

O USO DO REMIFENTANIL NA ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA

MARIA VITÓRIA MARCHENTA CHANQUETTE¹, ANA JÚLIA FORNARI MARINO¹, LETÍCIA CHAIM LANDGRAF¹, JULIANA DA SILVA BONFANTE²

¹ Discente do Curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos
² Docente do Curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário Fundação de Ensino Octávio Bastos

RESUMO: Na Medicina Veterinária utiliza-se com frequência os fármacos opióides para o tratamento da dor em diversas situações. Esses analgésicos opióides, que são agentes eficazes e seguros, como por exemplo, o Remifentanil, fármaco sintético agonista de receptores μ seletivo, que apresenta uma particularidade em sua composição química, a qual auxilia a prevenção da dor e em consequência estabilidade hemodinâmica durante sua utilização em procedimentos cirúrgicos, possibilitando sua administração além de bolus, infusão intravenosa contínua por períodos prolongados. Sua utilização em protocolos anestésicos auxilia a analgesia pré, intra e pós-operatória e leva à redução de doses dos fármacos anestésicos injetáveis, na concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios e na diminuição da taxa de infusão de propofol na anestesia total intravenosa (TIVA).

PALAVRAS-CHAVE: agonista μ , analgesia, anestesia, remifentanil, opióide.

INTRODUÇÃO

A analgesia é um dos principais pilares da anestesiologia e os opióides destacam-se entre as classes farmacológicas mais utilizadas na atualidade para se obter analgesia durante os procedimentos anestésicos. Seu uso de forma eficaz está relacionado ao conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dessa classe, além de conhecer seus efeitos adversos e consequentemente como corrigi-los e em muitos casos evitando assim efeitos indesejados (VIDEIRA; CRUZ, 2004). A dor é um tipo de percepção, fazendo parte de um complexo sistema, no qual constitui um conjunto geral de mecanismos responsáveis pelo controle da homeostase, a percepção dolorosa é um mecanismo de defesa do organismo, se não for evitada pode ter consequências extremamente desagradáveis ao paciente. Assim sendo, a dor tem função biológica, representando um sinal de alerta (RIBEIRO, 2002; LE BARS; GOZARIU; CADDEN, 2002; ALVES et al., 2017). A Associação Internacional de estudos da dor (International Association for the Study of Pain), relata que a dor é uma desagradável experiência emocional e sensorial, relacionada a um dano real e/ou potencial ao tecido (IASP, 2017), alterando assim o comportamento característico do animal (SALIBA; HUBER; PENTER, 2011; KLAUMANN; OTERO, 2013). A dor pode ser também caracterizada como fisiológica ou patológica. Sendo a dor nociceptiva ou fisiológica, na qual está envolvida com a ativação de receptores periféricos de elevado limiar. Já a dor patológica não tem função de proteção, resultando assim no processo incomum de sinais aferentes, estando relacionada a mudanças no Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP), pode acontecer sem lesão tecidual aparente ou estímulos nocivos (FANTONI; GAROFALO, 2012; ALEIXO et al., 2016).

Marques (2017), descreve que na prática clínica a associação dos opióides aos protocolos anestésicos tem como finalidade proporcionar analgesia e estabilidade hemodinâmica. Dentre vários opióides, devido às suas particularidades, o remifentanil tem sido cada vez mais estudado e utilizado. O remifentanil é um opióide μ -agonista seletivo, do grupo das fenilpiperidinas, devido a sua rápida eliminação, mesmo após longos procedimentos, o animal não sofre com acúmulo do fármaco no organismo e não ocorre aumento no seu tempo de ação. Devido a essas características, a infusão de remifentanil pode ser utilizada até o término do procedimento cirúrgico, tornando assim seu uso seguro e de excelente qualidade (VIDEIRA; CRUZ, 2004; MARQUES, 2017). Desta forma, o objetivo do trabalho é mostrar através de uma revisão bibliográfica a farmacocinética e farmacodinâmica do remifentanil e tal como sua utilização na Anestesiologia Veterinária.

