

# Fentanil ou remifentanil em cães? Prós e contras, qual escolher e como usar – Revisão de Literatura

Fentanyl or Remifentanyl in dogs? Pros and cons, which one to choose and how to use - Literature Review

**Natália Signorelli Maciel** - Médica Veterinária Residente na Área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Pequenos Animais, UVV – Centro Universitário Vila Velha.

**Eduardo Raposo Monteiro** - Médico Veterinário, Ms, PhD. Professor nos Cursos de Graduação em Medicina Veterinária e Mestrado em Ciência Animal, UVV – Centro Universitário Vila Velha. Coordenação do Mestrado em Ciência Animal, UVV – Centro Universitário Vila Velha. E-mail: eduardo.raposo@uvv.br.

**Daniela Campagnol** - Médica Veterinária, Ms, PhD. Professora nos Cursos de Graduação em Medicina Veterinária e Mestrado em Ciência Animal, UVV – Centro Universitário Vila Velha.

**Gustavo Cancian Bajotto** - Médico Veterinário, Ms. Professor no Curso de Graduação em Medicina Veterinária, UVV – Centro Universitário Vila Velha.

**Thais Feres Bressan** - Médica Veterinária, Residência na Área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Pequenos Animais, UVV – Centro Universitário Vila Velha. Aluna regular do Programa de Mestrado em Ciência Animal da UVV.

Maciel NS, Monteiro ER, Campagnol D, Bajotto GC, Bressan TF. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2012; 10(32); 114-118.

## Resumo

O fentanil e o remifentanil são opióides sintéticos, pertencentes ao grupo das fenilpiperidinas e são agonistas seletivos para receptores  $\mu$ . Possuem alta potência analgésica, com ação de ultra-curta duração. O remifentanil difere do fentanil principalmente por possuir características farmacocinéticas únicas, sendo ideal para o uso em infusões contínuas prolongadas. Esses fármacos estão indicados para uso sob a forma de infusão intravenosa contínua para promover analgesia no período intra-operatório, além de possibilitarem a redução da concentração alveolar mínima dos anestésicos inalatórios. Assim como os demais opióides, o fentanil e remifentanil causam efeitos adversos como bradicardia e depressão respiratória, sendo indicada a ventilação artificial quando associados aos anestésicos gerais. Devido ao curto período de ação desses fármacos, há necessidade de suplementação analgésica após o término da infusão, com o intuito de promover analgesia pós-operatória. O uso do remifentanil pode ser vantajoso em relação ao fentanil em procedimentos que requeiram infusões prolongadas, em pacientes hepatopatas e nefropatas e em outras situações que necessitem de recuperação anestésica rápida, enquanto sua principal desvantagem está relacionada ao alto custo em relação ao fentanil.

**Palavras-chave:** opióides, farmacocinética, farmacodinâmica.

## Abstract

Fentanyl and remifentanyl are synthetic opioids which belong to the phenylpiperidine group and are selective agonists for  $\mu$  receptors. They are potent ultra short-acting opioids. Remifentanyl differs from fentanyl mainly by its unique pharmacokinetic profile, which favors its use in prolonged continuous infusions. These drugs are indicated for use as intravenous constant rate infusion to provide intraoperative analgesia and also to decrease the minimum alveolar concentration of inhalational anesthetics. Like other opioids, fentanyl and remifentanyl cause adverse effects such as bradycardia and respiratory depression. Artificial ventilation is recommended when it's administered in combination with general anesthetics. Due to the short duration of action of these drugs, analgesic supplementation after discontinuation of the infusion is necessary to provide postoperative analgesia. The use of remifentanyl may be advantageous over fentanyl in procedures requiring prolonged infusions, in patients with liver or kidney disease and

for other occasions which require fast recovery from anesthesia, where as the disadvantage is the high cost compared to fentanyl.

**Keywords:** opioids, pharmacokinetics, pharmacodynamics..

## Introdução

Os analgésicos opióides são agentes eficazes e seguros que vem sendo amplamente empregados na Medicina Veterinária para o tratamento da dor em diversas situações, especialmente no período intra-operatório.

