

SOFIA DE AMORIM CEREJO

USO DE MORFINA EM GATOS: PRÓS E CONTRAS

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Orientadora: Prof^a Titular Maria Denise Lopes

Botucatu
2011

SOFIA DE AMORIM CEREJO

USO DE MORFINA EM GATOS: PRÓS E CONTRAS

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Área de concentração: Anestesiologia

Preceptora: Prof^a Titular Maria Denise Lopes

Coordenador de estágios: Prof^a Titular Jane Megid

Botucatu
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *RÓSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Cerejo, Sofia de Amorim.

Uso de morfina em gatos : prós e contras / Sofia de Amorim Cerejo.
– Botucatu : [s.n.], 2011

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia.

Orientador: Maria Denise Lopes
Capes: 50500007

1. Gato. 2. Morfina. 3. Opióides.

Palavras-chave: Gatos; Morfina; Opióide.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço aos meus amados pais, Braz e Ruth, que me possibilitaram a grande oportunidade de estudar em uma faculdade tão renomada, me mantendo em outra cidade e me dando muito apoio e carinho.

À minha querida irmã, Beatriz, que me apoiou e me ajudou de várias maneiras nesses 5 anos de idas e vindas.

Aos amigos que fiz em Botucatu, que se tornaram minha 2ª família, sendo minha fonte de carinho, apoio, amizade e muita diversão nesses anos longe de casa. Com agradecimento especial, à Thaís, Thatiane, Samadhi, Maria e Mariana, minhas queridas “irmãs”!!!

Aos meus familiares que de alguma maneira me ajudaram em todos esses anos.

Aos professores e funcionários da FMVZ - Unesp – Botucatu, que me proporcionaram ótimos 5 anos, de muito conhecimento sobre veterinária e sobre a vida.

À todas as pessoas que conheci no meu último ano de faculdade, que me proporcionaram meses de muito conhecimento, alegria e carinho, apesar da saudade da minha família e amigos.

E por último, à Profª. Maria Denise Lopes, minha preceptora, que me ajudou muito nas minhas escolhas do 5º ano e sempre esteve presente nessa fase final do curso.

CEREJO, SOFIA DE AMORIM. *Uso de morfina em gatos: prós e contras*. Botucatu, 2011. 21p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Anestesiologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

A população felina está aumentando cada vez mais, e junto com ela a preocupação com o tratamento para dor nesses animais. Apesar de bem tratados para a dor atualmente, os gatos ainda são menos tratados que os cães, principalmente quando se trata de opióides como a morfina. A morfina é um fármaco extremamente seguro, eficaz no tratamento da dor aguda e no pós-cirúrgico. No entanto, em relação aos gatos, a morfina pode agir de maneira diferente, devido à deficiência que estes animais têm na enzima responsável pelo seu metabolismo, podendo apresentar prolongamento dos efeitos, toxicidade e menor analgesia. Este fármaco pode causar muitos efeitos adversos, mas se administrado na dose e intervalos corretos, esses efeitos tornam-se raros e há a possibilidade de reversão com outras drogas.

Palavras-chave: morfina, gatos, opióides

CEREJO, SOFIA DE AMORIM. *Use of morphine in cats: pros and cons*. Botucatu, 2011. 21p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Anestesiologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The cat population is increasing more and more, and with it the concern about the treatment for pain in these animals. Although better treated for pain now, the cats are still less treated than dogs, especially when it comes to opioids such as morphine. It is known that morphine is very effective in the treatment of acute post-surgical pain and is an extremely safe drug. However, in regard to cats, morphine may act differently, due to the deficiency that these animals have in the enzyme responsible for the metabolism of morphine, and may have prolonged effects, toxicity and less analgesia. This drug can cause many adverse effects, but if administered in correct doses and intervals they are rare and there is the possibility of reversal with other drugs.

Keywords: morphine, cats, opioids

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
2.1 Metabolismo da morfina nos gatos.....	9
2.2 Analgesia e outros efeitos.....	10
2.2.1 Dor crônica.....	12
2.3 Efeitos colaterais.....	13
3 CONCLUSÃO.....	16
4 REFERÊNCIAS.....	16

1 INTRODUÇÃO

Os gatos estão se tornando cada vez mais populares no mundo todo. (BERNSTEIN, 2005). Frente a isso, faz-se necessário o manejo da dor nestes animais, com uso da analgesia multimodal, que inclui entre outros grupos farmacológicos, os opióides.

