

Efeitos adversos por uso de opioide na anestesia de felino pediátrico - Relato de caso

Adverse effects due to opioid use in pediatric feline anesthesia - Case report

Efectos adversos por el uso de opioides en anestesia pediátrica felina - Reporte de caso

Recebido: 18/10/2023 | Revisado: 30/10/2023 | Aceitado: 09/11/2023 | Publicado: 13/11/2023

Camila Souza Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4114-3019>

Anclivepa, Brasil

E-mail: camilasaudeanimal@gmail.com

Renata Ramos Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0290-0718>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: renataramos.veterinaria@gmail.com

Resumo

Os felinos pediátricos são espécies que possuem particularidades anestésicas, o uso de opioides para controle da dor na anestesia pediátrica devem ser preconizados por doses baixas para minimizar os efeitos colaterais de depressão respiratória e outros efeitos adversos gerados pela maioria desses fármacos, esses animais nessa fase apresentam capacidade de metabolização, mas para uma anestesia segura e com qualidade devemos considerar também a avaliação pré anestésica, histórico clínico, exames pré operatórios, protocolo mais adequado e monitoração anestésica. Nesse relato de caso, será abordado a anestesia de um felino pediátrico que apresentou parada respiratória por uso de metadona. Um felino, macho de 2 meses de idade, sem raça definida, pesando 0,5 gramas, foi submetido a anestesia em um hospital veterinário no estado do Distrito Federal para o procedimento de hérnia inguinal. Em exame pré anestésico paciente ASA 3. No final do procedimento o animal apresentou midríase, depressão respiratória importante e parada respiratória, após a aplicação do reversor de opioide total a naloxona o animal voltou a respirar. Este relato tem o objetivo de mostrar a importância do uso de fármacos reversores nos procedimentos anestésicos em casos de efeitos adversos causados por uso de opioides, não descartando maiores estudos com o uso de reversores de opioides na anestesia em felinos.

Palavras-chave: Dor; Opioides; Anestesia; Midríase.

Abstract

Pediatric felines are species that have anesthetic particularities, the use of opioids to control pain in pediatric anesthesia should be recommended at low doses to minimize the side effects of respiratory depression and other adverse effects generated by most of these drugs, these animals at this stage present metabolization capacity, but for safe and quality anesthesia we must also consider pre-anesthetic evaluation, clinical history, pre-operative exams, the most appropriate protocol and anesthetic monitoring. In this case report, the anesthesia of a pediatric feline that presented respiratory arrest due to the use of methadone will be discussed. A 2-month-old male feline, mixed breed, weighing 0.5 grams, underwent anesthesia at a veterinary hospital in the state of Distrito Federal for the inguinal hernia procedure. In a pre-anesthetic examination, patient ASA 3. At the end of the procedure, the animal presented mydriasis, significant respiratory depression and respiratory arrest. After the application of the total opioid reverser naloxone, the animal began to breathe again. This report aims to show the importance of using reversal drugs in anesthetic procedures in cases of adverse effects caused by the use of opioids, without ruling out further studies with the use of opioid reversals in anesthesia in felines.

Keywords: Pain; Opioids; Anesthesia; Mydriasis.

Resumen

Los felinos pediátricos son especies que tienen particularidades anestésicas, se debe recomendar el uso de opioides para controlar el dolor en anestesia pediátrica en dosis bajas para minimizar los efectos secundarios de depresión respiratoria y otros efectos adversos generados por la mayoría de estos fármacos, estos animales en esta etapa presentan capacidad de metabolización, pero para una anestesia segura y de calidad también debemos considerar la evaluación preanestésica, la historia clínica, los exámenes preoperatorios, el protocolo más adecuado y el seguimiento anestésico. En este reporte de caso se discutirá la anestesia de un felino pediátrico que presentó paro respiratorio por el uso de metadona. Un felino macho, mestizo, de 2 meses de edad, con un peso de 0.5 gramos, fue sometido a anestesia en un hospital veterinario del estado del Distrito Federal para el procedimiento de hernia inguinal. En examen preanestésico se realizó paciente ASA 3. Al finalizar el procedimiento el animal presentó midriasis, depresión respiratoria importante y paro respiratorio, luego de la aplicación del reverso opioide total naloxona el animal volvió a respirar. Este informe tiene como objetivo mostrar la importancia del uso de fármacos reversores en procedimientos