O emprego desses fármacos no protocolo anestésico contribui para a analgesia pré, intra e pós-operatória e leva à redução nas doses dos anestésicos injetáveis (1) e na concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios (2,3,4,5). Como resultado da redução no consumo de anestésicos gerais, espera-se maior estabilidade hemodinâmica (6,7).

O fentanil é um opióide agonista seletivo para receptores  $\mu$  (1). Por apresentar curta duração de efeito (até 30 minutos), seu uso é mais frequente no período intra-operatório, sendo administrado sob a forma de infusão intravenosa contínua, para promover analgesia durante procedimentos cirúrgicos. Entretanto, infusões prolongadas (acima de 2 horas) resultam em recuperação anestésica prolongada (8).

O remifentanil é também um potente analgésico opióide com seletividade por receptores  $\mu$  e pertencente ao mesmo grupo do fentanil. Foi introduzido no Brasil na década de 90 e ainda é pouco utilizado na Medicina Veterinária. Possui características únicas que permitem sua administração em infusão intravenosa contínua por períodos prolongados, o que abre novas perspectivas para seu uso em extensa variedade de procedimentos anestésicos (1,9).

Esse trabalho teve como objetivo fazer uma revisão sobre as características do fentanil e do remifentanil, que é ainda muito pouco utilizado e descrito na Medicina Veterinária. As principais particularidades desses fármacos, como a farmacocinética, farmacodinâmica e uso clínico na Medicina Veterinária são apresentados e discutidos.

## Revisão de Literatura

### Características químicas e farmacocinética

O fentanil é um opióide sintético do grupo da fenilpiperidina. É um agonista puro de receptores  $\mu$ , com potência 100 vezes maior que a morfina e possui período de ação e período de latência curtos, decorrente da sua alta lipossolubilidade (1,10). Sua metabolização se dá de forma principalmente hepática (11). Encontra-se comercialmente

disponível na forma de citrato de fentanil, em solução com concentração de 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

O remifentanil é também um opióide sintético agonista de receptores  $\mu$  e, assim como o fentanil, pertence ao grupo da fenilpiperidina. Foi relatado que, no homem, sua potência relativa é semelhante à do fentanil (12). Este opióide apresenta características únicas em sua composição química. É um ácido propanóico, com uma cadeia de éster metílico e presença de radicais do tipo éster (3,9,12,13). Devido à ligação éster que possui, o fármaco é rapidamente biotransformado, principalmente na forma extra-hepática, por esterases não específicas do sangue e de outros tecidos (3,9,12), resultando em curta duração de efeito (14,15). O remifentanil encontra-se comercialmente disponível na forma liofilizada em frascos contendo 1, 2 ou 5 mg, que deve ser reconstituído, com uso de solução fisiológica ou solução glicosada a 5%, resultando numa concentração final de 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  e deve ser utilizado dentro de 24 horas (9,16).

Em cães, a farmacocinética do fentanil é melhor descrita por um modelo bicompartimental, havendo rápida redução na sua concentração plasmática durante os primeiros 20 minutos após injeção intravenosa de bolus de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (tempo de meia-vida alfa  $[t_{1/2\alpha}]$ : 4,5 minutos), seguida de redução lenta e gradual em sua concentração plasmática (tempo de meia-vida beta  $[t_{1/2\beta}]$ : 45 minutos) (17). A redução inicial na concentração plasmática ocorre por redistribuição do fármaco do compartimento central para o periférico enquanto a eliminação lenta (após 20 minutos) ocorre por redistribuição e eliminação do fármaco do organismo (17). Quando este fármaco é administrado sob a forma de infusão contínua, por uma hora ou mais, sua meia vida de eliminação ( $t_{1/2\beta}$ ) aumenta para valores acima de 150 minutos (17). Os parâmetros farmacocinéticos após injeção de dose única de fentanil não parecem ser alterados em pacientes humanos portadores de hepatopatias ou nefropatias (18). Entretanto, a administração do fármaco sob a forma de infusão contínua nesses pacientes pode resultar em acúmulo devido à redução na depuração plasmática, prolongando seus efeitos. Esse fato torna a administração de infusão contínua de fentanil contra indicada em hepatopatas e nefropatas (18).

Uma única fase de eliminação foi descrita para o remifentanil durante infusão de 0,36  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  em cães (19).

