseqüentemente, aumento da frequência cardíaca (PASCOE, 2000; OTERO, 2005). Outra explicação deve-se provavelmente ao envolvimento do receptor  $\mu$ -3 na vasodilatação via produção e liberação de óxido nítrico através de canais de cálcio pela ativação da óxido nítrico sintase (STAGNI et al., 2010). A histamina também desenvolve papel importante nas reações alérgicas e inflamatórias, produzindo broncoconstrição, aumento da peristalse intestinal e dilatação e aumento da permeabilidade de pequenos vasos (LÜLLMANN et al., 2000).

No grupo 5 (lidocaína + tramadol), essas variáveis apresentaram-se estáveis durante todo o período de avaliação (Figura 12), apesar de dois animais apresentarem apneia após M6. Esses dados corroboram com achados na literatura, como por exemplo, conforme descrito por Natalini et al (2007) que verificaram que após a administração de tramadol na dose  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  pela via epidural em cães hígdidos para realização de intervenção cirúrgica de apêndice posterior, não houve alteração significativa dos valores de frequência cardíaca em período com duração de até 100 minutos. Isto se deve provavelmente ao controle da dor mais eficaz no grupo do tramadol. A apneia nos dois animais também foi encontrada em estudos feitos por Guedes et al. (2005) onde foi observada redução significativa ( $p < 0,05$ ) da frequência respiratória após administração de tramadol na dose de  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  pela via epidural para realização de procedimento cirúrgico de membro pélvico em cães. Apesar disso, a grande maioria de relatos descreve o tramadol como um opióide atípico, e devido ao seu mecanismo de ação mista, isto é, atuando tanto na via opióide quanto nas vias monoaminérgicas, estaria isento de efeitos adversos, como depressão respiratória e vômitos (MASTROCINQUE, 2005).

Como se pode observar, não houve alteração das frequências cardíaca e respiratória do grupo 7 (Lidocaína + Butorfanol), durante todo o período experimental (Figuras 14), confirmando dados da literatura que citam que a utilização de opióides pela via epidural estão menos associados à alterações nestas variáveis, além de promover analgesia trans e pós-operatória, o que os anestésicos locais não são

capazes de realizar (VALADÃO et al, 2002). Além disso, opióides com propriedades agonista-antagonista também apresentam ausência de efeitos colaterais, como por exemplo, depressão respiratória, por apresentarem efeito “teto”. Isto é, mesmo em doses altas não se observa aumento na profundidade analgésica (DRYDEN, 1986; WATERMAN et al., 1991).

## 6. CONCLUSÃO

Após o término do trabalho, podemos concluir:

- ✓ A adição de opióides na anestesia epidural foi isenta de efeitos adversos; Mantendo estabilidade na frequência cardíaca e respiratória em todos os grupos testados;
- ✓ O uso isolado dos opióides testados não é capaz de promover bloqueio motor ou sensitivo;
- ✓ A morfina aumentou a duração do bloqueio motor e sensitivo promovido pela lidocaína 2%;
- ✓ O tramadol não teve efeito na duração do bloqueio motor e sensitivo promovido pela lidocaína 2%;
- ✓ O butorfanol prolongou a duração do bloqueio motor e sensitivo promovido pela lidocaína 2%, atingindo o tempo máximo de avaliação proposto neste estudo.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACALOVSKI, I.; CRISTEA, T.; MARGARIT, S.; GAVRUS, R. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. **Anesth. Analg.**, v.92, n.1, p.209-214, 2001.

AKERMAN, B.; ARWESTROM, E.; POST, C. Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. **Anesth. Analg.**, 67, p. 943-948, 1988.

ALTUNKAYA, H.; OZER, Y.; KARGI, E.; BABUCCU, O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. **Br. J. Anaesth.**, v.90, n.3, p.320-322, 2003.

ATES, Y.; OKTEN, F.; TUZUNER, F. Local anesthetic effect of tramadol and metoclopramide. **Reg. Anesth. Pain Med.**, v.24, n.5, p.482-483, 1999.

BAMIGBADE, T. A.; DAVIDSON, C.; LANGFORD, R. M.; STAMFORD, J. A. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. **Br. J. Anaesth.**, v.79, p.352-356, 1997.

BARAKA, A.; JABBOUR, S.; GHABASH, M.; NADER, A.; KHOURY, G.; SIBAI, A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. **Can. J. Anesth.**, v.40, n.4, p.308-313, 1993.

