

ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM RUMINANTES

POSTOPERATIVE ANALGESIA IN RUMINANTS

Doughlas Regalin¹ e Reiner Silveira de Moraes²

¹ Universidade Federal da Jataí (UFJ), Jataí, Goiás, Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Com o passar dos anos, a percepção sobre a dor nos animais de produção e as modificações no aparecimento da dor em relação à mudança de padrão fisiológico na produção animal, em especial os ruminantes, fez com que houvesse uma maior demanda pela realização de procedimentos com o correto fornecimento de analgesia tanto no transoperatório quanto no pós-operatório. Decorrente dessa demanda, estudos vêm sendo realizados para a melhoria na identificação da dor em ruminantes, para posterior tratamento analgésico tanto no trans, quanto no pós-operatório. Fármacos antes tidos como proibidos em animais de produção, pelos possíveis efeitos colaterais, ou ainda, aumento no custo de produção, hoje são cada vez mais utilizados.

Palavras-chave: AINE's, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, bovinos, opioides.

ABSTRACT

Over the years, the perception of pain in farm animals and the changes in the onset of pain towards changes in the physiological pattern in animal production, especially in ruminants, has led to a greater demand for the performance of procedures with the correct provision of analgesia in both intraoperative and postoperative period. As a result of this demand, studies have been carried out to improve pain identification in ruminants for subsequent analgesic treatment in both intra and postoperative phases. Drugs previously considered prohibited in production animals, due to possible side effects, or even an increase in the cost of production, are now gaining ground in pre, intra or postoperative use in ruminants.

Keywords: NSAID's, analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, bovine, opioids.



Autor para correspondência:
doughlas.regalin@ufj.edu.br

Revista Brasileira de Buiatria
Clínica Cirúrgica,
Volume 3, Número 4, 2021

ISSN 2763-955X

DOI: 10.4322/2763-955X.2021.015



Associação Brasileira
de Buiatria



ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

A percepção da população em geral sobre bem-estar animal, em particular relacionada ao tratamento da dor e sofrimento em animais de produção, em práticas de manejo como castração e descorna, levaram a necessidade de ampliação de técnicas para o alívio da dor, associado a isso, os avanços na criação de escalas para avaliação da dor em ruminantes, proporcionaram melhorias na identificação, quantificação e tratamento da dor, principalmente trans e pós operatória^{1,2}.

Nesse aspecto, o correto manejo analgésico no perioperatório, leva ao real objetivo do tratamento da dor, que é a identificação e implementação de protocolos para tratamento da dor patológica e retorno do paciente à linha de produção³. Desta forma, os protocolos devem ser multimodais, e dentro do possível, o efeito nocivo de estímulos tóxicos, ou sua percepção, e limitar a cascata de dor e estresse que resulta em comportamento alterado e que leva a desvio da fisiologia normal do paciente⁴.

Dentre as classes farmacológicas primárias utilizadas para controle algico, podem ser citados os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) e os opioides, sendo a classe dos opioides, fármacos controlados

que necessitam documentação regulatória adicional, porém exequível de utilização⁵. Objetivou-se com esse trabalho, apresentar os principais AINE's e opioides utilizados no controle da dor pós-operatória, ressaltando sua aplicabilidade clínica e doses utilizadas em diferentes cenários.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINE'S)

As drogas AINE's são inibidores de enzimas ciclooxigenases (COX)⁶. Essas enzimas convertem o ácido araquidônico em eicosanoides, incluindo prostaglandinas e tromboxanos que são mediadores inflamatórios. Sendo assim, os AINE's ao inibirem COX atuam como anti-inflamatórios, tendo potente efeito antipirético, promovendo também analgesia⁷. A enzima ciclooxigenase pode apresentar duas isoformas, conhecidas como COX₁ e COX₂ (Figura 1). A COX₁ está associada a efeitos protetores do organismo, uma vez que as prostaglandinas produzidas por ela possuem funções fisiológicas no trato gastrointestinal (TGI), rins e plaquetas. Por outro lado, as prostaglandinas produzidas pela COX₂ possuem ação inflamatória⁸. Dessa forma, as prostaglandinas produzidas por COX₂ são mediadoras dos efeitos indesejáveis como inflamação,

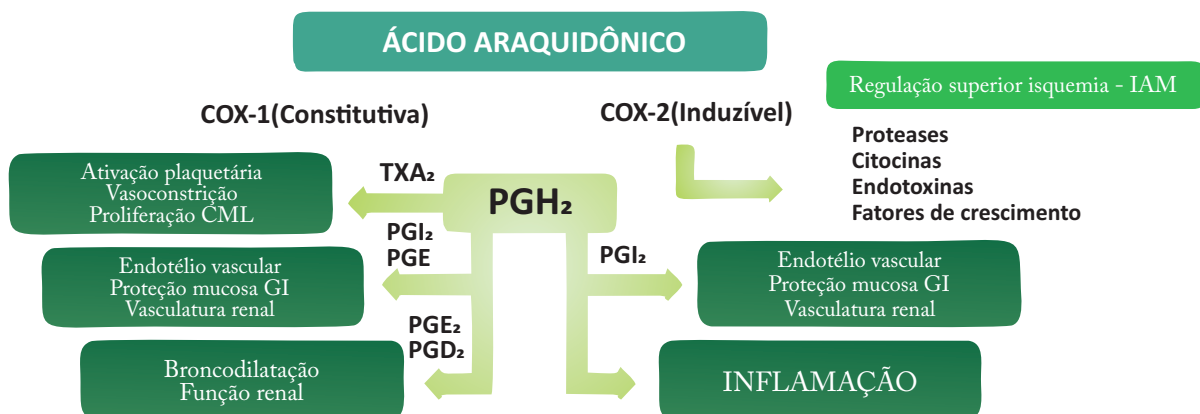


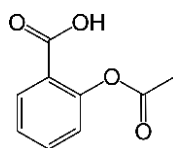
Figura 1. Representação da via de conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e efeitos associados à ativação de COX1 e COX2 (Fonte: Adaptado de Fitzpatrick et al.¹⁰).



febre e dor⁹.