A morfina é um opióide natural derivado do ópio, classificada como um agonista puro, o qual possui alta afinidade para receptores OP3 (μ -mi) (LAMONT e MATHEWS, 2007). Quando a morfina se liga a esses receptores, podem ocorrer efeitos como euforia, sedação, analgesia, depressão respiratória (HELLYER, 1997), bradicardia e dependência física (FANTONI et al., 2000). A analgesia e a sedação, entretanto, justificam o uso deste fármaco em pequenos animais, tanto como medicação pré-anestésica, quanto como analgésico no trans e pós-operatório.

A biotransformação da morfina é dependente do processo de conjugação que ocorre no sistema microssomal hepático. Os felinos apresentam particularidades fisiológicas em relação a esse processo, fazendo com que a morfina apresente maior meia-vida em relação aos cães (LEFEBVRE e REYNOLDS, 2007).

Devido a este metabolismo diferenciado e aos possíveis efeitos colaterais que a morfina causa nos felinos, muitos veterinários ainda receiam em utilizar este fármaco. Portanto, o objetivo dessa monografia é revisar sobre os efeitos da morfina nos felinos domésticos, enfatizando as vantagens e desvantagens de seu uso nessa espécie.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Devido a sua eficácia, boa margem de segurança e versatilidade, os opióides são os principais fármacos utilizados no tratamento da dor aguda. No entanto, no manejo de felinos, há muitos desafios, que incluem a falta de instrumentos para avaliação da dor, a metabolização

diferenciada de algumas drogas por esses animais, a falta de licença para o uso de alguns analgésicos (TAYLOR e ROBERTSON, 2004), dificuldade de se reconhecer a dor nesta espécie animal e receio dos efeitos colaterais (LASCELLES et al., 1999).

2.1 Metabolismo da morfina nos gatos

O metabolismo das drogas representa a maior diferença entre os felinos e outras espécies. Os gatos apresentam deficiência nas chamadas UDP-glucuronosiltransferases (UGT), as principais enzimas da fase II da metabolização de drogas (ROBERTSON, 2007), as quais conjugam os fármacos com ácido glucurônico facilitando assim, sua eliminação. Nos gatos, drogas com biotransformação dependente da glucuronidação apresentam uma diminuição do *clearance* e um aumento da meia-vida, o que explica a eliminação retardada de muitas drogas, como aspirina, carprofeno e morfina (LEFEBVRE e REYNOLDS, 2007), e o fato de efeitos tóxicos poderem ocorrer quando as doses e os intervalos não são ajustados a essa espécie (ROBERTSON, 2007).

Além disso, essa deficiência na glucuronidação faz com que a morfina seja pouco transformada em morfina-6 glicuronídeo (M6G) e morfina-3 glicuronídeo (M3G), seus principais metabólitos.

Pesquisas sobre estes metabólitos mostram que o M6G é 10 vezes mais potente que a morfina na depressão respiratória em ratos, 100 a 200 vezes mais potente em termos de analgesia (GONG et al., 1992) e possui uma penetração mais lenta na barreira hemato-encefálica, tendo seu efeito máximo 2 horas após sua administração, sendo que a morfina apresenta o mesmo efeito após 45 minutos de sua administração (FRANCÉS et al., 1992).

O M3G pode causar excitação em ratos (GONG et al, 1992), pode antagonizar os efeitos analgésicos da morfina (SMITH et al, 1990) e a depressão ventilatória causada pelo M6G (GONG et al, 1992).

Portenoy et al. (1992) observaram que o M6G está presente no sangue logo após uma aplicação de morfina, mas só contribui para a analgesia e toxicidade desta, após o tratamento crônico com o fármaco. No entanto, Taylor et al. (2001) observaram que de 11 gatos que receberam morfina, apenas três apresentaram concentrações plasmáticas detectáveis de M6G e nenhum deles apresentou M3G.

Assim, a deficiência na glucuronidação dos felinos, explica o fato da morfina parecer ter menor eficácia analgésica em gatos quando comparado a outras espécies (LEFEBVRE E REYNOLDS, 2007).

2.2 Analgesia e outros efeitos

Nos últimos anos, os gatos estão cada vez mais recebendo maior atenção, embora, ainda tendam a ser menos tratados para dor em relação aos cães (LASCELLES et al., 1999; TAYLOR e ROBERTSON, 2004).