anestésicos em casos de efectos adversos provocados por el uso de opioides, sin descartar mayores estudios con el uso de reversores de opioides en anestesia en felinos.

Palabras clave: Dolor; Opioides; Anestesia; Midriasis.

1. Introdução

Os procedimentos anestésicos se tornam mais eficazes na fase pediátrica felina, é nesse período que os sistemas nervoso, hepático, renal, respiratório, circulatório e imunológico estão desenvolvidos e funcionais (Cortopassi & Carvalho, 2010). A frequência cardíaca pode variar entre 160 a 200 batimentos por minuto, frequência respiratória pode atingir entre 16 a 40 movimentos respiratórios por minuto e a pressão arterial de 110 a 160 mmHg (Osório, 2016).

A temperatura de felinos pediátricos pode se igualar aos adultos nessa fase, mas em procedimentos anestésicos é necessário fornecer sistemas de aquecimento para manutenção da temperatura, pois alguns fármacos podem vasodilatar e predispor a hipotermia (Grubb et al., 2020; Rezende et al., 2021). O aumento da frequência respiratória, hipoglicemia, hipotensão e desidratação podem indicar hipotermia, além de exigir cuidados com a fluidoterapia para evitar edema pulmonar e consequentemente queda da temperatura (Peterson & Kutzler, 2010; Grubb et al., 2020).

O jejum alimentar e hídrico não é recomendado, sendo importante se atentar a hipoglicemia antes dos procedimentos anestésicos (Massone, 2019; Grubb et al., 2020). As vias respiratórias são afuniladas e a intubação exige cautela pelo aumento da resistência de passagem de ar pelos pulmões, alguns fármacos como opioides podem causar toxicidade e depressão respiratória (Tranquilli et al., 2013).

Os opioides atuam a nível celular, através da ligação dos receptores específicos para opioides com as proteínas G inibitórias, essas proteínas quando ativadas, fecham os canais de cálcio voltagem dependente, diminuindo a produção de monofosfato de adenosina cíclico, estimulando a abertura dos canais de potássio para que ocorra hiperpolarização da célula, tornando possível reduzir a neurotransmissão de impulsos nociceptivos pela inibição dos canais de cálcio (Trivedi et al., 2013).

Esses fármacos podem ser utilizados para controle de dor em pacientes adultos, neonatos, pediátricos, idosos, cardiopatas, hepatopatas e nefropatas, são metabolizados pelas enzimas P450 do fígado e pelo sistema gastrointestinal, excretados por via renal e podem ser classificados de acordo com o receptor em que agem como agonistas de receptores Mu, antagonista de receptor Mu, agonista de receptores K e antagonistas de todos os receptores opioides (Ledowski et al., 2012; Cortopassi & Carvalho, 2010).

Os opioides em felinos podem causar efeitos adversos de depressão respiratória, sedação excessiva, alucinações, tolerância, dependência, bradicardia, disforia, náuseas, êmese, diminuição da motilidade, constipação, inibição de hormônios ACTH, aumento de ADH, miose, midríase, prurido e rigidez muscular (Trivedi et al., 2013; Sousa et al., 2022). O efeito mais comum em felinos é a depressão respiratória dose dependente, essa mudança na respiração pode acontecer por interferência dos opioides no centro termorregulador do hipotálamo (Cortopassi & Carvalho, 2010; Trivedi et al., 2013).