BARRETT, N. A.; SUNDARAJ, S. R. Inadvertent intrathecal injection of tramadol. **Br. J. Anaesth.**, v.91, n.6, p.918-920, 2003.

BATRA, Y. K.; PRASAD, M. K.; ARYA, V. K.; CHARI, P.; YADDANAPUDI, L. N. Comparison of caudal tramadol vs bupivacaine for post-operative analgesia in children undergoing hypospadias surgery. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.**, v.37, n.5, p.238-242, 1999.

BAZIN, J. E.; MASSONI, C.; BRUELLE, P.; FENIES, V.; GROSLIER, D.; SCHOEFFLER, P.; The addition of opioids to local anaesthetics in brachial plexus block: the comparative effects of morphine, buprenorphine and sufentanil. **Anaesth.**, 52, p. 858-862, 1997.

BOOTH, N. H. Neuroleptoanalgésicos, analgésicos narcóticos e antagonistas analgésicos; In: *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1992, c. 15, p.231-261.

BOWDLE, T. A; GREICHEN, S. L.; BJURSTRONS, R. L.; SCHOENE, R. B. Butorphanol improves CO<sub>2</sub> response and ventilation after fentanyl anesthesia. **Anesth. Analg.**, v.66, p.517-522, 1987.

BROMAGE, P. R. Intraspinal narcotics: state of the art. **ASA**, v.10, p.27-36, 1982.

BROWN, D. L.; CARPENTER, R. L.; THOMPSON, G. E. Comparison of 0,5% ropivacaine and 0,5% bupivacaine for epidural anesthesia in patients undergoing lower-extremity surgery. **Anesth.**, v.72, p.633-636, 1990.

BROWN, D. L. Spinal, epidural and caudal anesthesia; In: *Miller, R. D. Anesthesia*. 4 ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, p. 1505-1531.

CASSU, R. N.; STEVANIN, H.; KANASHIRO, C.; MENEZES, L. M. B.; LAPOSY, C. B. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de ováriosalpingo-histerectomia em cadelas. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.60, n.4, p.825-831, 2008.

CAMPBELL, F. A.; FCANAES, F.; YENTIS FCANAES, S. M.; FEAR, D.W.; BISSONNETTE, B. Analgesic efficacy and safety of a caudal bupivacaine-fentanyl mixture in children. **Can. J. Anaesth.** v.39, n.7, p.661-664,1992.

CASTRO, D. S. **Comparação entre o efeito analgésico da morfina e do tramadol epidural em gatos (*Felis catus domesticus*)**. UFRRJ, Seropédica-RJ, 2008.

CAVANAGH, R. L.; GYLYS, J. A. Antitussive properties of butorphanol. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, v.220, p.258-268, 1976.

CLOSE, B. R. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? **Emerg. Med. Austral.**, v.17, p.73-83, 2005.

COETZEE, J. F.; VAN LOGGERENBERG, H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. **Br. J. Anaesth.**, v.81, p.737-741, 1998.

DAHL, V.; RAEDER, J. C. Non-opioid postoperative analgesia. **Acta Anaesth. Scand.**, v.44, p.1191-1203, 2000.

De GREGORI, S.; De GREGORI, M.; RANZANI, G. N.; ALLEGRI, M.; MINELLA, C.; REGAZZI, M. Morphine metabolism, transport and brain disposition. **Metab Brain Dis** 27, P.1–5, 2012.

DESBOROUGH, J.P. The stress response to trauma and surgery. **Br. J. Anaesth.**, v.85, p.109-111, 2000.

DESMEULES, J.; ROLLASON, V.; PIGUET, V.; DAYER, P. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. **Eur. J. Pharmacol.**, v.20, suppl.28, p.7-12, 2003.

DRYDEN, G. E. Voluntary respiratory effects of butorphanol and fentanyl following barbiturate induction: A double-blind study. **J. Clin. Pharmacol.**, v.26, p.203-207, 1986.

DUTHIE, D. J.: Remifentanil and Tramadol. **Br. J. of Anaesth.**, v.81, n.1, p.51-57, 1998.

FERNANDES, M. L.; PIRES, K. C. C.; TIBÚRCIO, M. A.; GÓMEZ, R. S. Caudal

bupivacaine supplemented with morphine or clonidine, or supplemented with morphine plus clonidine in children undergoing infra-umbilical urological and genital procedures: a prospective, randomized and double-blind study. **Jap. S. of Anesth.** 2011

FLORY, N.; VAN-GESSEL, E.; DONALD, F.; HOFFMEYER, P.; GAMULIN, Z.; Does the addition of morphine to brachial plexus block improve analgesia after shoulder surgery? **Br. J. Anaesth.**, 75: p 23-26, 1995.

