

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS – PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

**EMPREGO DE FÁRMACOS OPIÓIDES PELA VIA EPIDURAL, EM
CÃES**

REVISÃO DE LITERATURA

Diego Henrique Teixeira do Egito

2007



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS – PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

**EMPREGO DE FÁRMACOS OPIÓIDES PELA VIA EPIDURAL,
EM CÃES**

REVISÃO DE LITERATURA

Diego Henrique Teixeira do Egito

Graduando

Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

Orientador

Patos – PB, 2007



Biblioteca Setorial do CDSA. Maio de 2022.

Sumé - PB



CATALOGADA NA BIBLIOTECA SETORIAL DO
CAMPUS DE PATOS - UFCG

E29e
2007

Egito, Diego Henrique Teixeira do.

Emprego de Fármacos opióides pela via epidural, em cães - Revisão de
Literatura. / Diego Henrique Teixeira do Egito. – Patos: CSTR/UFCG, 2007.
32 p.:

Inclui bibliografia.

Orientador: Pedro Isidro Nóbrega Neto

Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Centro de Saúde e
Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande.

1 – Anestesiologia Veterinária – Monografia. 2 – Emprego de
Fármacos opióides pela via epidural, em cães – Revisão de Literatura. I -
Título

CDU: 616-089.5:619

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS – PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

DIEGO HENRIQUE TEIXEIRA DO EGITO

Graduando

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para
obtenção do grau de Médico Veterinário.

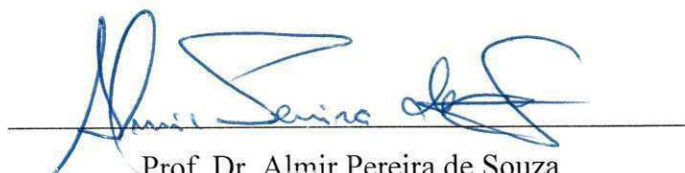
APROVADO EM 25 / 07 / 07

BANCA EXAMINADORA



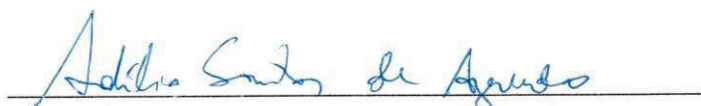
Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto

ORIENTADOR



Prof. Dr. Almir Pereira de Souza

EXAMINADOR



Prof. Adílio Santos de Azevedo

EXAMINADOR

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, à minha família, à minha namorada e aos meus amigos, por todo amor, compreensão e empenho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pois sem ele eu não seria nada na vida, ele me deu o dom da vida, saúde, paz, felicidade e pessoas maravilhosas ao meu redor, que sempre me deram forças para seguir adiante.

Ao meu pai, João do Egito, por me mostrar de uma forma bem tímida como é bom viver e correr atrás dos nossos objetivos, sem ter medo das barreiras que passam por nosso caminho.

À minha mãe, Azenilda Teixeira, por ser a melhor mãe do mundo, por ser meu exemplo de vida, por sempre me apoiar em tudo que me faz crescer, sempre me fazendo crer que tudo ia dar certo na minha vida.

Aos meus irmãos, Philipe e Rômulo, que mesmo ficando um grande tempo longe deles, sempre estiveram guardados em meu coração, pois eles são exemplos pra mim, assim como eu sou para eles.

À minha namorada, Ariany, apesar de pouco tempo que estamos juntos, ela precisou ter paciência, pois a distância veio no início de um relacionamento, ao qual não atrapalhou em nada, apenas aumentou mais o carinho que tenho por ela.

A todos os meus primos, por sempre me darem apoio em todos os momentos da minha vida acadêmica.

Aos meus amigos de turma, por tornarem esses anos os melhores da minha vida.

Aos meus amigos da turma de formandos 2006.2, por sempre ser aquela turma Formol, aquela turma em que comecei meu curso, que nunca esquecerei, por nunca deixarmos de ser grandes amigos.

Aos meus irmãos de república, Válber, Aléssio, Fernando, Acélio, Wladimir, Romário, Olawo e Tibério, pela paciência e compreensão, fomos e sempre seremos uma família.

Aos meus amigos distantes, Deivysson, Netinho, Gilson, Fidoca, Lulinha, David, que sempre me apoiaram, para me tornar um grande profissional.

Ao meu orientador, Pedro Isidro, por ser um dos melhores professores que já tive, por ser um exemplo de professor, um dos professores mais queridos da UFCG.

Aos professores da banca examinadora, Almir e Adílio, pela disponibilidade, e pela atenção que sempre deram nessa minha vida acadêmica.

Ao meu professor, Gildenor Xavier, por todo conhecimento transmitido, e por ser um exemplo no início do curso, dando ainda mais estímulo para não desistir do curso.

À professora Rosângela, por ser como uma mãe, uma pessoa com um grande caráter, pelo carinho e atenção que sempre demonstrou ter por seus alunos.

E a todos os funcionários do CSTR, em especial, Damião e Tereza.

SUMÁRIO

	PÁG.
LISTA DE FIGURAS.....	08
RESUMO.....	09
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1. Histórico.....	13
2.2. Mecanismo de ação dos opióides por via epidural.....	14
2.3. Via Epidural de Administração de Fármacos.....	14
2.3.1. Técnica da Punção Epidural.....	15
2.4. Fármacos mais empregados para analgesia epidural em cães.....	17
2.4.1. Morfina.....	17
2.4.2. Buprenorfina.....	20
2.4.3. Fentanil.....	21
2.4.4. Tramadol.....	23
2.4.5. Butorfanol.....	25
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Palpação das tuberosidades ilíacas com os dedos médio e polegar e o dedo indicador no espaço lombossacro.....	15
Figura 2. Agulha introduzida no espaço lombossacro.....	16
Figura 3. Administração do opióide junto com o anestésico local depois que a agulha foi corretamente introduzida no espaço lombossacro.....	16

EGITO, DIEGO HENRIQUE TEIXEIRA. Emprego de fármacos opióides pela via epidural, em cães – Revisão de Literatura. Patos, UFCG. 2007. 33p. (Trabalho de conclusão de curso em Medicina Veterinária).