A depressão respiratória em felinos pode levar a hipercapnia, diminuição da frequência respiratória e hipóxia, para reverter esses efeitos adversos pode ser administrado a naloxona que é um medicamento antagonista total dos opioides, administrada por via intravenosa lenta (Cortopassi & Carvalho, 2010).

A naloxona é um agente reversor fundamental para tratamento em casos de intoxicações e dos efeitos colaterais, causados por opioides, principalmente a depressão respiratória, possui início de ação rápida pela via intravenosa cerca de 2 minutos, pelas vias intramuscular, subcutânea e oral pode demorar até 15 minutos, apresenta alta afinidade de bloquear a ligação aos receptores específicos para opioides, ao se ligar no receptor ela retira o agonista opioide do sítio de ligação neutralizando seu efeito e deve ser administrada em doses baixas para não causar convulsões, após a sua aplicação as respostas do paciente devem ser monitoradas e avaliadas quanto ao limiar de dor, pois todos os efeitos são revertidos, inclusive a analgesia (Imbeloni, 1989; Aleixo et al., 2005).

O objetivo desse relato de caso é mostrar a importância do uso de fármacos reversores nos procedimentos anestésicos em casos de efeitos adversos causados por uso de opioide.

2. Metodologia

O presente trabalho acadêmico utilizou como metodologia um relato de caso clínico de característica qualitativa descritiva, realizado em um Hospital Veterinário do estado do Distrito Federal. De acordo com Pereira et al., 2018, essa pesquisa se trata de um relato de caso de uma intercorrência anestésica que pode acontecer na rotina clínica e não foi necessário a submissão ao CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais).

3. Relato de Caso

Foi atendido no hospital veterinário em uma cidade do estado do Distrito Federal, um felino com 2 meses de idade, pesando 0,5 gramas, sem raça definida, com histórico de aumento de volume abdominal (Figura 1). Foram realizados hemograma, bioquímicos renal (ureia/creatinina), hepático (alanina aminotransferase/fosfatase alcalina) e ultrassom abdominal, com leve alteração apenas em fosfatase alcalina. Ao exame de ultrassom, apresentou hérnia inguinal, contendo alças intestinais e parte do fígado, sendo indicado correção cirúrgica. Na consulta e avaliação anestésica o tutor relatou que o animal nasceu com essa condição, não fazia uso de nenhuma medicação e não apresentava dor, classificado como risco cirúrgico ASA 3.

Para tranquilização a MPA foi realizada com metadona na dose de 0,2 mg/Kg, IM, o animal estava agitado, depois da aplicação se manteve calmo com um certo grau de sedação, indução com propofol na dose efeito até permitir a intubação endotraqueal com sonda tamanho dois, totalizando 3 mg/Kg, IV de propofol, a manutenção anestésica com isoflurano a 2%. Não foi realizado jejum hídrico e alimentar, a glicemia pré-anestésica foi de 115 mg/dl e 110 mg/dl após o procedimento.

Figura 1 - Imagem da hérnia inguinal.