REVISÃO DE LITERATURA

Os fármacos analgésicos mais antigos são os opióides, uma vez que sua utilização foi descrita há mais de 2.300 anos (ALEIXO et al., 2005). São de modo geral eficientes no controle da dor, tanto a aguda quanto a crônica e são utilizados com frequência no controle da dor de grau moderado a intenso. A ação analgésica produzida pelos opioides ocorre através da compatibilidade que possuem por receptores específicos distribuídos por todo o corpo (ALEIXO et al., 2005; ANDRADE; CASSU, 2008). Os opioides agem por ligação reversível a receptores específicos que estão localizados no sistema nervoso central (SNC) e na medula espinhal, modulando a atividade sensitiva e motora (FRAGATA; IMAGAWA, 2008). Reduzindo assim a resposta de dor durante a manipulação cirúrgica e a concentração de anestésico desejado durante o procedimento cirúrgico (VALADÃO; DUQUE; FARIAS, 2002).

Os receptores de maior efeito são mi (μ) e o kappa (κ). A ligação do receptor sigma (σ) e os efeitos do receptor delta (δ) estão relacionados a excitação por altas dosagens (FANTONI; GAROFALO, 2012). O efeito de um opióide está relacionado a afinidade que ele possui pelo seu receptor endógeno específico e, sendo assim consequentemente, os que possuem afinidade para diferentes receptores causam diferentes efeitos clínicos (ALEIXO et al., 2005).

Os opióides possuem efeito analgésico no qual é mediado na medula espinhal pelas vias inibitórias descendentes noradrenérgica e serotoninérgica. Sua ativação dos receptores espinhais α -2- adrenérgicos e neurotransmissores liberados pelos neurônios noradrenérgicos possivelmente seja responsável pela modulação da transmissão nociceptiva aferente, resultando nas propriedades antinociceptivas dos opioides (CASSU; LUNA, 2003).

Segundo Beier (2007), o remifentanil é um opióide agonista μ (μ), puro, seletivo, derivado da piperidina, ou seja, pertence ao grupo da fenilpiperidina com uma ligação éster e devido a isso, ocorre a quebra rápida de sua ligação éster por esterases plasmáticas. A principal via metabólica do remifentanil é a desesterificação, que forma um metabólito do ácido carboxílico pouco ativo, o GI90291. As hemácias ao que tudo indica pode ser o local para a via metabólica deste fármaco. Quase 90% dele é recuperado na urina na forma deste metabólito. A sua curta duração e ausência de efeito acumulativo está associado a sua biotransformação rápida em metabólitos pouco ativos, mesmo em doses repetidas ou em infusão contínua, permitindo uma recuperação anestésica rápida.

É encontrado no comércio na forma de liofilizada de hidrocloreto em frascos de um, dois ou cinco miligramas (mg), porém, precisa resultar em uma concentração final de 50 μ g/mL, com o uso da solução fisiológica ou da glicosamina a 5%, utilizado no decorrer de um dia. Após sua reconstituição, a solução apresenta um pH de aproximadamente três, que se avalia ácido (MACIEL et al., 2012). Formado por uma cadeia lateral metil éster que facilita a metabolização por esterases inespecíficas do sangue e dos tecidos, também apresenta radicais do tipo éster e em razão dessa ligação, sua biotransformação é rápida e de forma extra-hepática, o que determina uma curta meia vida de eliminação (três a dez minutos), ou seja, resulta em uma curta duração de efeito e possibilita seu uso em pacientes nefropatas e hepatopatas, apesar dos seus efeitos adversos, como depressão respiratória, rigidez muscular, bradicardia, náusea, euforia, hipotensão, apnéia isso de acordo com o estado particular dos pacientes, visto que a grande parte dos casos os efeitos adversos são rapidamente reversíveis e dose-dependentes (RANKIN, 2015).

O uso de solução de Ringer com lactato deve ser evitado pois após seis horas da diluição, diminuiu significativamente a ação do fármaco. Já a diluição final para uso deve ser de pelo menos 1 (um) mg em 20 (vinte) ml, o que resulta numa concentração de 50 μ g/ml (VIDEIRA; CRUZ, 2004). O equilíbrio sangue-cérebro é capacitado em tempo rápido e por esse motivo não exige no início da infusão uma administração em bolus, visto que após dez minutos de uma infusão constante, a concentração no sítio efetor atinge mais de 80% da concentração necessária ao estado de equilíbrio plasmático, comparado a 30% dos demais opióides. Logo, nos casos de infusões prolongadas, a meia vida de eliminação dos fármacos não proporciona uma boa correlação com a recuperação dos pacientes, pois pode ocorrer acúmulo do fármaco nos compartimentos periféricos, o que atrasa a redução da concentração no plasma após o término da infusão. Assim, tem sido proposta uma medida mais relevante denominada meia-vida contexto sensível, a qual pode ser definida como o tempo necessário para que a concentração do fármaco no plasma ou na biofase seja reduzida em 50% após o término da infusão (BEIER, 2007).

