

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA

**DIFERENTES TAXAS DE INFUSÃO DE TRAMADOL NA
ANALGESIA TRANS E PÓS-OPERATÓRIA IMEDIATA EM
CÃES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS ORTOPÉDICOS**

Thais Mayara Menegheti

Médica Veterinária

ARAÇATUBA – SP
2013

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**DIFERENTES TAXAS DE INFUSÃO DE TRAMADOL NA
ANALGESIA TRANS E PÓS-OPERATÓRIA IMEDIATA EM
CÃES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS ORTOPÉDICOS**

Thais Mayara Menegheti

Orientadora: Prof.^a Adj. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica).

ARAÇATUBA – SP
2013

Catálogo na Publicação(CIP)
Serviço de Biblioteca e Documentação – FMVA/UNESP

Menegheti, Thais Mayara

M541d Diferentes taxas de infusão de tramadol na analgesia trans e pós-Operatória imediata em cães submetidos a procedimentos ortopédicos / Thais Mayara Menegheti.
Araçatuba: [s.n], 2013
94f. il.; + CD-ROM

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária, 2013
Orientadora: Profª Adj. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva

1. Analgesia - cães 2. Ortopedia -cães 3. Analgésicos opioides
4. Infusões intravenosas 5. Tramadol

CDD 363.7783



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba
Seção Técnica de Graduação e Pós-Graduação



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: Diferentes taxas de infusão de tramadol na analgesia trans e pós-operatória imediata de cães submetidos a procedimentos ortopédicos.

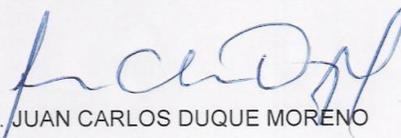
AUTORA: THAIS MAYARA MENEGHETI

ORIENTADORA: Dra. VALÉRIA NOBRE LEAL DE SOUZA OLIVA

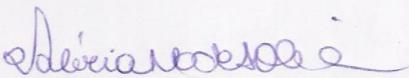
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL (FISIOPATOLOGIA MÉDICA E CIRÚRGICA) pela Comissão Examinadora.



Dr. PAULO SÉRGIO PATTO DOS SANTOS

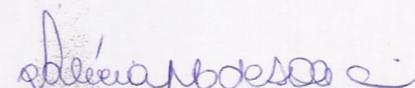


Dr. JUAN CARLOS DUQUE MORENO



Dra. VALÉRIA NOBRE LEAL DE SOUZA OLIVA

DATA DA REALIZAÇÃO: 27 de maio de 2013.



Presidente da Comissão Examinadora
Dra. VALÉRIA NOBRE LEAL DE SOUZA OLIVA
- Orientadora -

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

THAIS MAYARA MENEGHETI - Nascida em Jaú, Estado de São Paulo, em 22 de julho de 1987. Realizou o ensino fundamental em escolas públicas de Dois Córregos - SP e o ensino médio em escola particular de Jaú - SP. Ingressou no curso de Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp – Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, em 2005 e formou-se no ano de 2009. Em 2011, ingressou na Pós-graduação em Ciência Animal, na UNESP – Campus de Araçatuba, na área de Fisiopatologia Médica e Cirúrgica, com ênfase em Anestesiologia de Pequenos Animais, sendo o projeto de pesquisa financiado pela Fapesp através do auxílio à pesquisa (processo 2011/03535-7) e a bolsa (2011/03571-3). Também já foi bolsista Fapesp a nível de capacitação técnica (processo 2010/16027-7) no ano de 2011 e concluiu o curso de Especialização *Latu Senso* em Anestesiologia Veterinária pelo Instituto Bioethicus no ano de 2012.

EPÍGRAFE

*" Não só quem nos odeia ou nos inveja,
nos limita e oprime;
quem nos ama não menos nos limita.
Que os deuses me concedam que,
despido de afetos, tenha fria liberdade
dos píncaros sem nada.
Quem quer pouco, tem tudo
quem quer nada, é livre;
Quem não tem, e não deseja,
Homem, é igual aos deuses."*

Fernando Pessoa

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais: exemplos de luta e superação, pessoas que muito amo, confio e a quem devo agradecimento por todas as conquistas que alcancei em minha vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Primeiramente agradeço a Deus, que abriu as minha portas e guiou meus passos por esse caminho, me deu sabedoria para enfrentar os momentos de dificuldade e angústia, de incertezas e solidão, proporcionando à minha vida muitas vitórias, sendo esta uma das mais gratificantes;

Aos meus pais queridos, que me apoiaram em toda minha vida, tanto emocionalmente quanto financeiramente, me ensinando princípios dos quais nunca irei me esquecer e, que foram estes, fundamentais para vencer mais essa etapa em minha vida;

A Lucas, meu amor, que sempre soube me acalmar e me proporcionar momentos de felicidade até nas horas mais difíceis;

Agradeço muito à professora Valéria, minha orientadora, por ser um exemplo de sucesso profissional, que nos inspira a crescer! Pela oportunidade de cursar esta pós-graduação, sendo fundamental para meu crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Paulo Sérgio Patto dos Santos, aos residentes e pós-graduandos do serviço de Anestesiologia desta unidade, que foram essenciais para o desenvolvimento deste projeto de pesquisa;

Aos professores e residentes da Clínica Cirúrgica que colaboraram para a realização deste projeto de pesquisa, que foi executado na rotina hospitalar, sendo a equipe do serviço de cirurgia imprescindível para o sucesso deste;

Aos funcionários do Hospital Veterinário;

Agradeço imensamente às minhas amigas Cynara Marlize N. A. Pacheco, Juliana Pampana Nicolau, Juliana Stephani de Souza e Thainá Landim de Barros, irmãs de república, que me trouxeram alegria, fizeram com que eu me sentisse simplesmente feliz por viver nesta cidade, sabendo que ao chegar em casa havia pessoas com que eu podia contar e que realmente se importavam comigo, tornando suaves os meus dias mais difíceis;

Agradeço a Marilza, que me mostrou o caminho para seguir a Deus e que me ensinou como a vida deve ser vivida, que os momentos difíceis são para serem vividos, são necessários para nosso amadurecimento e para nosso aprendizado. Que momentos felizes são passageiros e que vitórias mais difíceis a ser alcançadas são as mais saborosas de serem apreciadas.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Araçatuba, pela oportunidade de realização do curso de mestrado e a FAPESP pelo auxílio a pesquisa e a bolsa concedida.