O tempo de meia-vida durante essa taxa de infusão foi de 4,7 minutos. Somente com o uso de doses extremamente elevadas, as quais não são empregadas clinicamente, uma segunda fase de eliminação foi descrita para as concentrações plasmáticas de remifentanil em cães (19). Além disso, o tempo necessário para atingir um equilíbrio sangue-cérebro é rápido, alcançando um início de ação dentro de 1,5 minutos (13), não havendo, portanto, necessidade de um bolus inicial previamente ao início da infusão (16).

A biotransformação extra-hepática e a ausência de efeito cumulativo do remifentanil possibilitam seu uso em pacientes nefropatas e hepatopatas (13,20). Dershwitz et al. (20) observaram que pacientes humanos com insuficiência hepática apresentaram maior sensibilidade ao fármaco, com exacerbação dos efeitos farmacodinâmicos (depressão respiratória) mas sem alteração nos parâmetros farmacocinéticos. A recuperação dos pacientes hepatopatas foi rápida, semelhante à dos pacientes normais, mesmo em doses altas. Em pacientes humanos com insuficiência renal, não foram observadas alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, havendo apenas diminuição na eliminação do principal metabólito do remifentanil (GR90291) que é excretado pela urina (21).

Em casos de infusões prolongadas, a meia vida de eliminação dos fármacos não proporciona uma boa correlação com a recuperação dos pacientes, pois pode ocorrer acúmulo do fármaco nos compartimentos periféricos, retardando a redução da concentração no plasma após o término da infusão. Assim, tem sido proposta uma medida mais relevante denominada meia-vida contexto sensível, a qual pode ser definida como o tempo necessário para que a concentração do fármaco no plasma ou na biofase seja reduzida em 50% após o término da infusão (22). Segundo Egan et al. (8), a meia-vida contexto sensível do fentanil no homem, após infusão de 4 horas de duração, foi relatada como sendo superior a 100 minutos. Por outro lado, a meia vida contexto sensível do remifentanil é de aproximadamente 3 minutos independente da duração da infusão (22). Todas essas características fazem do remifentanil um medicamento ideal para uso em infusões contínuas prolongadas (8,9).

#### Farmacodinâmica

As propriedades farmacodinâmicas do remifentanil não são específicas, sendo similares às dos outros opioides (9,23). Tanto o fentanil quanto o remifentanil possuem alta seletividade para receptores  $\mu$  e sua ação agonista leva à sedação e analgesia supra-espinal, além de diminuir a CAM dos anestésicos inalatórios. Redução máxima de 65-70% na CAM do enflurano foi relatada em cães durante concentrações plasmáticas/sanguíneas de 30 ng/mL de fentanil e de 10-15 ng/mL de remifentanil (2,3). Aumentos acima dessas concentrações não resultaram em redução

adicional na CAM. Resultados semelhantes foram obtidos durante a anestesia com remifentanil e isoflurano. Reduções de 43%, 59%, 66% e 71% na CAM deste halogenado foram obtidas em cães que receberam infusões de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de remifentanil, respectivamente (5). Triplicando-se a dose de remifentanil de 0,30 para 0,90  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  não resultou em benefício significativo em termos de redução na CAM do isoflurano (5). A curva de dose-resposta para a redução da CAM do isoflurano não foi estabelecida durante infusões de fentanil. A administração de bolus de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  seguido de infusão na dose de 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  causou redução de 53% na CAM deste halogenado (4). Em outro estudo, foi observada redução de 35% na CAM do isoflurano em cães recebendo bolus de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e infusão de 0,15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (24). Conforme foi relatado durante a anestesia com fentanil e enflurano (2), é esperado que regimes de infusão empregando doses maiores de bolus e infusão contínua de fentanil resultem em redução máxima próxima a 70% na CAM do isoflurano.

