

Evento: XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

QUALIDADE ANALGÉSICA DE METADONA ADMINISTRADA POR VIA ORAL EM CADELAS SUBMETIDAS A OVH¹
ANALGESIC QUALITY OF METHADONE ADMINISTERED ORALLY IN BITCHES SUBMITTED TO OVH

Dianalina Taíla Sbiacheski², Camila Ritterbusch Karlinski³, Fernando Silvério Ferreira Da Cruz⁴, Christiane De Fatima Colet⁵, Maurício Borges Da Rosa⁶

¹ Pesquisa Institucional desenvolvida no Departamento de Estudos Agrários, pertencente ao Núcleo de Pesquisa em Saúde Animal

² Bolsista PROBITI/FAPERGS; Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Departamento de Estudos Agrários - Unijuí

³ Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Departamento de Estudos Agrários - Unijuí

⁴ Professor, doutor, orientador do Departamento de Estudos Agrários - Unijuí

⁵ Professora do Departamento de Ciências da Vida - Unijuí

⁶ Médico Veterinário do Hospital Veterinário da Unijuí

INTRODUÇÃO

A ovariectomia eletiva é uma das cirurgias de maior incidência em pequenos animais. A dor decorrente desse procedimento já foi demonstrada em diversos estudos (BRONDANI et al., 2009). As alterações são resultantes do estresse, das lesões teciduais e da anestesia propriamente dita, envolvidas no período perioperatório. Por isso, o tratamento da dor pós-operatória torna-se indispensável para que o paciente recupere mais rapidamente suas funções, reduzindo assim a morbidade e mortalidade (XU e BRENNAN, 2011).

Os opióides causam inibição da atividade da adenil-ciclase, resultando em analgesia por promover hiperpolarização, inibição da deflagração do potencial de ação e inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissores pelas células nervosas (HARDMAN & LIMBIRD, 2003). Seu uso no tratamento da dor crônica é favorecido por ser um fármaco altamente eficaz e com efeitos analgésicos prolongados quando administrado pela via oral (GOURLAY et al., 1986).

A metadona possui boa absorção no trato gastrointestinal e pode ser detectada no plasma 30 minutos após ingestão oral, atingindo concentrações máximas em cerca de 4 horas (HARDMAN & LIMBIRD, 2003), e elevada biodisponibilidade quando administrada pela via oral (cerca de 80%) (GOURLAY et al., 1986).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) indica a via oral como a via de administração preferencial de medicamentos devido à segurança, não invasividade, custo, praticidade e efetividade (REISFIELD & WILSON, 2007). A nova apresentação visa contemplar essa recomendação da OMS, reduzindo o número de administrações parenterais em terapias prolongadas e a dificuldade de administração de comprimidos em Medicina Veterinária.

Evento: XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito analgésico da metadona, quando utilizada pela via oral comparativamente à via intramuscular em cadelas submetidas à ovariohisterectomia eletiva (OVH).

MATERIAL E METODOS

Para realização do presente estudo foram utilizadas 12 cadelas, sem raça definida, pesando entre 10 e 20 kg, clinicamente saudáveis, procedentes da rotina do Hospital Veterinário da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), encaminhados para OVH eletiva após consentimento dos proprietários e aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA sob o número 006/2016. Todos os animais foram submetidos a um exame clínico e exames laboratoriais (hemograma e bioquímico) e os animais com alterações foram excluídos do experimento.

Os animais foram dispostos aleatoriamente em dois grupos de seis animais cada, sendo grupo Metadona (GME), os quais receberam 0,5 mg/kg de metadona por via intramuscular e grupo Metadona Oral (GMO) que receberam 0,5 mg/kg por via oral. Para a administração por via oral, a metadona injetável foi convertida em uma nova apresentação (xarope), seguindo as normas da ANVISA, no laboratório de Farmacotécnica da Unijuí.

Após jejum sólido e hídrico prévio de 12 horas, os animais foram pré medicados com acepromazina 0,03mg/kg pela via intra muscular associada à um dos dois tratamentos anteriores. Após 15 minutos foi realizado a cateterização da veia cefálica e infusão de solução Ringer Lactato com fluxo de 10 mg/kg/hr para posterior indução anestésica com Propofol na dose de 4mg/kg. Ato contínuo, realizou-se a intubação endotraqueal e manutenção do plano anestésico com Isoflurano em vaporizador universal (diluído em 100% de oxigênio no fluxo de 40 ml/kg/min). Em seguida, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, iniciando assim o procedimento cirúrgico.

