



RELEVÂNCIA DOS EFEITOS DE PRIMEIRA PASSAGEM RENAL E HEPÁTICO PARA A ANESTESIA EM RÉPTEIS

*Felipe Cavalcante Brambila de BARROS¹; Layla Contessotto de OLIVEIRA¹; Weslei Souza
CHACON²*

1 – Graduando em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) – UNESP Botucatu.

2 – Doutorando em Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP Botucatu.

felipe.brambila@unesp.br

RESUMO

Sistemas porta são arranjos vasculares em que o sangue passa por dois leitos capilares antes de retornar ao coração. Em répteis, os sistemas porta renal e hepático são frequentemente relacionados a possíveis alterações na farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos administrados em regiões caudais do corpo. Foi realizada uma revisão narrativa integrativa com base em livros-texto e busca estruturada nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e SciELO, além de busca em cascata. Em conjunto, os dados mostram que o sistema porta renal, apesar de historicamente valorizado, tem efeito clínico inconsistente e provavelmente limitado na biodisponibilidade e toxicidade de fármacos, o que é justificado pela sua anatomia. Em contrapartida, o sistema porta hepático pode ter papel mais relevante, já que o sangue da região caudal é direcionado diretamente para o fígado antes de atingir o coração, influenciando o metabolismo inicial de fármacos como os antimicrobianos, agentes pré-anestésicos e anestésicos. Assim, evitar a administração em regiões caudais continua sendo uma recomendação válida, mas possivelmente mais bem explicada pelo efeito de primeira passagem hepático do que pelo sistema porta renal.

Palavras-chave: répteis; vias de administração de medicamentos; animais exóticos; animais silvestres; farmacocinética.

INTRODUÇÃO

Um sistema porta é uma organização vascular em que o sangue passa por dois leitos capilares em sequência antes de retornar ao coração (STEPHENSON, 2021). Em mamíferos, o exemplo clássico é o sistema porta hepático, no qual o sangue vindo do trato gastrointestinal e órgãos associados passa primeiro pelos capilares intestinais e depois pelos sinusoides do fígado, permitindo processamento metabólico e detoxificação. Outro sistema porta venoso típico é o sistema porta hipofisário, responsável por levar hormônios do hipotálamo diretamente à adeno-hipófise. Além desses, há um sistema porta arterial descrito em mamíferos, o sistema porta (arterial) renal, relacionado à perfusão renal e aos fenômenos de filtração, secreção e reabsorção. É importante não confundir com o sistema porta (venoso) renal presente em aves, répteis, anfíbios e peixes, um dos focos da presente revisão bibliográfica, a partir do qual o sangue proveniente de porções caudais do corpo pode passar pelos rins antes de retornar à circulação sistêmica.

Historicamente, o sistema porta renal em répteis recebeu grande atenção por seu possível impacto negativo na biodisponibilidade de fármacos administrados caudalmente. Mais recentemente, o efeito de primeira passagem hepático também tem sido considerado relevante para a anestesia nesse grupo de vertebrados. Assim, esta revisão tem como objetivo sintetizar o conhecimento atual sobre os efeitos de primeira passagem renal e hepático e discutir sua relevância na anestesia de répteis.

METODOLOGIA

Conduziu-se uma revisão narrativa, combinando consulta dirigida a livros-texto de referência com busca estruturada nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e SciELO, por meio de descritores em inglês e português (“répteis”, “sistema porta”, “efeito de primeira passagem”, “cranial”, “caudal”, “membro anterior” e “membro posterior”) articulados por operadores booleanos. Em complementação às referências iniciais, realizou-se uma busca em cascata, que consistiu na análise das referências dos estudos primários. Foram selecionadas referências de 1993 a 2025. Estudos envolvendo o anestésico alfaxalona, atualmente indisponível no Brasil, foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As adaptações relacionadas à conservação de água são um importante marco evolutivo da classe Reptilia. Os rins, especificamente, são órgãos prejudicados precocemente pela hipovolemia, e as células tubulares renais possuem um dos metabolismos mais altos de todo o organismo. Nesse contexto, acredita-se que o sistema porta renal atue como um meio de manter a perfusão renal em períodos de filtração glomerular reduzida (O'MALLEY, 2005). Embora a existência de válvulas responsáveis pelo *shunt* do sangue da circulação sistêmica para os rins seja bem documentado em aves, O'Shea et al. (1993) e Benson & Forrest (1999) não conseguiram identificá-las em lagartos agamídeos e iguanídeos, respectivamente. Em contrapartida, em Testudines, Holz et al. (1997a) observaram estruturas compatíveis microscopicamente, mas não macroscopicamente. As estruturas menos evidentes não necessariamente indicam uma menor importância do sistema porta renal nos répteis, mas pode ser consequência da pressão sanguínea acentuadamente mais baixa do que nas aves. Presumidamente, fatores hormonais endógenos ou exógenos regulam a abertura (p. ex. desidratação, entre outras causas de estímulo adrenérgico e liberação de arginina vasitocina) e fechamento (p. ex. tônus parassimpático) das válvulas.