Embora alguns anestesiologistas contestem a utilização dos resultados de estudos experimentais de determinação da CAM na rotina de anestesiologia, estudos clínicos têm demonstrado resultados semelhantes. Em cães anestesiados com isoflurano e submetidos a cirurgias ortopédicas, a administração do remifentanil nas doses de 0,10 e 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  causaram redução de aproximadamente 39% e 50% na concentração expirada do halogenado necessária à manutenção da anestesia (25). As taxas de infusão usadas neste estudo são muito próximas daquelas (0,15 e 0,20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) que causaram redução de 43% e 50% na CAM do isoflurano em animais da mesma espécie (5). No caso do fentanil, a utilização de um bolus de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , seguido de uma infusão de 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  levou a uma diminuição em 53% na CAM em cães anestesiados com isoflurano (4). Em um estudo clínico em cadelas submetidas à mastectomia, a administração do fentanil em bolus de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  seguido de infusão de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , causou redução de 54-66% na concentração expirada de isoflurano necessária à manutenção da anestesia (26).

O fentanil e o remifentanil também podem causar efeitos adversos como depressão respiratória, rigidez muscular, bradicardia, náusea, euforia e dependência física, como observado no estudo realizado em humanos por Egan et al. (8). Alguns desses efeitos (bradicardia e depressão respiratória) são dose-dependentes, e podem ser revertidos com o uso da naloxona (23) ou até mesmo pela interrupção da infusão do fármaco, no caso do remifentanil (5).

No cão, os principais efeitos adversos são a bradicardia e a depressão respiratória. A bradicardia é comumente descrita como um dos efeitos adversos mais importantes do uso de opioides (3,7). Embora haja redução na frequência cardíaca, em cães geralmente não ocorre hipotensão,

desde que a concentração do anestésico inalatório seja reduzida de forma a manter plano moderado de anestesia (6,7,27). Mesmo não havendo hipotensão, ocorre redução próxima a 50% no débito cardíaco e no transporte de oxigênio (6,7). Por essa razão, o tratamento da bradicardia com uso de um anticolinérgico pode ser recomendado. Em um estudo anterior realizado em cães, foi relatado que os benefícios hemodinâmicos resultantes da redução de 65% na CAM do enflurano, pelo fentanil, foram melhor evidenciados quando a frequência cardíaca foi restabelecida para valores entre 80 e 100 bpm como uso da atropina (6).

A principal diferença entre o fentanil e o remifentanil, no que diz respeito aos efeitos cardiovasculares, está relacionada à capacidade do remifentanil em induzir a liberação de vasopressina. Em um estudo anterior realizado em cães, a administração do remifentanil, em taxas de infusão a partir de 0,30 µg/kg/min, causou aumento significativo na concentração plasmática de vasopressina (de até 20 vezes), a qual foi associada a aumentos de até 91% na resistência vascular sistêmica (7). Nessas circunstâncias, a administração de um anticolinérgico pode não ser benéfica. Pelo fato da resistência vascular sistêmica encontrar-se aumentada, o tratamento da bradicardia e da redução no débito cardíaco induzidas pela administração do remifentanil poderia resultar em hipertensão arterial. Portanto, no caso do remifentanil, os benefícios do tratamento da bradicardia com anticolinérgicos permanecem a ser esclarecidos.

A depressão respiratória também é comumente descrita, sendo muitas vezes necessário instituir a ventilação artificial para evitar a ocorrência de hipercapnia. No caso do remifentanil, a vantagem é que ocorre uma rápida recuperação, com retorno à ventilação espontânea logo após o término da infusão (12,13,25). Com o fentanil isso não ocorre, pois sua meia vida de eliminação terminal é lenta, com o fármaco inalterado retornando dos compartimentos periféricos para o compartimento central para então ser eliminado (28).

	Dose bolus µg/kg	Dose infusão µg/kg/min	Diminuição esperada na CAM do isoflurano (%)	Referências
Fentanil	5	0,15	35	24
	5	0,5	54*66*	26
	10	0,3	53	4
Remifentanil	-	0,15; 0,30; 0,60; 0,90	43;59;66;71	5
	-	0,10; 0,25	39;50*	25

\* Nesses estudos, a CAM não foi determinada empregando estímulo nociceptivo supramáximo. São estudos clínicos nos quais foi determinada a redução do requerimento de isoflurano necessário à manutenção da anestesia durante cirurgias ortopédicas (25) ou mastectomia radical unilateral (26).

**Tabela 1** - Regimes de infusão (bolus e infusão contínua) de fentanil e remifentanil e respectivas reduções esperadas na concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano em cães.