Os AINE's inibem em proporções variáveis de acordo com a dose terapêutica, as duas isoformas, COX₁ e COX₂⁸. Em função das ações mediadas pelas prostaglandinas sintetizadas pelas isoformas de COX, a ação dos AINE's é voltada em sua maioria para a inibição de COX₂, promovendo assim, analgesia periférica e central, efeitos anti-inflamatórios, antipirético e antiendotóxico. Em contrapartida, nefropatias e ulcerações gástricas são esperadas a partir da inibição de COX₁^{9,10}.

Em bovinos, a utilização de AINE's tem ganhado atenção nos últimos anos, não só pelos seus efeitos anti-inflamatórios, mas também na redução dos efeitos induzidos por toxinas e possibilidades de aplicabilidade como ferramenta reprodutiva^{6,7}. Apesar da boa absorção quando administrados por diferentes vias, em bovinos, os AINE's têm sido mais comumente administrados por via parenteral, podendo apresentar variação significativa na dose a ser utilizada frente ao objetivo terapêutico^{9,10}. Dentre o AINE's mais utilizados e estudados em bovinos estão aspirina, carprofeno, cetoprofeno, dipirona, fenilbultazona, firocoxibe, flunixin meglumine, meloxicam e dimetilsulfóxido (DMSO).



■ Aspirina

A aspirina (ácido acetilsalicílico) é um AINE do tipo inibidor não específico de enzimas COX, pertencente ao grupo dos salicilatos e comumente utilizada em bovinos leiteiros para controle de dor, febre e inflamação⁷. Estudos apontam ainda o efeito inibidor irreversível da aspirina como um dos mais preocupantes quando administrada antes de procedimentos cirúrgicos em pacientes com distúrbios de coagulação ou casos em que a perda de volume sanguíneo prevista é alta¹¹. Isso se deve à ação dos AINE's sobre a inibição da produção de tromboxane A₂ (TXA₂) pelos megacariócitos. Em sua estrutura química, a aspirina contém

moléculas lipofílicas que viabilizam sua absorção no trato gastrointestinal. Em sua distribuição, cerca de 50% de seu metabólito se liga à albumina, reduzindo em 90% sua concentração plasmática após 24 horas, tendo como via de eliminação, a urina⁶.

De acordo com Payne¹², a dose de aspirina a ser administrada pela via oral (VO) que apresenta efetividade é de 100 mg/kg, a cada doze horas (BID) (Figura 2 e 3). Nos Estados Unidos da América (EUA), a utilização da aspirina, com foco no controle pirético em bovinos, sendo administrado por via oral e com intervalo de administração de 24 horas foi amplamente discutida, visto o não atendimento à uma cláusula da *Animal Drug Amendments* do ano de 1968. Segundo a *Food Animal Residue Avoidance Databank*, a recomendação de utilização da aspirina, baseava-se na manutenção de um intervalo de carência de cerca de 24 horas após sua utilização em bovinos de corte e leite¹³.



Figura 2: Comprimidos de ácido acetilsalicílico 500 mg para uso oral (1 comprimido/5 Kg). Quantidade a ser administrada a um (A) cordeiro/cabrito de 10 kg (2 comprimidos/1.000 mg) e a um (B) bovino de 500 Kg (100 comprimidos/50.000 mg). Dose para um bezerro ou pequeno ruminante de 50 kg em (C) comprimidos (10/5.000 mg) e após sendo triturado para posterior dissolução em água ou no leite (Fotos: H. Rizzo).

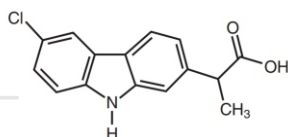


Figura 3. Administração oral de ácido acetil salicílico diluído em água (5 ml/comprimido). (A) Em bovino, via sonda orogástrica de silicone, com auxílio de abre-boca e formiga e em ovino com aplicador oral de (B) metal e (C) plástico (Fotos: H. Rizzo).

Em estudo feito por Stahringer e colaboradores em 1999 com o objetivo de avaliar o efeito do uso prolongado de AINE's sobre a restauração da função ovariana, a utilização da aspirina em vacas Brahman na dose de 100 mg/kg, BID dos dias sete ao treze pós-parto mostrou-se ineficaz na sincronização do estro e manutenção da taxa de prenhez. Nesse estudo, o tratamento com aspirina começou sete dias pós-parto e as vacas inseridas em uma estação de monta sem ocorrência de sincronização do estro. A taxa de prenhez do grupo controle foi de 76% e do grupo tratado de 53,3%⁹. Em suma, a utilização da aspirina em bovinos fêmeas com a finalidade de aumentar a performance reprodutiva não tem mostrado eficácia⁶.

Em estudo recente feito com bovinos de corte, os efeitos da aspirina sobre a mucosa do trato gastrointestinal foram avaliados e percebeu-se que a administração de duas doses de 100 mg/kg, BID induziu à uma disfunção da barreira gastrointestinal levando os autores a suportar a ideia de que a aspirina pode induzir à ruptura abomasal em bovinos de corte¹⁴.

■ Carprofeno



O carprofeno é um AINE pertencente à classe dos ácidos propiônicos. Em bovinos, possui meia-vida prolongada (30 a 40 horas), *clearance* baixo, além da

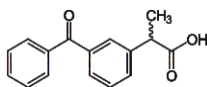
possível via de eliminação biliar, o mesmo observado em cães^{7,15}. Aprovado em diversos países da Europa e Ásia, possui ação no controle da inflamação de doenças respiratórias e febre produzida na mastite com endotoxemia em bovinos^{13,16}. Os níveis residuais do carprofeno na União Europeia são de 500 mg/kg no músculo e 1.000 mg/kg no fígado e rins, sendo desta forma necessária um intervalo de 21 dias após uma única aplicação intravenosa (IV) ou subcutânea (SC) de dose equivalente a 1,4 mg/kg^{15,16}. Devido sua baixa excreção no leite, o carprofeno possui boa aplicação em bovinos leiteiros à uma dose de 1,4 mg/kg, uma vez que o descarte do leite produzido não se faz necessário¹³.