RESUMO

Os opióides vêm sendo muito utilizados na Medicina Veterinária para o alívio da dor pós-operatória ou traumática em cães. Por via epidural, os opióides estão se mostrando bem eficazes, pois quando comparado por via sistêmica, promovem bons resultados, dando assim, uma melhor margem de segurança para o médico veterinário, e visando, ao mesmo tempo, o bem estar animal, oferecendo melhores condições de recuperação ao animal recém-operado ou traumatizado. Objetiva-se com esta revisão de literatura reforçar e confrontar informações sobre os principais fármacos opióides utilizados por via epidural, que são a morfina, único de ocorrência natural; a buprenorfina, sintético da morfina, o fentanil, do grupo das fenilpiperidinas; o butorfanol, sintético três a cinco vezes mais potente que a morfina; e o tramadol, análogo opióide sintético, fármacos bastante difundidos na Medicina Veterinária, e estimular a busca por maiores respostas em torno dos mesmos.

Palavras-chave: Narcóticos, anestesia, canino.

EGITO, DIEGO HENRIQUE TEIXEIRA. Epidural use of opioids, in dogs– Literature Review. Patos, UFCG. 2007. 32p. (Work of course conclusion in Veterinary Medicine).

ABSTRACT

The opioids are being very used in the Veterinary Medicine for relieve of the postoperative or traumatic pain in dogs. By epidural route, the opioids are very effective, and when compared by systemic road, it promotes good results, giving like this, a better margin of safety for the veterinary doctor, and seeking, at the same time, the good to be animal, offering better recovery conditions to the recently-operated animal or traumatized patient. This literature review objectives to reinforce and to confront information about those drugs such spread opioids, that are the morphine, only of natural occurrence, the buprenorfine, synthetic of the morphine, the fentanil, of the group of the fenilpiperidinas, the butorfanol, synthetic three to five more potent than the morphine and the tramadol, similar synthetic opioid, drugs us which they are so spread in the Veterinary Medicine and to stimulate the search for larger answers around the same.

Keywords: Narcotics, anesthetizes, canine

1 – INTRODUÇÃO

Atualmente, tem-se dado maior valor ao controle da dor nos animais, visando a oferecer melhores condições de recuperação ao paciente traumatizado ou recém-operado. Os fármacos opióides têm sido utilizados pelos médicos veterinários há vários anos como alternativa para o alívio da dor pós-operatória ou pós-traumática.

Mais recentemente, a administração dessas substâncias, por via epidural, vem sendo empregada no controle da dor com resultados promissores. Em cães, seus pontos eletivos para aplicação são entre as vértebras L7 e S1 (lombossacra), S3 e Co1 (sacroccígea), ou Co1 e Co2 (intercoccígea) (MASSONE, 2003). A administração pela via epidural produz analgesia pós-cirúrgica dose-dependente de melhor qualidade e duração do que a obtida após administração desses agentes por via parenteral (ALLEN et al., 1986, citado por VALADÃO et al., 2002).

O objetivo primário da injeção de opióides, por via epidural, é produzir, com a menor dose efetiva, o maior grau de analgesia segmentária, ocasionando concentrações ótimas no líquido céfalo-raquidiano (LCR) com baixas concentrações na circulação sistêmica. A administração de doses altas pode produzir analgesia imediata e prolongar sua duração, porém, também aumenta a ocorrência de efeitos colaterais (CHRUBASIK et al., 1993). Os efeitos colaterais mais comuns após a injeção epidural dos opióides incluem depressão respiratória, retenção urinária, vômito, prurido e hipotermia (VALADÃO et al., 2002).

O uso epidural de opióides tem sido recomendado no período peri-operatório em intervenções cirúrgicas abdominais, torácicas, genito-urinárias e ortopédicas, as quais podem ocasionar dor intensa e prolongada, principalmente em pacientes com alto risco cirúrgico, obesos, portadores de insuficiência respiratória crônica e idosos. Tem sido referido, também, que a administração preventiva de analgésicos, para o controle da dor pós-operatória, pode ser mais efetiva do que o uso dessas substâncias quando os sinais de dor são evidentes (McMURPHY, 1993).

Os fármacos opióides mais empregados pela via epidural são a morfina, que é considerada o mais potente fármaco analgésico de ocorrência natural; a buprenorfina, que é derivado sintético da morfina; o fentanil que é um opióide sintético relacionado com as fenilpiperidinas; o butorfanol, que é um opióide sintético três a cinco vezes mais potente que a morfina; e o tramadol que é um análogo opióide sintético.

Com esta revisão de literatura, objetiva-se reforçar e confrontar informações sobre os fármacos opióides que são empregados pela via epidural, em cães, visando difundir o seu emprego, por esta via.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 – Histórico

A nomenclatura dos derivados do ópio tem sido alterada com o decorrer dos anos. Estes fármacos já foram denominados narcóticos, hipnoanalgésicos, e narcoanalgésicos, termos considerados impróprios por incluírem outras substâncias que provocam sono (GOZZANI, 1994; CORBETT, 1966). O termo opióide foi proposto por Acheson para designar as drogas com ação semelhante à da morfina, porém com estrutura química diferente. Contudo, o conceito de opióide evoluiu e passou a incluir todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opióides, quer como agonista quer como antagonista (MARTIN, 1983, citado por DUARTE, D.F., 2005).

O ópio, substância original desse grupo farmacológico, é extraído da papoula, nome popular do *Papaver somniferum*, uma das muitas espécies da família das Papaveráceas. Pode-se dizer que o fato mais importante do início do século XIX foi a descoberta da morfina, obtida por Friedrich Sertürner, um alemão, assistente de farmacêutico, que trabalhou no isolamento de princípios ativos do ópio (MACHT, 1915; BOOTH, 1998, citado por DUARTE D.F., 2005). Experimentos em cães, no entanto, revelaram que esse ácido era farmacologicamente inativo. Posteriormente, identificou uma substância cristalina, insolúvel em água, que denominou *principium somniferum* por se mostrar farmacologicamente ativa, quando administrada em animais. Tratava-se de uma substância orgânica com propriedades alcalinas, identificada como um alcalóide (HAMILTON & BASKETT, 2000).

