



V EPCC  
Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar  
23 a 26 de outubro de 2007

## AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO EFEITO SEDATIVO DA MORFINA, METADONA, BUTORFANOL OU TRAMADOL, ASSOCIADOS À ACEPROMAZINA EM CÃES

Adolfo Rodrigues Junior<sup>1</sup>; Hemir Martins Quirilos Assis<sup>2</sup>; Eduardo Raposo Monteiro<sup>3</sup>.

**Resumo:** Seis cães hípidos, SRD, machos, com peso médio de 12±4,3 kg, receberam a administração intravenosa de acepromazina na dose de 0,05 mg/Kg seguida de um de quatro opióides decorridos 15 minutos da administração do fenotiazinico. Os opióides foram administrados de forma aleatória pela via intravenosa segundo os tratamentos a seguir: morfina na dose de 0,5 mg/Kg (MOR), metadona na dose de 0,5 mg/Kg (MET), butorfanol na dose de 0,15 mg/Kg (BUT) e tramadol na dose de 2,0 mg/Kg (TRA). Os animais foram submetidos aos quatro tratamentos experimentais com um intervalo mínimo de sete dias. Foram avaliadas as variáveis: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), grau de sedação, reflexo interdigital e temperatura retal, antes da administração da acepromazina, 15 minutos após e dos 15 aos 90 minutos após a administração dos tratamentos. A acepromazina resultou em diminuição de PAS em todos os tratamentos. Após a administração dos tratamentos, PAS foi mais elevada em MET e mais baixa em MOR. Com exceção de MET, todas as associações resultaram em diminuição de FC, sendo os valores dessa variável mais baixos nos animais tratados com MOR. Taquipnéia foi observada em alguns animais dos tratamentos MET e MOR. Dois animais em MET não apresentaram reflexo interdigital em pelo menos um dos momentos avaliados. O grau de sedação da associação acepromazina/metadona foi o mais intenso entre os quatro tratamentos e aparentemente resultou em melhor analgesia.

**Palavras-chave:** cão; neuroleptanalgesia; opióides; sedação

### 1 INTRODUÇÃO

A acepromazina é o fármaco da classe dos fenotiazínicos mais comumente utilizado na medicina veterinária. Quando utilizada na MPA, reduz a quantidade de fármacos necessária para a indução e manutenção da anestesia (RANKIN, 2004). A acepromazina é freqüentemente associada a analgésicos para que ocorra uma sedação superior e com analgesia intensificada, denominada de neuroleptoanalgesia (RANKIN, 2004).

A morfina é o opióide protótipo a qual todos os outros são comparados. Produz boa analgesia por ter alta afinidade por receptores  $\mu$ . Como efeitos adversos pode-se citar depressão respiratória, hipotensão (devido a liberação de histamina), bradicardia e

<sup>1</sup>Acadêmico do 5º ano Curso de Medicina Veterinária; Bolsista do Probic Fundação Araucária – Centro Universitário de Maringá (Cesumar) adolforjr@hotmail.com

<sup>2</sup>Acadêmico do 5º ano Curso de Medicina Veterinária vinculado ao PICC – Centro Universitário de Maringá (Cesumar) tuffcwboy@hotmail.com

<sup>3</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Maringá (Cesumar) raposo@cesumar.br

diminuição do débito urinário ocasionada pela liberação de vasopressina (MUIR & HUBBELL, 2001).

A metadona é um agente da classe dos opióides que apresenta efeitos farmacológicos e potência similares à morfina. Esse opióide atua em receptores opióides do tipo  $\mu$ , sendo esse o provável mecanismo pelo qual esse agente provoca seus efeitos farmacológicos analgésicos (GUTSTEIN & AKIL, 2001).