A utilização do carprofeno em bovinos tem se mostrado eficiente no controle da dor, isolado ou em associação com opioides. Exemplos de sua utilização são: castração cirúrgica de bezerros, associado com lidocaína epidural, onde foi percebida uma redução significativa nos níveis de cortisol circulante em um período de 48 horas, e descorna, também associado ao bloqueio com uso de lidocaína quinze minutos antes do procedimento, verificou-se a redução nas concentrações séricas de cortisol em até uma hora pós descorna¹⁵. Estudos avaliando a atividade do carprofeno *in vivo* sobre COX1 e COX2 demonstraram maior seletividade do AINE por COX1 em relação a COX2¹⁷, enquanto avaliações *in vitro* demonstraram maior seletividade sobre COX2¹⁸, além da ação inibitória sobre a amida



hidrolase de ácidos graxos que contribui para sua função analgésica e anti-inflamatória¹⁹.

■ Cetoprofeno



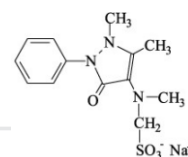
O cetoprofeno tem sido utilizado em bovinos no alívio de efeitos colaterais causados em quadros de endotoxemia. Acredita-se que ele atue por meio da inibição não específica das isoformas de COX, sendo um potente AINE. Além de seu efeito analgésico, possui ação anti-inflamatória e antipirética, além do efeito anti-bradicinina²⁰. Pertencente à classe dos ácidos propiônicos, o cetoprofeno tem demonstrado efeito significativo em quadros de mastite aguda, sendo evidenciada a não necessidade de intervalo pós administração em bovinos leiteiros. Além disso, tem sido demonstrado como eficiente em quadros de distocia por exemplo, reduzindo a dor, mas não a ocorrência de endometrite pós-parto⁶.

Comparado com o carprofeno, o cetoprofeno possui meia-vida curta (30 minutos), e baixo volume de distribuição (0,1 L/kg) quando administrado por via IV^{13,16}. Sua eliminação pela via renal é considerada rápida após administração por via IV ou intramuscular (IM), apresentando menor irritabilidade tecidual quando comparado com outros AINE's, como flunixin meglumine e fenilbutazona¹⁶. A dose de aplicação do cetoprofeno em bovinos é de 3 mg/kg, sendo recomendada um intervalo após a aplicação via IM de sete dias para bovinos de corte e 24 horas para bovinos leiteiros. Esse intervalo é requerido para doses de até 3,3 mg/kg administradas a cada 24 horas por três dias¹³.

A utilização do cetoprofeno em bovinos de corte tem se mostrado eficiente em estudos que avaliaram o controle da dor em animais castrados com o objetivo de reduzir agressividade e comportamentos sexuais, e melhorar a qualidade da carne²¹. Sua utilização por via IV mostrou eficiência na redução da dor aguda em animais submetidos à procedimentos de castração²².

Um estudo investigou o controle da modulação da dor em bovinos submetidos a castração, demonstrando que uma ou várias aplicações IM de cetoprofeno possui poucos efeitos em relação a indicadores de mitigação da dor associada à anestesia²¹. Outro estudo realizado previamente, avaliou os efeitos da utilização do cetoprofeno em bovinos com laminite, sendo demonstrado que os efeitos de hiperalgeias foram reduzidos com sua utilização²⁰.

■ Dipirona



A dipirona é uma droga analgésica não opioide derivada da pirazolona e com uso tanto na medicina humana como medicina veterinária. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição de COX₂. Apesar de sua utilização no Brasil, em alguns países, a utilização da dipirona foi abortada tanto na medicina humana como na medicina veterinária²³. De acordo com recomendações da *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA, a utilização da dipirona em humanos foi cessada no ano de 1977 devido à riscos de ocorrência de agranulocitose, sangramento prolongado e teratogenicidade. Similarmente, a utilização da dipirona foi barrada em animais destinados à alimentação no ano de 1995¹³.

A utilização da dipirona associada com butilbrometo de escopolamina é indicada em bovinos com fins de potencialização da função antiespasmódica da dipirona. A administração da escopolamina neste caso é por via IV ou IM, sendo a dose utilizada em bovinos de 0,3 mg/kg, ao dia (SID), e em bezerros de 0,4 mg/kg BID. Além disso, pode ser administrada por via oral em combinação com antibióticos na dose de 0,4 mg/kg BID²⁴.

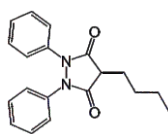
Considerando a dipirona como fármaco analgésico e antitérmico, com ação primordial em COX₂, e que por sua vez não apresenta efeito anti-inflamatório marcante, a possibilidade de seu uso associado com outros AINE's é comprovada em diversas espécies. No



entanto, poucos estudos são abordados em relação a associações da dipirona com AINE's ou outros fármacos em ruminantes, visto que nos EUA, a regulamentação do FDA para o uso da dipirona é sua proibição¹³.

Em estudo publicado em 1996, a dipirona foi utilizada na dose de 30 a 40 mg/kg, SID, em animais com mastite e mostrou-se eficaz no controle da dor e estado febril, não sendo usado com efeito anti-inflamatório²⁵. Uma aplicação analgésica da dipirona em bovinos foi feita em deslocamento do abomaso à esquerda, sendo utilizada na dose de 5 mg/kg, IV, BID, tendo efeito positivo associada com flunixin meglumine²⁶. A aplicação da dipirona foi relatada também em um caso de intoxicação em bezerras por *Dieffenbachia seguine* sendo utilizada na dose de 25 mg/kg, BID tendo efeito positivo na recuperação dos animais sete dias após início do tratamento associado a outros fármacos²⁷. Mais recentemente, a dipirona (500 mg/mL) na dose de 20 mL/dia foi introduzida no tratamento de hemoparasitose bovina por infecção de babesiose associada à anaplasma, caso em que a instituição do tratamento terapêutico se mostrou eficaz²⁸.

■ Fenilbutazona



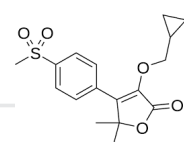
A fenilbutazona é um AINE pertencente ao grupo dos ácidos enólicos possuindo ação analgésica e anti-inflamatória⁷. A administração IM da fenilbutazona não é indicada, devendo-se ter cautela quanto ao seu uso em animais com predisposição a úlceras gástricas e doença renal. A dose indicada em bovinos é de 17 a 25 mg/kg (dose de ataque) e 2,5 a 5 mg/kg, SID, IV ou VO, havendo a proibição de sua utilização em vacas leiteiras com idade inferior a vinte meses²⁹.