Apesar da decepção causada pela heroína, que se mostrou um dos alcalóides que mais rapidamente promove dependência, a procura por opióides que se mostrassem vantajosos em relação à morfina continuou e, em 1939, surgiu a meperidina, o primeiro opióide inteiramente sintético, iniciando a série de derivados da fenilpiperidina. O fentanil, primeiro desses novos opióides, tornou-se disponível a partir de 1960 (MURPHREE, 1969, citado por DUARTE, D.F., 2005).

Um outro progresso a ser contabilizado no século XX foi a possibilidade de administrarem-se opióides por outras vias além da oral, da subcutânea e da muscular. Destacam-se a via espinhal, a transdérmica, as submucosas (nasal e sub-lingual) e a intra-articular. A administração de opióides por via espinhal, quer no espaço subaracnóideo quer no espaço peridural, teve suporte nos trabalhos experimentais em ratos, nos quais ficou demonstrado intensa analgesia após a injeção de opióides no espaço subaracnóideo, através de um cateter permanentemente inserido (YAKSH & RUDY, 1976). Rapidamente o emprego

dessas vias ganhou aceitação não só para o controle da dor crônica como também para o da dor aguda pós-operatória (BROMAGE, 1982).

2.2 – Mecanismo de ação dos opióides por via epidural

O mecanismo de ação destes fármacos, por esta via, baseia-se na inibição pré e pós sináptica da transmissão aferente, além de se ligarem aos receptores pré-sinápticos nos terminais espinhais dos neurônios aferentes, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios como glutamato e substância P. Adicionalmente, antagonizam os efeitos destes neurotransmissores, através do bloqueio da transmissão dos impulsos pós-sinápticos nos tratos ascendentes, levando ao aumento da atividade das vias inibitórias, que atuam no processamento da dor na medula espinhal (TORKSE & DYSON, 2000). Os receptores opióides são proteínas complexas localizadas dentro da camada lipídica, na parede da membrana celular, e se encontram eletricamente carregados. Os opióides são aminas básicas, e sua forma ionizada favorece ligação mais forte com o receptor (SLOVER & PHELPS, 1996). A densidade dos receptores opióides é maior nos sítios pré-sinápticos e, eletrofisiologicamente, os efeitos opióides caracterizam-se pela redução na duração dos potenciais de ação (bloqueio do influxo de cálcio), hiperpolarização neuronal e redução do potencial de ação pós-sináptico. Os opióides inibem a adenilato-ciclase, mediante ação no receptor *mu*, e reduzem o AMOc-neuronal, induzindo à diminuição na síntese de prostaglandinas (VALLE et al., 2001).

2.3 – Via Epidural de Administração de Fármacos

A via epidural apresenta as seguintes vantagens: a via para aplicação da droga pode ser próxima da área de maior estímulo nociceptivo; a dura-máter age como uma barreira contra infecção e lesão química; o opióide pode ser utilizado com outros agentes e os efeitos colaterais são menos intensos (SILVA, 2006).

O fármaco ideal para uso epidural deve ter as seguintes características: longa duração de ação; efeitos colaterais mínimos; nenhum efeito tóxico sobre a medula espinhal; não provocar dor a injeção; ser compatível com os sistemas para oferta da droga (SILVA, 2006).

As duas maiores contra-indicações para a anestesia ou analgesia epidural são coagulopatias e sepse. O espaço epidural é circundado por inúmeros vasos sanguíneos e, durante a punção, pode ocorrer laceração dos mesmos, havendo hemorragia, caso haja distúrbio de coagulação, com conseqüente elevação da pressão neste espaço e possível compressão de nervos ou até mesmo da medula espinhal (SLOVER & PHELPS, 1996;

TORSKE & DYSON, 2000). A sepse ou qualquer infecção cutânea próxima ao sítio de punção contra-indicam a técnica, uma vez que há risco de a agulha carrear agentes infecciosos para o espaço epidural (JONES, 2001; PASCOE, 1997; TORSKE & DYSON, 2000). Anormalidades anatômicas congênicas ou resultantes de trauma são consideradas contra-indicações relativas e devem ser avaliadas individualmente (JONES, 2001).

2.3.1 - Técnica da Punção Epidural (MASSONE, 2003)

A técnica é desenvolvida da seguinte maneira:

- 1 – Tranqüilizar o animal;
- 2 – Tricotomia ampla e anti-sepsia rigorosa do local;
- 3 – Palpar as tuberosidades ilíacas com os dedos médio e polegar. Com o indicador 2 a 3 cm caudalmente, sentir o espaço lombossacro (Figura 1);



Figura 1 – Palpação das tuberosidades ilíacas com os dedos médio e polegar e o dedo indicador no espaço lombossacro (FONTE: Pessoal).

- 4 – Colocar o animal em decúbito esternal (posição de esfinge ou com os membros fora da mesa);
- 5 – introduzir a agulha (de preferência com mandril) 40 X 7 ou 50 X 8, na dependência do porte do animal;
- 6 – perfurar a pele e fazer um botão anestésico, pois facilita futuras manipulações;
- 7 – Atravessar o ligamento interespinhoso (ruído característico de ranger);
- 8 – Atravessar o ligamento amarelo (*ligamentum flavum*);
- 9 – retirar o mandril e observar se há ruído de sucção (pressão negativa peridural) que imediatamente poderá ser comprovada depositando-se uma gota do anestésico local, observando-se a sucção da mesma (Figura 2);



Figura 2 – Agulha introduzida no espaço lombossacro (FONTE: Pessoal).

10 – Caso isso não aconteça, com outra seringa vazia, injetar 5 ml de ar e, com o dorso da mão sobre a pele do animal (região lombar), perceber-se-á a infiltração do ar a nível subcutâneo caso a ponta da agulha não esteja no local correto, devendo-se, para tanto, corrigir a posição da agulha;

11 – Se a agulha estiver na posição correta, injetar gradativamente e de forma suave (a fim de não alterar bruscamente a pressão no espaço peridural) o anestésico local escolhido, de acordo com a conveniência, observando-se sempre as doses máximas permitidas, para evitar intoxicações (Figura 3).



Figura 3 – Administração do opióide junto com o anestésico local depois que a agulha foi corretamente introduzida no espaço lombossacro (FONTE: Pessoal).

2.4 – Fármacos mais empregados para analgesia epidural em cães.

2.4.1 – Morfina

A morfina é um agonista puro, ativando especificamente os receptores *mu*, no qual é bem eficaz, pois quando administrada por via epidural, provoca um período de analgesia de até 24 horas (VALADÃO, 2002).