SUMÁRIO

	Página
SUMÁRIO.....	
LISTA DE TABELAS.....	
LISTA DE FIGURAS.....	
RESUMO.....	
ABSTRACT.....	
INTRODUÇÃO	17
REVISÃO DE LITERATURA.....	18
OBJETIVOS	24
HIPÓTESES TESTADAS.....	24
MATERIAL E MÉTODOS	25
RESULTADOS	37
DISCUSSÃO	59
CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS	65
APÊNDICE	71
APÊNDICE 1 - VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS INDIVIDUAIS NOS TRÊS GRUPOS.....	71
APÊNDICE 2 - VALORES INDIVIDUAIS DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE CORTISOL ($\mu\text{g/dL}$).....	80
APÊNDICE 3 - VALORES INDIVIDUAIS DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE TRAMADOL ($\mu\text{g/mL}$) E M1 (ng/mL), DURANTE O PERÍODO TRANS E PÓS-OPERATÓRIO NOS TRÊS GRUPOS.....	83
APÊNDICE 4 - VARIÁVEIS INDIVIDUAIS NO MOMENTO DO RESGATE ANALGÉSICO	89
APÊNDICE 5 - ESCALA INTERVALAR UTILIZADA PARA	

AVALIAÇÃO DA DOR (MORTON et al., 2005).....	92
APÊNDICE 6 - ESCALA DE CONTAGEM VARIÁVEL DE AVALIAÇÃO DE DOR DA UNIVERSIDADE DE MELBOURNE (FRTH & HALDANE, 1999).....	93
APÊNDICE 7 - TERMO DE CONSENTIMENTO DO PROPRIETÁRIO.....	94

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 – Distribuição homogênea de 30 animais, segundo o procedimento cirúrgico ao qual foram submetidos e seus respectivos grupos.....	37
Tabela 2 – Número de animais segundo o período (manhã ou tarde) em que foram realizadas as cirurgias e seus respectivos grupos.....	37
Tabela 3 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) das variáveis duração da cirurgia, tempo total de infusão contínua (IC) e o tempo de infusão contínua (IC) antes do início do procedimento cirúrgico (MIC), em minutos (min), de 30 cães distribuídos de maneira homogênea nos três grupos.....	38
Tabela 4 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), de 30 cães, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	39
Tabela 5 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da frequência respiratória (f), em mpm, de 30 cães, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	39
Tabela 6 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da variável saturação da oxihemoglobina (SpO2) em, %, de 30 animais, segundo os grupos e momentos de avaliação.....	40
Tabela 7 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	40
Tabela 8 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão arterial média (PAM), em mmHg, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	41
Tabela 9 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de	

avaliação.....	41
Tabela 10 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO ₂) ao final da expiração, em mmHg, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	42
Tabela 11 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da temperatura corpórea (T ⁰ C), em graus Celsius, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	42
Tabela 12 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de isofluorano ao final da expiração (ETISO), em %, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	43
Tabela 13 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão parcial de oxigênio venoso (PvO ₂), em mmHg, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	44
Tabela 14 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso (PvCO ₂), em mmHg, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	44
Tabela 15 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) do déficit de bases (BE _{ecf}) no sangue venoso, em mmol/L, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	45
Tabela 16 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) do potencial de hidrogênio iônico no sangue venoso (pH), de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	45
Tabela 17 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de sódio no sangue venoso (Na), em mmol/L, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	46
Tabela 18 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de potássio no sangue venoso (K), em mmol/L, de 30 animais, segundo os grupos em cada	

momento de avaliação.....	46
Tabela 19 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de cálcio ionizado venoso (iCa) no sangue venoso, em mmol/L, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	47
Tabela 20 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de bicarbonato venoso (HCO ₃), em mmol/L, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	47
Tabela 21 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) dos valores de lactato sanguíneo, em mmol/L, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	48
Tabela 22 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) dos valores de glicemia no sangue venoso, em mg/dL, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	49
Tabela 23 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração sérica de cortisol por meio de quimioluminescência, em µg/dL, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	49
Tabela 24 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração sérica de cortisol por meio de quimioluminescência, em µg/dL, de 30 animais, segundo os grupos e período (manhã ou tarde) em cada momento de avaliação.....	51
Tabela 25 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática de tramadol no sangue venoso, em µg/mL, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	52
Tabela 26 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática de M1, no sangue venoso, em ng/mL, segundo os grupos em cada momento de avaliação.....	52
Tabela 27 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática mínima de tramadol, em µg/ml, de 30 animais segundo o procedimento	

cirúrgico e momento em que foi realizado o resgate analgésico no período transoperatório.....	54
Tabela 28 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática máxima de tramadol, em $\mu\text{g/ml}$, segundo o procedimento cirúrgico e o momento em que foi realizado o resgate analgésico no período transoperatório.....	54
Tabela 29 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática mínima de M1, em ng/ml , segundo o procedimento e resgate analgésico no período transoperatório.....	55
Tabela 30 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática máxima de M1, em ng/ml , segundo o procedimento cirúrgico e o momento em que foi realizado o resgate analgésico no período transoperatório	55
Tabela 31 - Momentos em que foi administrado o resgate analgésico nos animais pertencentes aos três grupos.....	56
Tabela 32 - Número de animais em que foi administrado resgate analgésico transoperatório de acordo com os procedimentos.....	57
Tabela 33 - Média (\bar{x}), desvio padrão (S) e mediana (Md) do período de analgesia residual pós-operatória, em minutos, observada em 17 cães.....	57
Tabela 34 - Momentos individuais em que foi realizado o resgate analgésico em 30 animais, de acordo com seus respectivos grupos, durante o período trans (MIC, M1 ⁰) ou pós-operatório (PI, Mp30, Mp60, Mp90, Mp120, Mp150, Mp180 e Mp210).....	58