No geral, os felinos exigem analgésicos sob as mesmas circunstâncias que outras espécies (TAYLOR e ROBERTSON, 2004). Em contrapartida, o reconhecimento da dor nestes animais é mais difícil, pois esses animais não demonstram a dor de maneira evidente, sendo os indicadores bastante sutis (LASCELLES e WATERMAN, 1997).

A observação do comportamento ainda é o melhor método para se avaliar a dor nos felinos (LASCELLES e WATERMAN, 1997). Estudos tentaram correlacionar dados fisiológicos como frequências cardíaca e respiratória, temperatura, cortisol e β -endorfinas do plasma com a dor nos gatos, mas não obtiveram sucesso (CAMBRIDGE et al, 2000).

Gatos com dor aguda, geralmente, ficam deprimidos e imóveis, com postura curvada e cabeça baixa, não dormem, apresentam redução do apetite e dos hábitos de higiene e lambem e/ou mordem a área injuriada, mutilando-se (LASCELLES e WATERMAN, 1997; BRONDANI et al, 2009). Eles apresentam-se distantes do ambiente, com olhar fixo e pupilas dilatadas, não respondem a estímulos e tentam se esconder (TAYLOR e ROBERTSON, 2004). Alguns gatos ficam agressivos ou

apresentam alguma alteração no comportamento (SCHERK, 2006). Somando-se a isso, é importante manipular a área afetada para confirmar a presença ou não de dor (TAYLOR e ROBERTSON, 2004).

A analgesia é muito importante para animais e humanos, pois além da dor poder levar a muitos efeitos fisiológicos, a resposta ao estresse pode levar à perda de peso (TAYLOR e ROBERTSON, 2004). Assim, baseados nessas evidências, estudos comprovaram o benefício da chamada analgesia multimodal preemptiva, que consiste no uso de fármacos, com diferentes sítios de ação, antes do animal voltar à consciência, prevenindo-se a sensibilização central e melhorando a analgesia pós-operatória (LASCELLES et al, 1995; SLINGSBY et al, 1998).

Dentre os fármacos utilizados nessa analgesia multimodal, têm-se os opióides. Estas drogas ligam-se aos seus receptores, inibem a liberação de neurotransmissores excitatórios no cérebro e na medula espinhal, reduzindo a dor sem interferir com a função motora (PASCOE, 2000).

Atualmente, os opióides são os analgésicos mais eficazes para o tratamento da dor moderada a severa na Medicina Veterinária (ROBERTSON e TAYLOR, 2004). Um exemplo deles é a morfina, um agonista μ com bom efeito analgésico, que dura de 1 a 4 horas quando administrada por via intravenosa ou de 2 a 6 horas, por via intramuscular (HELLYER e GAYNOR, 1998). Ela ainda produz sedação moderada (PASCOE, 2000) e é indicada para a analgesia profilática e pós-cirúrgica (FANTONI et al., 2000). A dose mais usada em gatos varia de 0,1 a 0,2 mg/kg, por via intramuscular (LASCELLES e WATERMAN, 1997).

A morfina é o opióide mais usado por via epidural em Medicina Veterinária, por sua baixa lipofilicidade e, conseqüentemente, longa duração de ação (GOLDER et al, 1998), podendo atingir 24 horas de analgesia. O uso dos opióides por essa via é associado à menor sedação após a cirurgia, menor depressão respiratória, início de deambulação mais rápido e diminuição dos requerimentos de analgésicos no pós-operatório, quando comparado aos opióides administrados por via

parenteral (MCMURPHY, 1993). Estudos mostraram que a morfina, quando utilizada na dose de 0,1mg/kg por via epidural, é o fármaco mais apropriado para essa via, devido a longa duração de ação, boa analgesia e mínimos efeitos sistêmicos (GOLDER et al, 1998; JONES, 2001). No entanto, como demonstrado por Breslow et al (1989), este fármaco por via epidural pode atenuar a hipertensão por diminuir a hiperatividade simpática, sendo possível ocorrer hipotensão.

A injeção epidural é uma técnica mais difícil em gatos, devido ao seu menor tamanho e por sua medula espinhal terminar mais caudalmente que no cão, que termina na 6ª vértebra lombar, enquanto que do gato termina na 7ª vertebra lombar, sendo a injeção mais provável no espaço subaracnóide (ROBERTSON e TAYLOR, 2004).