### Uso clínico, vantagens e desvantagens

O emprego dos opioides no protocolo anestésico contribui muito para a analgesia pré, intra e pós-operatória. Em especial, o fentanil e o remifentanil são indicados para serem usados no período intra-operatório, em infusão intravenosa contínua, por serem fármacos de curta ação, com o intuito de promover analgesia e reduzir a CAM dos halogenados (9,27).

São indicados tanto para procedimentos de curta duração quanto para aqueles que requeiram infusões contínuas de longa duração (16) tais como cirurgias prolongadas ou nas unidades de terapia intensiva, como parte de protocolos usados para induzir sedação e permitir a ventilação artificial.

Pelo fato de apresentarem curto período de ação, é importante lembrar que há necessidade de suplementação analgésica após a interrupção da infusão, com opioides de duração prolongada (9,13) e/ou outros analgésicos como os anti-inflamatórios não esteroidais.

Como adjuvante da anestesia inalatória, as doses recomendadas do fentanil variam de um bolus inicial de 2-10µg/kg seguido de infusão de 0,1-0,5 µg/kg/min. Já para o remifentanil, as doses recomendadas são de 0,1-0,3 µg/kg/min, sem a necessidade de bolus inicial. Utilizando as doses mais elevadas destes regimes de infusão, espera-se obter reduções na CAM dos anestésicos inalatórios de até 60% (2,4,5). A fim de se obter os maiores benefícios hemodinâmicos resultantes da redução na concentração expirada do halogenado, a ocorrência de bradicardia durante o uso do fentanil deve ser tratada com a administração da atropina, especialmente se a redução na frequência cardíaca estiver associada à hipotensão arterial.

Em pacientes hígdos que passarão por procedimentos cirúrgicos com menos de duas horas de duração, não há evidências que comprovem vantagens do uso do remifentanil no lugar do fentanil. Os casos mais indicados para escolha do remifentanil são infusões acima de 2 horas de duração e para pacientes que necessitam de recuperação anestésica rápida, como pacientes diabéticos e neonatos, que devem ser submetidos ao menor tempo de jejum alimentar possível. Outra situação em que o uso do remifentanil pode ser recomendado, em relação ao fentanil, é em pacientes nefropatas e hepatopatas, devido as suas particularidades farmacocinéticas (13).

A principal desvantagem do uso do remifentanil, em relação ao fentanil, é o seu alto custo (13). Ao se comparar o custo por hora de anestesia, o uso do remifentanil não chega a ser proibitivo. Para um cão de 20 kg, em valores atuais, a infusão de fentanil na dose de 0,3 µg/kg/min, precedida de bolus de 10 µg/kg, resultaria em um custo aproximado de R\$ 3,20 para a primeira hora de infusão e

R\$ 2,00 para cada hora adicional de infusão. Já o remifentanil apresenta um custo de R\$ 8,30 por hora de infusão, utilizando a taxa de infusão de 0,3 µg/kg/min. A maior dificuldade de instituir o uso do remifentanil na rotina de anestesia é o fato deste fármaco ter que ser utilizado em até 24 horas após sua reconstituição (9). Para que seu uso seja viável, é necessário que haja uma rotina suficiente para que todo o conteúdo dos frascos reconstituídos seja utilizado no período de 24 horas. Do contrário, o desperdício resultará em custo muito superior ao descrito anteriormente.

## Considerações Finais

Tanto o fentanil como o remifentanil são opióides com elevada potência e eficácia analgésica, sendo indicados para promover analgesia intra-operatória em cães. Na grande maioria das situações clínicas, é provável que o anestesta possa escolher um ou outro opióide para incluir nos protocolos de anestesia balanceada, com ambos apresentando eficácia semelhante, sendo a principal vantagem do remifentanil, a recuperação anestésica mais rápida. Na verdade, a escolha entre o fentanil ou remifentanil pode depender muito mais da disponibilidade dos fármacos e do aspecto financeiro do que das indicações específicas para cada fármaco.