LISTA DE FIGURAS

Página

FIGURA 1 - Variação nas concentrações de cortisol sérico ($\mu\text{g/dL}$) e glicemia sanguínea (mg/dL), nos três grupos, durante o período transoperatório..... 50

FIGURA 2 - Variação nas concentrações plasmáticas de tramadol ($\mu\text{g/mL}$) e M1 (ng/mL), nos três grupos, durante o período transoperatório..... 53

DIFERENTES TAXAS DE INFUSÃO DE TRAMADOL NA ANALGESIA TRANS E PÓS-OPERATÓRIA IMEDIATA DE CÃES SUBMETIDOS A PROCEDIMENTOS ORTOPÉDICOS

RESUMO - A analgesia multimodal é cada vez mais empregada em medicina veterinária e, o tramadol, um analgésico opioide de ação central, tem demonstrado efetividade no controle da dor moderada. Com este trabalho, objetivou-se verificar a eficácia analgésica transoperatória promovida pelo tramadol, quando administrado por infusão contínua, em cães submetidos a cirurgias ortopédicas; observar as possíveis alterações cardiorrespiratórias e efeitos adversos; avaliar as concentrações plasmáticas de tramadol e do metabólito M1 e verificar o período de analgesia pós-operatória residual. Para isso, foram selecionados 30 cães distribuídos equitativamente de acordo com os procedimentos cirúrgicos em um dos três grupos com diferentes taxas de infusão de tramadol: G1: 2,0 mg/kg/h; G2: 2,5 mg/kg/h; G3: 3 mg/kg/h. A medicação pré-anestésica foi composta por acepromazina (0,04 mg/kg) e tramadol (2 mg/kg) pela via intramuscular e após 15 minutos, realizou-se a indução com propofol (3 mg/kg) e midazolam (0,2 mg/kg) e a manutenção anestésica foi realizada com isofluorano. Realizou-se a dosagem de cortisol sérico e a concentração plasmática de tramadol e do metabólito O-desmetil tramadol (M1). A dor pós-operatória foi avaliada por meio da Escala de contagem variável de Dor da Universidade de Melbourne e a Escala intervalar de avaliação de dor. O tramadol promoveu estabilidade cardiovascular e respiratória com ausência de efeitos adversos e analgesia transoperatória satisfatória na maioria dos cães submetidos a diferentes tipos de procedimentos ortopédicos, entretanto não houve incremento em seu efeito analgésico de maneira dose-dependente, as concentrações de M1 foram inferiores aos descritos na literatura e o período de analgesia pós operatória residual foi considerado curto.

Palavras-Chave: analgesia veterinária, ortopedia veterinária, cães, analgésicos opioides, infusões intravenosas, tramadol.

DIFFERENT RATES OF TRAMADOL INFUSION IN ANALGESIA TRANS AND INSTANT POSTOPERATIVE OF DOGS UNDERGOING OSTEOSYNTHESIS

SUMMARY - Multimodal analgesia is being increasingly used in veterinary medicine and in that context, tramadol has demonstrated effectiveness in controlling moderate to severe pain. The present study aimed to investigate the influence of three rates of tramadol at continuous infusion for trans and post-operative analgesia of dogs undergoing orthopedic surgeries. Further possible changes in cardiovascular and respiratory parameters, side effects as well as analgesia and plasma concentration of tramadol and M1 were recorded. Thirty dogs were homogeneously distributed according to the surgical procedures and have been subjected to three groups: G1: 2.0 mg/kg/h; G2: 2.5 mg/kg/h; G3: 3 mg/kg/h. Pre-anaesthetic medication in all cases was given intramuscularly with acepromazine (0.04 mg/kg) and tramadol (2.0 mg/kg). Fifteen minutes later, anaesthesia was induced with intravenous propofol (3mg/kg) associated with midazolam (0.2 mg/kg) and maintained with isoflurane. Blood samples were obtained for assessment of serum cortisol and determining plasma concentrations of tramadol and M1. Postoperative analgesia was assessed through the scales University of Melbourne and interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. Trans-operative analgesia was sufficient to most animals and the residual analgesia during post-operative period was short. Cardiovascular and respiratory stability were observed, with no adverse effects.

Keywords: veterinary analgesia, veterinary orthopedics, dogs, opioid analgesic, intravenous infusion, tramadol.

INTRODUÇÃO

Na última década, houve um importante avanço no diagnóstico e tratamento da dor, devido à melhor compreensão de sua fisiologia e ao advento de novas técnicas e fármacos analgésicos, proporcionando melhor conforto pós-operatório e minimizando o estresse desencadeado pelo estímulo cirúrgico (MILLIS, 2006; YAZBEK; FANTONI, 2005). Sendo assim, sabe-se que a sensação dolorosa desencadeia respostas fisiopatológicas, resultando em alterações cardiovasculares, metabólicas, neuroendócrinas e comportamentais, que contribuem para o retardo no processo de cicatrização e comprometem a recuperação do animal. Devido a estes fatores, a instituição de uma terapia analgésica eficaz torna-se imprescindível, bem como o reconhecimento adequado dos sinais indicativos de dor nos animais. Entretanto, isto ainda é um desafio em medicina veterinária, devido à subjetividade, complexidade e multidimensionalidade da experiência dolorosa (LUNA, 2008; PEREIRA; SOUSA, 1998; POSSO; ASHMAWI, 2012).