Outra vantagem da morfina, como outros opióides, é que quando usada numa anestesia balanceada, por via parenteral (PASCOE et al, 1994) ou epidural (GOLDER et al, 1998), ela possibilita a diminuição das doses dos anestésicos inalatórios e/ou injetáveis na indução e manutenção (TAYLOR, 1999), tendo menor depressão cardiopulmonar e recuperação mais rápida (TAYLOR e ROBERTSON, 2004).

Os opióides agonistas puros, como a morfina, tem ainda a vantagem de serem seguros em gatos idosos, não apresentam o chamado efeito-teto, permitindo administração até o efeito analgésico desejado com menor sedação, e permitir a reversibilidade parcial ou total (SCHERK, 2006). No entanto, nos idosos, doses adicionais podem resultar em prolongamento do efeito, devido ao metabolismo desacelerado e a falência hepática e renal, sendo necessário administrar doses menores (SCHERK, 2006).

A morfina ainda pode ser usada em infusões contínuas por via intravenosa na dose de 0,025 a 0,2 mg/kg/h, com um bólus inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg (SHAFFRAN, 2007)

2.2.1 Dor crônica

A incidência de dor crônica em gatos não é muito documentada como nos cães, mas também está associada a várias condições, como osteoartrite, câncer, cistite intersticial, doença dentária e feridas e dermatites antigas (TAYLOR E ROBERTSON, 2004).

As reações crônicas de dor, tais como, anorexia, mudança de comportamento, claudicação e agitação, podem ser sutis (SMITH et al., 1996), o que dificulta o tratamento desse tipo de afecção. Além disso, o manejo recomendado a cães com osteoartrite, por exemplo, como o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) a longo prazo, não são possíveis para gatos, devido a maior susceptibilidade a toxicidade que eles apresentam a esses fármacos (TAYLOR E ROBERTSON, 2004).

Devido esses efeitos colaterais causados pelos AINEs a longo prazo, o ideal seria poder usar os opióides para o manejo da dor crônica. No entanto, ainda sabe-se pouco quanto à administração desses fármacos por tempo prolongado (ROBERTSON, 2007).

Segundo Robertson (2007), é comum os gatos se tornarem inapetentes depois de 2 a 3 dias de tratamento, provavelmente, devido a diminuição da motilidade gastrointestinal. O autor ainda cita que esses animais podem apresentar euforia e midríase.

2.3 Efeitos adversos

Os opióides são fármacos com grande eficácia e segurança e raramente causam efeitos adversos, quando administrados na dose adequada. No entanto, se ocorrerem efeitos colaterais, os opióides têm a vantagem de ter uma meia-vida relativamente curta, o que proporciona uma redução rápida dos efeitos quando a administração é cessada, além de poder ser revertido com opióides antagonistas (KUKANICH e PAPICH, 2009).

Os efeitos adversos que podem ocorrer com os opióides incluem sedação excessiva, constipação, excitação, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória, entre outros (HELLYER, 1997). Os gatos são

particularmente propensos a esses efeitos, e por isso, doses menores são recomendadas (PASCOE, 2000).

Historicamente, a morfina e os outros opióides, foram pouco usados em gatos por muitos anos devido ao medo da produção de excitação, efeito muito observado nas pesquisas mais antigas, quando se usava doses excessivas do fármaco, de 20 a 40 vezes maiores que a dose clínica adequada (FERTZIGER et al, 1974). No entanto, recentes estudos mostraram que quando administrados nas doses e intervalos apropriados, eles são eficiente no tratamento da dor aguda nessas espécies (ROBERTSON e TAYLOR, 2004), sem ocorrência de excitação.

Em contraste com os cães, os opióides causam acentuada midríase nos gatos, o que compromete sua visão. Por isso, é importante manter o animal longe da luz e aproximar-se lentamente (ROBERTSON, 2007).

A depressão respiratória é outro efeito adverso que os opióides podem causar, especialmente, os agonistas de receptores μ , como a morfina (BONAGURA, 1994). Este fármaco produz uma ação direta no centro respiratório (CUNHA et al, 2002), ocorrendo diminuição da sensibilidade ao aumento dos níveis de dióxido de carbono (SACKMAN, 1997), o que leva a diminuição da frequência e amplitude respiratória, hipercapnia e, mais severamente, hipóxia.

De maneira geral, essa classe de fármacos apresenta poucos efeitos cardiovasculares, sendo os mais comuns a bradicardia e hipotensão (WERNER e TABOADA, 1994). A bradicardia é mediada pelo nervo vago, sendo que se necessário um tratamento, pode-se utilizar um fármaco anticolinérgico (GONZAGA, 1998). A hipotensão é resultado da liberação de histamina, que causa vasodilatação periférica e está associada à rápida administração intravenosa de alguns opióides, especialmente a morfina e a meperidina (EVANS, 1992). Pode-se evitar isso diluindo e administrando lentamente estes opióides pela via intravenosa, ou utilizando outras vias (LASCELLES, 1999; FANTONI, 2002).

Quando usados isolados na medicação pré-anestésica em gatos sem dor, os opióides, principalmente a morfina e a hidromorfona, podem causar náusea e vômito, mas quando administrados a gatos com dor ou associados à acepromazina, a incidência de êmese é menor (ROBERTSON, 2007). Esses efeitos estão relacionados à estimulação da zona deflagadora quimiorreceptora do bulbo (GÓRNIAK, 1996).

Além destes efeitos gastrintestinais, os opióides podem causar, cronicamente, diminuição da motilidade intestinal e constipação (EVANS, 1992; SACKMAN, 1997), sendo que, inicialmente, há defecação (ROBERTSON, 2007). Este efeito é exacerbado pela redução das secreções biliares, gástricas e pancreáticas (CUNHA et al, 2002).

Outro efeito adverso associado aos opióides é o aumento da temperatura corpórea em gatos (ROBERTSON e TAYLOR, 2004). Este fato é relatado há muitos anos, com o uso de doses altas, de 41 mg/kg (CLARK e CUMBY, 1978), até doses usadas atualmente na clínica (STEAGALL et al, 2006). Este efeito ocorre pela ação direta da morfina nos receptores μ , no centro termorregulatório (REECE, 2004), redefinindo o ponto limite controlado pelo hipotálamo, e pela ação indireta deste fármaco nos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), aumentando a liberação de glutamato que se liga a esses receptores no hipotálamo e eleva a temperatura (RAWLS et al, 2003).

As temperaturas acima de 40°C podem responder ao resfriamento do ambiente e aplicação de água gelada na pele (ROBERTSON, 2007). No entanto, temperaturas mais altas podem ser fatais, sendo necessária o uso de naloxona, que segundo Posner et al (2007), na dose de 0,01 mg/kg por via intramuscular ou subcutânea, leva a diminuição da temperatura em menos de 30 minutos.

A morfina ainda pode induzir a hiperglicemia em gatos (BORISON et al, 1962); ardor e prurido quando injetada pela via epidural, sem a associação de um anestésico local (FANTONI e MASTROCINQUE,

2002); e sedação. A longo prazo, os opióides podem causar tolerância (LASCELLES, 1999).

Se esses efeitos adversos passam a ser severos, a morfina pode ser revertida com o uso de alguns fármacos (GONZAGA, 1998). Pode-se utilizar os antagonistas puros, como a naloxona, que em animais com dor, deve ser administrada lentamente, monitorando as respostas do animal, para que ele não sinta uma súbita consciência da mesma (PASCOE, 2000). Mas para se evitar esse efeito do antagonista puro, pode-se utilizar os opióides agonistas-antagonistas, como o butorfanol, para reverter, parcialmente, o efeito dos agonistas (ALEIXO e TUDURY, 2005).

3 CONCLUSÃO

Os gatos são tratados com menor frequência para dor quando comparado aos cães, principalmente quando se trata do uso de opióides. No entanto, o número de veterinários que se preocupam com o alívio da dor nos gatos está cada vez maior, à medida que a população felina aumenta e que se desenvolvem mais pesquisas sobre o assunto.

Muitos trabalhos científicos tem demonstrado os benefícios do alívio da dor nos animais e o efeito analgésico potente da morfina nos gatos, por diferentes vias de aplicação. Essas pesquisas também advertem para os efeitos adversos desse fármaco, sendo que a maioria desses efeitos é raro quando se utiliza doses, intervalos e vias de aplicação adequadas aos felinos. Além disso os efeitos colaterais gerados pelo uso da morfina em gatos são facilmente revertidos com a utilização de outros fármacos.