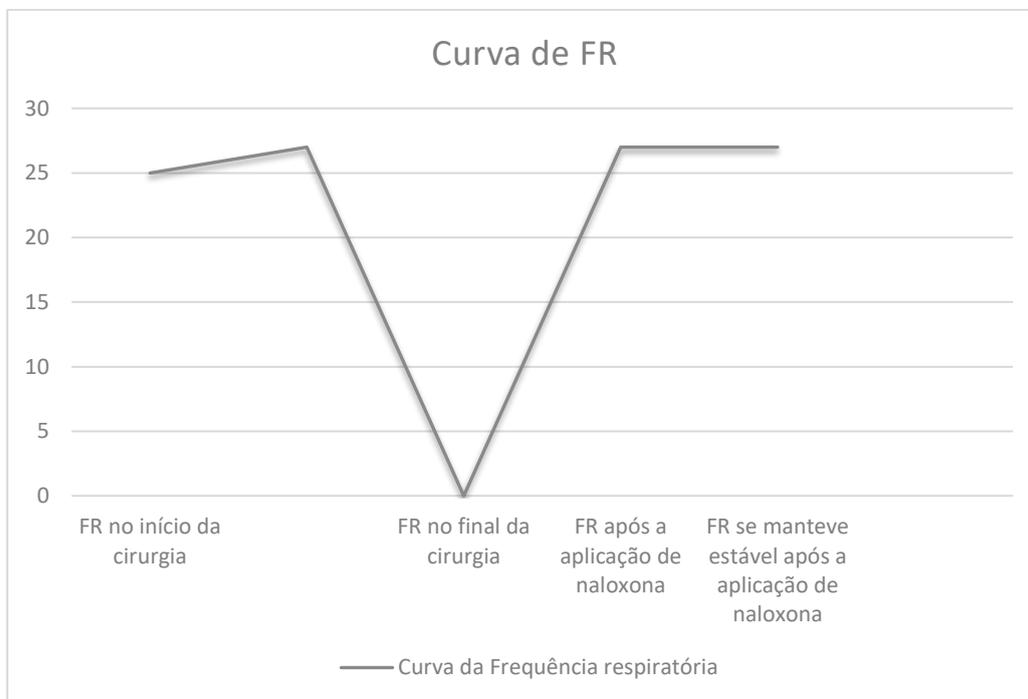


No conteúdo herniário estavam presentes alças intestinais e parte do fígado. Fonte: Autores (2023).

Durante a cirurgia que durou uma hora e meia os parâmetros permaneceram em 185 batimentos por minuto de FC (frequência cardíaca), 25 movimentos respiratórios de FR (frequência respiratória), (Gráfico 1), SPO2 em 97%, PAS (pressão arterial sistólica) 130 mmHg, temperatura 37,2°C, mas logo quando o saco herniário foi fechado a pressão arterial sofreu queda de 130 mmHg para 80 mmHg, voltando para 130 mmHg logo em seguida de forma espontânea, depois se manteve até o final da cirurgia entre 130 mmHg. Ao final da realização da dermografia com uma hora e vinte minutos de cirurgia o animal apresentou parada respiratória por 28 minutos, a frequência cardíaca e a pressão arterial mantiveram sem alterações.

O paciente foi ventilado manualmente e mantido em oxigenioterapia, o ponto de acupuntura VG-26 foi utilizado no início da parada respiratória, mas não apresentou resultado, foi então administrada naloxona na dose de 0,04 mg/Kg, IV com boa resposta. Com a reversão da metadona o paciente permitiu a extubação sem intercorrências, continuou sendo monitorado na internação.

Gráfico 1 - Curva da frequência respiratória no início e final da anestesia.



A frequência respiratória diminuiu no final da dermografia faltando 10 minutos para finalizar a cirurgia, após a aplicação da naloxona depois de 5 minutos a FR estava estável. Fonte: Autores (2023).

O animal estava em midríase quando foi extubado, mas sua FR se manteve em 27 movimentos respiratórios por minuto na extubação. No pós-operatório a temperatura corporal permaneceu em 37,8°C, foi administrado somente anti-inflamatório não esteroidal (AINES), não foi percebido dor ao toque ou vocalizações e os demais parâmetros mantiveram estáveis.

4. Discussão

Os procedimentos anestésicos devem ser definidos de maneira individual e a partir da avaliação meticulosa do paciente a ser anestesiado (Grubb et al., 2020). A monitoração anestésica é essencial para uma boa anestesia em qualquer espécie, mas é importante conhecer o temperamento do animal, geralmente os mais agressivos e ansiosos requerem doses maiores de anestésicos e isso pode predispor a complicações no decorrer ou no final dos procedimentos, como a depressão respiratória. O animal estava agitado no início do procedimento, por esse motivo foi utilizado a maior dose de opioide na MPA.