É um fármaco com propriedades hidrofílicas, por isso, altas concentrações 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 LCR. Após injeção epidural no cão, na dose de 0,1 mg/kg observou-se latência de 20 a 60 minutos e duração de ação de 16 a 24 horas (BONATH & SALEH, 1985, citado por MASTROCINQUE, 2005), sendo esta dose apenas 20 a 40% da dose sistêmica usualmente empregada nesta espécie, para produzir analgesia semelhante e menos duradoura (PACHARINSAK et al, 2003). A membrana aracnóide é a principal barreira para a difusão da morfina após a injeção epidural. A morfina é eliminada lentamente do LCR, permitindo uma concentração suficiente para substituir constantemente as moléculas dissociadas dos receptores, sendo possível manter longos períodos de analgesia (CRHUBASIK et al., 1993).

Em cães anestesiados com isofluorano, ocorreu redução na necessidade anestésica a partir dos 10 minutos do início da anestesia, no grupo que recebeu morfina pela via epidural, previamente à indução anestésica (MASTROCINQUE, 2005). A redução no requerimento de anestésico inalatório trans-operatório constitui maior estabilidade cardiocirculatória, uma vez que altas concentrações do mesmo culminam em efeitos adversos neste sistema, traduzidos principalmente por hipotensão (VALVERDE et al., 1991; STEFFEY, 1996; PACHARINSAK et al., 2003).

A administração via epidural lombossacra deste agente é recomendada para intervenções na região caudal do corpo, entretanto, existem evidências de que a analgesia possa se estender rostralmente em direção ao tórax e membros torácicos (VALVERDE et al., 1989; PASCOE & DYSON, 1993). Em estudo realizado por Mastrocinque (2005), observou-se que em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia que receberam, previamente à cirurgia, morfina a 1% na dose de 0,1 mg/kg, associada à lidocaína a 2% na dose de 1,25 mg/kg, ambas diluídas em água bidestilada em volume equivalente a 0,26 ml/kg, por via epidural, não houve necessidade de mais aplicações de analgésicos para a dor pós-operatória.

O principal efeito adverso da morfina é a depressão respiratória, que ocorre com menor frequência após o uso pela via epidural do que por via sistêmica. Pacientes de idade avançada, debilitados, com alterações neurológicas, doença pulmonar obstrutiva crônica (ou qualquer outro problema respiratório), insuficiência ventricular esquerda ou ainda, com posicionamento da cabeça em plano inferior ao tronco (o qual facilita o movimento cranial do opióide no LCR) estão predispostos à depressão respiratória, após a injeção epidural de opióides (ETCHES et al., 1989; SINATRA, 1993), principalmente quando se usa opióides hidrofílicos, que é o caso da morfina. Apesar disso, a depressão respiratória precoce é pouco comum após a injeção epidural de opióides hidrofílicos, como a morfina, se não forem empregadas doses elevadas, ou se o paciente não estiver recebendo simultaneamente opióides por via sistêmica (VALADÃO et al, 2002). A depressão respiratória tardia, de 4 a 12 horas após a injeção epidural, é decorrente da dispersão cranial da morfina no LCR até a cisterna magna, após a injeção de concentrações altas deste opióide (KAFFER et al., 1983, citado por VALADÃO et al, 2002). Noventa minutos após a injeção epidural, os níveis de morfina no LCR permanecem elevados, provavelmente devido à sua lenta eliminação nesse compartimento (VALADÃO et al, 2002). Pelligrino et al. (1989) avaliaram a função respiratória de cães acordados e correlacionaram os efeitos respiratórios com os níveis de morfina no LCR, após a injeção, via epidural, de 0,7 mg/kg diluídos em 3ml de solução salina. A depressão respiratória ocorreu de 1,5 a 2 horas e manteve-se até seis horas após a administração. Os efeitos da injeção epidural de morfina sobre a respiração, reportados no homem, não parecem ter relevância clínica em cães, após a injeção de morfina na dose de 0,1 mg/kg, isoladamente ou em associação com anestésicos locais (VALVERDE et al., 1989; VALVERDE et al., 1991; POPILSKIS et al., 1991; DAY et al., 1995; KEEGAN et al., 1995; HENDRIX et al., 1996). No entanto, Duque & Valadão (2001), citado por Valadão (2002) observaram depressão respiratória de 8 a 10 horas após administração epidural da associação de morfina e cetamina, em cães, após procedimento ortopédico, que foi revertida com a administração de butorfanol, na dose de 0,3 mg/kg, por via intramuscular.

Não existem relatos de alterações cardiovasculares após a injeção epidural de morfina na dose de 0,1 mg/kg, embora Sabbe et al. (1994) tenham relatado que este fármaco, quando administrado em cães tanto pela via epidural como pela via intratecal, diminuiu a frequência cardíaca de maneira dose-dependente.

Segundo Valverde et al. (1991), a injeção epidural de morfina não induziu alterações hemodinâmicas significativas em cães, durante a anestesia com halotano.

A retenção urinária após administração epidural ou parenteral de opióides, em cães, tem sido atribuída à perda do tônus no músculo destrutor, devido ao bloqueio parassimpático (HENDRIX et al., 1996). Por isso, é aconselhável a cateterização uretral quando utilizado esse agente. A morfina liga-se aos receptores opióides *mu* e *delta* na medula espinhal, inibindo os axônios parassimpáticos eferentes do nervo pélvico, os quais controlam a contração do músculo detrusor, produzindo hipotonicidade da bexiga e distensão por retenção urinária. Os receptores *kappa* não intervêm neste processo (YAKSH, 1993; HERPERGER, 1998, citado por VALADÃO et al., 2002).