Em relação às características farmacodinâmicas destaca-se a capacidade deste em diminuir as respostas hemodinâmicas à intubação orotraqueal e sua atividade analgésica e sedativa supra espinhal potentes, além da incrível capacidade de reduzir a concentração alveolar mínima (CAM) (BEIER, 2007). Redução de até 65-70% na CAM com a utilização de 10-15 µg/mL de remifentanil (VIDEIRA; CRUZ, 2004; MARQUES, 2017).

Dentre os efeitos adversos, na qual estão relacionados a doses dependentes, temos como exemplo, a bradicardia e a depressão respiratória que podem ser revertidas com o uso da naloxona e até mesmo pela interrupção da infusão do próprio fármaco. Assim sendo, a bradicardia é caracterizada como um dos efeitos indesejáveis mais significativos do uso de opióides, e o método para correção

dessa bradicardia resulta na utilização de um anticolinérgico. Em geral, embora haja redução na frequência cardíaca, não ocorre hipotensão, desde que a concentração do anestésico inalatório seja reduzida forma a manter plano moderado de anestesia, do mesmo modo que, não ocorre hipotensão, a redução acontece próxima a 50% no débito cardíaco e no transporte de oxigênio. Desta forma, os benefícios hemodinâmicos resultantes da redução de 65% na CAM, pelo remifentanil, foram melhor evidenciados quando a frequência cardíaca foi restabelecida para valores entre 80 e 100 bpm como uso da atropina. Em relação à depressão respiratória é necessário instituir a ventilação artificial para evitar a ocorrência de hipercapnia, nessas circunstâncias, há vantagem e rápida recuperação como uso do remifentanil, retornando assim à ventilação espontânea logo após o término da infusão (ZANNIN, 2019).

Em protocolos anestésicos, as doses e as formas de administração do remifentanil na qual são utilizadas variam bastante, estudos sugerem doses de infusão elevadas (1 µg/kg-1.min-1) e outros recomendam doses menores (0,3 a 0,5 µg/kg-1.min-1) (FANTONI; GAROFALO, 2012).

Gimenes (2005), descreve que em relação ao seu uso na Anestesia Total Intravenosa (TIVA), permite um rápido início de ação, antecedendo com sucesso respostas indesejáveis a estímulos dolorosos, não deprime demasiadamente a função cardiovascular e permite a recuperação da ventilação espontânea adequada de maneira oportuna. Por possuir estrutura éster, sendo o único opióide com esta característica, apresenta um perfil farmacocinético único, que se define por um rápido início de ação e curta duração dos efeitos logo após o término da infusão intravenosa, independente da

duração de sua administração. Tem sua biotransformação através de esterases plasmáticas e teciduais. Além também de uma potente ação analgésica e sedativa. Mas não só potencializa a ação sedativa do propofol, como também causa menor resposta motora à estimulação cirúrgica. O remifentanil, parece ser o componente analgésico ideal, em associação com o propofol, reduzindo a dose do mesmo (VIDEIRA; CRUZ, 2004; BEIER, 2007).

A infusão intravenosa contínua do remifentanil possibilita maior estabilidade cardiovascular, visto que diminui a ocorrência de variações na concentração plasmática dos mesmos, do qual, proporciona uma recuperação mais rápida, sem reações de excitação e com menor incidência de efeitos colaterais. Utilizando-se uma infusão intravenosa contínua desse fármaco, observa-se também a redução de 25% a 30% no consumo dos fármacos, quando comparada à aplicação embolus (GIMENES, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A classe dos opióides é a mais utilizada atualmente, em se tratando de analgesia no paciente, tanto em pré, intra e pós-operatória. O remifentanil é o mais recente opióide proposto para uso na medicina veterinária em pequenos animais, é um agonista puro de receptores µ, éster degradado por esterases plasmáticas e teciduais, com elevadas potências características que o diferencia dos demais opióides é o seu metabolismo. As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do remifentanil sugerem algumas possibilidades na prática anestésica, como, técnicas que utilizam doses elevadas de opióide com rápida recuperação e baixo risco de depressão ventilatória no pós-operatório; além do mais, analgesia profunda, e infusão contínua em anestesia venosa total, sem necessidade de titulação acurada em pacientes ventilados. Uma droga com ampla aplicabilidade em anestesiologia e efeitos colaterais como bradicardia, hipotensão, apnéia e rigidez muscular, entre outros. Por outro lado, o anestesilogista deverá estar alerta para o efeito evanescente do remifentanil, já que este fármaco permite uma recuperação anestésica mais rápida.