O tramadol é considerado um opioide atípico por possuir mecanismo de ação distinto dos demais fármacos desta mesma classe. Além de sua ação sobre o receptor μ , promove analgesia via bloqueio de impulsos da medula espinhal, inibindo a recaptção de serotonina e norepinefrina, neurotransmissores envolvidos na modulação central da dor. É composto por dois enantiômeros e possui um metabólito ativo, o O-desmetiltramadol (M1), que agem em conjunto para promover analgesia (KUKANICH; PAPICH, 2004; MCMILLAN et. al., 2008; RAFFA et al., 1992) com efeitos adversos mínimos (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; HELLYER et al., 2007; SANTOS et al., 2006; YAZBEK; FANTONI, 2005). Sendo assim, o tramadol tem sido indicado para o controle da dor moderada a severa e utilizado com sucesso para analgesia trans e pós-operatória em cães submetidos a cirurgias ortopédicas (YAZBEK; FANTONI, 2005; VETORATTO et

al., 2010), além de promover redução significativa da concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano em cães, quando administrado em infusão contínua (SEDDIGH et al., 2009).

Frente aos dados disponíveis na literatura, o presente trabalho se justifica devido à crescente importância do controle da dor em animais, sendo o tramadol um analgésico eficaz e seguro, com mínimos efeitos adversos em cães, e devido à escassez de dados presentes na literatura sobre seu uso em infusão contínua.

REVISÃO DE LITERATURA

A anestesia geral significa perda total e reversível da consciência com ausência de reconhecimento do estímulo nociceptivo. Para este fim, podem ser utilizados fármacos injetáveis ou inalatórios que promovem depressão cortical, impedindo que o estímulo nociceptivo chegue ao córtex cerebral, com consequente percepção da dor. Além disso, a injúria tecidual ativa mecanismos em nível periférico e central que podem desencadear respostas autonômicas, expressadas pelo aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, quando o protocolo anestésico não é adequado. Devido a isto, é importante o uso de analgésicos a fim de prevenir a sensibilização central e a ativação excessiva do sistema nervoso autônomo (OTERO et al., 2012). Sendo assim, a utilização da anestesia multimodal tem se tornado uma prática crescente em medicina veterinária e consiste na utilização de dois ou mais fármacos ou técnicas analgésicas, em que cada agente contribui com determinado efeito farmacológico, proporcionando menor depressão cardiovascular e respiratória (POSSO; ASHMAWI, 2012). Diferentes abordagens tem sido avaliadas com a finalidade de proporcionar maior conforto pós-operatório, sendo que técnicas analgésicas podem ser instituídas no período transcirúrgico com a finalidade de reduzir a concentração de anestésicos gerais, no período pós-operatório para o controle da

dor resultante da injúria cirúrgica ou, ainda, antes deste, consistindo em um método conhecido como analgesia preemptiva, que evita a sensibilização central e facilita o controle da dor pós-operatória (MUIR et al., 2003). Neste contexto, os opioides tem grande importância, já que atuam em várias partes do sistema nociceptivo, reduzindo a intensidade da sensibilização periférica e modulando os estímulos nociceptivos na medula e nos centros superiores (POSSO; ASHMAWI, 2012).

Dor

A dor foi conceituada em 1986 pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como “uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais” (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010). Também pode ser atribuída a uma qualidade sensorial de alerta para que os indivíduos percebam a ocorrência de um dano tecidual, a fim de estabelecer mecanismos de defesa ou de fuga. A dor pode ser classificada em inflamatória ou neuropática, nas quais estão envolvidos, respectivamente, processo inflamatório e lesões teciduais traumáticas ou em nervos. Ambos os tipos de dor podem resultar de traumas cirúrgicos, entretanto, a dor inflamatória é, sem dúvida, a forma mais comum, sendo sua fisiologia melhor compreendida, podendo ser atribuída a ela uma função protetora. Entretanto, quando não tratada, pode desencadear hiperalgesia e alodinia (LEMKE, 2004; LUNA, 2008). Além disso, respostas fisiopatológicas podem ser desencadeadas devido ao estresse cirúrgico como aumento do tônus simpático, estimulação hipotalâmica, aumento de catecolaminas e secreção de hormônios catabólicos, além da diminuição da secreção dos hormônios anabólicos insulina e testosterona. Tais fatores podem promover desequilíbrios hidroeletrólíticos, aumento do cortisol endógeno e hiperglicemia, provocando retardo no processo de cicatrização e alterações comportamentais como redução da ingestão de água e alimentos, culminando em perda de peso,

catabolismo proteico e desidratação. Devido a isto, é importante o reconhecimento e tratamento adequado da mesma tornando obrigatória a terapia analgésica nestes pacientes (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; LUNA, 2008).

Avaliação da analgesia

A mensuração da dor clínica em medicina veterinária ainda é considerada um desafio, uma vez que o reconhecimento dos sinais de desconforto nesses pacientes envolve alto grau de subjetividade e detectá-los, de maneira adequada, pode ser muito difícil, principalmente se o observador não estiver familiarizado com o comportamento normal da espécie. Além disso, as diferentes respostas dos animais frente às experiências dolorosas são influenciadas pelo seu grau de socialização e domesticação dos mesmos, bem como o medo e a ansiedade, o estado de saúde e faixa etária em que se encontram, sendo os sinais mais comuns caracterizados por mudanças comportamentais como perda do apetite, ansiedade, alterações posturais e na expressão facial. Além disso, a reação à palpação da área afetada pode estar relacionada à intensidade da sensação dolorosa, dependendo do tipo de resposta do animal, como reação antes ou depois da palpação, vocalização, tensão ou agressividade. Variáveis fisiológicas também podem ser mensuradas como aumento na frequência cardíaca, respiratória, pressão arterial e na temperatura corpórea, salivação e dilatação pupilar (FIRTH; HALDANE, 1999; MORTON et al., 2005).

