

O USO DE OPIOIDES EM RUMINANTES

(Use of opioids in ruminants)

Felipe Eduardo DAL MÁ^{1*}; Rafael Rostirolla DEBIAGE¹; Fabíola Bono FUKUSHIMA²; Erica Cristina Bueno do Prado GUIRRO²

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Paraná (URPR), Setor Palotina, Rua Pioneiro, 2153. Dallas, Palotina/PR, CEP: 85.950-000; ²Curso de Medicina Veterinária (UFPR). *E-mail: dalmasfelipe@gmail.com

RESUMO

Os ruminantes, como todos os animais, têm capacidade de sentir dor, a qual pode ser causada por doenças ou procedimentos frequentemente praticados, como a descorna e a orquiectomia. Todavia, nesses animais, o uso de analgésicos ainda é menos comum do que o ideal, sendo necessária uma maior conscientização, além de estudos com fármacos e protocolos, capazes de aliviar a dor de maneira eficaz nessas espécies. Neste contexto, destacam-se os opioides, potentes fármacos analgésicos, sendo ótima opção para o controle da dor; entretanto, seu uso ainda é pouco frequente em ruminantes, os estudos são limitados e encontram resultados variáveis. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi revisar os benefícios do controle da dor em ruminantes, através do uso de opioides, elucidando as possibilidades analgésicas com diferentes fármacos desta classe e vias de administração, a fim de incentivar o uso pelos médicos veterinários de ruminantes, com base na literatura já publicada sobre este assunto; uma vez que, mesmo com alguns resultados variáveis, diversos estudos têm demonstrado o potencial antinociceptivo dos opioides em ruminantes, além dos efeitos sedativos, destacando o potencial analgésico principalmente por vias de administração alternativas, como o fentanil transdérmico e a via epidural para diversos opioides, os quais tornam-se opções importantes a serem consideradas nos protocolos analgésicos para ruminantes.

PALAVRAS-CHAVE: Analgesia, dor, epidural, sedação, transdérmico.

ABSTRACT

Ruminants, as all other animals, feel pain, which can be caused by diseases or frequently practiced procedures, such as dehorning and orchietomy. However, in these animals the use of analgesics is still less common than ideal, requiring greater awareness, in addition to studies with drugs and protocols capable of effectively relieving pain in these species. In this context, opioids, potent analgesic drugs, are highlighted as a great option for pain control. Nevertheless, their use is still infrequent in ruminants, where studies are limited and show varied results. Therefore, the objective of this study was to review the benefits of pain control in ruminants through opioids, elucidating the analgesic possibilities with different drugs of this class and administration routes to encourage the use by veterinarians of ruminants; based on the literature already published on this subject. Even with some variable results, several studies have demonstrated the antinociceptive potential of opioids in ruminants, in addition to the sedative effects, highlighting the analgesic potential mainly through alternative routes of administration, such as transdermal fentanyl and the epidural route for various opioids, which become important options to be considered in analgesic protocols for ruminants.

Keywords: Analgesia, pain, epidural, sedation, transdermal.

INTRODUÇÃO

A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a dano real ou potencial do tecido. Considera-se que a dor tem como característica, ser subjetiva e individual e, além disso, a incapacidade dos animais em verbalizá-la não indica que a mesma não esteja acontecendo (IASP, 1979).

Recebido: set./2022.

Publicado: dez./2022.

Existe uma constante evolução nos conceitos de dor animal, as ideias iniciais de que os animais não sentem dor já foram derrubadas e, hoje, se entende cada vez mais sobre a fisiopatologia, a detecção, a graduação e o tratamento da dor. Os nociceptores e as fibras que conectam estes ao sistema nervoso central (SNC), são idênticos entre homens e animais superiores. O processamento das informações também é muito semelhante, exceto pelas possíveis diferenças quanto ao processamento da informação no córtex cerebral; embora os animais não se comportem de maneira simples e reflexa em situações que causem dor (FLECKNELL, 2000).

Estímulos considerados dolorosos para humanos também são capazes de induzir mudanças fisiológicas e comportamentais semelhantes, em mamíferos domésticos, atendendo aos diversos critérios de avaliação da percepção da dor. Dessa forma, o animal é capaz de sentir dor, portanto, ela deve ser minimizada, seja pela redução da invasividade de procedimentos, ou quando isto for inevitável, proporcionando o alívio da dor (SNEDDON *et al.*, 2014).

O termo analgesia representa a ausência de dor, em resposta a estímulos normalmente dolorosos (IASP, 1979), mas o termo analgésico é empregado para fármacos com diferentes mecanismos, capazes de controlar a dor. Alguns têm ação hipotalgésica, apenas reduzindo a dor, ação esta que é, muitas vezes, dose-dependente, como ocorre para os opioides. Outros fármacos, que também aumentam os limiares de dor, são os anestésicos locais e, ainda, outros são antihiperalgésicos, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), que, em quadros inflamatórios, retornam os limiares de dor ao estado fisiológico. Diante disso, diversos fármacos podem ser utilizados no controle da dor, como os opioides, anti-inflamatórios não esteroidais, anestésicos locais e *alfa-2*-agonistas (NOLAN, 2000).

O controle da dor também fornece benefícios produtivos e financeiros, uma vez que, animais com dor têm redução em seu desempenho produtivo. Nesse contexto, estão os problemas de casco em vacas leiteiras, que são causas comuns de dor, levando à claudicação, e refletem em menor consumo de matéria seca (CMS) e produção leiteira. Vacas com escore de claudicação 3/5 têm redução de cerca 5% do CMS e 3% da produção, e com escore 5/5, redução de cerca 36% do CMS e 16% na produção (ROBINSON e JUAREZ, 2003). Vacas afetadas clinicamente, com escore de claudicação $\geq 3/5$, produziram 1,6Kg de leite a menos por dia (KING *et al.*, 2017), o que demonstra o impacto negativo da dor.

Estudos já demonstraram os benefícios da analgesia, refletindo inclusive em maior ganho de peso dos animais que passaram por procedimentos cirúrgicos como a descorna (FAULKNER e WEARY, 2000) ou a orquiectomia, em que houve a administração de analgésicos (BALDRIDGE *et al.*, 2011). Até mesmo nos eventos fisiológicos que podem causar dor, como o parto, o seu controle é importante, fato este demonstrado em um estudo desenvolvido em vacas, onde a administração de AINE imediatamente após o parto resultou em aumento na produção de leite, possivelmente por sua ação analgésica (SHOCK *et al.*, 2018).

Dentre os fármacos analgésicos, destacam-se os opioides (ANDRADE, 2011), mas seu uso em ruminantes ainda não é comum (VALVERDE e DOHERTY, 2009). Entretanto, vale ressaltar que, em diversas situações clínicas estes animais não recebem a analgesia necessária, independente do fármaco a ser utilizado (HEWSON *et al.*, 2007; GALATOS, 2011; ANDERSON e EDMONDSON, 2013; REMNANT *et al.*, 2017). Diante disso, o objetivo deste trabalho foi revisar os benefícios do controle da dor em ruminantes utilizando os opioides,

elucidando as possibilidades analgésicas com diferentes fármacos desta classe e diferentes vias de administração, a fim de incentivar seu uso pelos médicos veterinários.

DESENVOLVIMENTO

Dor e o uso de analgésicos em ruminantes

Os ruminantes passam por diversos procedimentos ou situações que levam à dor, incluindo a caudectomia, a orquiectomia (castração) e a descorna, além da dor associada às diferentes doenças que acometem esses animais. Desta forma, identificar e desenvolver estratégias para redução da dor é importante para garantir maior bem-estar e produtividade animal (PLUMMER e SCHLEINING, 2013; STOCK e COETZEE, 2015).

Entretanto, o uso de analgésicos não é muito comum em ruminantes (GALATOS, 2011). Sabe-se que existem variações no limiar da dor entre os animais domésticos, sendo que os bovinos e ovinos têm alto limiar, ou seja, são menos sensíveis à dor, se comparados a outros animais, como os carnívoros (ANDRADE, 2011). Além disso, ruminantes no geral, demonstram menos dor em avaliações mais superficiais (LIVINGSTON, 2010) o que talvez explique o fato de que a dor seja tratada com menor frequência e intensidade nestas espécies.

Estudo realizado no Canadá, evidenciou a falta de analgesia em animais jovens, sendo que apenas 6,9% dos bezerros de corte e 18,7% dos bezerros leiteiros, com menos de seis meses, e 19,9% dos bezerros de corte e 33,2% dos bezerros leiteiros, com mais de seis meses de idade, receberam analgesia para realização da castração cirúrgica. Esses fatos, reforçam uma necessidade urgente de um melhor controle da dor por parte dos médicos veterinários que realizam estes procedimentos (HEWSON *et al.*, 2007).

O estudo de Remnant *et al.* (2017) demonstrou a incompatibilidade entre a severidade da dor do procedimento realizado e o uso de analgésicos (AINEs). Apesar da mochação, castração e descorna de bovinos, serem avaliadas por veterinários como procedimentos de escore de dor mediano (7/10 ou 8/10), em apenas 20% a 30% desses procedimentos, os entrevistados utilizaram AINE em pelo menos metade dos casos que acompanharam, ou seja, mesmo sabendo que era um procedimento doloroso, na maioria dos casos a analgesia não foi realizada.

As justificativas utilizadas para a não utilização de analgésicos, são os custos com esses medicamentos. A falta de conhecimento por parte dos veterinários também tem influência, uma vez que, parte deles acreditavam, ou não tinham certeza do contrário, de que a utilização de analgésicos poderia “mascarar” a piora da condição do animal. Esse fato poderia evitar que ele possa demonstrar um agravamento do quadro, ou ainda, que o animal sentir algum grau de dor é necessário para que não se movimente muito, fique mais contido, o que seria necessário na opinião dos entrevistados (REMNANT *et al.*, 2017).

Outro fator que pode influenciar para a não utilização de opioides são os períodos de carência para carne e leite, uma vez que estes períodos ainda não estão bem estabelecidos, tampouco os efeitos do consumo de alimentos com resíduos de opioides. Discute-se que a morfina seja rapidamente metabolizada e excretada, mas para o butorfanol, seriam necessários dois a três dias de carência (GEORGE, 2003), e para meperidina dois a quatro dias de carência para eliminação do opioide (VALVERDE e DOHERTY, 2009).

Recebido: set./2022.

Publicado: dez./2022.

Além disso, foi discutido por Papich (1996) que apesar de não serem determinados os tempos de carência para se evitar resíduos nos produtos de origem animal, sugere-se que devem ser respeitados tempos entre 48 e 96 horas de carência para morfina, fentanil e meperidina, permitindo assim a eliminação destes fármacos, visto que possuem absorção, metabolização e eliminação rápidas.

Nos EUA, o uso de opioides em animais de produção é restrito (PLUMMER e SCHLEINING, 2013; STOCK e COETZEE, 2015), e existem recomendações de não utilizar opioides em animais criados para produção de carne (PAPICH, 2011). Entretanto, na legislação brasileira não são encontradas informações específicas sobre esse assunto, estando definido na Instrução Normativa nº 35 de 11/09/2017 (BRASIL, 2017), que opioides como morfina, fentanil e butorfanol, fazem parte do grupo de entorpecentes os quais tem algumas restrições para compra e comércio, havendo controle especial, mas não proibição.

Na Instrução Normativa nº 51 de 04/11/2011 (BRASIL, 2011), fármacos como fentanil, buprenorfina e morfina estão classificados como produtos para uso na agropecuária. Além disso, na Instrução Normativa nº 51 de 19/12/2019 (BRASIL, 2019), que estabelece os limites máximos de resíduos em alimentos de origem animal, como carne e leite, não constam os valores limites de resíduos de opioides para animais de produção, sendo citado apenas o uso de butorfanol e levometadona para equinos.

Diante disso, em relação ao manejo da dor praticado nos procedimentos cirúrgicos, são necessários mais estudos, a fim de definir melhores estratégias para médicos veterinários e produtores, uma vez que a relação entre o dilema ético e o uso de fármacos analgésicos ainda é variável entre pessoas e profissionais envolvidos na criação destes animais (ANDERSON e EDMONDSON, 2013).

Fisiopatologia da dor

A nociceção é caracterizada pela detecção de um estímulo nociceptivo e a transmissão desta informação ao cérebro. Já a dor, é a percepção desta experiência, a qual é induzida por um estímulo nocivo, geralmente associado a um dano tecidual. A indução da dor envolve a ativação, modulação e modificação de neurônios periféricos e centrais (MUIR e WOOLF, 2001).