Essa depressão respiratória pode ser causada por alguns fatores sendo o efeito colateral gerado por uso de opioides, pelo

plano anestésico ou por alguma comorbidade. Os opioides são fármacos utilizados na anestesia para diminuir o grau de dor de leve a intensa promovendo conforto e potencializando os efeitos de outros fármacos, podendo gerar efeitos adversos (Otero et al., 2011).

Entre os efeitos adversos dos opioides além da depressão respiratória, estão também a euforia, ronronar excessivo, inquietação, coçar as patas, midríase e sialorréia (Ambros et al., 2014). Esse relato de caso utilizou a administração de metadona como opioide de longa duração, mas nesse caso no primeiro momento acreditava-se que o fechamento do saco herniário poderia ter aumentado a pressão abdominal e causado depressão respiratória, o animal foi ventilado manualmente por 10 minutos, como não apresentou nenhuma resposta foi descartado a possibilidade de estar relacionado a cirurgia.

No intuito de provocar estimulação respiratória, a acupuntura foi associada nessa intercorrência anestésica, antes da avaliação do plano anestésico, mas não teve efeito. É uma técnica da medicina oriental que estimula as terminações nervosas e utiliza micro agulhamentos em pontos específicos (Cardoso, 2009). O ponto utilizado foi o VG-26, para auxiliar na reanimação cárdio cérebro pulmonar, e o ponto VG-20 poderia ter sido utilizado na MPA, para complementar a sedação. Para Almeida, 2017 a acupuntura pode ser utilizada no período pré-anestésico, visando intensificar a função dos opioides endógenos no intuito de complementar a analgesia e não de substituí-la, mas essa técnica também requer avaliação do paciente.

Ao avaliar o plano anestésico, a metadona poderia ser responsável pela depressão respiratória, por ter sido utilizada na maior dose, mas é um fármaco que apresenta bons resultados para controle de dor e é excretada por via renal, sua dose pode variar entre 0,1 a 0,2 mg/Kg, pelas vias IV, IM e SC para felinos. Na fase pediátrica a funcionalidade renal e hepática já não é um fator limitante para uso de opioides, pois os sistemas adquirem a maturidade nessa fase (Bonilha, 2013).

Oito gatos, sem raça definida, foram submetidos a um estudo realizado para diminuir o requerimento de agentes inalatórios com uso de metadona em felinos adultos na dose de 0,3 mg/Kg, IV e 0,6 mg/Kg, transmucosa oral e não foi observado alteração de parâmetros na frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória (Credie et al., 2010; Ferreira, 2010). O uso de opioides em felinos pediátricos deve ser preconizado por doses mais baixas para minimizar os efeitos colaterais.

Para Bernardi et al., (2012) a metadona por via epidural na dose de 0,2 mg/Kg não alterou o comportamento e não deprimiu felinas submetidas a OSH, mas metade dos animais apresentaram midríase no pós-operatório, normalmente a midríase estaria associada a interação dos receptores opioides ou poderia indicar intoxicação pela metadona. A intercorrência anestésica desse felino pediátrico apresentou midríase assim como as felinas que foram submetidas a OSH, portanto, esse é um efeito que pode ser causado por uso de opioides como a metadona.

O uso de opioides associados ou não a outros agentes anestésicos na MPA também podem influenciar nos efeitos hemodinâmicos de depressão cardiorespiratória (Ambrisko et al., 2005; Sousa et al., 2022). Diante disso, a metadona não foi associada no protocolo anestésico da MPA desse felino pediátrico a outro agente anestésico.

Conforme Grimm et al., (2017) os opioides apresentam a vantagem de possuir a naloxona como agente reversor de seus efeitos colaterais, mas é totalmente desprovida de ação analgésica. A naloxona foi utilizada para este felino pediátrico com boa resposta, bloqueando o efeito de depressão respiratória causada pela metadona. Depois da administração do reversor o animal voltou a respirar, ficando o tempo total de 28 minutos em parada respiratória. A meia vida da naloxona é de cerca de uma hora e meia, não foi acrescentado opioides depois da reversão, a analgesia foi complementada com anti-inflamatório (AINES) e o paciente se manteve estável e sem dor.