Devido à subjetividade existente na avaliação das alterações comportamentais nos animais com dor, foram criadas escalas baseadas nas utilizadas na pediatria em medicina, como a escala analógica visual e a descritiva simples. Segundo Posso e Ashmawi (2012), a avaliação da dor deve ser baseada em variáveis subjetivas como alterações comportamentais, associadas à mensuração de parâmetros fisiológicos, além da determinação bioquímica de cortisol sérico e catecolaminas plasmáticas, variáveis estas que conferem caráter

objetivo à avaliação. Neste contexto, a Escala de contagem variável de avaliação de Dor da Universidade de Melbourne (FIRTH; HALDANE, 1999) tem destaque, já que é possível atribuir escore a alterações comportamentais e fisiológicas específicas, minimizando a subjetividade inerente à interpretação do observador, com pontuação final que corresponde ao grau de dor do paciente, estando esta entre 0 (ausência de dor) e 27 (pior dor possível).

A Escala intervalar de avaliação de dor (MORTON et al., 2005) foi desenvolvida para avaliar a dor aguda em cães em ambiente hospitalar e atribui escores a características como o grau de agressividade, postura, conforto, vocalização, atenção à ferida cirúrgica antes e após ser tocada e ao grau de mobilidade do animal, sendo que cada item contém um peso específico, de acordo com sua importância para o diagnóstico da dor, que somados dão a pontuação final compreendida entre 0,08 (ausência de dor) e 10,02 (pior dor possível).

Tramadol

Apesar de ser usado em humanos desde 1977, o tramadol apenas recentemente tem se destacado como um analgésico eficaz para cães (MCMILLAN, 2008; VETTORATO et al., 2010), uma vez que, por possuir mecanismo de ação distinto dos demais opioides, proporciona controle da dor com efeitos adversos mínimos. Além disso, é de fácil administração e permite o controle satisfatório da dor pós-operatória quando administrado em intervalos adequados (ITAMI et al., 2011; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). O tramadol é um opioide análogo da codeína, de ação mista. Seus efeitos são parcialmente revertidos pela naloxona, indicando que outros mecanismos, além dos opiáceos, estão envolvidos em sua atividade analgésica, como a interação com receptores adrenérgicos e serotoninérgicos, sendo considerado, portanto, um opioide atípico e único (KUKANICH; PAPICH, 2004; RAFFA et al., 1992). Esse mecanismo de ação pode ser comprovado pela diminuição de seus efeitos antinoceptivos com a

administração de iombina e ondansetrona, que são, respectivamente, antagonistas de receptores adrenérgicos do tipo α -2 e serotoninérgicos (MCMILLAN, 2008). Sendo assim, além da fraca ação agonista de receptores μ , ainda atua inibindo a recaptção de norepinefrina e serotonina nas terminações nervosas, o que promove analgesia via bloqueio de impulsos da medula espinhal (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; RAFFA et al., 1992; TASAKA, 2002).

O tramadol é composto por dois enantiômeros, que agem em conjunto para promover analgesia, sendo que o enantiômero (+) tem alta afinidade pelos receptores μ e inibe a recaptção de serotonina, enquanto o (-) possui fraca ação sobre o receptor opioide e atua inibindo a recaptção de norepinefrina nos neurônios das vias descendentes inibitórias da dor (GIORGI, 2009a; KUKANICH; PAPICH, 2004; NATALINI et al., 2007). Além disso, após ser metabolizado pelo citocromo P450 produz metabólitos inativos como o N-desmetiltramadol (M2) e o N,O-didesmetiltramadol (M5) e um metabólito ativo, o O-desmetiltramadol (M1), que possui 200 a 300 vezes mais afinidade pelos receptores μ opioides, contribuindo de maneira significativa para o efeito analgésico do tramadol (HALFPENNY et al., 1999; KUKANICH; PAPICH, 2004; RAFFA et al., 1992; RAFFA et al., 1993; SACCOMANNI et al., 2010). Entretanto, alguns estudos têm reportado que, diferentemente do homem, diversas espécies animais, incluindo o cão, possuem baixa concentração plasmática do metabólito ativo M1. Giorgi et al. (2009b) avaliaram a farmacocinética do tramadol em cães e seus principais metabólitos após administração oral, detectando concentrações plasmáticas consideráveis de M5 e M2, sendo que apenas um animal apresentou níveis altos de M1. Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo, utilizando as vias intravenosa e retal, propondo assim, que o M1 pode não ser o principal metabólito produzido pelos cães (GIORGI et al., 2009a). Contudo, Kukanich e Papich (2004), Seddigh et al. (2009) e Vetoratto et al (2010) observaram concentrações plasmáticas de M1 elevadas e estudos têm comprovado a eficiência do tramadol para alívio da dor, resultando em analgesia satisfatória e de

longa duração, com mínima depressão cardiorrespiratória, tanto no homem como em cães. É indicado para o controle de dor moderada a grave, sendo utilizado com sucesso para o controle de dor pós-operatória em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos como ovariosalpingohisterectomia, cirurgias ortopédicas ou em animais com dor oncológica, com efeitos adversos mínimos (FLOR, 2006; HELLYER et al., 2007; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; SANTOS et al., 2006; YAZBEK; FANTONI, 2005).