REFERÊNCIAS

- ALEIXO, G. A. S.; TUDURY, E. A.; COELHO, M. C. O. C.; ANDRADE, L. S. S.; BESSA, A. L. N. G. Tratamento da dor em pequenos animais: fisiopatologia e reconhecimento da dor (revisão de literatura: parte I). **Revista Científica Medicina Veterinária (UFRPE)**, Recife, v. 10, n. 1-4, p. 19-24, 2016.
- ALVES, J. E. O.; SILVEIRA, M. D.; VIEIRA, E. M. P.; VIDAL, L. W. M. Mecanismos fisiopatológicos da nocicepção e bases da analgesia perioperatória em pequenos animais. **ACTA Biomedica Brasiliensia**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, jul. 2017.
- ANDRADE, S. F.; CASSU, R. N. Analgésicos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 6, p.97-114.
- BEIER, L.S. **Infusão alvo-controlada com propofol e remifentanil: estudo experimental em cães**. 2007. 143 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP, 2007.
- CASSU, R. N.; LUNA, S. P. L. Tramadol. MEDVEP – **Revista Científica Veterinária de Pequenos Animais**. Curitiba, v.1, n.2, p.104-110, 2003.
- FANTONI, D.; GAROFALO, N. Fármacos Analgésicos Opióides. In: FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. 1a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap, 11, p. 109-128.
- FRAGATA, F. S.; IMAGAWA, V. I. **Analgesia na Terapia Intensiva**. In: SANTOS, M. M.; FRAGATA, F. S. **Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais: Bases para o atendimento hospitalar**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 41, p.817-836.
- GIMENES, A, M **Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da anestesia intravenosa contínua com propofol e remifentanil em cães após medicação pré-anestésica com acepromazina**. 2005. 170 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Campus de Botucatu, Botucatu - SP, 2005.
- IASP – International Association for the Study of Pain Taxonomy. Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. p. 209-214./2017. Disponível em: < <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>>. Acesso em: 11 JUN. 2021.
- KLAUMANN, P. R.; OTERO, P. E. **Anestesia locorregional em pequenos animais**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2013.
- LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S. W. Animal models of nociception. **Pharmacological Reviews**, v. 53, p. 597-652, 2002.
- MACIEL, N, S, MONTEIRO, E, R.; CAMPAGNOL, D, BAJOTTO, G, C.; BRESSAN, T, F. Medvep - **Revista Científica de Medicina Veterinária** - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2012; 10(32); 114-118.
- MARQUES, M, G. **A infusão contínua de remifentanil não altera a função sistólica e diastólica ventricular esquerda, em cães anestesiados com propofol**. 2017. 50 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Medicina Veterinária Câmpus de Araçatuba, Araçatuba - SP, 2017.
- RANKIN, D. C. Adrenergic agents. In: GRIMM, K. A. et al. (ed.). **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5. ed. Ames: John Wiley & Sons Inc., 2015. cap. 10, p. 180-189.
- RIBEIRO, S. O Uso de Opióides no Tratamento da Dor Crônica Não Oncológica: O Papel da Metadona. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Porto Alegre - RS, v. 52, n. 5, p. 644-651, set. 2002.

SALIBA, R.; HUBER, R.; PENTER, J. D. Controle da dor em pequenos animais. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 32, n. 1, p. 1981-1988. ago. 2011.

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

VIDEIRA, L, R, R.; CRUZ J, R, S. Remifentanil na Prática Clínica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo - SP, v. 54, n. 1, p. 114-128, 14 jan. 2004. Revisão Bras Anesthesiol.

ZANNIN, D. **Anestesia intravenosa total em cadelas**: avaliação de variáveis cardiovasculares e do requerimento anestésico de propofol na associação de remifentanil e dexmedetomidina. 2019. 57p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba.