

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico  
**Evento:** XXIV Seminário de Iniciação Científica

## **FORMULAÇÃO DE METADONA PARA USO VIA ORAL NA MEDICINA DE PEQUENOS ANIMAIS<sup>1</sup>**

**Camila Ritterbusch Karlinski<sup>2</sup>, Fernando Silvério Ferreira Da Cruz<sup>3</sup>, Christiane De Fatima Colet<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup> Projeto de pesquisa realizado no curso de Medicina Veterinária da Unijuí

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária do Departamento de Estudos Agrários - Unijuí

<sup>3</sup> Professor, doutor, orientador do Departamento de de Estudos Agrários - Unijuí

<sup>4</sup> Professora do Departamento de Ciências da Vida - Unijuí

### **INTRODUÇÃO**

A dor foi conceituada pela primeira vez em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), como uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais (ROCHA et al, 2007).

Historicamente, pensava-se que os animais não sentiam dor ou que esta era percebida de forma diferente dos humanos. Durante um tempo foi sugerido que a dor seria benéfica após lesão ou cirurgia, porque limitava o movimento, ajudando na recuperação do paciente e impedindo novas lesões (HELLYER et al., 2007).

Segundo Mathews (2002), os animais sentem dor da mesma forma que os seres humanos. Como indivíduos, nós entendemos o impacto negativo da dor em nossas vidas e esperamos que ela seja tratada de forma eficaz. Como veterinários, temos uma obrigação moral, ética e médica de tratar a dor nos animais sob nossos cuidados (VIÑUELA-FERNANDEZ et al., 2007).

Na medicina veterinária, os fármacos utilizados para o tratamento da dor são os opioides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), ciclo-hexaminas, agonistas alfa-2 adrenérgicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, corticoides e anestésicos locais (NATALINI, 2007). Os opioides são amplamente empregados como agentes terapêuticos em medicina veterinária, pois dentre os benefícios obtidos com o uso destes fármacos em cães, podemos citar os efeitos analgésicos e sedativos (CHUI & GIN, 1992).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) indica a via oral como a via de administração preferencial de medicamentos devido à segurança, não invasividade, custo, praticidade e efetividade (REISFIELD & WILSON, 2007). Dentre os opioides o tramadol é amplamente empregado por ter apresentação oral. Há informações na literatura sobre o uso de metadona por via parenteral, entretanto, estudos sobre sua utilização enteral são escassos (OUTEDA, 2010).

No que se refere ao uso de opioides na medicação pré-anestésica ou no tratamento da dor perioperatória em cães, há uma tendência de se optar por fármacos com período de ação duradouro, uma vez que devido a esta característica, há menor necessidade de administrações. A metadona é um fármaco que se insere neste contexto como um opioide de grande potencial de uso em medicina veterinária (GOURLAY et al, 1982; CHUI & GIN, 1992).

A metadona é um opioide sintético agonista total, sendo também antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e inibe e recaptação de serotonina e noradrenalina (TRESKOT et al, 2008). Essas ações fazem com que a metadona seja um fármaco potencialmente vantajoso em dores

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XXIV Seminário de Iniciação Científica

neuropáticas severas e refratárias a outros opioides, além disso, a inibição da recaptação de neuropeptídeos pode ser interessante para o tratamento da dor crônica e hiperalgesia. Em humanos, seu uso no tratamento da dor crônica é favorecido por ser um fármaco altamente eficaz e com efeitos analgésicos prolongados quando administrado pela via oral (GOURLAY et al, 1986).

Os efeitos cardiorrespiratórios produzidos pela metadona, bem como seus efeitos colaterais são semelhantes aos efeitos produzidos por outros opioides agonistas &#956; totais (HELLEBREKERS, 2002). Exceto por uma pequena percentagem de pacientes, a administração intravenosa de metadona não causa liberação de histamina no homem (BOWDLE et al, 2004), ao contrário da morfina, a qual libera grandes quantidades, provocando vasodilatação e consequentemente hipotensão (EVANS, 1992).

Em seres humanos, a metadona é rapidamente absorvida com elevada biodisponibilidade oral (70-80%), elevada ligação às proteínas (87%), uma meia-vida de eliminação longa (20-35h) e ampla variabilidade interindividual. É bem distribuída por todo o corpo e pode acumular-se em tecidos após doses múltiplas, contribuindo para a sua meia-vida longa. Sofre um extenso metabolismo hepático e é eliminada via renal (LUGO et al., 2005). Quando administrada por via oral, a metadona está sujeita a importante metabolismo de primeira passagem no fígado (GOURLAY et al, 1982).

Apesar do uso da metadona como medicação pré-anestésica em pequenos animais ser popular na Europa, há escassez de estudos controlados avaliando sua eficácia e segurança em cães e felinos (MAIANTE, 2007).

## OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo desenvolver uma apresentação para administração via oral do analgésico opioide Metadona, sendo palatável, para ser utilizada em animais de companhia, afim de diminuir o trauma da aplicação, evitando alterações devido ao estresse e promovendo maior segurança durante o manejo.

## METODOLOGIA

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituição, sob o número 006/16.

Para o preparo do xarope, a quantidade de 20 comprimidos, com concentração de 10mg cada, foi utilizada para manipulação do medicamento. Primeiramente, os 20 comprimidos foram despejados dentro de um almofariz e macerados com ajuda de um pistilo. Posteriormente, foram acrescentados 20ml de uma solução de açúcar e água, em uma proporção de 2:1, e como conservante o Nipagin® (metilparabeno) 0,1%. A preparação ocorreu em temperatura ambiente. O conteúdo após a manipulação foi acondicionado em um frasco próprio para este fim, de cor âmbar, não necessitando permanecer refrigerado.