Inicialmente, os estudos farmacológicos relacionados ao sistema porta renal eram centrados na administração de antimicrobianos. Um detalhe negligenciado da anatomia do sistema porta renal é que este anastomosa diretamente com as arteríolas glomerulares eferentes. Portanto, mesmo a eliminação de fármacos hidrossolúveis excretados *in natura* pela urina por filtração glomerular (p. ex. aminoglicosídeos) não é afetada. Até o efeito sobre a eliminação de fármacos eliminados por secreção tubular ativa (p. ex. penicilinas) parece ser limitado (HOLZ et al., 1997b). A recomendação empírica de evitar injetar fármacos nefrotóxicos em regiões caudais também é relativa, visto que não se espera uma maior toxicidade quando há necessidade de filtração e posterior reabsorção (p. ex. aminoglicosídeos), ou o mecanismo tóxico é pré-renal (p. ex. anti-inflamatórios). Em contrapartida, recomenda-se contornar o efeito de primeira passagem renal ao administrar meios de contraste iodados (ERICKSON et al., 2024).

A relevância clínica do sistema porta renal não é uniforme, variando entre diferentes vias de administração, espécies de répteis e indivíduos da mesma espécie. A administração nos membros posteriores tende a circundar o sistema porta renal, ao contrário da administração nas veias coccígeas.

Ainda, a administração na veia coccígea ventral, utilizada comumente em Squamata, parece drenar mais consistentemente para o sistema porta renal do que a dorsal, utilizada comumente em Testudines. Ainda, o desvio para o sistema porta renal parece ser influenciado por fatores como a abertura/fechamento das válvulas, a pressão/volume intravascular após a injeção e as diferenças interespecíficas na vascularização. A anatomia específica aplicada a tais variações pode ser consultada em outras literaturas (BENSON & FORREST, 1999; HOLZ et al., 1997a). Nos anfíbios, as veias dos membros pélvicos (e a veia caudal, quando presente) se combinam para formar as veias porta renais, também conhecidas como veias de Jacobson (CHINNADURAI & MOSLEY, 2024).

A existência do sistema porta renal, isoladamente, não parece justificar a prática de evitar administrar fármacos em regiões caudais do corpo. Nesse cenário, o conhecimento do efeito de primeira passagem hepático é fundamental para explicar a menor biodisponibilidade de fármacos injetados caudalmente em répteis. O sistema porta hepático e o efeito de primeira passagem hepático não são exclusivos de répteis. Em mamíferos, a veia porta hepática supre 75% do fluxo sanguíneo hepático, e apesar de seu baixo conteúdo de oxigênio, 50% ou mais da oxigenação do fígado (PARANJAPÉ & GARCIA-PEREIRA, 2024). Por sua vez, o efeito de primeira passagem tipicamente ocorre após a administração oral e subsequente absorção gastrointestinal de fármacos. Em relação ao sistema porta hepático, o que diferencia os répteis das aves e mamíferos é o fato de que as veias abdominais, que se conectam à circulação hepática, recebem drenagem direta da porção caudal do corpo. Mesmo nas serpentes, que não possuem veias ilíacas, o sangue do terço caudal do corpo desvia do sistema porta renal e adentra o fígado. Uma exceção parece ser a veia coccígea ventral, cujo sangue é direcionado para a veia cava (DIVERS & INNIS, 2019). Interessantemente, a administração caudal de tramadol demonstrou ser clinicamente vantajosa, visto que há formação mais precoce do metabólito ativo O-desmetiltramadol (M1) (GIORGI et al., 2015). Ainda não se sabe se essa estratégia se estende para outros profármacos.

Um resumo dos estudos clínicos comparando a administração de anestésicos dissociativos, agonistas α_2 -adrenérgicos, benzodiazepínicos e opioides em sítios craniais e caudais do corpo de répteis é encontrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Efeito da administração de agentes pré- anestésicos em sítios caudais em répteis

Ordem	Fármaco(s)	Sítios	Desfechos da administração no sítio caudal	Referência
Crocodilia	Cetamina	IM, MA	Sem diferenças significativas	Campagnol et al. (2014)
	Xilazina	IM, MP		
	Medetomidina	IM, MA	Ausência de imobilização ↑Parâmetros fisiológicos	
		IM, MP IM, C		
Testudines	Tiletamina	SC, MA	Sem diferenças significativas	Farris et al. (2025)
	Zolazepam	SC, MP		
	Cetamina	IM, MA	↓Escore de sedação ↑Variabilidade do escore de sedação	
	Dexmedetomidina	IM, MP		
Squamata	Midazolam		↓Sucesso de intubação	Heniff et al. (2023)
	Tramadol	IM, MA	Diferenças farmacocinéticas	
		IM, MP	Diferenças farmacodinâmicas	
	Buprenorfina	SC, MA SC, MP	Diferenças farmacocinéticas	Kummrow et al. (2008)
	Cetamina	IM, MA	↓Escore de sedação	Fink et al. (2018)
	Dexmedetomidina	IM, MP	↑Frequência cardíaca	

Arquivo pessoal, 2026.