O butorfanol é um opióide sintético com propriedades agonistas-antagonistas. Esse fármaco apresenta grande afinidade por receptores do tipo kappa, onde atua como agonista, e por receptores do tipo  $\mu$ , onde atua como antagonista. Apresenta potência analgésica 3 a 5 vezes maior do que a da morfina, porém os efeitos depressores respiratórios são menos intensos se comparados aos da morfina. Uma das desvantagens do butorfanol é o fato de apresentar um efeito “teto”, ou seja, alcançando-se certo efeito analgésico, este não pode ser incrementado com o aumento da dose administrada (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002).

O tramadol é um análogo sintético da codeína com baixa afinidade por receptores  $\mu$ . É considerado um opióide atípico, de ação mista, por produzir analgesia através da inibição na recaptção de noradrenalina e estimulação na liberação de serotonina, além de atuar em receptores opióides do tipo  $\mu$ .

Não foram encontrados estudos na literatura consultada comparando o grau de sedação produzido por opióides com mecanismos de ação distintos, quando associados à acepromazina em cães. Os objetivos do presente estudo foram avaliar, de forma comparativa, o efeito sedativo produzido pela administração da morfina, metadona, butorfanol ou tramadol, associados à acepromazina, em cães.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação animal da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Foram utilizados seis cães hípidos, machos, sem raça definida e com peso de  $12 \pm 4,3$  kg (média  $\pm$  desvio padrão). Os animais foram selecionados com base em exames físico e laboratorial (hemograma completo, ALT, GGT, uréia e creatinina). Todos os animais foram vacinados e vermifugados trinta dias antes do início do estudo.

No dia do experimento os animais foram mantidos em uma sala silenciosa com temperatura controlada em  $25^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos para aclimação. Após esse período, os animais tiveram seus parâmetros basais mensurados. A frequência cardíaca (FC) foi mensurada por auscultação, a frequência respiratória (FR) por visualização, a pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada com o auxílio de um doppler vascular e a temperatura retal foi aferida com o uso de um termômetro clínico digital. A PAS foi mensurada com o animal contido gentilmente em decúbito lateral. Para a avaliação do grau de sedação os animais foram inicialmente observados sobre uma mesa e posteriormente colocados no chão, onde foram encorajados a ficar em estação e caminhar. O grau de sedação foi avaliado por um observador que não sabia a qual dos tratamentos o animal havia sido submetido. Duas escalas foram utilizadas para avaliar o grau de sedação: uma escala numérica descritiva (END), a qual variava de 0 a 3 (VALVERDE, CANTWHEEL e HERNÁNDEZ, 2004); e uma escala análoga visual (EAV), a qual variava de 0 a 10. O reflexo interdigital foi avaliado pelo pinçamento da prega interdigital com uma pinça hemostática emborrachada. Após a mensuração dos valores basais, um cateter 20 Ga foi introduzido na veia cefálica esquerda de forma asséptica, fixado e heparinizado para a posterior administração dos fármacos. A seguir os animais receberam a administração intravenosa de acepromazina na dose de  $0,05$  mg/kg ao longo de 1 minuto. Decorridos 15 minutos da administração da acepromazina (momento ACP),

as variáveis cardiopulmonares (FC, PAS e FR), a temperatura retal e o grau de sedação foram novamente mensurados. A seguir os animais receberam aleatoriamente a administração intravenosa de 1 de 4 tratamentos. Os animais do tratamento MOR receberam a administração de 0,5 mg/kg de morfina; os animais do tratamento MET receberam a administração de metadona na dose de 0,5 mg/kg; os animais do tratamento BUT receberam a administração de 0,15 mg/kg de butorfanol; os animais do tratamento TRA receberam a administração de 2 mg/kg de tramadol. O volume final dos tratamentos foi padronizado em 5ml, obtido pela adição de solução salina, e administrado ao longo de 5 minutos. Os animais foram submetidos a quatro tratamentos com intervalo mínimo de uma semana entre cada experimento. A ordem dos tratamentos foi aleatória. As variáveis cardiopulmonares bem como o grau de sedação e o reflexo interdigital foram novamente avaliados aos 15, 30, 45, 60, 75, 90 minutos após a administração do opióide. A temperatura retal foi aferida aos 60 e 90 minutos após o tratamento.

As variáveis paramétricas (FC, PAS, FR e temperatura) foram avaliadas utilizando a análise de variância (ANOVA) seguida da correção de Bonferroni ou do teste de Dunnett, conforme o apropriado. As variáveis não paramétricas foram avaliadas pelos testes de Kruskal-Wallis, Friedman ou Dunn's. As diferenças foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$ .

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os valores médios de FC, PAS, FR e temperatura retal encontram-se relacionados na Tabela 1. Não houve diferença entre os tratamentos para os valores basais de FC, PAS, FR e temperatura retal.

A acepromazina ocasionou diminuição na FC nos grupos MOR, BUT e TRA, mas não em MET, quando comparados aos valores basais. Nos animais que receberam os tratamentos MOR e BUT, FC diminuiu em relação a ACP dos 15 aos 90 minutos, e em TRA, FC encontrava-se diminuída aos 30, 45 e 75 minutos. Os valores de FC foram mais elevados em MET do que em MOR dos 30 aos 90 minutos e mais elevados do que em BUT e TRA aos 30, 60 e 75 minutos. Bradicardia (FC < 60 bpm) foi evidenciada no tratamento MOR dos 30 aos 90 minutos, mas não nos demais tratamentos. A administração de acepromazina resultou em diminuição significativa na PAS em todos os tratamentos com exceção de TRA. Após a administração dos tratamentos, foi evidenciada redução adicional na PAS em TRA dos 15 aos 90 minutos, mas não nos demais tratamentos. A única diferença significativa apresentada entre os tratamentos foi observada aos 30 e 45 minutos entre os tratamentos MOR e MET. Hipotensão (PAS < 100 mmHg) foi observada no tratamento MOR dos 30 aos 90 minutos e no tratamento TRA aos 30, 45 e 90 minutos.

A administração de acepromazina resultou em diminuição não significativa nos valores de FR em todos os tratamentos. Nos tratamentos MOR e MET, houve elevação não significativa de FR aos 15 minutos retornando progressivamente a valores semelhantes ao momento ACP. Nos tratamentos BUT e TRA, FR diminuiu em relação a ACP, porém a diminuição foi estatisticamente significativa somente em BUT.

Em todos os tratamentos houve diminuição significativa na temperatura retal em relação aos valores basais após a administração da acepromazina. Redução adicional na temperatura retal em relação a ACP ocorreu após a administração de todos os tratamentos, sendo a máxima redução observada nos tratamentos MOR e MET. Os valores médios de temperatura foram mais baixos em MET do que em BUT e TRA aos 60 e 90 minutos, mais baixos em MOR do que em BUT aos 90 minutos e mais baixos em MOR do que em TRA aos 60 e 90 minutos.

**Tabela 1:** Valores médios±DP (desvio padrão) de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória (FR) e temperatura retal de 6 cães aos 15 minutos após a administração de 0,05 mg/kg de acepromazina (ACP) e dos 15 aos 90 minutos após a administração de 0,5 mg/kg de morfina (MOR), 0,5 mg/kg de metadona (MET), 0,15 mg/kg de butorfanol (BUT) ou 2,0 mg/kg de tramadol (TRA). Todos os tratamentos foram administrados IV.