A fenilbutazona tem sido utilizada como anti-inflamatório em ruminantes, ganhando destaque em função da sua capacidade prolongada de manutenção de doses terapêuticas no plasma, o que favorece sua aplicação SID ou em dias alternados¹⁶. Além disso, a

fenilbutazona tem aplicabilidade em bovinos com efeito analgésico podendo variar de 2 a 6 mg/kg, IV ou VO. A meia-vida varia também de acordo com o animal. Em bovinos de corte na dose de 6 mg/kg, a meia-vida de eliminação é de 35 horas, em bezerros de 53 horas na dose de 4,4 mg/kg, e de 30 a 82 horas em bovinos adultos. Logo, devido ao seu maior tempo de ação e eliminação mais demorada, a fenilbutazona é considerada de bom uso a campo em bovinos³⁰.

Diferente de outros AINE's, a fenilbutazona não é metabolizada em metabólitos inativos e tem demonstrado efeitos positivos em relação à redução de prostaglandinas e tromboxano no exsudato inflamatório, redução de prostaglandinas no líquido sinovial e não menos importante, efetividade sobre o controle da dor visceral¹¹. A fenilbutazona foi avaliada na dose de 4 a 4,3 mg/kg, IV, no controle da dor em procedimentos de descorna, sendo esta administrado em período coincidente com a administração do anestésico local. Nesse estudo, a liberação de cortisol foi avaliada e a associação da fenilbutazona com o cetoprofeno no retardo da liberação de cortisol não se mostrou efetiva³¹.

■ Firocoxibe



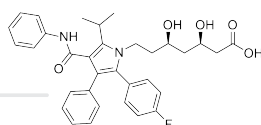
O firocoxibe é um coxibe com alta seletividade para COX₂ com indicação para tratamento de osteoartrite em cães e equinos, administrado pela via oral. Em bovinos, a utilização do firocoxibe por via oral no tratamento da dor na descorna em bezerros foi avaliada, percebendo-se redução nos níveis de cortisol, porém sem diferenças quando avaliados em relação à sensibilidade dolorosa frente ao procedimento cirúrgico. Em bovinos, apesar da não permissão de seu uso pelo FDA, a dose recomendada em bovino é de 0,5 mg/kg, VO, com uma meia vida de dezenove horas e sem reportes de resíduos teciduais na espécie³².

Em um estudo com bezerros na fase pré-desmame, o firocoxibe foi avaliado na dose de 0,5



mg/kg em procedimento de descorna, com a administração IV e VO e intervalo de catorze dias. O estudo demonstrou boa biodisponibilidade do firocoxibe quando por via oral, sendo esta de 98,4%. A utilização extra bula no firocoxibe é apresentada como uma possibilidade sob a Lei de esclarecimento do uso de drogas em animais de 1994 (*Animal Medicinal Drug Use Clarification Act of 1994 - AMDUCA*). Na utilização extra bula, danos e resíduos teciduais não ocorrem³³.

■ Flunixin meglumine



O flunixin meglumine é um potente inibidor de COX com efeitos antipiréticos e anti-inflamatórios. Em bovinos, sua utilização tem sido amplamente aplicada em doenças respiratórias e endotoxemias, uma vez que alberga efeitos antitérmicos, anti-inflamatórios e analgésicos⁶. Nos EUA, o flunixin meglumine é o único AINE autorizado para uso tanto em bovinos de corte quando leiteiros, sendo citado também no controle de efeitos inflamatórios em quadros de mastite. A administração é feita por via IV na dose autorizada de 1,1 a 2,2 mg/kg, sendo recomendados intervalos carência de quatro dias em gado de corte e de 36 horas em vacas leiteiras¹³.

O uso do flunixin meglumine também foi apresentado associado com administração epidural de lidocaína e epinefrina, mostrando resultados satisfatórios no controle da dor pós-operatória em casos de castração, sendo comparado à utilização dos efeitos dos anestésicos no controle da nocicepção²¹. Além disso, sua utilização tem sido apontada como mais efetiva no controle de dor abdominal, uterina e oftálmica quando comparada ao uso da fenilbutazona, mais eficiente no controle da dor musculoesquelética¹¹.

A utilização do flunixin meglumine em bovinos é via IV, e não por outras vias, devido ao fato de que a administração SC e IM resulta em uma meia-vida prolongada no plasma, maior tempo de eliminação e con-

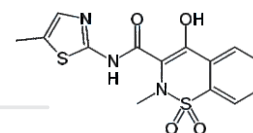
sequente possibilidade de acúmulo de resíduos.

Meia vida flunixin meglumine em vacas leiteiras¹⁶

Dose	Via de administração	
	IM	IV
1,1 mg/kg	5,2 horas	3,6 horas
2,2 mg/kg	26 horas	4,1 horas

Quando avaliado em diferentes cenários, o flunixin meglumine tem se mostrado eficaz no controle da inflamação. Na castração de bovinos, na dose de 2,2 mg/kg, observou-se redução nos níveis de cortisol em até seis horas pós procedimento. Na descorna, na dose de 2 mg/kg, a redução no cortisol foi percebida dentre três a seis horas da realização do procedimento, enquanto nos quadros de laminite, a utilização de flunixin meglumine na dose de 1 mg/kg, BID, promoveu redução nos níveis de cortisol em até doze horas após indução do quadro com modelos induzidos com anforterricina B¹⁵.

■ Meloxicam



O meloxicam é um AINE que tem ligação preferencial por COX2, ação anti-inflamatória e analgésica, e tem aprovação para uso em bovinos em diversos países da Europa, incluindo Reino Unido, na dose de 0,5 mg/kg, IV ou SC em dose única¹³. A administração por via IM é apontada por Spencer et al.⁶ como possível e quando comparado ao flunixin meglumine, a meia-vida é de 35 horas podendo agir no organismo do animal por até 72 horas após sua administração. Além disso, é citada a associação de meloxicam com antibioticoterapia como tendo efeito superior em casos de mastite quando comparado ao uso isolado de antibiótico.

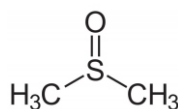
Além das vias supracitadas de administração, existe ainda a administração por VO¹⁵. A meia-vida do fármaco é de 28 horas, atuando no alívio da dor sistê-



mica, além da inflamação, podendo manter concentrações ativas no plasma por doze a 24 horas após sua administração, o que não acontece quando feito por VO³⁴. Logo, seu uso por via oral tem benefícios em condições terapêuticas a longo prazo, apresentando segurança em seu uso³⁵.