Os parâmetros fisiológicos foram avaliados a cada 5 minutos após a indução anestésica até o final do procedimento. Os parâmetros avaliados incluíram frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, média e diastólica, temperatura retal e oximetria de pulso.

A avaliação da analgesia pós-operatória foi realizada a cada meia hora, durante quatro horas, iniciando uma hora após o termino do procedimento cirúrgico através da escala modificada de Glasgow e da escala visual analógica (VAS).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A dor aguda pós-operatória é classificada como nociceptiva e está associada a efeitos indesejados, como desconforto, recuperação prologada e sequelas a longo prazo (LEDOWSKI, 2012). Além de alterações fisiológicas, utilizadas como parâmetros para avaliar a dor, sabe-se que a dor desencadeia uma resposta simpática ao estresse, alterando níveis hormonais do estresse, como cortisol, catecolaminas e glucagon circulantes, assim como citocinas, que são importantes mediadores inflamatórios liberados por células do sistema imune. Como consequência, há

Evento: XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

aumento do metabolismo basal, do trabalho cardíaco, da resistência vascular periférica e do consumo de oxigênio pelo miocárdio, verifica-se também prejuízo da função respiratória que pode gerar complicações pulmonares (SAKATA, 2001).

Para analisar o grau e a intensidade da dor dos animais do presente estudo foram utilizadas duas escalas. A escala análoga visual (VAS) é utilizada para quantificar a dor de maneira subjetiva, representada por uma linha horizontal que varia de 0 a 10 cm, em que 0 indica ausência de dor e 10, dor insuportável. O avaliador deve marcar um ponto nessa linha que corresponda a intensidade da dor observada (LLOYD-THOMAS, 1990). A escala de medida composta de dor de Glasgow é baseada em observar o animal a distância, além de postura, comportamento e reação ao toque, em que as respostas são convertidas em números, método conhecido como “escalonamento”, quantificando os atributos da escala. Ao final da avaliação, é realizada a soma dos valores, que foram definidos por análises estatísticas do peso e importância do parâmetro avaliado (MORTON et al., 2005).

Pohl et al. (2011) citam que a escala visual analógica (VAS) é o melhor método empregado para avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OVH, e pela escala simplificada de Glasgow. Entretanto, observamos melhores resultados pela escala simplificada de Glasgow, fato que pode ter ocorrido pela menor interferência do avaliador, já que essa é constituída de questões acerca do comportamento animal, enquanto na VAS a avaliação é subjetiva, sofrendo interferência do avaliador.

No presente estudo, podemos observar em que os pacientes tiveram uma boa analgesia no pós-operatório, tanto na administração via oral da metadona, como na administração via intramuscular. Não tentamos assim, diferenças entre os tratamentos nos escores de dor pós-operatória. Em nenhum momento foi necessária analgesia resgate, e todos os animais demonstraram conforto. Apesar do seu potencial uso como analgésico em pacientes veterinários, existem poucos estudos avaliando a analgesia da metadona em animais. Ademais, a manipulação da metadona, convertendo-a em xarope, não provocou perda de eficácia.

Na avaliação cardiovascular não foram observadas alterações significativas, corroborando com Stanley et al. (1980), que aplicou metadona nas doses de 0,3 ou 0,5mg/kg e não houve alteração na frequência cardíaca durante ou após a administração.

No transoperatório, observou-se alteração na frequência respiratória dos animais, em todos os momentos, independentemente do tratamento submetido. Essa alteração pode ser decorrente dos fármacos empregados na anestesia, pois o isoflurano causa decréscimo da frequência respiratória (GAROFALO, 2010), e a acepromazina é conhecida por causar comumente esta alteração (PIRES et al., 2000). Os opióides também promovem depressão acentuada da frequência respiratória, citado até como um dos principais efeitos colaterais (KEEGAN et al., 1995). A saturação de oxigênio se manteve dentro dos parâmetros normais, fato que ocorreu pela suplementação de oxigênio a 100% para a manutenção da anestesia inalatória, como observado por Mastrocinque (2005).