	Basal	ACP	15	30	45	60	75	90
<b>FC (bpm)</b>								
<b>MOR</b>	99±19*	76±3	60±3*	59±5* <sup>+</sup>	58±9* <sup>+</sup>	58±6* <sup>+</sup>	58±11* <sup>+</sup>	58±10* <sup>+</sup>
<b>MET</b>	94±17	83±10	73±29	91±37	85±28	91±31	92±30	89±26
<b>BUT</b>	100±23*	84±24	64±12*	63±14* <sup>+</sup>	64±18*	63±14* <sup>+</sup>	64±17* <sup>+</sup>	68±16*
<b>TRA</b>	97±14*	79±9	68±15	62±10* <sup>+</sup>	63±11*	65±19 <sup>+</sup>	62±18* <sup>+</sup>	67±22
<b>PAS (mm Hg)</b>								
<b>MOR</b>	130±13*	101±5	101±9	94±7 <sup>+</sup>	95±7 <sup>+</sup>	95±6	96±8	98±8
<b>MET</b>	131±16*	113±11	108±8	106±10	107±8	104±11	105±11	107±12
<b>BUT</b>	123±9*	107±6	101±10	101±8	102±8	103±9	106±13	108±12
<b>TRA</b>	126±10	113±6	102±7*	98±8*	98±7*	100±8*	100±11*	99±13*
<b>FR (mrpm)</b>								
<b>MOR</b>	38±17	27±20	47±52	40±44	27±16	24±8	23±7	23±6
<b>MET</b>	39±27	27±12	40±41	36±37	34±33	30±23	28±22	26±13
<b>BUT</b>	45±23	25±10	17±6*	17±4*	16±5*	16±4*	17±4*	18±4*
<b>TRA</b>	44±35	26±15	23±17	17±4	20±10	17±6	17±6	20±7
<b>Temperatura Retal (°C)</b>								
<b>MOR</b>	38,9±0,3*	38,4±0,3	-	-	-	37,1±0,2*	-	36,8±0,2*
<b>MET</b>	38,9±0,3*	38,5±0,4	-	-	-	36,8±0,4*	-	36,4±0,6*
<b>BUT</b>	38,9±0,4*	38,4±0,3	-	-	-	37,6±0,4* <sup>+</sup>	-	37,6±0,5* <sup>+</sup> §
<b>TRA</b>	38,9±0,1*	38,6±0,4	-	-	-	37,9±0,4* <sup>+</sup> §	-	37,8±0,4* <sup>+</sup> §
<b>MOR</b>	38,9±0,3*	38,4±0,3	-	-	-	37,1±0,2*	-	36,8±0,2*

+ : diferença significativa em relação ao tratamento MET; §: diferença significativa em relação ao tratamento MOR; \*: diferença significativa em relação à ACP (P < 0,05).

Os valores para sedação, nas escalas END (Escala Numérica Descritiva) e EAV (Escala Análoga Visual) encontram-se relacionados na Tabela 2.

A administração de MET resultou em sedação intensa e com duração mais prolongada em relação aos demais tratamentos. No pico sedativo, a mediana do escore de sedação em MET foi de 3 (END) enquanto que em MOR, BUT e TRA, as medianas foram de 2,0; 1,5 e 1,0, respectivamente. Quando a escala utilizada foi EAV, as medianas foram 7,7; 6,2; 6,8 e 5,7, respectivamente em MET, MOR, BUT e TRA. No entanto, diferença estatisticamente significativa ocorreu somente entre os tratamentos MET e TRA, dos 15 aos 60 minutos pela escala END e aos 60 e 75 minutos pela escala EAV. O momento de pico sedativo variou de acordo com as escalas utilizadas ocorrendo entre 30 e 45 minutos após a administração dos tratamentos. Somente MET apresentou diferença significativa no escore de sedação (END) em relação ao momento ACP. Em EAV, todos os tratamentos dos 30 aos 45 minutos apresentaram diferença significativa em relação a ACP. Aos 60 minutos, MOR, MET e BUT apresentaram escore EAV mais elevado em relação ao momento ACP e aos 75 minutos, somente a MOR apresentou diferença significativa em relação a ACP.

Foi notada a ausência de reflexo interdigital em 2 animais que receberam o tratamento MET, sendo um aos 15 minutos e outro dos 15 aos 60 minutos. Cinco animais apresentaram mímicas de vômito em MOR e um deles vomitou. Três animais defecaram, sendo 1 em MOR e 2 em MET. Um animal apresentou-se agitado durante a administração do tratamento MOR. Dois animais do tratamento MET apresentaram taquipnéia no início do tratamento.