GROSS, M. E.; SMITH, J. A; TRANQUILLI, W. J. Cardiorespiratory effects of combined midazolam and butorphanol in isoflurane-anesthetized cats. **Vet. Surg.**, v.22, n.2, p.159-162, 1993.

GUEDES, A. G. P.; NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P.; ALVES, S. D. L. OLIVEIRA, S. T. Epidural administration of tramadol as an analgesic technique in dogs submitted to stifle surgery. **The Int. J. of Applied Research in Vet. Med.**, v. 3, n. 4, p. 351 – 359, 2005.

HALL, L. W. ; CLARKE, K. W. Principles of sedation, analgesia and premedication; In: \_ Veterinary Anaesthesia, 9<sup>th</sup> edition, Baillière Tindall, London, 1991, c. 4, p.51-79.  
HALL, L.W. Principípios generales de la anestesia. In: Manual de anestesia de los pequeños animales. 3 ed. Zaragoza: Acribia, 1992, pp.1-8.

HEEL, R. C.; BROGDEN, R. N.; SPEIGHT, T. M.; AVERY, G. S. Butorphanol: A review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. **Drugs**, v.16, p. 473-505, 1978.

HOSGOOD, G. Pharmacologic features of butorphanol in dogs and cats. **JAVMA**, v.196, n.1, p. 135-136, 1990.

HOUGHTON, K. J.; RECH, R. H.; SAWYER, D. C.; DURHAM, R. A; ADAMS, T; LANGHAM, M. A; STRILER, E. L. Dose-response of intravenous butorphanol to

increase visceral nociceptive threshold in dogs. **S. Ani. Cli. Sci.**, *College of Veterinary Medicine, Michigan State University, P.S.E.B.M.*, v.197, 1991.

HOWARD, B. W.; LAGUTCHIK, M. S.; JANUSZKIEWICZ, A J.; MARTIN, D. G. The cardiovascular response of sheep to tiletamina-zolazepam and butorphanol tartrate anesthesia. **Vet. Surg.**, v.19, n.6, p.461-467, 1990.

ISHIY, H. M.; LUNA, S. P. L.; GONÇALVES, R.C. ET AL. Uso da lidocaína isolada ou associada à quetamina ou ao butorfanol, em anestesia epidural em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Rev. Br. de C. Vet.** v.9: 134-136. 2002

JACOBSON, J. D.; McGRATH, C. J.; SMITH, E. P. Cardiorespiratory effects of induction and maintenance of anesthesia with ketamine-midazolam combination, with and without prior administration of butorphanol or oxymorphone. **Am. J. Vet. Res.**, v.55, n.4, p.543-550, 1994.

JAFFE, J. H.; MARTIN, W. R. Analgésicos opióides e antagonistas; In: Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica, 8ª edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S. A, 1991, c. 21, p.320-343.

JONES, R. S. Epidural analgesia in dog and cat. **The Veterinary Journal**, v. 161, n. 2, p. 123 – 131, 2001.

JOU, I. M.; CHU, K. S. ; CHEN, H. H. ; CHANG, P. J. ; TSAI, Y. C. The effects of intrathecal tramadol on spinal somatosensory-evoked potentials and motor-evoked responses in rats. **Anesth. Analg.**, v.96, n.3, p.783-788, 2003.

KAPRAL, S.; GOLLMANN, G.; WALTL, B.; LIKAR, R.; SLADEN, R. N.; WEINSTABL, C.; LEHOFER, F. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. **Anesth. Analg.**, 88, p. 853-856, 1999.

KNAGGS, R, D.; CRIGHTON, I, M.; COBBY, T, F.; FLETCHER, A, J, P.; HOBBS, G, J.; The pupillary effects of intravenous morphine, codeine, and tramadol in volunteers. **Anesth Analg.** , 99, p.108–12, 2004.

LAMONT, L. A.; MATTHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. In: Tranquilli, W. J.; Thurmon, J. C.; Grim, K.A.; Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia Veterinary Anaesthesia, 4<sup>th</sup> edition, Blackwell Publishing, Oxford, 2007, chapter 10, p.241-271.

LANGESAETER, E.; DYER, R.A.; Maternal haemodynamic changes during spinal anaesthesia for caesarean section. **Curr. Opin. Anaesthesiol.** 2011.