Abreviaturas: intramuscular (IM), subcutâneo (SC), membro anterior (MA), membro posterior (MP), cauda (C)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, evitar a administração de fármacos em regiões caudais de répteis é uma prática válida, mas a explicação baseada no sistema porta renal parece insuficiente para sustentá-la. Evidências indicam que o efeito de primeira passagem hepático pode ter um papel mais importante. Dessa forma, considerar esse mecanismo ajuda a tornar essa recomendação mais coerente dos pontos de vista farmacocinético e farmacodinâmico.

REFERÊNCIAS

- BENSON, K. G.; FORREST, L. Characterization of the renal portal system of the common green iguana (*Iguana iguana*) by digital subtraction imaging. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Estados Unidos, v. 30, n. 2, p. 235-241, jun. 1999.
- CAMPAGNOL, D. et al. Comparação da contenção farmacológica com cetamina e xilazina, administradas pela via intramuscular no membro torácico ou pélvico, em jacarés-do-papo-amarelo juvenis. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 34, n. 7, p. 675-681, jul. 2014.
- CHINNADURAI, S. K.; MOSLEY, C. I. Comparative Anesthesia and Analgesia – Reptiles, Amphibians, and Fishes. In: LAMONT, L. A. et al. **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 6. ed. Estados Unidos: Wiley, 2024. p. 1110-1126.
- DIVERS, S. J.; INNIS, C. J. Urology. In: DIVERS, S. J.; STAHL, S. J. **Mader's Reptile and Amphibian Medicine and Surgery**, 3. ed. Países Baixos: Elsevier, 2019. p. 624-648.
- ERICKSON, M. C. M. et al. Intraosseous contrast administration for coelomic computed tomography angiography in green iguanas (*Iguana iguana*): Preliminary findings show promise as an alternative to the intravenous route. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, Inglaterra, v. 65, n. 6, p. 778-785, nov. 2024.
- FARRIS, K. H. et al. Subcutaneous tiletamine-zolazepam produces moderate sedation in red-eared sliders (*Trachemys scripta elegans*) regardless of injection site. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Estados Unidos, v. 263, n. 6, p. 1-6, fev. 2025.
- FINK, D. M. et al. Effect of injection site on dexmedetomidine-ketamine induced sedation in leopard geckos (*Eublepharis macularius*). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Estados Unidos, v. 253, n. 9, p. 1146-1150, nov. 2018.
- GIORGI, M. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessments of 10 mg/kg tramadol intramuscular injection in yellow-bellied slider turtles (*Trachemys scripta scripta*). **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Inglaterra, v. 38, n. 5, p. 488-496, out. 2015.

HENIFF, A. C. et al. Anesthetic efficacy of dexmedetomidine-ketamine in eastern box turtles (*Terrapene carolina carolina*) is enhanced with the addition of midazolam and when administered in the forelimb versus the hindlimb. **American Journal of Veterinary Research**, Estados Unidos, v. 85, n. 2, dez. 2023.

HOLZ, P. et al. The anatomy and perfusion of the renal portal system in the red-eared slider (*Trachemys scripta elegans*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Estados Unidos, v. 28, n. 4, p. 378-385, dez. 1997a.

HOLZ, P. et al. The effect of the renal portal system on pharmacokinetic parameters in the red-eared slider (*Trachemys scripta elegans*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, Estados Unidos, v. 28, n. 4, p. 386-393, dez. 1997b.

KUMMROW, M. S. et al. Pharmacokinetics of buprenorphine after single-dose subcutaneous administration in red-eared sliders (*Trachemys scripta elegans*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 39, n. 4, p. 590-595, dez. 2008.

O'MALLEY, B. General anatomy and physiology of reptiles. *In*: O'MALLEY, B. **Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species**. 1. ed. Países Baixos: Elsevier, 2005. p. 17-39.

O'SHEA, J. E.; BRADSHAW, D.; STEWART, T. Renal vasculature and excretory system of the agamid lizard, *Ctenophorus ornatus*. **Journal of Morphology**, Estados Unidos, v. 217, n. 3, p. 287-299, set. 1993.

OLSSON, A.; PHALEN, D. Preliminary studies of chemical immobilization of captive juvenile estuarine (*Crocodylus porosus*) and Australian freshwater (*C. johnstoni*) crocodiles with medetomidine and reversal with atipamezole. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Canadá, v. 39, n. 4, p. 346-356, jul. 2012.

PARANJAPE, V. V.; GARCIA-PEREIRA, F. Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Hepatic Disease. *In*: LAMONT, L. A. et al. **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 6. ed. Estados Unidos: Wiley, 2024. p. 847-861.



STEPHENSON, R. B. Visão geral da função cardiovascular. *In*: KLEIN, B. G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. p. 181-193.