A via nociceptiva compreende algumas etapas até a transformação do estímulo em informação no córtex cerebral. Inicialmente, nas extremidades das fibras nervosas sensoriais, os estímulos nocivos mecânicos, químicos, térmicos ou elétricos são reconhecidos e transformados em potenciais de ação (transdução). Em outras palavras, são impulsos nervosos que vão para o corno dorsal na medula espinhal (transmissão), onde ocorre uma modificação por neurônios excitatórios ou inibitórios (modulação) e a retransmissão (projeção) desta informação para o cérebro, onde ela será reconhecida e processada (percepção) (ANDERSON e MUIR, 2005b; WIESE e YAKSH, 2015).

Existem mecanismos de sensibilização nestas vias, a sensibilização periférica ocorre pela inflamação local, liberando substâncias que reduzem o limiar de nociceptores, e assim, estímulos nocivos e não nocivos podem ativar nociceptores “silenciosos” ou “adormecidos”. Já a sensibilização central ocorre por estímulos persistentes, fortes, de alta intensidade, que causam ativação de fibras C, e liberação de transmissores como glutamato e substância P, que atuam nos terminais nervosos centrais interferindo nas vias nociceptivas. Com isso, acontece

Recebido: set./2022.

Publicado: dez./2022.

um aumento da excitabilidade e uma diminuição do controle inibitório, levando a sensações agudas e duradouras de dor, e podendo levar a hiperalgesia e alodinia (WIESE e YAKSH, 2015).

Além destes mecanismos, existe a modulação da dor, que permite que um estímulo doloroso objetivo apresente diferentes respostas, subjetivas a ele, havendo uma variação entre o grau de lesão e o de dor. Alguns dos mecanismos envolvidos na modulação incluem a inibição segmentar, o sistema opioide endógeno e o sistema nervoso inibitório descendente. Alguns compostos endógenos, como encefalinas, endorfinas e dinorfinas ligam-se a receptores opioides, compondo o sistema opioide endógeno. Já a serotonina e a noradrenalina são os principais transmissores do sistema descendente, sendo estes os dois principais sistemas de modulação interna e que consequentemente explicam a variabilidade subjetiva da dor (PATEL, 2010).

Características farmacológicas e efeitos dos opioides

A indicação mais comum para o uso de fármacos opioides é o controle da dor, com função hipalgésica ou analgésica, todavia, eles também têm ação sedativa, antitussígena e antidiarreica (KUKANICH e WIESE, 2017). Os opioides são os analgésicos mais potentes utilizados na veterinária, efetivos principalmente para dor aguda, profunda e visceral (ANDRADE, 2011), sendo fármacos com alta eficácia e segurança (KUKANICH e PAPICH, 2009).

Os receptores para opioides estão distribuídos por todo o corpo, sendo encontrados nos tecidos nervosos centrais e periféricos, e podem se ligar a compostos naturais e sintéticos (WIESE e YAKSH, 2015). Foram identificados três principais tipos de receptores opioides, o *mu* (μ), o *kappa* (κ) e o *delta* (δ) (KUKANICH e WIESE, 2017), porém existem outros, como o *epsilon* (ϵ) e o *sigma* (σ) (ANDRADE, 2011).

A interação dos opioides com seus receptores ocorre em diversos pontos para controlar a dor. Na medula espinhal ocorre modulação na liberação de neurotransmissores de fibras nociceptivas; no cérebro ocorre estímulo das vias inibitórias descendentes, sendo as vias adrenérgicas e serotoninérgicas da inibição GABAérgica; e nos tecidos periféricos os opioides modulam as ações de fibras C sensibilizadas por inflamação (VALVERDE e DOHERTY, 2009). Em seu mecanismo de ação, os opioides facilitam a abertura de canais de K^+ , levando à hiperpolarização neuronal, inibem a abertura dos canais de Ca^{2+} o que impede a liberação de neurotransmissores, e ligam-se à proteína G levando a inibição de adenilato-ciclase (ANDRADE, 2011).

Os fármacos da classe dos opioides podem ser classificados pelos receptores com os quais interagem, bem como pelo seu efeito produzido (KUKANICH e WIESE, 2017), sendo a maioria dos analgésicos opioides agonistas de receptores μ (ANDRADE, 2011). Admite-se atualmente que os receptores μ sejam responsáveis pela maioria dos efeitos analgésicos dos opioides, e sua estimulação pode causar: analgesia, euforia, sedação, depressão respiratória, dependência, antidiurese, inibição do reflexo de tosse, náusea, vômitos, diarreia, inibição da motilidade gastrointestinal, dentre outros efeitos. Os receptores *kappa* e *delta* também estão relacionados a analgesia espinhal e supraespinhal (ANDRADE, 2011; KUKANICH e PAPICH, 2009).

Quanto à motilidade gastrointestinal, os opioides influenciam a função dos pré-estômagos dos ruminantes. Os agonistas μ bloqueiam as contrações cíclicas rumino-reticulares, e os agonistas κ aumentam, além disso a atividade motora duodenal também é afetada, aumentando independente do receptor opioide (RUCKEBUSCH *et al.*, 1984). Como exemplo desta interação, já foi relatado que a administração intravenosa de morfina foi capaz de inibir as contrações rumino-reticulares (RUCKEBUSCH *et al.*, 1983). Os opioides também podem influenciar na liberação hormonal, aumentando a secreção de hormônios como a prolactina e o hormônio de crescimento (JOHNSON *et al.*, 1993).

Os opioides podem afetar o comportamento do animal, levando a agitação, aumento da atividade locomotora, disforia e desorientação (MUIR, 2015). Essas características, entretanto, podem ser variáveis entre espécies, sendo a ocorrência de excitação e disforia a mais comum em felinos e equinos, do que em ruminantes (KUKANICH e WIESE, 2017). Discute-se que altas doses de opioides podem levar à taquicardia e algum grau de excitação em ruminantes, mas sem aumento da atividade locomotora, como ocorre em outras espécies (GEORGE, 2003). Entretanto, outros autores relatam que ruminantes parecem ter alterações comportamentais, sendo que, em um estudo com ovinos, quando comparados ao grupo controle, animais que receberam fármacos opioides caminharam mais, vocalizaram mais, e em outros momentos pareceram perceber certas experiências de maneira menos negativa, ou seja apresentando alteração das respostas comportamentais (VERBEEKA *et al.*, 2012).

Estudos em ovinos, também encontrou alterações comportamentais pela administração de buprenorfina, que gerou excitação, além de atividades motoras repetidas como mastigação, movimentação de cabeça frequente e rápida, e aumento da atividade locomotora (NOLAN *et al.*, 1987). Diante disso, percebe-se que os opioides podem ter efeitos colaterais, e embora estes efeitos não estejam completamente definidos e compreendidos em ruminantes, sabe-se que estes fármacos interferem em diversas funções fisiológicas, e portanto, isto deve ser considerado quando os opioides forem utilizados com finalidade terapêutica para ruminantes.

Apesar dos opioides apresentarem grande eficácia para analgesia em animais, seu uso em ruminantes é pouco frequente (VALVERDE e DOHERTY, 2009), além disso a utilização destes fármacos em bovinos, apresentou resultados clínicos variáveis (ANDERSON e MUIR, 2005a) o que também pode influenciar o uso destes fármacos em ruminantes.

Os opioides variam quanto a sua potência, sendo a morfina considerada o padrão, com potência 1, e a potência dos outros é determinada em relação à morfina, desta forma o fentanil possui 80 a 100 de potência, a buprenorfina 25, o butorfanol de 3 a 5, e a metadona de 1 a 1,5 (EPSTEIN, 2015), sendo essas potências representadas pela dose relativa necessária para se produzir a resposta esperada (KUKANICH e WIESE, 2017). Já o efeito máximo do opioide depende do tipo de interação com os receptores opioides, sendo que os agonistas μ totais tem efeito analgésico mais potente, já a buprenorfina que é agonista μ parcial não atinge efeito analgésico tão potente, bem como o butorfanol, que é um antagonista μ e agonista κ , o que faz com que seu efeito analgésico seja moderado (KUKANICH e WIESE, 2017). Além disso, o tempo de duração do efeito também varia entre os opioides (WIESE e YAKSH, 2015).

Fármacos opioides e seu uso em ruminantes

A morfina tem efeito como agonista opioide μ completo (KUKANICH e WIESE, 2017), pode ser aplicada por via intravenosa (IV), intramuscular (IM) ou peridural, porém tem

Recebido: set./2022.

Publicado: dez./2022.

meia vida plasmática relativamente curta (PLUMMER e SCHLEINING, 2013), com duração do seu efeito por até quatro horas, aproximadamente (NOLAN, 2000), ou ainda, até seis horas (VALVERDE, 2013). Em bovinos, este fármaco tem capacidade de aumentar o limiar nociceptivo, com resposta variável entre animais, além disso sua capacidade analgésica é dose-dependente, aumentando as doses de 0,05 até 0,4mg/kg (MACHADO FILHO *et al.*, 1998). A dose parenteral (IM ou IV) recomendada para bovinos é de 0,05-0,5mg/Kg, com efeito de cerca de até seis horas (VALVERDE e DOHERTY, 2009; VALVERDE, 2013). Para pequenos ruminantes é recomendada dose de 0,1mg/kg, não excedendo o total de 10mg por animal (CORNICK-SEAHORN, 2001), outros autores recomendam 0,05 a 0,1mg/kg, IV ou também por via subcutânea (SC), a cada quatro a seis horas para pequenos ruminantes (GEORGE, 2003; PLUMMER e SCHLEINING, 2013; SMITH *et al.*, 2021).

O fentanil é um opioide muito potente, mais utilizado em bolus intravenoso ou infusão contínua, principalmente no trans-operatório, pelo seu curto tempo de ação (NOLAN, 2000). Recomenda-se dose de 10µg/Kg de fentanil, IV ou IM, para um efeito analgésico de uma a duas horas para ruminantes (VALVERDE, 2013). Um estudo em ovinos demonstrou a ação analgésica do fentanil (10µg/Kg, IV) tanto para estímulos mecânicos, quanto térmicos, durante 60 e 40 minutos, respectivamente, entretanto, este fármaco causou depressão respiratória temporária (WATERMAN *et al.*, 1990).

O fentanil também está disponível em adesivos transdérmicos, sendo opção para uma analgesia potente, de moderada a longa duração, uma vez que a via intravenosa é pouco utilizada para pequenos ruminantes (PLUMMER e SCHLEINING, 2013). O fentanil em adesivos tem como vantagem uma meia vida mais longa do que a administração por via intravenosa, além de manter concentrações sanguíneas mais estáveis (AHERN *et al.*, 2010). Estudos com o fentanil transdérmico mostraram bons resultados, utilizando a dose de 2µg/Kg/h, que foi capaz de reduzir escores de dor pós-operatória, reduzir a dose de diazepam necessária para a sedação, mostrando inclusive resultados melhores do que da buprenorfina, outro opioide (AHERN *et al.*, 2009). Para Christou *et al.* (2015) também foi encontrado efeito analgésico efetivo com esta dose (2µg/Kg/h), além disso, este estudo aponta que o melhor momento de colocação do adesivo é de 24 a 36 horas antes do procedimento cirúrgico, para garantir concentrações sanguíneas adequadas no momento do procedimento.

A buprenorfina é um opioide agonista parcial dos receptores μ (KUKANICH e WIESE, 2017), sua interação com o receptor é lenta, e isso reflete no lento tempo de ação da droga (NOLAN, 2000), sendo recomendado por alguns autores, o uso de 5µg/kg IM a cada 12 horas em pequenos ruminantes (CORNICK-SEAHORN, 2001; ANDERSON e MUIR, 2005a), todavia, outros autores citam intervalos de administração mais curtos, com dose de 1,5 a 6µg/kg (IM ou IV) e tempo de efeito de uma a quatro horas em ovinos (VALVERDE, 2013), ou ainda, 5 a 10µg/kg (IM) a cada quatro horas (GEORGE, 2003).

Em um estudo avaliando a utilização de buprenorfina em ovinos (10µg/kg, IM), 12 horas após a sua última administração, passando o tempo de duração do seu efeito analgésico, houve aumento dos escores de dor nos animais no pós-operatório, evidenciando o benefício do uso deste opioide, quando comparado ao uso isolado de AINE no controle da dor ortopédica pós-operatória (AHERN *et al.*, 2009).

Em ovelhas, testando-se uma formulação diferente, com liberação mais lenta, foi encontrado aumento do limiar nociceptivo com a administração de buprenorfina, sendo a maior

Recebido: set./2022.