O prurido não segmentário é outro possível efeito colateral induzido pela administração epidural de morfina e parece ser dose-dependente. A explicação para esse fenômeno ainda não é clara. Suspeita-se que a causa seja a alteração da modulação do sistema sensorial cervical, ocasionada pela difusão cranial do opióide. Para alguns autores, a liberação de histamina (ocasionada pelos conservantes presentes na substância injetada) não tem um papel importante. Embora, para outros, seja evidente a participação desses agentes no processo, após a injeção epidural de morfina (McMURPHY, 1993). Mazzei et al. (2000) relataram que, embora a morfina injetada por via epidural tenha sido mais efetiva do que a cetamina, na prevenção da dor pós-operatória, dois animais apresentaram urticária e prurido abdominal, após 60 minutos da injeção do opióide. Aparentemente, o uso de bupivacaína por via epidural, antes da injeção da morfina, reduz o aparecimento desse efeito. O uso de anti-histamínicos é questionável, embora o uso de difenidramina possa, eventualmente, aliviar os sinais (COUSINS & MATHER, 1984, citado por VALADÃO et al., 2002).

Doses sub-hipnóticas de propofol têm sido usadas para controlar o prurido nestes casos, tendo-se sucesso em aproximadamente 85% dos pacientes. O propofol produz marcada depressão dos cornos ventral e dorsal da medula espinhal, tendo sido postulado que sua ação antipruriginosa é devida à inibição da transmissão pós-sináptica. A dose de propofol usada nesses casos não produz sedação, hipnose ou diminuição da intensidade da analgesia (McMURPHY, 1993).

Estudos experimentais têm demonstrado que a administração epidural ou intratecal de morfina não está associada a efeitos tóxicos ou alterações histopatológicas da medula espinhal (McMURPHY, 1993). Em animais tratados com injeções diárias de sufentanila, alfentanila e morfina, não houve evidência de danos na medula espinhal, nem injúrias neuronais, presença de nódulos microgliais, gliose ou desmielinização, mesmo após 15 dias de tratamento (SABBE et al., 1994).

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

Administrada pela via epidural, previamente à cirurgia, em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, a morfina reduziu os níveis séricos de cortisol, a partir de duas horas após a administração, em comparação ao grupo controle e àquele tratado com tramadol, via intramuscular (MASTROCINQUE, 2005). O cortisol sérico é reconhecido por alguns autores como um dos métodos mais precisos de avaliação de dor e estresse em pequenos animais (POPILSKIS et al, 1993; DAY et al., 1995; SMITH et al., 1996).

Pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos, nos quais foi realizada injeção epidural de morfina (0,1 mg/kg), no período trans-cirúrgico, tiveram baixa intensidade e freqüência da dor, mesmo empregando-se doses menores desse opióide para o alívio da dor no período pós-cirúrgico (LANZ et al., 1982, citado por VALADÃO et al, 2002).

A associação de opióides e anestésicos locais aumenta a eficiência da analgesia espinal. Assim, a administração conjunta de bupivacaína e morfina fornece analgesia profunda e de longa duração, sendo eficaz para o alívio da dor após cirurgias ortopédicas da região e membros pélvicos, por diminuir impulsos aferentes e a sensibilização central (HENDRIX et al., 1996; PETERSEN-FELIX & CUTAROLO, 2000). Além da associação com agentes anestésicos locais, a morfina pode ser combinada com alfa2-agonistas para analgesia epidural, conforme estudo realizado por Keegan et al. (1995), os quais realizaram associação deste opióide com xilazina, em seis cães saudáveis, durante anestesia com isoflurano, e observaram que esta é segura para o sistema cardiovascular.

A analgesia obtida após a injeção epidural de morfina é prolongada (18 a 24 horas), sem ocasionar sedação, que geralmente é observada após a administração parenteral, e é isenta de alterações motoras ou autonômicas (ETCHES et al., 1989; McMURPHY, 1993).

2.4.2 – Buprenorfina

A buprenorfina é um opióide sintético que produz sedação com mínima depressão respiratória, sendo recomendada, portanto, em animais portadores de distúrbios respiratórios. É classificada como agonista parcial, atuando como agonista quando administrada como agente único e como antagonista, quando administrada simultaneamente a um agonista puro (VALADÃO et al, 2002).

A buprenorfina é um opióide lipofílico e, portanto, as doses requeridas para produzir analgesia epidural podem ser altas, aproximando-se das 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).

Os opióides lipofílicos têm menor efeito sobre a função respiratória do que os opióides hidrofílicos, mas a depressão respiratória precoce é mais comumente observada após a administração dos lipofílicos. A depressão respiratória precoce pode ter menor importância que a depressão tardia, quando a injeção epidural for realizada antes da cirurgia, já que, nesse caso, o paciente estará sendo monitorizado continuamente (SINATRA, 1993).

A buprenorfina não apresenta efeito algum sobre o sistema urinário (VALADÃO, 2002).

2.4.3 – Fentanil

O fentanil é um opióide agonista puro, que atua especificamente nos receptores *mu*, altamente lipofílico e pouco ionizado, possuindo assim uma latência e curta duração de ação. É um opióide sintético relacionado com as fenilpiperidinas, aproximadamente 100 vezes mais potente que a morfina. Suas ações são similares às de outros agonistas do receptor *mu* (VALADÃO, 2002).

É um fármaco popular na prática anestésica, por causa de sua latência bastante curta, da rápida cessação do efeito após pequenas doses e da estabilidade cardiorespiratória (BRUNTON et al, 2006). Seus efeitos caracterizam-se principalmente pela analgesia intensa, porém de curta duração (30 minutos), queda da temperatura corpórea e manutenção do tônus muscular (FARIAS, 1999).

Siqueira et al. (2000) avaliaram os parâmetros fisiológicos de cães após a administração de fentanil, pela via epidural, na dose de 0,2 mg/kg. Não ocorreram alterações significativas nas frequências cardíaca e respiratória e na pressão arterial sistólica. A coordenação motora ficou totalmente comprometida e não houve resposta reflexa à estimulação dos coxins plantares.

Os opióides lipofílicos, como o fentanil, possuem menor biodisponibilidade do que a morfina (hidrofílica), difundindo-se rapidamente através das membranas duras e produzindo menos efeitos colaterais gastrintestinais, como vômito e constipação (MEERT, 2000).

Embora comumente administrado por via intravenosa, o fentanil pode ser aplicado pela via epidural, para o controle da dor crônica e aguda (BRUNTON et al., 2006). Normalmente as doses empregadas pela via epidural aproximam-se daquelas usadas para administração parenteral, devido à alta lipossolubilidade e baixa biodisponibilidade apresentadas pelo fármaco. Em geral, a analgesia começa com maior rapidez do que quando são administrados opióides hidrofílicos, tendo início entre 13-18 minutos (VALADÃO, 2002). Farias et al. (1997) observaram analgesia intensa, miorelaxamento e alterações cardiorrespiratórias discretas após a administração espinal da associação de fentanil e bupivacaína.