Vários estudos tem avaliado as características farmacocinéticas do tramadol e relatado que a meia-vida de eliminação em cães é significativamente menor que o previamente descrito em humanos, correspondendo a 1,7 e 0,8 horas quando administrados, respectivamente, 11,2 mg/kg e 4,4mg/kg pela via oral ou intravenosa (KUKANICH; PAPICH, 2004; SCOTT; PERRY, 2000). Mcmillan et al. (2008), avaliaram o perfil farmacocinético do tramadol em cães e observaram que a meia-vida de eliminação foi rápida, corroborando os resultados encontrados por Kukanich e Papich (2004), sendo de 1,28 horas, 2,04 horas e 1,36 horas para o tramadol, nos animais que receberam, respectivamente, 1, 2 e 4mg/kg pela via intravenosa. Neste mesmo estudo, o metabólito M1 apresentou meia - vida de eliminação rápida (2,18 horas) quando comparado com o encontrado em humanos (6,7 horas). Tais dados demonstram características farmacocinéticas significativamente diferentes entre as espécies, o que reflete diretamente nos intervalos de dosagem para tratamento da dor em cães, que devem ser menores, visando manter as concentrações necessárias para conferir analgesia (MCMILLAN et al., 2008).

No homem, relata-se que a concentração plasmática mínima de tramadol, suficiente para promover analgesia pós-operatória foi de $0,30 \pm 0,17 \mu\text{g/mL}$ (GROND et al., 1999). Em um estudo com cães, foram obtidos valores médios de $2,59 (\pm 0,63) \mu\text{g /mL}$, $0,93 (\pm 0,39) \mu\text{g /mL}$ e $0,08 (\pm 0,02) \mu\text{g/mL}$ de tramadol, aos cinco, 60 e 480 minutos após a administração (VETORATTO et al., 2010). Além

disso, Seddigh et al. (2009) observaram redução significativa da concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano em cães que receberam tramadol em infusão contínua, sendo que a magnitude da redução da CAM e as concentrações plasmáticas de tramadol não foram afetadas de maneira significativa pela dose administrada. Segundo os autores, esta falta de correlação foi justificada pela diferença entre concentrações plasmáticas e cerebrais do metabólito M1, como o descrito em ratos e camundongos por Tao et al. (2002) que relataram concentrações menores de M1 no cérebro do que no plasma.

OBJETIVOS

Com este trabalho, objetivou-se verificar a eficácia analgésica promovida pelo tramadol no período transoperatório, quando administrado por meio de diferentes taxas de infusão contínua em cães submetidos a cirurgias ortopédicas, com os seguintes objetivos específicos:

- Observar as possíveis alterações cardiorrespiratórias e efeitos adversos decorrentes da infusão de tramadol;
- Avaliar o período de analgesia pós-operatória residual;
- Verificar as concentrações plasmáticas de tramadol e do metabólito M1.

HIPÓTESES TESTADAS

- A infusão contínua de tramadol propicia analgesia transoperatória satisfatória, de maneira dose-dependente, para realização de procedimentos ortopédicos em cães;

- Há relação entre as concentrações plasmáticas de tramadol e M1 com a intensidade do efeito analgésico.

MATERIAL E MÉTODO

Animais

Trata-se de estudo clínico, que foi realizado nas dependências do Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira” da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba - UNESP, sendo este aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição de origem, sob o protocolo número 00476/2011, realizado de acordo com os princípios éticos na experimentação animal.

Foram selecionados 30 cães, com idade superior a seis meses, pesando acima de 6 kg, de diferentes raças, pré-selecionados para a realização de cirurgias ortopédicas pelo Serviço de Clínica Cirúrgica, como osteossínteses (úmero, rádio/ulna, fêmur ou tibia /fíbula) ou artrotomias (correção de ruptura de ligamento cruzado cranial ou colocefalectomias). Foram incluídos no estudo aqueles considerados hígidos por meio de exame clínico, pela realização de hemograma completo, bioquímico (ALT, creatinina e uréia), além de sorologia negativa para Leishmaniose, por se tratar de uma região endêmica para a doença. Os animais foram alocados entre os grupos, de acordo com o procedimento cirúrgico ao qual foram submetidos, sendo distribuídos de forma homogênea, com o intuito de minimizar as diferenças de estímulo algico proveniente dos diferentes traumas cirúrgicos.

Preparo dos animais

Para a realização do procedimento anestésico-cirúrgico e inclusão dos animais neste experimento, os proprietários foram previamente informados sobre o estudo e após a autorização destes (APÊNDICE 7), a administração de tramadol foi suspensa no dia anterior ao procedimento cirúrgico, nos casos em que havia sido prescrito, a fim de não interferir nas dosagens plasmáticas a serem realizadas no período trans e pós-operatório. Além disso, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas.

Protocolo experimental

Na sala de preparo, com o acompanhamento dos proprietários, foi realizado o exame físico pré anestésico, avaliando-se parâmetros a serem considerados basais (MB), tais como: temperatura retal (TR) em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$), com uso de termômetro digital¹, frequências respiratória (f) em movimentos por minuto (mpm) e cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) aferidas com auxílio de estetoscópio² e pressão arterial sistólica (PAS) em milímetros de mercúrio (mmHg) por meio do método não invasivo Doppler vascular³, com manguito adequado ao tamanho do animal (respeitando-se uma relação de 40% a 60% da circunferência do membro) (NUNES, 2010). Além disso, puncionou-se a veia jugular para colheita de sangue para avaliação das seguintes variáveis:

- Glicemia, em miligramas por decilitro (mg/dL), por meio de aparelho específico (I-Stat⁴);

¹Termômetro clínico - BD – São Paulo – SP.

²Estetoscópio Classic Littmann - 3M Ltda.- Sumaré - SP.

³Doppler Vascular Portátil - Microem - São Paulo - SP.

⁴I-STAT, Abbott Laboratories- Abbott Park, Illinois.