Publicado: dez./2022.

concentração plasmática do fármaco correlacionada com a menor resposta aos estímulos nocivos. Todavia, por ser uma formulação com liberação mais lenta, os níveis terapêuticos desejáveis se iniciaram 12h após, mantendo-se até 72h após a administração do fármaco (WALKOWIAK e GRAHAM, 2015).

O butorfanol é um opioide sintético, com propriedades agonistas e antagonistas, e assim considera-se que tem menor efeito sobre sistema respiratório e gastrointestinal, comparado à morfina (PLUMMER e SCHLEINING, 2013). Ele atua como agonista κ e sua interação com receptor μ é considerada como antagonista fraco ou agonista parcial (PAPICH, 2011; EPSTEIN, 2015). Em ovelhas, observou analgesia efetiva durante duas horas, sem a ocorrência de alterações respiratórias, utilizando a dose de 0,2mg/kg (IV) de butorfanol (WATERMAN *et al.*, 1991).

Existem recomendações de doses de butorfanol para ruminantes entre 0,02-0,05mg/Kg, com a duração dos efeitos variando de 2 a 4 horas para a administração IV e de 6 a 8 horas para SC (ANDERSON e EDMONDSON, 2013). Por outro lado, doses maiores, entre 0,05 e 0,2mg/kg também podem ser utilizadas, com administração a cada 4 a 12 horas (VALVERDE e DOHERTY, 2009). Segundo Valverde (2013), para ruminantes as doses variam também entre 0,05-0,2mg/kg, por via IM ou IV, mas com efeito de uma a três horas, e para George (2003), são recomendadas doses entre 0,02 e 0,25mg/kg, IV ou SC, a cada quatro horas, a fim de manter concentrações adequadas do fármaco no plasma, uma vez que o butorfanol tem meia-vida curta.

Os opioides podem ser usados para obter efeito sedativo e são muitas vezes associados a outros fármacos (KUKANICH e PAPICH, 2009). Protocolos associando acepromazina (0,03mg/Kg, IM) com morfina (0,3mg/Kg, IM) ou buprenorfina (0,02mg/Kg, IM), obtiveram uma sedação adequada, sem efeitos colaterais, sendo alternativas para medicações pré-anestésicas (MUSK e WILKES, 2018). Todavia, outro estudo associando acepromazina (0,05mg/Kg) com metadona (0,5mg/kg), com morfina (0,5mg/kg) ou com tramadol (5mg/kg) não encontrou diferenças no grau de sedação utilizando ou não opioides, porém a dose de acepromazina foi maior e a via de administração foi intravenosa (NISHIMURA *et al.*, 2017).

A combinação de opioides com *alfa-2* agonistas também é utilizada. Para Carvalho *et al.* (2016), quando foi associada xilazina (0,1mg/kg) com metadona (0,5mg/kg), ou com morfina (0,5mg/kg), ou com tramadol (5mg/kg), foi conseguida uma melhor sedação nos animais, principalmente de 15 a 30 minutos após aplicação, porém com os mesmos efeitos cardiovasculares. Já para Borges *et al.* (2016), a associação de dexmedetomidina (5 μ g/Kg) com estes opioides, na mesma dose e via, não promoveu sedação mais intensa, apenas a duração da sedação aumentou de 15 a 30 minutos para a associação com alguns opioides. Como a dexmedetomidina é um *alfa-2* mais potente que a xilazina, isoladamente já apresentou um efeito sedativo efetivo, e assim o efeito sedativo dos opioides pode não ter sido tão evidente.

A combinação de opioide, *alfa-2* agonista e fármaco neuroléptico, cria um estado de consciência alterado, útil para manipulação de bovinos com fraturas ou outras condições de dor extrema (ANDERSON e EDMONDSON, 2013). Esta combinação de butorfanol, xilazina e quetamina tem mostrado potentes efeitos analgésicos para pequenos ruminantes (PLUMMER e SCHLEINING, 2013). Todavia, um estudo com este protocolo não conseguiu mostrar benefícios evidentes em procedimentos de castração e descorna em bovinos, utilizando butorfanol (0,025mg/kg, IM), xilazina (0,05mg/kg, IM) e quetamina (0,1mg/kg, IM), sendo o

Recebido: set./2022.

Publicado: dez./2022.

uso de AINES mais efetivo para esta analgesia (BALDRIDGE *et al.*, 2011). Para Faulkner *et al.* (1992) a utilização de butorfanol (0,07mg/kg) e xilazina (0,02mg/kg) durante a castração também não promoveu benefícios em ganho de peso e níveis de cortisol dos animais.

Administração de opioides no neuroeixo

Diversos opioides, têm sido administrados pela via epidural com finalidade analgésica, através da mesma técnica utilizada com anestésicos locais. Este procedimento visa um efeito mais prolongado e com menos efeitos colaterais que a administração sistêmica de opioides (CORNICK-SEAHORN, 2001). Administrar opioides por via epidural tem a finalidade de evitar as barreiras fisiológicas da administração parenteral, e assim, atingir altas concentrações de opioides no líquido cefalorraquidiano, com baixas concentrações sistêmicas, sendo que, é utilizada uma dose menor, mas que atinge maior analgesia no segmento espinhal pela interação do fármaco com os receptores espinhais, o que minimiza os efeitos colaterais (VALADÃO *et al.*, 2002). Além disso, os opioides afetam apenas as fibras nociceptivas (fibras C), não tendo efeito sobre fibras motoras e sensitivas, o que reduz o bloqueio motor que leva a ataxia, além de minimizar riscos de hipotensão secundária a vasodilatação, que pode acontecer pelo uso de anestésicos locais (VALVERDE e DOHERTY, 2009).

A utilização de 0,1mg/Kg de morfina com 50µg/Kg de romifidina por via epidural em bovinos, proporcionou analgesia durante 12 horas na região do flanco. Esta combinação entre *alfa-2* e opioide pode potencializar a analgesia e além disso, houve efeito de sedação nestes animais (FIERHELLER *et al.*, 2004). Hendrickson *et al.* (1996) utilizaram morfina na dose de 0,1mg/Kg por via epidural em caprinos submetidos à abomasopexia, e encontraram bom efeito analgésico, semelhante ao da bupivacaína, porém sem a ataxia de membros pélvicos causada pela bupivacaína. Esta dose de 0,1mg/Kg de morfina é a recomendada para epidural em ruminantes, proporcionando analgesia durante 8 a 24 horas (CORNICK-SEAHORN, 2001).