4 REFERÊNCIAS

- ALEIXO, G.A.S.; TUDURY, E.A. Utilização de opióides na analgesia de cães e gatos. *Veterinária Notícias*, v. 11, n. 2, p. 31-42, 2005.
- BERNSTEIN P. *The Human-Cat Relationship*. In: ROCHLITZ I. *The Welfare of Cats*. Dordrecht: Springer; 2005. p. 47- 89.

- BONAGURA, J.D. Cardiovascular diseases. In: SHERDING, R.G. *The cat disease and clinical management*. 2^a ed. Filadélfia: Saunders, p.819-946, 1994.
- BORISON, H.L.; FISHBURN, B.R.; BHIDE, N.K.; McCARTHY, L.E. Morphine-induced hyperglycemia in the cat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 138, n. 2, p. 229-235, 1962.
- BRESLOW, M.J.; JORDAN, D.A.; CHRISTOPHERSON, R.; ROSENFELD, B.; MILLER, C.F.; HANLEY, D.F.; BEATTIE, C.; TRAYSTMAN, R.J.; ROGERS, M.C. Epidural morphine decreases postoperative hypertension by attenuating sympathetic nervous system hyperactivity. *Journal of the American Medical Association*, v. 261, p. 3577-81, 1989.
- BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; BEIER, S.L.; MINTO, B.W.; PADOVANI, C.R. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.11, n.6, p.420-9, 2009.
- CAMBRIDGE, A.; TOBIAS, K.; NEWBERRY, R.; SARKAR, D. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 217, p. 685-690, 2000.
- CLARK, W.G.; CUMBY, H.R. Hyperthermic responses to central and peripheral injections of morphine sulphate in the cat. *British Journal of Pharmacology*, v.63, n.1, p. 65–71, 1978.
- CUNHA, J.M.C.C.P.; CORTOPASSI, S.R.G.; MACHADO, A. Analgesia transoperatória induzida pela morfina ou meperidina em gatos submetidos a osteossíntese. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.32, n.1, p.67-72, 2002.
- 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.
- FANTONI, D.T.; KRUMENERI, J.L.; GALEGO, M. P. Utilização de analgésicos em pequenos animais. *Clínica Veterinária*, ano V, n. 28, p. 23-33, 2000.

- FANTONI, D.T. Anestesia no cardiopata. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R. *Anestesia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, 2002. Cap. 30, p. 294-320.
- FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R. *Anestesia em Cães e Gatos*. São Paulo: Roca, 2002. Cap.31, p.324-326.
- FRANCES, B.; GOUT, R., MONSARRAT, B.; CROS, J.; ZAJAC, J.M. Further evidence that morphine-6 β -glucuronide is a more potent opioid agonist than morphine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 262, p. 25-31, 1992.
- FERTZIGER, A.; STEIN, E.; LYNCH, J. Suppression of morphine-induced mania in cats. *Psychopharmacologia*, v. 36, p. 185-187, 1974.
- GOLDER, F.J.; PASCOE, P.J.; BAILEY, C.S.; ILKIW, J.E.; TRIPP, L.D. .The effect of epidural morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *J. vet. Anaesth.*, vol. 25, n. 1, 1998.
- GONG, Q.L.; HEDNER, J.; BJORKMAN, R.; HEDNER, T. Morphine-3-glucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide induced antinociception and ventilatory depression in the rat. *Pain*, v. 48, p. 249-255, 1992.
- GONZAGA, L.O. Uso de opióides em veterinária. *Nosso Clínico: a Revista do Médico Veterinário*, n. 5, p. 12-14, 1998.
- GÓRNIAK, S.L. Hipnoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. Cap. 15. p. 140-146.
- HELLYER, P. W. Management of acute and surgical pain. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery. (Small Animals)*, p.106-114, 1997.
- HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S. Acute postsurgical pain in dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v.20, n.2, p.145, 1998.

JONES, R.S. Epidural analgesia in the dog and cat. *The Veterinary Journal*, v. 161, p. 123-131, 2001.

KUKANICH, B.; PAPICH, M. Opioid analgesic drugs. In: RIVIERE, J.; PAPICH, M.G. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Iowa State Press, Ames, IA; 2009. p. 301–335.