Estudos mostraram que o meloxicam apresenta efeitos benéficos no controle da dor após procedimentos como castração e descorna em bovinos adultos, além de amenizar a dor associada à diarreia em bezerros¹⁶. A utilização de meloxicam durante procedimento de descorna em bezerros demonstrou frequência cardíaca e respiratória reduzidas quando comparados com os que não fizeram uso deste³⁵. Adicionalmente, o uso de meloxicam tem sido eficaz no controle da dor com apenas uma dose isolada em modelos de animais com laminite³⁶.

■ Dimetilsulfóxido (DMSO)



Estudos pioneiros demonstraram a utilização do DMSO como modulador da inflamação em diversos aspectos, como por exemplo, inibição da proliferação de fibroblastos, inibição da formação de edema quando aplicado de forma tópica, propriedades anti-inflamatórias em quadros de poliartrite, dermatite, eczema alérgico e calcificação cutânea³⁷ (Figura 4). Sua ação se dá por meio da remoção de radicais livres, principalmente hidroxilas, além de aumentar a perfusão tecidual, melhorar a ação estabilizadora de membranas realizada pelos corticosteroides, inibir a quimiotaxia de células inflamatórias e carrear substâncias de baixo peso molecular³⁸.

A administração de DMSO também é relatada com função anti-inflamatória em casos de dor por trauma podendo ser utilizado na dose de 1 g/kg IV atingindo concentrações plasmáticas máximas entre quatro e seis horas. O DMSO é parcialmente metabolizado por enzimas hepáticas e a via primária de eliminação

parece ser a urinária e embora possa ser eliminada na bile a maior parte do DMSO sofre circulação entero-hepática³⁹.

Apesar da sua administração IV, tais aplicações podem causar irritação e necrose locais, dependendo da concentração e frequência utilizadas. Geralmente, a lesão ocorre rapidamente em concentrações acima de 80%, além da ocorrência de reação inflamatória perivascular e trombose. Não menos importante, a administração intra-arterial de 100% de DMSO produz lesão acentuada no endotélio e massas de aglutinação de células vermelhas⁴⁰.

A sumarização das drogas AINE's supracitadas está apresentada na Tabela 1 com a descrição dos seus respectivos usos, doses e literaturas vigentes que abordam tais cenários de utilização.



Figura 4. Aplicação tópica de DMSO em articulação metacarpofalangeana esquerda de bovino.



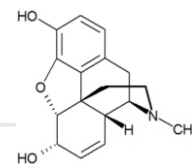
OPIOIDES

Opioides são substâncias, naturais, semissintéticas ou sintéticas que se acoplam e ativam ou não (antagonistas) a receptores opioides. Por sua vez, a denominação opiáceo, se correlaciona aquelas substâncias derivadas do ópio⁴¹. São subclassificados em relação a sua ação em agonistas totais, agonistas parciais, agonistas-antagonista e antagonistas puros⁵, nos receptores mu (μ), delta (δ) e kappa (κ)³, comumente associados a protocolos anestésicos/sedativos em rotinas anestésicas em pequenos animais⁴² e com uma considerável riqueza de informações para protocolos na intervenção de dor aguda em cães e gatos⁴³, no entanto, com poucos estudos em ruminantes.

Após ligação dos fármacos opioides nos receptores opioides acoplados a proteína G, ocorre a ativação de canais de potássio, os quais promovem efluxo de potássio, e ainda, inibem os canais cálcio voltagem dependentes, o que leva a uma diminuição da propagação da dor⁴⁴. Como generalização dessa classe de fár-

macos, além da analgesia, apresentam o potencial de promover sedação, depressão respiratória e hipomotilidade do trato gastrointestinal³.

■ Morfina



É o protótipo dos opioides, classificada como agonista total, e pode ser administrada pelas vias IV, IM, SC e epidural⁵ (Figura 5). Devido a pequena meia vida plasmática, necessita administração com mais frequência que outros opioides³. Morfina, butorfanol, e buprenorfina são os opioides mais utilizados nos EUA em animais de produção⁴⁵, com poucos relatos de uso no Brasil. Pode ser administrado na dose 0,05 a 0,1 mg/kg, pela via SC a cada quatro a doze horas. Além dos efeitos colaterais anteriormente citados, excitação e alterações de comportamento ainda são motivos de controvérsia com o uso de morfina em ruminantes⁴⁶.



Figura 5. Administração epidural de analgésico. (A) Locais (L6-S1, Co1 e Co2) para administração epidural cranial e caudal de fármacos em cabra, que são semelhantes para os demais ruminantes (Adaptado de Muir et al.⁴⁷). (B) Posicionamento em esfinge para facilitação da punção epidural, (C) localização do espaço lombo sacro para inserção da agulha e punção epidural lombossacral e (D) realização da técnica (L6-S1) em ovino.

Tabela 1: Uso de Anti-inflamatórios não esferoidais em bovinos com suas respectivas recomendações de uso e doses.

	Uso	Dose	Referências
	Controle analgésico	100 mg/kg, BID, VO	Payne ¹² Smith et al. ¹³
Carpofreno	Inflamação Mastite endotoxêmica Doenças respiratórias Castração cirúrgica* Descorna*	1,4 mg/kg IV ou SC (Dose única com intervalo de 21 dias - efeitos residuais)	Stock e Coetzee ¹⁵ Smith ¹⁶
Cetoprofeno	Pós-operatório Castração Dor aguda (mastite) Laminite Distocia	3 mg/kg, IV ou IM (Se IM, q.7 dias (corte) e q.24h (leite))	Smith et al. ¹³
	Mastite	30 a 40 mg/kg, IV ou IM, SID	Shpigel et al. ²⁵
	Deslocamento do abomaso a esquerda ⁺	5 mg/kg, IV, BID	Motta et al. ²⁶
Dipirona[‘]	Intoxicação por <i>Dieffenbachia seguine</i>	25 mg/kg, IV, BID	Pessoa et al. ²⁷
	Hemoparasitose (babesiose, anaplasmoses)	20 mL/dia, IV ou IM (38,4 mg/kg) [500 mg/mL]	Andrade e Simplício ²⁸
Fenilbutazona	Inflamação	17 a 25 mg/kg (dose de ataque)	Papich ²⁹
	Analgesia	2 a 5 mg/kg, IV ou VO	
Firocoxibe	Analgesia	0,5 mg/kg, VO	Greene ³⁰
Flunixin meglumine	Controla analgésico* e antitérmico Inflamação Castração*	1,1 a 2,2 mg/kg, IV, q.4 dias (corte) q.46h (leite)	Smith et al. ¹³
	Descorna	1 mg/kg, IV, BID	Stock e Coetzee ¹⁵
Meloxicam	Castração e descorna Diarreia em bezerros Inflamação Mastite (associada com antibiótico) Laminite	0,5 mg/kg, IV ou SC, dose única	Smith et al. ¹³
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Inflamação	1 g/kg, IV	Wong e Reinertson ³⁹