A fim de reduzir a dose e o volume de anestésico local utilizado no bloqueio epidural lombossacral em ovinos, foi avaliada a associação de fentanil (2µg/kg; volume total 5mL) ou metadona (0,3mg/kg; volume total 4,8mL) com bupivacaína (0,25mg/Kg quando associada ao opioide), reduzindo pela metade a dose do anestésico local utilizado isoladamente (0,5mg/Kg de bupivacaína isolada; volume total 7,2mL). A analgesia atingiu os dermatomos S3 até T12-L2, sendo que a associação com opioides reduziu os efeitos cardiovasculares e respiratórios que ocorreram na bupivacaína isolada, como a redução na pressão arterial, mantendo a duração dos efeitos analgésicos da bupivacaína isolada ou associada a metadona (240min), e duração pouco menor com o fentanil associado (180min), indicando os benefícios em associar os fármacos opioides na epidural (DEROSSO *et al.*, 2017).

Em bezerros foi avaliada a associação de butorfanol (0,03mg/kg) e lidocaína (4mg/kg, 0,2mL/Kg) por via subaracnóidea, que prolongou a analgesia se comparada a lidocaína isolada, com analgesia de 99min, para 170min ao associar o butorfanol. Houve também leve efeito de sedação e aumento na ataxia associando butorfanol, mas este foi um protocolo seguro com mínimos efeitos colaterais, proporcionando analgesia até T11-T13 (DEROSSO *et al.*, 2007).

Quanto ao tramadol, este fármaco causa analgesia central por vários mecanismos, o principal é pela ação de seu metabólito (O-desmetiltramadol M1) com ação agonista opioide μ completo, mas também existem efeitos de inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina (KUKANICH e WIESE, 2017). Contudo, um estudo em ovelhas tratadas com tramadol,

Recebido: set./2022.

Publicado: dez./2022.

administrado por via intravenosa (4 a 6mg/Kg) demonstrou que, mesmo atingindo doses terapêuticas (extrapoladas de outras espécies animais) tanto do tramadol, quanto de seu metabólito ativo, não apareceram efeitos antinociceptivos (BORTOLAMI *et al.*, 2015). Todavia, uma vez que a concentração terapêutica foi extrapolada e os animais não estavam em condições de dor hiperalgésica, isto pode ter interferido nos resultados. Para Nogueira (2013), que avaliou o uso de tramadol (1,8mg/kg, IM) em bovinos com sinovite e artrite induzida, este fármaco também não foi efetivo na redução do grau de claudicação dos animais, não promovendo a analgesia esperada, porém, neste trabalho não havia grupo controle, e além disso, por ser dor inflamatória, poderia ser mais efetivo o uso de AINEs associados ou não aos opioides para o controle da dor.

O uso de tramadol por via epidural tem demonstrado bons efeitos, tendo sido encontrado em bovinos efeitos analgésicos na cauda, região perineal, regiões da coxa, até parte caudal da glândula mamária, segundo a dose utilizada. Com as doses de 2 e 3mg/kg, a analgesia prolongou-se mais cranialmente, atingindo os locais citados, e quanto à duração do efeito, quando considerada a região perineal, a dose 2mg/Kg teve efeito analgésico de cerca de 60min, e com a dose 3mg/Kg cerca de 90min. Nestas doses não houve efeitos cardiovasculares, mas houve moderada sedação e ataxia (mais intensa na dose de 3mg/Kg). A dose de 1mg/Kg, não atingiu analgesia completa, faltando a região caudal do úbere e teve menor duração do efeito analgésico, que foi de 18min para a região perineal (BANIADAM *et al.*, 2010).

Dois estudos, um em bovinos (BIGHAM *et al.*, 2010) e outro em cordeiros (HABIBIAN *et al.*, 2011) encontraram efeitos semelhantes aos anteriormente descritos, ao combinar lidocaína e tramadol (0,5mg/kg para bovinos e 1mg/kg para cordeiros) por via epidural (volume total 5,5mL/500Kg para bovinos e 1mL/7Kg nos cordeiros), nos quais, o tramadol prolongou o tempo de analgesia epidural da lidocaína. O uso isolado do tramadol obteve tempo de analgesia maior do que se associado a lidocaína, sendo de 174 para 306 minutos nos bovinos e 100 para 318 minutos nos cordeiros. Entretanto, apresentou um tempo de latência maior, aproximadamente 14 minutos para o tramadol e 5 minutos para lidocaína. Além disso, o tramadol como fármaco único não promoveu ataxia em ambos os estudos, mostrando-se boa opção de analgesia, e prolongou-se cranialmente até L6 nos bovinos e até o flanco e região caudo-dorsal das costelas nos cordeiros, podendo ser utilizado tanto isoladamente, quanto associado à lidocaína pela via epidural em ruminantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle da dor em ruminantes é de extrema importância tanto pela questão ética, quanto produtiva, todavia este controle ainda é limitado e praticado em frequência menor que o desejável. Neste contexto, os analgésicos opioides entram como uma opção, sendo que, mesmo com resultados variáveis, estes fármacos têm demonstrado sua boa capacidade analgésica, com destaque para vias de administração alternativas como o fentanil transdérmico e a via epidural para os diversos fármacos opioides. Além disso, a administração de opioides por outras vias parenterais também proporciona analgesia e efeitos sedativos em ruminantes.