**Tabela 2:** Valores médios (intervalo interquartis) de sedação de 6 cães após a administração de 0,05 mg/kg de acepromazina(ACP) dos 15 aos 90 minutos após a administração de 0,5 mg/kg de morfina (MOR), 0,5 mg/kg de metadona (MET), 0,15 mg/kg de butorfanol (BUT) ou 2,0 mg/kg de tramadol (TRA). Todos os tratamentos foram administrados IV.

	ACP	15	30	45	60	75	90
<b>END (Escala Numérica Descritiva)</b>							
<b>MOR</b>	1,0(1,0-1,5)	1,5(1,0-2,5)	2,0(1,0-2,5)	2,0(1,0-2,5)	1,5(1,0-2,0)	1,5(1,0-2,0)	1,0(1,0-1,5)
<b>MET</b>	1,0(1,0-1,0)	3,0(2,5-3,0)*	3,0(3,0-3,0)*	3,0(2,5-3,0)*	3,0(2,0-3,0)*	2,0(1,5-2,0)	2,0(1,0-2,0)
<b>BUT</b>	1,0(1,0-1,5)	1,5(1,0-2,0)	1,5(1,0-2,0)	1,0(1,0-2,0)	1,0(1,0-2,0)	1,0(1,0-2,0)	1,0(0,5-2,0)
<b>TRA</b>	1,0(1,0-1,5)	1,0(1,0-1,5)+	1,0(1,0-1,0)+	1,0(1,0-1,0)+	1,0(0,5-1,0)+	1,0(0,5-1,0)	0,5(0,0-1,0)
<b>EAV (Escala Análoga Visual)</b>							
<b>MOR</b>	3,4(2,2-3,7)	4,9(4,5-6,7)	6,0(5,3-7,6)*	6,2(5,6-7,9)*	6,0(5,4-7,6)*	5,8(5,0-7,0)*	4,9(4,5-5,6)
<b>MET</b>	3,0(2,5-3,8)	5,9(4,6-7,0)	7,4(6,2-8,6)*	7,6(6,6-8,6)*	7,7(6,3-8,2)*	6,9(5,6-7,5)	6,1(4,1-6,7)
<b>BUT</b>	3,5(2,4-4,4)	6,0(4,5-6,2)	6,7(6,0-7,1)*	6,8(6,2-7,3)*	6,3(6,1-7,0)*	5,4(4,8-6,4)	4,1(3,0-5,4)
<b>TRA</b>	3,1(2,1-4,1)	5,1(3,8-6,2)	5,3(4,6-7,0)*	5,7(4,2-7,1)*	5,1(4,1-6,3)+	4,1(3,4-5,4)	3,0(2,7-4,2)

+ : diferença significativa em relação ao tratamento MET; \* : diferença significativa em relação à ACP.

#### 4 CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos no presente estudo foi possível concluir que todas as associações utilizadas foram bem toleradas pelos animais. O efeito adverso mais freqüente foi a bradicardia. A administração intravenosa da associação acepromazina/metadona promoveu o melhor grau de sedação entre as associações utilizadas e pareceu resultar em melhor analgesia. O grau de sedação também foi satisfatório com a associação da acepromazina à morfina ou ao butorfanol. Porém, a associação do tramadol incrementou pouco a sedação produzida pela acepromazina isoladamente.

#### REFERÊNCIAS

- GUTSTEIN, H.B., AKIL, H. Opioid analgesics. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E. **Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics**. 10 ed. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2001, cap.23, p.569-619.
- FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T., CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 31, p. 323-336.
- MUIR III, WW. Medicação pré-anestésica. In: MUIR III, WW; HUBBELL, J.A.B. **Manual de anestesia veterinária**. 3º ed. São Paulo: Artemed, 2001, cap. 3, p. 31-44.
- RANKIN, D.C. Tranqüilizantes. In: STEPHEN, A.G. **Segredos em anestesiologia veterinária e manejo da dor**. São Paulo: Artmed, 2004, cap. 14, p. 111-116.

VALVERDE, A., CANTWELL, S., HERNÁNDEZ, J., et al. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v.31, p.40-45, 2004.