Houve um decréscimo progressivo na temperatura corporal durante a anestesia e isso pode estar

Evento: XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

associado a fatores como vasodilatação periférica, radiação sobre superfície corporal, decréscimo no metabolismo basal, condução e evaporação (NUNES, 1995). Brock (1994), diz que o uso da acepromazina, também pode acarretar na diminuição da temperatura, pois a mesma causa depressão do centro termorregulador no hipotálamo, fato corroborado por Monteiro et al. (2009), os quais observaram decréscimo da temperatura retal em todos os animais após a aplicação deste fenotiazínico. Apesar da temperatura corpórea ter reduzido em relação ao basal, a mesma ficou dentro de valores aceitáveis para a espécie.

Apesar de não ter sido avaliado a aceitação dos animais pelo xarope da metadona, todos os animais receberam a medicação sem intercorrências. Este fato pode estar relacionando ao sabor adocicado causado pela adição do açúcar na mistura, minimizando assim o estresse na administração. Não foram observados vômito ou náuseas, porém, a salivação foi a reação adversa mais observada. A salivação pode ser atribuída à ação parassimpatomimética de opioides como a morfina e a metadona, descrita também por outros autores (GAROFALO, 2010).

CONCLUSÃO

A administração da metadona por via oral na formulação de xarope se mostrou eficaz, quando comparado pela administração por via intramuscular, se mostrando eficiente como analgésico no pós-operatório, com poucas alterações cardiorrespiratórias.

REFERENCIAS

BROCK, N. Acepromazine revisited. Can Vet J Volume 35, July 1994

BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.; BEIER, S.L. et al. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. J. Feline Med. Surg., v.11, p.420-429, 2009.

GAROFALO, N.A. Alterações hemodinâmicas e neuroendócrinas associadas ao uso da metadona em cães conscientes e anestesiados com isoflurano. 2010.111 f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, SP, 2010.

GOURLAY, G.K.; CHERRY, D.A.; COUSINS, M.J. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. Pain, v.25, n.3, p.297-321, 1986.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hiel, 2003. 1647p.

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

Evento: XXV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

LEDOWSKI T, REIMER M, CHAVE V, KOOR V, WENK M. Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. 2012

Lloyd-Thomas AR. Pain management in paediatric patients. Br J Anaesth. 1990

MASTROCINQUE, S. Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas a ovariectomia. Dissertação apresentada para obtenção do título de Doutor em Medicina Veterinária. São Paulo: 2005.

MONTEIRO, E.R.; RODRIGUES, J.A.; ASSIS, H.M.Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J.G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine in dogs. Vet Anaesth Analg 2009; 36:25-33.

MORTON C, REID J, SCOTT E, HOLTON L, NOLAM A. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. Am J Vet Res 2005.

NUNES, N.; POMPERMAYER, L.G.; PIROLO, J. et al. Emprego do metamizol no bloqueio da hipotensão produzida pelo uso da levomepromazina em cães. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci., v.32, p.120-124, 1995.

PIRES, J.S. et al. Anestesia por infusão contínua de Propofol em cães pre-medicados com Acepromazina e Fentanil. Ciência Rural, Santa Maria, v.30, n.5, p.829-834, 2000.

POHL, V.H. et al. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. Ciência Rural, Santa Maria, v.41, n.1, p.154-159, jan, 2011

REISFIELD G.M., WILSON G.R. Rational use sublingual opioids in palliative medicine. Journal of Palliative Medicine, v. 10(2): 465-474, 2007.

SAKATA R. Tratamento da dor. In: Yamashita A, Takaoka F. Auler Junior J, Iwata N, eds. Anestesiologia - SAESP 5ª edição. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 1165-82

STANLEY, T.H.; LIU, W.S.; WEBSTER, L.R. et al. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. Can. Anaesth. Soc. J., v.27, p.53-57, 1980.

Xu J, Brennan TJ. The pathophysiology of acute pain: animal models. Curr Opin Anaesthesiol. 2011 Oct;24-5: 508-14