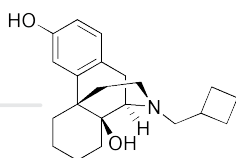
* Pode ser associado com opioides e lidocaína (via epidural);

+ Efeito positivo associado o Flunixin meglumine;

‘ Pode ser associada com butilbrometo de escopolamina para potencializar o efeito antiespasmódico da dipirona. 0,3 mg/kg, IV, SID (bovinos); 0,4 mg/kg, IV, SID (bezerros); 0,4 mg/kg VO, BID (associada com antibiótico).

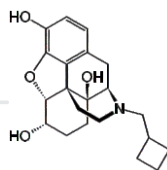


■ Butorfanol



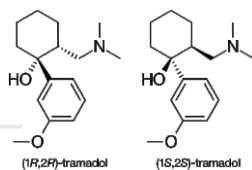
É um opioide sintético, agonista de receptores μ e antagonista de receptor μ , detém menor efeito depressor respiratório comparado a morfina, porém com um maior custo³. É administrado na dose de 0,02 a 0,04 mg/kg, IV ou por via SC a cada quatro a seis horas. Quando associado com um analgésico não esteroide, o alívio no quadro de dor é maior quando utilizado de forma isolada⁵.

■ Nalbufina



A Nalbufina é um opioide sintético, agonista de receptores κ e antagonista de receptor μ , menos conhecido, porém com efeitos similares ao butorfanol. Detém potência analgésica similar a morfina⁴⁸. Existem poucos relatos/estudos da utilização de nalbufina em ruminantes¹, no entanto pode ser um substituto como uso ao butorfanol, por apresentar efeitos similares, e menor preço³. Coetzee et al.¹, citaram a utilização de 0,4 mg/Kg em bezerras, com um tempo de meia vida menor que uma hora, sugerindo um tempo de analgesia menor que três horas, porém seu uso ainda é “off-label” nos EUA, visto a falta de estudos farmacocinéticos com aplicação em quadros de dor³.

■ Tramadol



O cloridrato de tramadol, é classificado em muitas literaturas como fármaco opioide atípico, visto que apresenta efeito analgésico opioide e não opioide, o que promove ativação central dos mecanismos inibitórios da dor⁴⁹. De todos os produtos da metabolização, somente o metabolito M1 é ativo, e o qual é responsável pela atividade analgésica⁵⁰, desta forma, a ação do tramadol em uma espécie, depende da capacidade de metabolização deste.

Há poucos estudos citando doses e efetividade do tramadol para analgesia em ruminantes. Nogueira et al.⁵¹, relataram resultados insatisfatórios com 1,8 mg/kg de tramadol em modelos de dor relacionados a processos inflamatórios articulares em bovinos, no entanto, em um estudo anterior em caprinos, já havia sido demonstrado que com a dose de 4 mg/kg, a atividade analgésica era mais satisfatória que em doses menores, associada a ausência de efeitos colaterais, e com uso recomendado do tramadol em dose de 4 mg/Kg para prevenção e tratamento da dor em caprinos submetidos a orquiectomia⁵².

Desta forma os efeitos analgésicos do tramadol parecem estar diretamente relacionados aos diversos mecanismos de ação, e relacionado as concentrações plasmáticas efetivas do fármaco e de seus metabólitos ativos nas diferentes espécies. Em bovinos, o fármaco em questão se apresenta como uma alternativa promissora como adjuvante aos métodos já empregados, no entanto, sugere-se aprimoramento dos estudos destes para com foco na avaliação segurança e efetividade no tratamento ou prevenção da dor⁵³.