A aceitabilidade foi testada em cadelas submetidas a OVH eletiva no Hospital Veterinário da Unijuí, sendo o xarope empregado em associação a medicação pré-anestésica (MPA).

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico  
**Evento:** XXIV Seminário de Iniciação Científica



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A manipulação resultou em um xarope de Metadona com uma concentração de 10mg/ml. Após a manipulação, o produto foi mantido em um período de descanso de aproximadamente 12 horas, sendo observado que a mistura se tornou heterogênea devido a precipitação dos excipientes utilizados no comprimido, sendo necessário agitá-la antes da administração.

O Nipagin® (metilparabeno), conservante utilizado no xarope, é um antimicrobiano de largo espectro, hidrossolúvel, insípido, incolor e inodoro, amplamente empregados na formulação de fármacos, quando empregado em baixas concentrações. O mesmo é parcialmente metabolizado a ácido para-hidroxibenzoico, cuja estrutura química é similar à do ácido acetilsalicílico (SONI et al, 2001). Assim, as reações de hipersensibilidade seriam a principal reação causada por esse conservante ou alterações decorrentes do uso de ácido acetilsalicílico. Nenhuma reação foi observada quanto do emprego do xarope nos animais.

O xarope poderá ser empregado em associação a medicação pré-anestésica (MPA) e na dor pós-operatória, dores neuropáticas, crônicas e refratárias a outros opioides, como um analgésico de alta eficiência conforme os resultados de Gourlay et al. (1986) e Chui & Gin (1992).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) indica a via oral como a via de administração preferencial de medicamentos devido à segurança, não invasividade, custo, praticidade e efetividade (REISFIELD & WILSON, 2007). Sendo que, a via oral é a via em que toda administração de medicamentos acontece através da deglutição ou da sua colocação diretamente no estômago, por meio de sondas. (BORTOLOZO et al, 2007). A nova apresentação visa contemplar essa recomendação da OMS, reduzindo o número de administrações parenterais em terapias prolongadas e a dificuldade de administração de comprimidos em Medicina Veterinária.

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XXIV Seminário de Iniciação Científica

Devido ao sabor adocicado causado pela adição do açúcar na mistura, o medicamento foi bem aceito pelos cães, minimizando o estresse na administração. Não foi observado vômito ou náuseas, porém, os animais podem apresentar salivagem excessiva, já demonstrada no estudo de Maiante (2007).

### CONCLUSÃO

A dor é um importante fenômeno fisiológico que se não controlado afeta negativamente a qualidade de vida de um animal. A metadona se apresenta como um medicamento de grande potencial para uso analgésico devido ao seu longo período de ação e mecanismo diferenciado de outros opioides, o que potencializa sua analgesia.

A via de administração de eleição deve ser a oral, pois diminui o trauma da aplicação para o paciente e se torna mais segura para o médico veterinário.

**PALAVRAS-CHAVE:** dor, analgesia, opioide, manipulação, administração.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORTOLOZO, N. M. Et al. Técnicas em Enfermagem: passo a passo. Botucatu: EPUB, 2007.

BOWDLE, T.A.; EVEN, A.; SHEN, D.D.; SWARDSTROM, M. Methadone for the induction of anesthesia: plasma histamine concentration, arterial blood pressure, and heart rate. *Anesth Analg*, v.98, p.1692-7, 2004.

CHUI, P.T.; GIN, T. A double-Blind randomized trial comparing postoperative analgesia after perioperative loading doses of methadone or morphine. *Anaesth Intens Care*, v.20, p.46-51, 1992.

EVANS, A.T. Precautions when using opioid agonist analgesics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 22, n. 2, p. 362-363, 1992.

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

GOURLAY, G.K.; WILSON, P.R.; GLYNN, C.J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesiology*, v.57, p.458-467, 1982.

HELLEBREKERS, L. J. Dor em Animais. São Paulo: Manole, 2002. p. 69-79.

HELLYER, P.; RODAN, L.; BRUNT, J.; DOWNING, R.; HAGEDORN, J.E.; ROBERTSON, S.A. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, London, v. 9, n. 6, p. 466-480, 2007.

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XXIV Seminário de Iniciação Científica

LUGO, R.A., SATTERFIELD, K.L. & KERN, S.E. (2005) Pharmacokinetics of methadone. *Journal of Pain&Palliative Care Pharmacotherapy*, 19, 13–24.

MAIANTE, A.A. Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da metadona em cães: Estudo comparativo com a morfina. 2007. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

MATHEWS, K.A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *J Vet Emerg Crit Care*, v.12, p.89–97, 2002.

NATALINI C.C. Teoria e Técnicas em Anestesiologia Veterinária. Porto Alegre, Brasil: Artmed, 2007.

OUTEDA, N.C. Estudo farmacocinético da Metadona por via oral em cães. Porto Alegre, 2010. Dissertação de Mestrado – Curso Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

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

ROCHA A.P.C., KRAYCHETE D.C., LEMONICA L., CARVALHO L.R., BARROS G.A.M., GARCIA J.B.S., SAKATA R.K. Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2007; 57: 1: 94-105.

TONAZIO L., VILELA M.M.P., DE JESUS R.R., PINTO M.A.O., AMARAL M.P.H. Reações adversas dos adjuvantes farmacêuticos presentes em medicamentos para uso pediátrico. *HU Revista*. 2011;37(1):63-8.

TRESCOT A.M., DATTA S., LEE M., HANSEN H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008: Opioid Special Issue, v. 11: 133-153, 2008.

VIÑUELA-FERNANDEZ, I.; JONES, E.; WELSH, E. M.; FLEETWOOD-WALKER, S. M. Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *The Veterinary Journal*, London, v. 174, n. 2, p. 227- 239, 2007.