Tal como ocorre com outros opióides *mu*, náuseas, vômitos e prurido podem ser observados após o emprego do fentanil. A rigidez muscular é mais freqüente em seguida ao uso do fentanil, quando comparado à morfina, devido à sua maior potência. Essa rigidez pode ser tratada com agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes ou adespolarizantes, ao mesmo tempo em que se controla a ventilação do paciente. Tal como ocorre com a morfina, também pode-se observar depressão respiratória retardada após o uso de fentanil, possivelmente devido à circulação entero-hepática (BRUNTON et al., 2006). Farias et al., (1998) relataram salivação, vômitos, miose, diurese e sedação, em cães que receberam a associação de romifidina com fentanil, por via espinal.

O fentanil e seus derivados reduzem a freqüência cardíaca e podem diminuir levemente a pressão arterial. Entretanto estes fármacos não liberam histamina e, em geral, proporcionam uma estabilidade cardiovascular (BRUNTON et al., 2006).

O fentanil sofre metabolismo hepático e excreção renal. Portanto, com o uso de doses mais altas e de infusões prolongadas, esse fármaco pode agir por mais tempo. Uma combinação de opióides com anestésicos locais, administrada pela via epidural, permite a redução da dose de ambos os componentes, minimizando os efeitos colaterais do anestésico e do opióide (BRUNTON et al., 2006).

A administração intratecal de fentanil causa relaxamento da bexiga, produzindo, também um marcante efeito relaxante na uretra, quando comparado com a morfina, buprenorfina e metadona (VALADÃO et al., 2002). A conclusão dos autores aponta que o relaxamento uretral ocasionado pelo fentanil poderia prevenir a distensão excessiva da bexiga associada à retenção urinária. Essa característica faz desse opióide o mais apropriado particularmente nos pacientes em que as complicações urinárias devam ser evitadas (DRENGER & MAGORA, 1989).

2.4.4 – Tramadol

O tramadol há algum tempo vem sendo utilizado pela via epidural em humanos (WILDER-SMITH et al., 1998), tendo-se mostrado promissor também na terapia analgésica em animais (NATALINI & ROBINSON, 2000). Farmacologicamente, é um análogo opióide sintético, com ação agonista *mu* e bloqueador da recaptação monoaminérgica (WILDER-SMITH et al., 1998).

Quando administrado pela via epidural, este fármaco não causa efeitos colaterais significativos nos sistemas cardiovascular e respiratório em humanos (LEHMANN, 1997, citado por GUEDES, 2002) e em cães (NATALINI & ROBINSON, 2000). No entanto, Mastrocinque (2005) relatou diminuição significativa na frequência cardíaca de cães, decorrente da administração epidural de tramadol, na dose de 2 mg/kg, associado à lidocaína a 2%, na dose de 1,25 mg/kg, ambos diluídos em água bidestilada, num volume total equivalente a 0,26 ml/kg.

Valadão et al. (2002) relataram que o tramadol não altera clinicamente as funções hemodinâmica e respiratória, produzindo analgesia trans-operatória adequada, que se estende por um período mínimo de quatro horas pós-operatórias, em cães anestesiados com halotano. Período similar de analgesia foi detectado em eqüinos (NATALINI & ROBINSON, 2000).

Em estudos feitos por Bosenberg e Ratcliffe (1998), foi verificado que o tramadol se mostrou mais seguro que a meperidina, no que diz respeito aos parâmetros respiratórios, em pacientes pediátricos anestesiados com halotano. A segurança deste agente para o sistema respiratório também foi observada por Vickers et al. (1992), ao empregarem tramadol em adultos anestesiados com halotano.

No tratamento da dor leve a moderada, o tramadol é tão eficaz quanto a morfina e a meperidina. Entretanto, para o tratamento de dor grave ou crônica, ele é menos eficaz (BRUNTON et al., 2006). Siddik-Sayyid et al. (1999), citado por Mastrocinque (2005), avaliaram a analgesia produzida pelo tramadol e pela morfina, administrados pela via epidural, em mulheres, para tratamento da dor após cirurgias obstétricas, e obtiveram analgesia similar entre os dois tratamentos. Em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia, o tramadol administrado via epidural, em associação à lidocaína, não foi suficiente para promover completa analgesia pós-operatória (MASTROCINQUE, 2005).

O (+)-enantiômero do tramadol liga-se ao receptor *mu* e inibe a captação de serotonina. Seu metabólito, o O-desmetiltramadol, tem afinidade muito mais pronunciada por este receptor (DUTHIE, 1998). Sabendo que, para a desmetilação do tramadol em O-

desmetiltramadol, há necessidade da enzima espartaína oxigenase, Poulsen et al. (1996) avaliaram a qualidade da analgesia com tramadol em pessoas que possuíam deficiência desta enzima. Evidenciou-se então que, neste grupo de indivíduos, o efeito analgésico deste fármaco é menos pronunciado, confirmando a importância da ação deste metabólito. O (-)-enantiômero inibe a captação de norepinefrina e estimula os receptores alfa2-adrenérgicos. O composto sofre metabolismo hepático e renal, com uma meia-vida de eliminação de 6 horas para o tramadol e de 7,5 horas para os seus metabólitos ativos (LEWIS & HAN, 1997, citado por BRUNTON et al, 2006).

Apesar de o tramadol inibir a recaptção de norepinefrina e, portanto, elevar seus níveis sanguíneos, estudo experimental demonstrou que, ao administrar doses de até 30 mg/kg deste agente em ratos, houve elevação das concentrações plasmáticas de norepinefrina, porém, sem alterações do fluxo sanguíneo renal nos ratos saudáveis ou mesmo naqueles com nefrite induzida (NAGAOKA et al., 2002). Os autores ressaltam a importância dos resultados obtidos deste fármaco em pacientes com insuficiência renal.