LEE, C. R.; McTAVISH, D.; SORKIN, E. M. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potencial in acute and chronic pain states. **Drugs**, v.46, p.313-340, 1993.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; ZIEGLER, A.; BIEGER, D. **Color atlas of pharmacology**, 2 ed., Stuttgart, Ed. Thieme, 2000, p. 394.

MASSONE, F. Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas. 4 ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 2003, p. 225.

MASTROCINQUE, S.; **Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariectomia.** USP, São Paulo-SP, 2005.

MATHEWS, K. A; PALEY, D. M.; FOSTER, R. A; VALLIANT, A E.; YOUNG, S. S. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. **Can. Vet. J.**, v.37, p.557-567, 1996.

MÁZAK, K.; HOSZTAFI, S.; RÁCZ, Á.; NOSZÁL, B. Structural and physicochemical profiling of morphine and related compounds of therapeutic interest. **Mini-reviews in Med. Chem.**, v.9, p. 984-995, 2009.

MEERT, T. F.; Physicochemical properties of anaesthetics and analgesics drugs. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIA, 2000, Berne. **Proc...** Berne: ECVA, 2000. P.12-13

McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K. W. **The preanesthetic period; In: Small Animal Anesthesia – canine and feline practice**, St. Louis, Missouri, Mosby's Fundamentals of Veterinary Technology, 1994, chapter 1, p.39-54.

MUIR III, W. W. **Standing chemical restraint in horses; In: Equine Anesthesia – Monitoring and emergency therapy**, St. Louis. Mosby Year Book, 1991, chapter 11, p.247-280.

MUIR III, W.W.; HUBBELL, J.A.; SKARDA, R.T. ; BEDNARSKI R.M. **Manual de Anestesia Veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2001, 432p.

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

MYASI, M.; PINHO, I.; SILVA, V, C, A.; MORAES JR, A, V.; Estudo comparativo entre morfina e fentanil em raquianestesia: efeitos colaterais e dor pós-operatória. **Rev Bras Anesthesiol.**, 51 (Supl 29): 2002

NATALINI C.C., POLYDORO A.S. & CROSIGNANI N. Antinociceptive effects of epidural tramadol administration in dogs as an analgesic technique for experimental stifle surgery. **Acta Scientiae Vet.** V.35: 189-195, 2007

NAU, C.; STRICHARTZ, R. Drug chirality in anesthesia. **Anesthesiology**, v.97, n.2, p.497-502, 2002.

ORTHO PHARMACEUTICALS. Ultram: prescribing information. New Jersey, US. 1995.

OTERO, P. **Drogas analgésicas. In: Dor - avaliação e tratamento em pequenos animais.** São Paulo: Interbook, 2005, cap. 7, p. 96 – 111.

PANG, W. W.; HUANG, P. Y. ; CHANG, D. P. ; HUANG, M. H. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain : a comparison with lidocaine. **Reg. Anesth. Pain Med.**, v.24, n.3, p.246-249, 1999.

PASCOE, P. J. Opioid analgesics. **Vet. Clin. of N. America – Small Ani. Pract**, v.30, n. 4, p. 757 – 770, 2000.

PAYNE, K. A.; ROELOFSE, J. A.; SHIPTON, E. A. Pharmacokinetics of oral tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years – a pilot study. **Anesth. Prog.**, v.49, p.109-112, 2002.

PIMENTA, C, A, M.; TEIXEIRA, M, J.; CORREA, C, F.; MULLER, F, S.; GÓES, F, C, G.; MARCON, R, M.; Opióide intratecal na dor crônica não neoplásica – Alívio e qualidade de vida. **Arq neuro-psiquiatr.**, 56 (3A), 1998.

PINTARIC, T. S.; POTOČNIK, I.; HADŽIĆ, A.; STUPNIK, T.; PINTARIC, M.; JANKOVIĆ, V.N.; Comparison of continuous thoracic epidural with paravertebral block on perioperative analgesia and hemodynamic stability in patients having open lung surgery. **Reg. Anesth. Pain Med.** 2011 May-Jun;36(3):256-60, 2011.

PIRCIO, A W.; BUYNISKI, J. P. ; ROEBEL, L. E. Pharmacological effects of a combination of butorphanol and acetaminophen. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, 235, p.116-123, 1978.