REFERÊNCIAS

- AHERN, B.J.; SOMA, L.R.; BOSTON, R.C.; SCHAER, T.P. Comparison of the analgesic properties of transdermally administered fentanyl and intramuscularly administered buprenorphine during and following experimental orthopedic surgery in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, v.70, n.3, p.418-422, 2009.
- AHERN, B.J.; SOMA, L.R.; RUDY, J.A.; UBOH, C.E.; SCHAER, T.P. Pharmacokinetics of fentanyl administered transdermally and intravenously in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, v.71, n.10, p.1127-1132, 2010.
- ANDERSON, D.E.; MUIR, W.W. Pain Management in Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.21, p.623-635, 2005a.
- ANDERSON, D.E.; MUIR, W.W. Pain Mn.3, management in Ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.21, n.1, p.19-31, 2005b.
- 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.21, p.157-184, 2013.
- ANDRADE, S.F. Analgésicos. In: ANDRADE, S.F. *Manual de Terapêutica Veterinária*. 3ª ed., Editora Roca, cap.6, p.77-88, 2011.
- BALDRIDGE, S.L.; COETZEE, J.F.; DRITZ, S.S.; REINBOLD, J.B.; GEHRING, R.; HAVEL, J.; KUKANICH, B. Pharmacokinetics and physiologic effects of intramuscularly administered xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloridebutorphanol tartrate alone or in combination with orally administered sodium salicylate on biomarkers of pain in Holstein calves following castration and dehorning. *American Journal of Veterinary Research*, v.72, n.10, p.1305-1317, 2011.
- BANIADAM, A.; AFSHAR, F.S.; AHMADIAN, F. Analgesic effects of tramadol hydrochloride administered via caudal epidural injection in healthy adult cattle. *American Journal of Veterinary Research*, v.71, n.7, p.720-725, 2010.
- BIGHAM, A.S.; HABIBIAN, S.; GHASEMIAN, F.; LAYEGHI, S. Caudal epidural injection of lidocaine, tramadol, and lidocaine-tramadol for epidural anesthesia in cattle. *Journal of Veterinart Pharmacology and Therapeutics*, v.33, n.5, p.439-443, 2010.
- BORTOLAMI, E.; DELLA ROCCA, G.; DI SALVO, A.; GIORGI, M.; KIM, T.W.; ISOLA, M.; DE BENEDICTIS, G.M. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of tramadol and its metabolite O-desmethyltramadol following intravenous administration in sheep. *The Veterinary Journal*, v.205, n.3, p.404-409, 2015.
- BRASIL. Instrução Normativa nº 51, de 04 de novembro de 2011. Dispõe sobre os critérios regulamentares e os procedimentos de fiscalização, inspeção, controle de qualidade e sistemas de análise de risco, fixados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, para a importação de animais, vegetais, seus produtos, derivados e partes, subprodutos, resíduos de valor econômico e dos insumos agropecuários que especifica. Brasília, 07 nov 2011. DOU, Seção 1, p.4-58, 2011.

Recebido: set./2022.

Publicado: dez./2022.

BRASIL. Instrução Normativa nº 35, de 11 de setembro de 2017. Estabelece os procedimentos para a comercialização das substâncias sujeitas a controle especial, quando destinadas ao uso veterinário. Brasília, 21 set. 2017. DOU, Seção 1. n.182, p.16-20, 2017.

BRASIL. Instrução Normativa nº 51, de 19 de dezembro de 2019. Estabelece a lista de limites máximos de resíduos (LMR), ingestão diária aceitável (IDA) e dose de referência aguda (DRfA) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal. Brasília, 26 dez. 2019. DOU, Seção 1, ed. 249, p.98-124, 2019.

CHRISTOU, C.; OLIVER, R.A.; RAWLINSON, J.; WALSH, W.R. Transdermal fentanyl and its use in ovine surgery. *Research in Veterinary Science*, v.100, p.252-256, 2015.

CORNICK-SEAHORN, J.L. *Veterinary Anesthesia*. 1ª ed., Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001. 318p.

DEROSSI, R.; ALMEIDA, R.G.; MEDEIROS, U.; RIGHETTO, F.R.; FRAZÍLIO, F.O. Subarachnoid butorphanol augments lidocaine sensory anaesthesia in calves. *The Veterinary Journal*, v.173, n.3, p.658–663, 2007.

DEROSSI, R.; PAGLIOSA, R.C.; DE CARVALHO, A.Q.; MACEDO, G.G.; HERMETO, L.C. Fentanyl and methadone used as adjuncts to bupivacaine for lumbosacral epidural analgesia in sheep. *Veterinary Record*, v.180, n.4, p.96-96, 2017.

EPSTEIN, M.E. Opioids. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 3ª ed., St Louis: Elsevier, cap.9, p.161-195, 2015.

FAULKNER, P.M.; WEARY, D.M. Reducing Pain After Dehorning in Dairy Calves. *Journal of Dairy Science*, v.83, n.9, p.2037-2041, 2000.

FIERHELLER, E.E.; CAULKETT, N.A.; BAILEY, J.V. A romifidine and morphine combination for epidural analgesia of the flank in cattle. *Canadian Veterinary Journal*, v.45, n.11, p.917–923, 2004.

FLECKNELL, P.A. Animal Pain – An Introduction. In: FLECKNELL, P.A.; WATERMAN-PEARSON, A. *Pain Management in Animals*. London: WB Saunders, cap.1, p.1-8, 2000.

GALATOS, A.D. Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.27, n.1, p.47–59, 2011.

GEORGE, L. Pain control in food animals. In: STEFFEY, E. *Recent advances in anesthetic management of large domestic animals*. Ithaca (NY): International Veterinary Information Services; 2003. Disponível em: <<https://www.ivis.org/library/recent-advances-anesthetic-management-of-large-domestic-animals/pain-control-food-animals>>. Acesso em: 25 mar 2022.

HABIBIAN, S.; BIGHAM, A.S.; AALI, E. Comparison of lidocaine, tramadol, and lidocaine–tramadol for epidural analgesia in lambs. *Research in Veterinary Science*, v.91, n.3, p.434–438, 2011.

HENDRICKSON, D.A.; KRUSE-ELLIOTT, K.T.; BROADSTONE, R.V.A. Comparison of Epidural Saline, Morphine, and Bupivacaine for Pain Relief After Abdominal Surgery in Goats. *Veterinary Surgery*, v.25, n.1, p.83-87, 1996.

Recebido: set./2022.

Publicado: dez./2022.

HEWSON, C.J.; DOHOO, I.R.; LEMKE, K.A.; BARKEMA, H.W. Canadian veterinarians' use of analgesics in cattle, pigs, and horses in 2004 and 2005. *Canadian Veterinary Journal*, v.48, n.2, p.155-164, 2007.

IASP. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain*, v.6, n.3, p.249-252, 1979.

JOHNSON, D.W.; BARNES, M.A.; AKERS, R.M.; PEARSON, R.E. A Synthetic Opioid Peptide Increases Plasma Growth Hormone and Prolactin in Holstein Calves. *Journal Animal Science*, v.71, n.4, p1004-1009, 1993.

KING, M.T.M.; LEBLANC, S.J.; PAJOR, E.A.; DEVRIES, T.J. Cow-level associations of lameness, behavior, and milk yield of cows milked in automated systems. *Journal of Dairy Science*. v.100, n.6, p.4818-4828, 2017.