O tramadol possui lipossolubilidade comparável com a da morfina, o que contribui para a latência prolongada deste agente (PROSSER et al., 1997). Estudos em roedores demonstraram que este fármaco possui ação epidural seletiva similar à de outros opióides (BERNATZKY et al., 1986; MATTIAS et al., 1991). Para alguns autores, contudo, o efeito analgésico do tramadol, quando administrado por via epidural, é resultado de sua absorção sistêmica apenas, e o período de ação prolongado deste agente, por esta via, se dá devido à sua lenta liberação da gordura epidural e outros tecidos relativamente pouco perfundidos (MURTHY et al., 2000).

Administrado em cães pela via epidural, o tramadol causou redução do cortisol sérico, quando comparado com o grupo controle (MASTROCINQUE, 2005).

2.4.5 – Butorfanol

É um opióide sintético, três a cinco vezes mais potente que a morfina, agonista para os receptores *kappa* e antagonista para os receptores *mu* (VALADÃO, 2002)

RAWAL et al. (1981) avaliaram os efeitos comportamentais e morfológicos da administração intratecal e epidural de butorfanol, sufentanila ou nalbufina em ovelhas. A administração de butorfanol, na dose de 0,075 mg/kg, ocasionou respostas como agitação, rigidez, vocalização, paralisia prolongada com aumento da atividade cortical e/ou atividade convulsiva. Achados histopatológicos foram compatíveis com meningite e mielite supurativa.

De forma diferente, nos animais tratados com injeção epidural, não foi observada nenhuma alteração.

A associação do butorfanol, na dose de 0,1 mg/kg, à lidocaína, na dose de 5 mg/kg lidocaína 2% com vasoconstritor, administrados pela via epidural, ampliou cranialmente a área anestesiada e aumentou a duração da anestesia, além de melhorar o relaxamento muscular, em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia (ISHIY, 2001).

3 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

As vantagens apresentadas pela administração de opióides pela via epidural fazem com que esta seja uma grande alternativa para aqueles animais que estão em baixas condições fisiológicas, pois dessa maneira diminuem-se os efeitos colaterais, dando assim uma maior segurança para o veterinário e um melhor bem-estar para os animais.

Infelizmente, poucos veterinários usam esse método tão eficaz para combater a dor pós-operatória ou traumática, por falta de informação sobre os benefícios desse método ou, talvez, por insegurança na realização da punção.

Portanto, foram demonstradas com essa revisão bibliográfica, as vantagens que a administração de opióides pela via epidural apresenta em relação à aplicação dos mesmos por via sistêmica, sendo assim um método eficaz de prevenção ou tratamento da dor pós-operatória e/ou pós-traumática, que deveria ser mais empregado na prática clínico-cirúrgica de animais da espécie canina.

4 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNATZKY, G.; JURNA, I. Intrathecal injection of codeine, buprenorphine, tilidine, tramadol and nefogan depresses the tail-flick response in rats. **European Journal of Pharmacology**, v.120, p.75-80, 1986.

BOSENBERG, A. T.; RATCLIFFE, S. The respiratory effects of tramadol in children under halothane anesthesia. **Anaesthesia**, v. 53, n.10, p.960-964, 1998.

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

BRUNTON, L.L., LAZO, J.S., PARKER, K.L. **Goodman e Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill. p.502-510. 2006.

CHRUBASIK, J., CHRUBASIK, S., MARTIN, E. The ideal epidural opioid - Fact or fantasy?. **European J Anaesth**, v.10, p.79-100, 1993.

CORBETT, C.E. Hipnoanalgesicos. In: Corbertt C.E. **Elementos de Farmacodinâmica**, São Paulo: Editora Artes Médicas, 2.ed, p.217-234, 1966.

DAY, T.K., PEPPER, W.T., TOBIAS, T. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. **J. Vet. Anesth.**, v.24, p.522-530, 1995.

DRENGER, B., MAGORA, F. Urodynamic studies after intrathecal fentanyl and buprenorphine in the dog. **Anesth Analg**, v.69, p.348-353, 1989.

DUARTE, D.F. Uma breve história do Ópio e dos Opióides. **Rev. Bras. Anesthesiol.** V.55, n.1, p.135-146, 2005.

DUTHIE, D. J. Remifentanil and tramadol. **British Journal of Anaesthesia**, v. 81, n.1, p.51-57, 1998.

ETCHES, R.C., SANDLER, A.N., DALEY, M.D. Respiratory depression and spinal opioids. **Can. J. Anesthesiol.**, v.36, n.2, p.165-185, 1989.

FARIAS, A., SUSKO, I., RAMOS, C.G. O uso de bupivacaína mais fentanil pela via intratecal em cães. In: Encontro de Anestesiologia Veterinária, 3, 1997, Araçatuba, SP. **Anais...** Araçatuba : CBCAV, 1997. p.55.

FARIAS, A., SUSKO, I., NICHELE, M. O uso de romifidina, fentanil ou sua associação pela via intratecal em cães. In: Congresso Brasileiro do CBCAV, 3, 1998, Belo Horizonte, MG. **Anais...** Belo Horizonte : CBCAV, 1998. p.27.

FARIAS, A. **Romifidina, bupivacaína, fentanil ou suas associações pela via intratecal em cães pré-medicados com acepromazina e diazepam.** Curitiba, 1999. 75p. Dissertação (Mestrado em Patologia Animal) - Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, 1999.

GOZZANI, J.L. Opióides e antagonistas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, n.44, p.65-73, 1994.

GUEDES, A.G.P.; NATALINI C.C.; ALVES, S.D.L.; OLIVEIRA, S.T. Tramadol via epidural em cães submetidos à substituição do ligamento cruzado cranial. Santa Maria: 2002. **Ciência Rural** v.32, n.2 – Universidade Federal de Santa Maria.

HAMILTON, G. R., BASKETT T.F. In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief. **Can J Anaesth**, v.47, p. 367-374, 2000.

HENDRIX, P.K., RAFFE, M.R., ROBINSON, E.P. Epidural administration of bupivacaine, morphine or their combination for postoperative analgesia in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v.209, n.3, p.598-607, 1996.

ISHIY, H. M. **Uso da lidocaína isolada ou associada à quetamina ou ao butorfanol, em anestesia epidural em cães. Avaliação cardiorrespiratória e analgésica.** Botucatu, 2001. 95p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista.

JONES, R. S. Epidural Analgesia in the Dog and Cat. **Veterinary Journal**, v.161, n.2, p.123-131, 2001.