PROSSER, D. P.; DAVIS, A.; BOOKER, P. D.; MURRAY, A. Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. **Br. J. Anaesth.**, v.79, p.293-296, 1997

RAFFA, R. B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. Opioid and non-opioid components independently contribute to the

mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.260, n.1, p.275-285, 1992.

RAFFA, R. B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L.; JACOBY, H. I.; SELVE, N. Complementary and synergistic antinociceptivo interaction between the enantiomers of tramadol. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.267, n.1, p.331-340, 1993.

SANCHEZ, M. G. M.; **Eficacia analgesica postoperatoria con clorhidrato de tramadol em anestesia peridural simple em pacientes sometidas a cesarea en el Hospital Central Universitario "Antonio Maria Pineda". Junio 200-2001.** Barquisimeto, 2001.

SAWYER, D. C.; RECH, R. H.; DURHAM, R. A; ADAMS, T.; RICHTER, M. A; STRILER, E. L. Dose response to butorphanol administered cubcutaneously to increase visceral nociceptive threshold in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.52, n.11, p.1826-1830. 1991.

SENEL, A. C.; AKYOL, A.; DOHMAN, D.; SOLAK, M. Caudal bupivacaine-tramadol combination for postoperative analgesia in pediatric hernirrhaphy. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v.45, n.6, p.786-789, 2001.

SCHURIG, J. E.; CAVANAGH, R. L.; BUYNISKI, J. P. Effect of butorphanol and morphine on pulmonary mechanics, arterial blood pressure and venous plasma histamine in the anesthetized dogs. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, 233, p.296-304, 1978.

SCOOT, L. J.; PERRY, C. M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, v.60, p.139-176, 2000.

SHYU, W. C.; PITTMAN, K. A; ROBINSON, D.; BARBHAIYA, R. H. Multiple-dose phase I study of transnasal butorphanol. **Cl. Pharm. Therap.**, v.54, n.1, p.34-40, 1993.

SIMONETTI, M. P. B.; VALINETTI, E. A.; FERREIRA, F. M. C. Avaliação da atividade anestésica local da S(-)Bupivacaína: estudo experimental in vivo no nervo ciático de rato. **Rev. bras. Anest.**, v.47, n.5, p.425-34, 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

SLOVER, R. B.; PHELPS, M. D.; Opioid and Nonopioid Analgesics. In: BROWN, D. L. **Regional Anesthesia and Analgesia.** 1. ed., Philadelphia: WB Saunders, 1996, p. 143-156.

STAGNI, E.; BUCOLO, C.; MOTTERLINI, R.; DRAGO, F. Morphine-induced ocular hypotension is modulated by nitric oxide and carbon monoxide: role of  $\mu_3$  receptors. **J. of Oc. Ph. and Therap.** V. 26, n. 1, 2010.

TEJWANI, G. A.; RATTAN, A. K.; McDONALD, J. S. Role of spinal opioid receptors in the antinociceptive interactions between intrathecal morphine and bupivacaine. **Anesth. Analg.**, 74, p. 726-734, 1992.

TORSKE, K. E.; DYSON, D. H. Epidural analgesia and anesthesia. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 854 – 875, 2000.

UNLUGENC, H.; OZALEVLI, M.; GUNES, Y.; GULER, T.; ISIK, G.; Pre-emptive analgesic efficacy of tramadol compared with morphine after major abdominal surgery. **Br. J. Anaesth.**, 91 (2): 209±13, 2003.

VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.2, p.347-355, 2002.

WATERMAN, A. E.; LIVINGSTON, A.; AMIN, A. Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep. **Res. Vet. Sci.**, 51, p.19-23, 1991.

YADDANAPUDI, L. N.; WIG, J.; SINGH, B.; TEWARI, M. K. Comparison of efficacy and side effects of epidural tramadol and morphine in patients undergoing laminectomy: a repeated dose study. **Neur. Ind.**, n.48, p.398-400, 2000.

YANG, C.; CHERNG, C.; WU, C.; HUANG, H.; TAO, P.; WONG, C. Intrathecal ultra-low dose naloxone enhances the antinociceptive effect of morphine by enhancing the reuptake of excitatory amino acids from the synaptic cleft in the spinal cord of partial sciatic nerve-transected rats. **Anesth. Analg.**, v.113, n. 6, p. 1490-1500, 2011.

ZUCKER, J. R.; NEUENFELDT, T.; FREUND, P. R. Respiratory effects of nalbuphine and butorfanol in anesthetized patients. **Anesth. Analg.**, 66, p. 879-881, 1987.