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Opioid Analgesic Drugs. In: RIVIERI, J.E.; PAPICH, M.G. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 9^a ed., Ames: Wiley-Blackwell, cap.12, p.301-336, 2009.

KUKANICH, B.; WIESE, A.J. Opioides. In: GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A.; ROBERTSON, S.A. *Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia em veterinária*, 5^a ed., Rio de Janeiro: Editora Roca, cap.11, p.199-215, 2017.

LIVINGSTON, A. Pain and analgesia in domestic animals. In: CUNNINGHAM, F.; ELLIOTT, J.; LEES, P. *Comparative and Veterinary Pharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology*, Berlin: Springer, v.199, p.159-189, 2010.

MACHADO FILHO, L.C.P.; HURNIK, J.F.; EWING, K.K.A Thermal Threshold Assay to Measure the Nociceptive Response to Morphine Sulphate in Cattle, *Canadian Journal of Veterinary Research*, v.62, n.3, p.218-223, 1998.

MUIR, W.W. Overview of Drugs Administered to Treat Pain. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 3^a ed., St Louis: Elsevier, p.113-141, 2015.

MUIR, W.W.; WOOLF, C.J. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.219, n.10, p.1346-1356, 2001.

MUSK, G.C.; WILKES, G.J. Sedation of sheep following the administration of acepromazine with buprenorphine or morphine is similar. *Research in Veterinary Science*, v.118, p.41-42, 2018.

NISHIMURA, L.T.; VILLELA, I.O.J.; CARVALHO, L.L.; BORGES, L.P.B.; SILVA, M.A.M.; MATTOS-JUNIOR, E. The Effect of Acepromazine Alone or in Combination with Methadone, Morphine, or Tramadol on Sedation and Selected Cardiopulmonary Variables in Sheep. *Veterinary Medicine International*, v.2017, n.1, p.1-6, 2017.

NOLAN, A.; LIVINGSTON, A.; WATERMAN, A.E. Investigation of the antinociceptive activity of buprenorphine in sheep. *British journal of pharmacology*, v.92, n.3, p.527, 1987.

NOLAN, A.M. Pharmacology of analgesic drugs. In: FLECKNELL, P.A.; WATERMAN-PEARSON, A. *Pain Management in Animals*. 1^a ed., London: WB Saunders, p.21-52, 2000.

PAPICH, M.G. Drug residue considerations for anesthetics and adjunctive drugs in food-producing animals. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.12, n.3, p.693-706, 1996.

PAPICH, M.G. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animal*. 3^a ed., St Louis: Elsevier Saunders, 2011. 859p.

PATEL, N.B. Physiology of Pain. In: KOPF, A.; PATEL, N.B. *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings*. Seattle: International Association for the Study of Pain, p.13-18, 2010.

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.

REMNANT, J.G.; TREMLETT, A.; HUXLEY, J.N.; HUDSON, C.D. Clinician attitudes to pain and use of analgesia in cattle: where are we 10 years on? *Veterinary Record*, v.181, n.15, p.7, p.400-400, 2017.

ROBINSON, P.H.; JUAREZ, S.T. Locomotion scoring your cows: use and interpretation. 2003. Disponível em: <<https://www.txanc.org/Proceedings/2003/LocomotionScoringofDairyCattle.pdf>>. Acesso em: 18 abr 2022.

RUCKEBUSCH, Y. Pharmacology of reticulo-ruminal motor function. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.6, n.4, p.245-272, 1983.

RUCKEBUSCH, Y.; BARDON, T.H.; PAIRET, M. Opioid control of the ruminant stomach motility: Functional importance of mu, kappa and delta receptors. *Life Sciences*, v.35, n.17, p.1731-1738, 1984.

SHOCK, D.A.; RENAUD, D.L.; ROCHE, S.M.; POLIQUIN, R.; THOMSON, R.; OLSON, M.E. Evaluating the impact of meloxicam oral suspension administered at parturition on subsequent production, health, and culling in dairy cows: A randomized clinical field trial. *PLoS One*, v.13, n.12, p.1-13, 2018.

SMITH, J.S.; SCHLEINING, J.; PLUMMER, P. Pain Management in Small Ruminants and Camelids: Analgesic Agents. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, v.37, n.1, p.1-16, 2021.

SNEDDON, L.U.; ELWOOD, R.W.; ADAMO, S.A.; LEACH, M.C. Defining and assessing animal pain. *Animal Behaviour*, v.97, p.201-212, 2014.

STOCK, M.L.; COETZEE, J.F. Clinical Pharmacology of Analgesic Drugs in Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v.31, p.113-138, 2015.

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.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T.J. Pain Management in Cattle and Small Ruminants. In: ANDERSON, D.E.; RINGS, D.M. *Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice*, 5^a ed., St. Louis: Saunders Elsevier, v.5, cap.105, p.534-542, 2009.

VALVERDE, A. Treatment of acute and chronic pain in ruminants. Pain Management in Veterinary Practice. In: EGGER, C.M.; LOVE, L.; DOHERTY, T. Pain management in veterinary practice. 1ª ed., John Wiley & Sons, cap.32, p.359-371, 2013.

VERBEEKA, E.; FERGUSON, D.; DE MONJOUR, P.Q.; LEEA, C. Opioid control of behaviour in sheep: Effects of morphine and naloxone on food intake, activity and the affective state. Applied Animal Behaviour Science, v.142, n.1/2, p.18-29, 2012.

WALKOWIAK, K.J.; GRAHAM, M.L. Pharmacokinetics and Antinociceptive Activity of Sustained-Release Buprenorphine in Sheep. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science, v.54, n.6, p.763-768, 2015.

WATERMAN, A.E.; LIVINGSTON, A.; AMIN, A. The antinociceptive activity and respiratory effects of fentanyl in sheep. Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Ireland, v.17, n.1, p.20-23, 1990.

WATERMAN, A.E.; LIVINGSTON, A.; AMIN, A. Analgesic activity and respiratory effects of butorphanol in sheep. Research in Veterinary Science, v.51, n.1, p.19-23, 1991.

WIESE, A.J.; YAKSH, T.L. Nociception and Pain Mechanisms. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. Handbook of Veterinary Pain Management. 3ª ed., St Louis: Elsevier, cap.2, p.10-41, 2015.