## Referências

- Fantoni DT, Mastrocinque S. Fisiopatologia e controle da dor. In: Fantoni DT, Cortopassi SRG. Anestesia em cães e gatos. 1 ed. São Paulo: Roca; 2002. p. 326-331.
- Murphy MR, Hug Jr CC. The anesthetic potency of fentanil in terms of its reduction of enflurane MAC. *Anesthesiology* 1982; 57(6):485-488.
- Michelsen LG, Salmenperä M, Hug CC, Szlam F, Vandermeer D. Anesthetic potency of remifentanil in dog. *Anesthesiology* 1996; 84(4):865-872.
- Hellyer PW, Mama KR, Shafford HL, Wagner AE, Kollias-Baker C. Effects of diazepam and flumazenil on minimum alveolar concentrations for dogs anesthetized with isoflurane or a combination of isoflurane and fentanyl. *Am J Vet Res* 2001; 62(4):555-560.
- Monteiro ER, Teixeira-Neto, FJ, Campagnol D, Alvaides RK, Garofalo NA, Matsubara LM. Effects of remifentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 2010a; 71(2):150-156.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ, Haskins SC, Patz JD, Jaffe R. The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Can J Vet Res* 1993; 57:248-253.
- Monteiro ER, Teixeira-Neto FJ, Campagnol D, Garofalo NA, Alvaides RK. Hemodynamic effects in dogs anesthetized with isoflurane and remifentanil-isoflurane. *Am J Vet Res* 2010b; 71(10):1133-1141.
- Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Pharm D, Muir KT et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (gi87084b) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79(5):881-892.
- Videira RLR, Cruz JRS. Remifentanil na prática clínica. *Rev Bras Anesthesiol* 2004; 54(1):114-115.
- Yarksh TL, Noueihed RY, Dunant PA. Studies of the pharmacology and pathology of intra the cally administered 4-anilinopiperidine analogues and morphine in the rat and cat. *Anesthesiology* 1986; 64(1):54-66.
- Murphy MR, McClain D A, Hug Jr CC. Dose-independent pharmacokinetics of fentanyl. *Anesthesiology* 1983; 59(6):537-540.
- Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn H et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (gi87084b). *Anesth Analg* 1993; 77:1031-1040.
- Leal PHR, Guimarães HP, Ivo R. Sedação em medicina intensiva: uso de remifentanil na prática clínica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2006; 18(2):186-189.
- Kabbaj M, Vachon P, Varin F. Impact of peripheral elimination on the concentration-effect relationship of remifentanil in anesthetized dogs. *Br J Anaesth* 2005; 94(3):357-365.
- Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (gr90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281(1):226-232a.
- Nora FS, Fortis EAF. Remifentanil: por que precisamos de outro opióide? *Rev Bras Anesthesiol* 2001; 51(2):146-159.
- Sano T, Nishimura R, Kanazawa H, Igarashi E, Nagata Y, Mochizuki M et al. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33:266-273.
- Höhne C, Donaubaue B, Kaisers U. Opioids during anesthesia in liver and renal failure. *Anaesthesist*. 2004; 53(3):291-303.3
- Chism JP, Rickert DE. The pharmacokinetics and extra-hepatic clearance of remifentanil, a short acting opioid agonist, in male beagle dogs during constant rate infusions. *Drug Metab Dispos* 1995; 24(1):34-40.3
- Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Muir, KT et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteers subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84(4):812-820.
- Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87(3):533-541b.
- Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Pharm D et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83(5):968-975.
- Reves JG. Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89:S4-6.
- Ueyama Y, Lerche P, Eppler CM, Muir III WW. Effects of intravenous administration of perzinfotel, fentanyl, and a combination of both drugs on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *American journal of veterinary research* 2009; 70:1459-1464.
- Allweiler S, Brodbelt DC, Borer K, Hammond RA, Alibhai H K. The isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanil in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34:388-393.
- Steagall PVM, Teixeira Neto FJ, Minto BW, Campagnol D, Corrêa MA. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *Jam Vet Med Assoc* 2006; 229(4):522-527.
- Fantoni DT, Ambrosio AM, Futema F, Migliati ER, Tamura EY. Utilização de alfentanil, sufentanil e fentanil em cães anestesiados com halotano. *Ciência Rural* 1999; 29(4):681-688.
- McClain DA, Hug Jr CC. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:106-114.

Recebido para publicação em: 05/08/2011.  
Enviado para análise em: 27/10/2011.  
Aceito para publicação em: 09/01/2012.