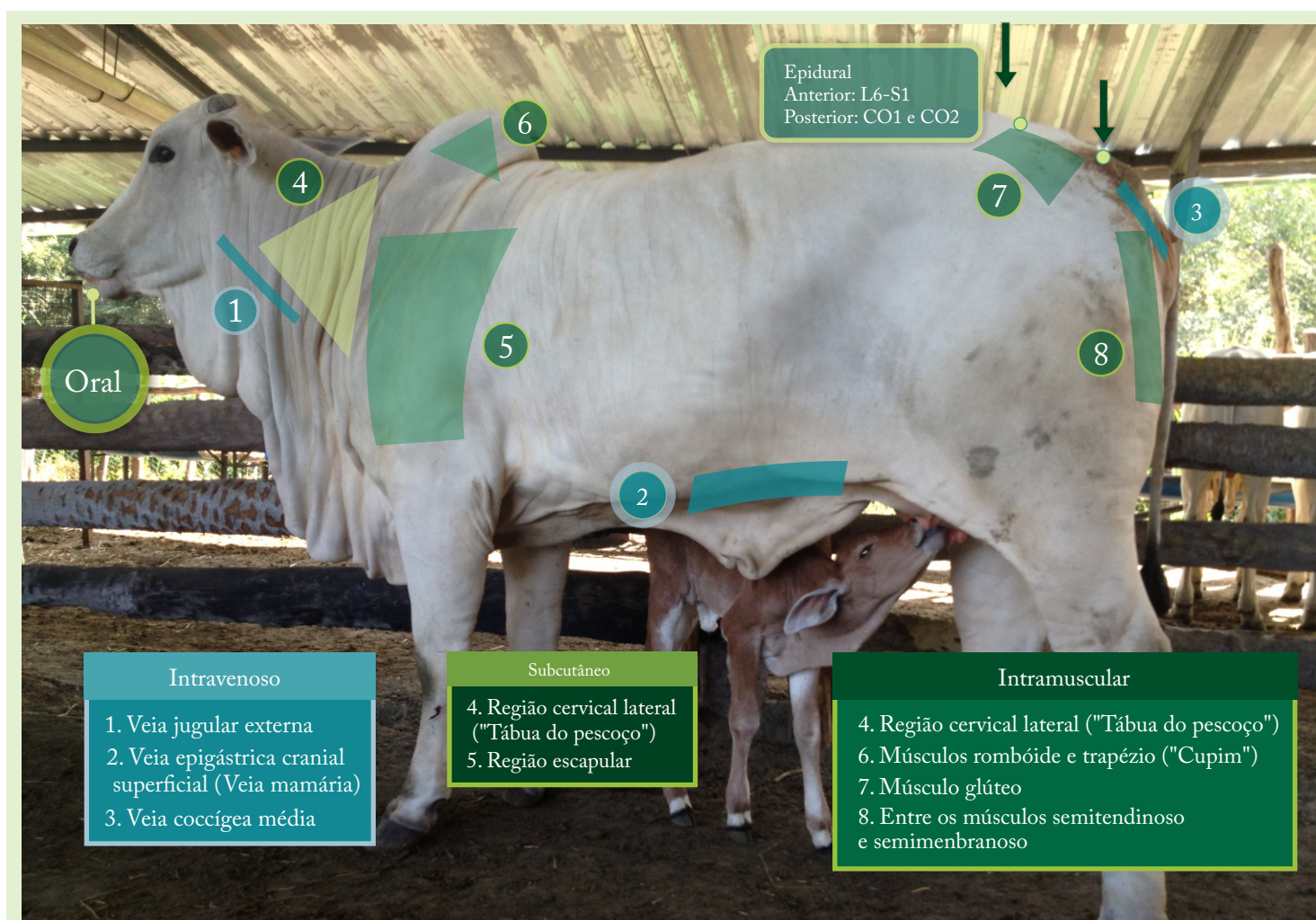


Figura 6. Locais de administração de medicamentos via subcutânea, intravenosa e intramuscular (Foto: H. Rizzo).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Arelado a maior percepção da dor em ruminantes nos últimos anos, a necessidade de tratamento da dor nestes pacientes é crescente. Fármacos antes tidos como proibidos em ruminantes, estão ganhando espaço em protocolos, e surgem como passíveis de utilização, porém ainda com poucos estudos nessas espécies, como os opioides. Fármacos já consagrados em ruminantes, como os AINE's, continuam sendo amplamente utilizados e detêm importante papel no tratamento algico nesses animais. Mais estudos são necessários para aplicação de fármacos mais modernos em ruminantes, com uma análise de segurança e de aplicabilidade.



REFERÊNCIAS

1. COETZEE, J.F. et al. Pharmacokinetics and effect of intravenous nalbuphine in weaned Holstein calves after surgical castration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.37, n.2, p.169-177, 2014.
2. OLIVEIRA, F.A. et al. Validation of the UNESP-Botucatu unidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cattle. *BMC Veterinary Research*, v.10, n.200, p.1-14, 2014.
3. SMITH, S.J. et al. Pain management in small ruminants and camelids analgesic agents. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.37, n.1, p. 1-16, 2021.
4. ANDERSON, D.E.; MUIR, W.W. Pain management in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.21, n.3, p.623-635, 2005.
5. PLUMMER, P.J.; SCHLEINING, J.A. Assessment and management of pain in small ruminants and camelids. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.29, n.1, p.185-208, 2013.
6. SPENCER, J.A. et al. Review: influences of non-steroidal anti-inflammatory drugs on dairy cattle reproductive performance. *Applied Animal Science*, v.36, n.3, p.397-406, 2020.
7. BREEN, J. The importance of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in mastitis therapeutics. *Livestock*, v.22, n.4, p.182-185, 2017.
8. KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.52, n.4, p.498-512, 2002.
9. LAVEN, R. et al. Using non-steroidal anti-inflammatory drugs around calving: Maximizing comfort, productivity and fertility. *The Veterinary Journal*, v.192, n.1, p.8-12, 2012.
10. FITZPATRICK, J.L. et al. Inflammation and pain. In: ANDREWS, A.H. *Bovine Medicine: Diseases and Husbandry of Cattle*. 2ed. Blackwell Publishing: Oxford, 2004. p.1045-1066.
11. MOSES, V.S.; BERTONE, A.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, v.18, n.1, p.21-37, 2002.
12. PAYNE, M. Anti-inflammatory therapy in dairy cattle: therapeutic and regulatory considerations. *California Veterinarian*, v.55, p.10-12, 2001.
13. SMITH, G.W. et al. Extralabel use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cattle. *FARAD Digest*, v.232, n.5, p.697-701, 2008.
14. BRIGGS, N.G. et al. Use of aspirin to intentionally induce gastrointestinal tract barrier dysfunction in feedlot cattle. *Journal of Animal Science*, v.98, n.9, 2020.
15. STOCK, M.L.; COETZEE, J.F. Clinical pharmacology of analgesic drugs in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.31, n.1, p.113-138, 2015.
16. SMITH, G. Extralabel use of anaesthetic and analgesic compounds in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.29, n.1, p.29-45, 2013.
17. WARNER, T.D. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proceedings of the National Academy*



of Sciences, v.96, n.13, p.7563-7568, 1999.

18. FAVIA, A.D. et al. Identification and characterization of carprofen as a multitarget fatty acid amide hydrolase/cyclooxygenase inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.55, n.20, p.8807-8826, 2012.

19. GOUDA, A.M.; ALMALKI, F.A. Carprofen: a theoretical mechanistic study to investigate the impact of hydrophobic interactions of alkyl groups on modulation of COX-1/2 binding selectivity. *SN Applied Sciences*, v.1, n.332, p.1-15, 2019.

20. WHAY, H.R. et al. Role of ketoprofen in the modulation of hyperalgesia associated with lameness in dairy cattle. *The Veterinary Record*, v.157, n.23, p.729-733, 2005.