KAFER, E.R., BROWN, J.T., SCOTT, D. Biphasic depression of ventilatory responses to CO₂ following epidural morphine. **Anesthesiol**, v.58, p.418-427, 1983.

KEEGAN, R.D., GREENE, S.A., WEIL, A.B. Cardiovascular effects of epidurally administered morphine and a xylazine-morphine combination in isoflurane anesthetized dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.56, n.4, p.496-500, 1995.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária – farmacologia e técnicas**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 344p. 2003.

MASTROCINQUE, S. **Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariectomia**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Medicina Veterinária. São Paulo, 2005.

MATTIAS A.; VANDERAH, T.; RAFFA, R. B.; VAUGHN, J. L.; PORRECA, P. Tramadol produces antinociception through spinal sites, with minimal tolerance, in mice. **FASEB Journal**, v.5, p.A 473, 1991.

MAZZEI, S., OLESKOVICZ, N., VALADÃO, C.A.A. Comparação da injeção da cetamina ou morfina epidural na hiperalgesia pós-incisional em cães. **Ciência Ani Brasil**, v.01, p.191, 2000. (Suplemento).

McMURPHY, R.M. Postoperative epidural analgesia. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.23, n.4, p.703-717, 1993.

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

MURTHY, B. V.; PANDYA, K. S.; BOOKER, P. D.; MURRAY, A.; LINTZ, W.; TERLINDEN, R. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. **British Journal of Anaesthesia**, v.84, n.3, p.346-349, 2000.

NAGAOKA, E.; MINAMI, K.; YOSHUKI, S.; UEZONO, Y.; SHIRAIISHI, M.; AOYAMA, K.; SHIGEMATSU, A. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow – despite

increased serum catecholamine levels – in anesthetized rats: implications for analgesia in renal insufficiency. **Anesthesia and Analgesia**, v.94, n.3, p.619-625, 2002.

NATALINI, C.C., ROBINSON, E.P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **Am J Vet Res**, v.61, n.12, p.1579-1586, 2000.

PACHARINSAK, C.; GREENE, S.A.; KEEGAN, R.D.; KALIVAS, P.W. Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. **Journal Veterinary Pharmacological and Therapeutics**, v.26, n.1, p.71-77, 2003.

PASCOE, P. J. Local and regional anesthesia and analgesia. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery – Small Animal**, v.12, n.2, p.94-105, 1997.

PASCOE, P.J.; DYSON, D.H. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphine vs. Intercostal bupivacaine. **Veterinary Surgery**, v.22, p.141-147, 1993.

PELLIGRINO, D.A., PETERSON, R.D., HENDERSON, S.K., *et al.* Comparative ventilatory effects of intravenous versus fourth cerebroventricular infusions of morphine sulfate in the unanesthetized dog. **Anesthesiol**, v.71, p.250-259, 1989.

PETERSEN-FELIX, S., CURATOLO, M. Neuroplasticity and wind-up – Theoretical and clinical aspects. In: WORLD CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIA, 2000, Berne. **Proceedings...** Berne : ECVA, 2000. p.12-13.

POPILSKIS, S., KOHN, D.F., LAURENT, L. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs. **J Vet Anesth**, v. 20, p. 21-28, 1993.

POPILSKIS, S., KOHN, D.F., SANCHEZ, J.A. Epidural vs intramuscular oximorphone analgesia after thoracotomy in dogs. **Vet Surg**, v.20, p.462-467, 1991.

POULSEN, L.; ARENDET-NIELSEN, L.; BROSEN, K.; SINDRUO, S.H. The hypnoanalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. **Clinical Pharmacology Therapy**, v.60, n.6, p.636-644, 1996.

PROSSER, D. P.; DAVIS, A.; BOOKER, P. D.; MURRAY, A. Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v.79, n.3, p.293-296, 1997.

RAWAL, N., SJOSTRAND, U., DAHLSTROM, B. Postoperative pain relief by epidural morphine. **Anesth Analg**, v.60, p.726-731, 1981.

SABBE, M.B., GRAFE, M.R., MJANGER, E. Spinal delivery of sufentanil, alfentanil and morphine in dogs. Physiologic and toxicologic investigations. **Anesthesiol**, v.81, n.4, p.899-920, 1994.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.469-482. 2006.

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.

SIQUEIRA, V.J., BERNIS, W.O., MULFORD, S.S., BÉRGAMO G.C., BERNIS FILHO, W.O., SILVA, C.H.R.A., FERREIRA, P.A.S. Observações sobre a anestesia epidural anterior utilizando-se citrato de fentanil em cães. **Acta Cir. Bras.** vol.15 suppl.1. São Paulo, 2000.

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.

SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E.; TACKETT, R. L. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. **American Journal of Veterinary Research**, v.57, n.11, p. 1674-1678, 1996.

STEFEEY, E.P. Inhalation Anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. **Lumb and Jones's veterinary anaesthesia**. Baltimore: William and Wilkins, 3.ed., 1996, p.297-329.

TORSKE, K.E., DYSON, D.H. Epidural analgesia and anesthesia. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v.30, n.4, p.859-875, 2000.

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

VALLE, L.B.S.; TEIXEIRA, M.J.; CAVALCANTE, V.O. Drogas de ação analgésica por via espinhal: aspectos farmacológicos. *Revista da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor*, v.3, n.3, p.83-88, 2001.

VALVERDE, A., DYSON, D.H., COCKSHUTT, J.R. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. *Am J Vet Res*, v.52, n.3, p.505-509, 1991.

VALVERDE, A.; DYSON, D.H.; McDONELL, W.N. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Canadian Journal of Anaesthesia*, v.36, p.629-632, 1989.

VICKERS, M. D.; O'FLAHERTY, D.; SZEKELY, S. M.; READ, M.; YOSHIZUMI, J. Tramadol pain relief by an opioid without depression of respiration, *Anaesthesia*, v. 47, p.291-296, 1992.

WILDER-SMITH, C.H., WILDER-SMITH, O.H.G., FARSCHTSCHIAN, M. Preoperative adjuvant epidural tramadol: the effect of different doses on postoperative analgesia and pain processing. *Acta Anest Scand*, v.42, n.2, p.299-305, 1998.

YAKSH, T.L.; RUDY, T.A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, v. 192, p. 1357-1358, 1976.