LASCELLES, B.D.; WATERMAN A.E.; CRIPPS, P.J.; LIVINGSTON, A.; HENDERSON, G. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. *Pain*, v. 62, p. 201-212, 1995.

LASCELLES, D.; WATERMAN, A. Analgesia in cats. *Practice*, v. 19, p. 203-213, 1997.

LASCELLES, B.D.; CAPNER, C.A.; WATERMAN-PEARSON, A.E. A survey of current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Veterinary Record*, v. 145, p. 601-604, 1999.

LASCELLES, B.D. Analgesia preoperatoria – opiáceos y AINEs. *Waltham Focus*, v. 9, n. 4, p. 2-9, 1999.

LEFEBVRE, H. P.; REYNOLDS, B. A cat is not a dog: specific therapeutic considerations. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION CONGRESS, 2007, Sydney – Austrália. Sydney: ASAVA, 2007.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatorys, and Analgesic Adjuvants. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, C.A. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. P. 241-272

MCMURPHY, R. Postoperative epidural analgesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.*, v. 23, p. 703-716, 1993.

PASCOE, P.J.; ILKIW, J.E.; FISHER, L.D. The effect of 2 doses of morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Veterinary Surgery*, v. 23, p. 18, 1994.

PASCOE, P.J. Opioid analgesics. *The Veterinary Clinics of North America Small Animals Practice*, v. 30, p. 757–772, 2000.

PORTENOY, R.; THALER, H.; INTURRISI, C.; FRIEDLANDERKLAR, H.; FOLEY, K.: The metabolite morphine-6-glucuronide contributes to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal function. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 51, n. 4, p. 422–431, 1992.

POSNER, L.P.; GLEED, R.D.; ERB, H.N.; LUDDERS, J.W.. Post-anesthetic hyperthermia in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 34, p. 40–47, 2007.

RAWLS, S.M.; ADLER, M.W.; GAUGHAN, J.P. NMDA receptors modulate morphine-induced hyperthermia. *Brain Research*, v. 984, p. 76–83, 2003.

REECE, W.O. In: *Duke's Physiology of Domestic Animals*. (12th ed) Comstock Publishing Associates, Ithaca, NY, USA, 299 pp., 2004.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M. Pain management in cats-past, present and future. Part 2. Treatment of pain-clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 6, p. 321-333, 2004.

ROBERTSON, S.A. Review of Opioid Use in Cats. In: GLEED, R.D.; LUDDERS, J.W. *Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals*. International Veterinary Information Service, Ithaca, 2007.

SACKMAN, J.E. Pain and its management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 27, n. 6, p. 1487-1503, 1997.

SCHERK, M. Pain management strategies for senior cats. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2006, Orlando, Florida. Orlando: NAVC, 2006.

SHAFFRAN, N. Practical Pain Management – Part 2. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2007, Orlando, Florida. Orlando: NAVC, 2007.

SLINGSBY, L.; LANE, E.; MEARS, E.; SHANSON, M.; WATERMAN-PEARSON, A. Postoperative pain after ovariohysterectomy in the cat: a comparison of two anaesthetic regimes. *Veterinary Record*, v. 143, p. 589-590, 1998.

SMITH, M.T.; WATT, J.A.; CRAMOND, T. Morphine-3-glucuronide - a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sciences*, v. 47, p. 579-585, 1990.

SMITH, J.D.; ALLEN, S.W.; QUANDT, J.E. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *American Journal of Veterinary Research*, v.57, n.11, p.1674- 1678, 1996.

STEAGALL, P.V.M.; CARNICELLI, P.; TAYLOR, P.M.; LUNA, S.P.L.; DIXON, M.; FERREIRA, T.H. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic*, v. 29, p. 531–537, 2006.

TAYLOR, P.M. Newer analgesics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 29, n. 3, p. 719-735, 1999.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON, S.A.; DIXON, M.J.; RUPRAH, M.; SEAR, J.W.; LASCELLES, B.D.X.; WATERS, C.; BLOOMFIELD, M. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 24. p. 391-398, 2001.

TAYLOR, P.M.; ROBERTSON, S.A. Pain management in cats - past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 6, p. 313-320, 2004.

WERNER, B.E.; TABOADA, J. Use of analgesics in feline medicine. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinary*, v. 16, n. 4, p. 493-499, 1994.