21. MOYA, D. et al. Effects of castration method and frequency of intramuscular injections of ketoprofen on behavioral and physiological indicators of pain in beef cattle. *Journal of Animal Science*, v.92, n.4, p.1686-1697, 2014.

22. TING, S.T.L. et al. Effect of ketoprofen, lidocaine local anaesthesia, and combined xylazine and lidocaine caudal epidural anaesthesia during castration of beef cattle on stress responses, immunity, growth and behaviour. *Journal of Animal Science*, v.81, n.5, p.1281-1293, 2003.

23. JASIECKA, A. et al. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, v.17, n.1, p.207-214, 2014.

24. COMMITTEE for veterinary medicinal products: Butylscopolaminium Bromide - Summary report. Londres. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary

Medicines Evaluation Unit.

5. SHPIGEL, N.Y. et al. The Anti-inflammatory drugs phenylbutazone and dipyrone in the treatment of field cases of bovine mastitis. *Journal of Veterinary Medicine*, v.43, n.6, p.331-336, 1996.

26. MOTTA, R.G. et al. Deslocamento de abomaso à esquerda em bovino: relato de caso. *Atas de Saúde Ambiental*, v.2, n.3, p.53-61, 2014.

27. PESSOA, G.A. et al. Intoxicação por *Dieffenbachia seguine* em bovinos. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, v.15, Supl.2, p.61-62, 2017.

28. ANDRADE, C.T.; SIMPLÍCIO, K.M.M.G. A importância do diagnóstico terapêutico a campo: relato de caso. In: SEMANA DE MEDICINA VETERINÁRIA DA UFAL, 6, 2019, Alagoas. *Anais... VI SEMEVET, UFAL, Alagoas*, v.2, 2018.

29. PAPICH, M.G. Phenylbutazone. In. PAPICH, M.G. Saunders Handbook of Veterinary Drugs. Elsevier: Amsterdam, 2016. p.629-631.

30. GREENE, S.A. Protocols for anesthesia of cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.19, n.3, p.679-693, 2003.

31. SUTHERLAND, M.A. et al. Cortisol responses to dehorning of calves given a 5-h local anaesthetic regimen plus phenylbutazone, ketoprofen, or adrenocorticotrophic hormone prior to dehorning. *Research in Veterinary Science*, v.73, n.2, p.115-123, 2002.

32. KLEINHENZ, M.D. Pour-ons, pills, and injectables: Analgesia and pain management in cattle. *American Association of Bovine Practitioners*, v.52, n.1,



p.50-52,2019.

33. STOCK, M.L. et al. Pharmacokinetics of firocoxib in preweaned calves after oral and intravenous administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.37, n.5, p.457-463, 2014.

34. CASTILLA-CASADIEGO, D.A. et al. Design, characterization, and modeling of a chitosan microneedle patch for transdermal delivery of meloxicam as a pain management strategy for use in cattle. *Materials Science & Engineering*, v.118, p.1-13, 2021.

35. COETZEE, J.F. et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral meloxicam in ruminant calves. *Veterinary Therapeutics*, v.10, n.4, p.1-8, 2009.

36. NAGEL, D. et al. The use of meloxicam oral suspension to treat musculoskeletal lameness in cattle. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, v.7, p.149-155, 2016.

37. STANLEY, W.J.; HERSCHLER, R. Pharmacology of DMSO. *Cryobiology*, v.23, n.1, p.14-27, 1986.

38. TASAKA, A.C. Antiinflamatórios não-esteróides. In: SPINOSA, H.S. et al. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 2ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1999. Cap.21, p.212-226.

39. WONG, L.K.; REINERTSON, E.L. Clinical considerations of dimethylsulfoxide. *Iowa State University Veterinarian*, v.46, n.2, p.89-95, 1984.

40. RUBIN, L.F. Toxicology update of dimethyl sulfoxide. *Annals New York Academy of Sciences*, v.411, n.1, p.6-10, 1983.

41. DUARTE, D.F. Uma breve história do ópio e dos opioides. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 55, n.1, p.135-146, 2005.

42. CEREJO, S.A. Effects of constant rate infusion of anesthetic or analgesic drugs on general anesthesia with isoflurane: A retrospective study in 200 dogs. *Semina Ciência Agrárias*, v.34, n.4, p.1807-1822, 2013.

43. BRADBROOK, C.A.; CLARK L. State of the art analgesia- recent developments in pharmacological approaches to acute pain management in dogs and cats. Part 1. *The Veterinary Journal*, v.238, n.1, p.76-82, 2018.

44. PATHAN, H.; WILLIAMS J. Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*, v.6, n.1, p.11-16, 2012.

45. ANDERSON, D.E.; EDMONDSON M.A. Prevention and management of surgical pain in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.29, n.1, p.157-184, 2013.

46. SEDDIGHI, R.; DOHERTY, T.J. Field sedation and anesthesia of ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.32, n.3, p. 553-570, 2016.

47. MUIR, W.W. et al. *Handbook of Veterinary Anesthesia*. 3ed. Mosby: St Louis, 2000.

48. KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Opioid analgesics. In: RIVIERE, J.E.; PAPICH, M.G. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9ed. Wiley-Blackwell: New Jersey, 2009. p.301-333.

49. YANARATES, O. et al. Spinal 5-Ht7 receptors play an important role in the antinociceptive and antihyperalgesic effects of tramadol and its metabolite,



O-desmethyltramadol, via activation of descending serotonergic pathways. *Anesthesiology*, v.112, n.3, p.696-710, 2010.

50. HENNIES, H.H. et al. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung*. v.38, n.7, p.877-880. 1988.

51. NOGUEIRA, G.M. et al. Pedometria Aplicada a estudo comparativo entre morfina e tramadol em bovinos. *Ciência Animal Brasileira*, v.20, n.1, p.1-11, 2019.

52. NUNES, T.L. Efeitos clínicos e farmacocinética de diferentes doses do tramadol em caprinos submetidos a orquiectomia. 2013. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal: Produção e Sanidade Animal) - Universidade Federal Rural do Semiárido, Mossoró, Rio Grande do Norte.

53. MELO JUNIOR, J.; et al., Controle da dor em animais de grande porte: perspectivas para o uso do tramadol. *Enciclopedia Biosfera*, v.8, n.15, p.502-516, 2012.