A naloxona contribui na reversão da depressão respiratória, é um antagonista puro, relativamente seguro, elimina a contração pupilar e não agrava um quadro de depressão respiratória existente, não estando totalmente isenta de efeitos colaterais para animais em altas doses. De acordo com Plumb (2008) a dose da naloxona recomendada para felinos está entre 0,02 a 0,1 mg/Kg e a escolhida para o felino pediátrico desse relato foi de 0,04 mg/Kg.

Na medicina humana a naloxona pode induzir a edema pulmonar e arritmias, e é necessário avaliar o estado do paciente

após a administração (Imbeloni, 1989; Van Dorp et al., 2007). Esse agente reversor deve ser utilizado em doses baixas, os animais assim como na medicina humana devem ser monitorados e avaliados em leito de internação.

Os opioides raramente causam depressão respiratória desde que as doses sejam adequadas, a indicação é que para animais doentes as doses sejam tituladas, assim como nos pediátricos, inicie com uma dose mais baixa e avalie a necessidade de aumentar ou repetir as doses (Monteiro et al., 2022). A naloxona foi eficaz para reversão da depressão respiratória nesse caso, se destacando como um fármaco para tratamento emergencial em casos de efeitos adversos por uso de opioides como a metadona.

5. Considerações Finais

O uso de opioide é benéfico na anestesia de felinos pediátricos, mas deve ser utilizado em dose baixa, pela toxicidade que esse fármaco pode gerar. Em casos de efeitos adversos o reversor total de opioide é fundamental, na maioria das vezes o uso de opioide é a última consideração em uma parada respiratória, mas deve ser preconizada quando houver falha em outras manobras para restabelecer a respiração. Nesse caso o uso de naloxona em dose baixa foi eficaz para reverter os efeitos colaterais de depressão respiratória da metadona, que é um potente opioide, sendo necessário maiores estudos na anestesia de felinos com o uso do agente reversor total de opioide naloxona utilizada para reversão de efeitos adversos causados por opioide.

Referências

- Aleixo, G. A. S. & Tudury, E. A. (2005). Utilização de opioides na analgesia de cães e gatos. *Notícias Veterinárias*. (11), 31-42.
- Almeida, M. R. C. (2017). *Técnicas de acupuntura utilizadas no período pré-anestésico*. Trabalho de conclusão de curso de graduação – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária – UNB.
- Ambrisko, T. D., Hikasa, Y., & Sato, K. (2005). Influence of medetomidine on stress – related neuro-hormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl, and ketamine administration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66 (3), 406-412. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.406>.
- Ambros, B et al. (2014). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a constant rate infusion of fentanyl (5ug/Kg/h) in awake cats. *American Journal of Veterinary Research*, 75 (8), 716.
- Bernardi, C. A., Cassu, R. N., Baian, J. A. O., Costa, D. A., & Fini, D. (2012). Postoperative analgesia of methadone in dogs: epidural and intramuscular administration. *Medicina Veterinária. Arq. Bras Med. Vet Zootec*. 64 (1). <https://doi.org/10.1590/50102-09352012000100007>.
- Bonilha, L. (2013). *Comparação de analgesia e sedação na medicação pré-anestésica em cães: Morfina e Metadona – Revisão de literatura*. Artigo científico apresentado para graduação de medicina veterinária na Universidade Metodista de São Paulo.
- Cardoso, F. O. (2009). *Reanimação Cérebro Cárdio Pulmonar em pequenos animais*. Monografia Faculdade de Veterinária do Rio Grande do Sul.
- Cortopassi, S. R. G., Carvalho, H. S. & Fantoni, D. T. (2010). *Anestesia Pediátrica em cães e gatos*. (2a ed.). 339-347.
- Credie, R. G., Teixeira Neto, F. J., Ferreira, T. H., Aguiar, A. J., Restitutti, F. C. & Corrente, J. E. (2010). Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth. Analg*. 240-249.
- Ferreira, T. H. (2010). *A farmacocinética da metadona e seus efeitos antinociceptivos, comportamentais e sobre a concentração alveolar mínima de sevoflurano em felinos*. Doutorado Botucatu, 118.
- Grimm, K. A., Lamont, L. A. & Tranquilli, W. J., Greene, S. A., Robertson, S. A., Lumb & Jones. (2017). *Anestesiologia e Analgesia Veterinária*. (5a ed.). Roca, 3062.
- Grubb, T., Sager, J., Gaynor, J. S., Montgomery, E., Parker, J. A., Shafford, H., & Tearney, C. (2020). AAHA. Anesthesia and Monitoring Guidelines for dogs and cats. *J Am Ani Hosp Assoc*. 56 (2). 59-82.
- Imbeloni, L. E. (1989). Naloxona: Estado Atual – Artigo de Revisão. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*.
- Ledowski, T., Reimer, M., Chavez, V., Kappor, V. & Wenk, M. (2012). Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. *Pubmed*. 153 (4):759-764. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.11.002>.Pmed:22305628.
- Massone, F. (2019). *Anestesiologia Veterinária Farmacologia e Técnicas*. Texto e Atlas. Colorido. (6a ed.), Guanabara Koogan. 467.
- Monteiro, B. P., Lascelles, M. J., Robertson, S.; Steagall, P. V. M. & Wright, B. (2022). Opioids cause respiratory depression in awake dogs and cats. Wsawa guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *Journal Small Animal Practice*. Wiley On line Library.
- Osório, T. M. G. (2016). *Cuidados neonatais em pequenos animais – Revisão de Literatura*. Monografia. Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária. UNB. Brasília.

- Otero, P. E., Portela, D. A. & Tarragona, L. (2011). *Analgesia Transoperatória*. In: Fantoni, D. Tratamento da dor clínica de pequenos animais. Elsevier. (22). 231-260.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.
- Peterson, M. W., & Kutzler, M. A. (2010). *Small Animal Pediatric The first 12 months of life*. Anesthesia in the Pediatric Patient. (23). 214. Elsevier Saunders.
- Plumb, D. C. (2008). Plumb's. Veterinary Drug Handbook. Sixth Edition. Blackwelw Publishing. *PharmaVet Inc*. 657.
- Rezende, L. R., Aidar, E. S. A., Gering, A. P., Souza, E. G. S., Andrade, C. R. & Diniz, R. R. F. (2021). Particularidades da anestesia em felinos. *Research, Society and Development*. 10. <https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14994>.
- Sousa, E. J. N., Castro, R. J. S., Oliveira, F. A. S., Ferreira, N. L., Cabral, C. F., Fonteneles, A. J. S., Silva, P. O., Costa, M. S. & Júnior, J. P. R. (2022). Avaliação eletrocardiográfica de cães submetidos à medicação pré-anestésica com acepromazina/meperidina ou acepromazina/metadona. *Pubvet*, 16 (3). <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n03a1056.1-6>
- Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., Grimm, G. J. Lumb & Jones. (2013). *Anestesia e Analgesia Veterinária*. (4a ed.), Roca. 1090-1097.
- Trivedi, M., Shaikh, S. & Gwineth, C. (2013). Farmacologia dos opioides. Tutorial de Anestesia da semana. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. WFSA. *World Federation of Societies of Anaesthesiologists*. 1-5.
- Van Dorp, E. LA, Yassen, A. & Dahan, A. (2007). Naloxone treatment in opioid dependence the risk and benefits. *Pubmed*.