- Lactato sanguíneo, em milimol por litro (mmol/L), com uso de aparelho portátil⁵;
- Cortisol sérico, em microgramas por decilitro ($\mu\text{g/dL}$), centrifugando-se 2 mL de sangue e armazenando-se o plasma congelado a -80°C para posterior mensuração pelo método de quimiluminescência;
- Dosagem plasmática de tramadol e M1, em microgramas por mililitro ($\mu\text{g/mL}$) e em nanogramas por mililitro (ng/mL), respectivamente, centrifugando-se 1,5 mL de sangue e armazenando-se o plasma congelado a -80°C para posterior análise pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (“High-performance liquid chromatography” - HPLC).

Na sequência, a medicação pré-anestésica (MPA) foi constituída por maleato de acepromazina⁶ (0,04 mg/kg) e cloridrato de tramadol⁷ (2 mg/kg), associados na mesma seringa e administrada pela via intramuscular (IM). Após 15 minutos, realizou-se a tricotomia da região a ser abordada cirurgicamente bem como dos locais selecionados para a cateterização venosa. Em seguida, os animais foram encaminhados para o centro cirúrgico, onde foi realizada a punção da veia cefálica ou safena para a indução anestésica, por meio de propofol⁸ (3mg/kg) e midazolam⁹ (0,2 mg/kg) seguida de fornecimento de suporte volêmico com solução Ringer com Lactato¹⁰ 10 mL/kg/h). A fim de facilitar a manipulação cirúrgica e anestésica, optou-se por fazer o acesso vascular (cefálica ou safena) do metâmero oposto ao do membro a ser abordado cirurgicamente. Logo após, os

⁵ Accutrend Lactate - Roche Diagnostics -

⁶ Acepran 0,2% - Univet S/A Ind. Veterinária - Cambuci - SP.

⁷ Cloridrato de tramadol 50 mg/mL - Cristália Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda - Itapira - SP.

⁸ Propovan - Cristália Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda- Itapira - SP.

⁹ Dormire - Cristália Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda - Itapira - SP.

¹⁰ Ringer Lactato - Quality Med - Birirgui - SP.

cães foram intubados e conectados ao sistema de anestesia adequado ao porte, sendo o plano anestésico mantido por isoflurano¹¹ diluído em oxigênio a 100%, com vaporização mensurada por meio de analisador de gases conectado a monitor multiparamétrico¹², visando manter o plano anestésico 2 / estágio III, segundo a classificação de Guedel.

Os animais foram posicionados no decúbito necessário ao procedimento cirúrgico, sobre colchão térmico elétrico, e na sequência, puncionou-se um segundo acesso venoso, pelo qual foi realizado o bolus de cloridrato de tramadol (2 mg/kg) seguido pela infusão em uma das diferentes taxas estudadas: GT2,0: 2 mg/kg/h; GT2,5: 2,5 mg/kg/h ou GT3,0: 3,0 mg/kg/h. A solução foi composta por cloridrato de tramadol (50mg/mL) diluído em água de injeção para atingir concentração final de 10 mg/mL e administrada por meio de bomba de infusão de seringa¹³ durante, no mínimo, 15 minutos antes do início da cirurgia. Além disso, a veia jugular foi cateterizada, possibilitando a colheita de amostras de sangue, a fim de avaliar as seguintes variáveis:

- Cortisol sérico em microgramas por decilitro ($\mu\text{g/dL}$);
- Dosagem plasmática de cloridrato de tramadol em microgramas por mililitro ($\mu\text{g/mL}$) e M1 em nanogramas por mililitro (ng/mL);
- Dosagem de lactato em milimols por litro (mmol/L);
- Avaliação hemogasométrica;
- Glicemia sanguínea em miligramas por decilitro (mg/dL).

A monitoração anestésica foi contínua ao longo de todo o procedimento anestésico e, para fins de comparação de dados, foram considerados os seguintes momentos experimentais:

¹¹ Isoforine - Cristália Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda - Itapira - SP.

¹² Monitor multiparamétrico Mod Cardiocap 5 - Datex Ohmeda.

¹³ Bomba de Seringa BSS 200 - Biosensor - Americana - SP.

- M0: imediatamente antes a administração do tramadol em bolus seguido de infusão contínua;
- MIC: início da incisão cirúrgica;
- M1° e M2°: momentos que se caracterizaram por um importante estímulo alérgico inerente ao tipo de cirurgia a ser realizada, como o início da manipulação do periósteo/cápsula articular e um momento adicional, sendo dependentes do procedimento cirúrgico, como se segue:
 - Colocefalectomias: uso do osteótomo e da lima cirúrgica para remover a cabeça do fêmur e a incongruência óssea;
 - Osteossínteses realizadas por meio da técnica de fixador externo ou pino intramedular: a utilização da goiva ou da garra óssea e a perfuração do periósteo pela broca acoplada à furadeira elétrica;
 - Cirurgias de joelho (correção de ligamento cruzado cranial): o aprofundamento do sulco troclear e perfuração do periósteo como já citado anteriormente;
- MFS: momento final da sutura;
- MFI: momento final da infusão, sendo que esta foi mantida por no mínimo 120 minutos ou prolongada até o final da cirurgia nos casos em que o procedimento anestésico-cirúrgico ultrapassou duas horas.

Foram estudadas as seguintes variáveis:

Avaliação cardiocirculatória

Frequência cardíaca (FC)

Foi obtida por meio da leitura de pulso pelo sensor de oximetria, em batimentos por minuto (bpm), por meio de monitor multiparamétrico¹².

Pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD)

Foram mensuradas em milímetros de mercúrio (mmHg), pelo método não-invasivo oscilométrico, com manguito inflável de tamanho adequado ao membro oposto ao ser abordado cirurgicamente (40% a 60% da circunferência do membro) (NUNES, 2010).

Ritmo cardíaco

O traçado eletrocardiográfico (ECG) foi obtido por eletrocardiografia computadorizada na derivação DII¹⁴.

Frequência respiratória (f)

Este parâmetro foi avaliado por leitura direta em monitor multiparamétrico, por meio de dispositivo "sidestream" conectado entre a sonda endotraqueal e o circuito anestésico. A unidade de medida adotada foi movimentos/minuto (mpm).

Concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂)

Este parâmetro foi aferido em milímetros de mercúrio (mmHg) por meio do

¹⁴ ECG PC - Eletrocardiógrafo Digital. TEB - Rio de Janeiro - RJ.

dispositivo citado anteriormente, com mensuração observada pelo monitor multiparamétrico.

Temperatura corpórea (T °C)

As mensurações foram feitas empregando-se sensor transesofágico, em graus Celsius (°C) com leitura direta em monitor multiparamétrico.

Saturação de oxihemoglobina (SpO₂)

A leitura foi feita, em porcentagem (%), sendo o emissor/sensor adaptado na língua, região corpórea desprovida de pigmentação compatível com a sensibilidade do dispositivo.

Fração inspirada de oxigênio (FiO₂)

Essa variável teve seus valores obtidos em porcentagem (%) por leitura direta em monitor multiparamétrico cujo sensor foi conectado entre a sonda orotraqueal e o circuito de anestesia.

Concentração de isoflurano ao final da expiração (ETISO)

Os valores foram mensurados em “V%” por leitura direta em monitor multiparamétrico por meio de analisador de gases como citado anteriormente.

Hemogasometria, eletrólitos sanguíneos e glicemia

A partir de MIC foram colhidas amostras de sangue venoso para avaliação das seguintes variáveis: pressão parcial de O₂ (PvO₂), em mmHg; pressão parcial

de CO₂ (PvCO₂), em mmHg; déficit de base (BE_{ecf}), em mmol/L; Sódio (Na), em mmol/L; Potássio (K), em mmol/L; Cálcio iônico (iCa); Cloreto (Cl⁻) em mmol/L; bicarbonato (HCO₃⁻), em mmo/L e glicose (Glu) em mg/dL. As variáveis foram obtidas por meio da análise imediata do sangue em aparelho de hemogasometria portátil⁴ em MIC, M1⁰, M2⁰, MFS e MFI.

Lactato

A dosagem de lactato sanguíneo foi obtida por meio da colocação de uma gota de sangue venoso em aparelho portátil específico⁶ no momento basal (MB) e em todos os momentos no período transcirúrgico a partir de MIC, sendo a unidade de medida milimol por litro (mmol/L).

Resgate analgésico transoperatório

Nos casos em que houve elevação da FC, *f* ou PA em mais de 20% em relação ao último valor obtido foi realizada a administração de fentanil¹⁵ em bolus (2,5 µg/kg) seguido de infusão contínua (5 µg/kg/h) para o controle analgésico, sendo a infusão de cloridrato de tramadol mantida até o término da cirurgia e estes pacientes excluídos da avaliação da dor no período pós-operatório, já que esta tinha como objetivo verificar a analgesia residual conferida apenas pelo cloridrato de tramadol.

Recuperação anestésica e avaliação da analgesia pós-operatória

A recuperação anestésica foi observada logo após retorno da consciência (PI), e em seguida, os pacientes que não receberam resgate analgésico no

¹⁵ Fentanest - Cristália Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda - Itapira - SP.

período transoperatório foram encaminhados ao Laboratório Experimental de Anestesiologia e Cirurgia para avaliação da analgesia pós-operatória.

A dor foi avaliada por duas pessoas que desconheciam o grupo ao qual o animal pertencia e, cada avaliador, utilizou um tipo de escala, sendo estas a Escala intervalar de avaliação de dor (MORTON et al., 2005) (APÊNDICE 5) e a Escala de contagem variável de avaliação de Dor da Universidade de Melbourne (FIRTH; HALDANE, 1999) (APÊNDICE 6). A primeira baseia-se apenas em alterações comportamentais, na qual se atribui um peso específico a cada item e os escores estão compreendidos entre 0,08 (ausência de dor) a 10,02 (pior dor possível). Já a Escala de contagem variável de avaliação de Dor da Universidade de Melbourne permite atribuição de escores a alterações comportamentais (agressividade, desconforto, vocalização, postura rígida, reação à palpação da ferida cirúrgica, dentre outros) e fisiológicas (aumento de PAS, FC e *f*, salivação e dilatação pupilar), com pontuação final entre 0 (ausência de dor) e 27 (pior dor possível). A avaliação foi feita a cada 30 minutos (Mp30, Mp60, Mp90...MpN) até atingir a pontuação indicativa de dor em ambas as escalas, sendo esta equivalente a 33% do escore total (3 na Escala intervalar de avaliação de dor e de 9 na de Dor da Universidade de Melbourne). Nestes mesmos momentos, foram colhidas amostras de sangue venoso para dosagem plasmática de tramadol e do seu metabólito M1.

Além disso, a avaliação de cortisol sérico foi realizada em Mp30 e a cada 1 hora, incluindo o momento em que o resgate analgésico foi instituído (Mp90, Mp120, MpN), encerrando-se a avaliação.

Resgate analgésico pós-operatório

O resgate analgésico foi administrado quando o escore atingiu 33% da pontuação total das escalas, encerrando-se a avaliação, sendo constituído por

meloxicam¹⁶ (0,2 mg/kg), administrado pela via subcutânea e sulfato de morfina¹⁸ (0,1 mg/kg) diluída em 1 mL de água de injeção, pela via intravenosa com a finalidade de analgesia imediata. Em seguida, foi realizada peridural analgésica constituída por 0,1 mg/kg de sulfato de morfina diluída em água de injeção para completar o volume final de 0,3 mL/kg, após administração de propofol (3mg/kg) pela via intravenosa, encerrando-se a avaliação.

Dosagem de tramadol e M1 plasmático

As amostras foram colhidas da veia jugular por meio de seringa com heparina de lítio, no volume de 1,5 mL, sendo centrifugadas logo em seguida e o plasma armazenado em freezer a -80°C, nos seguintes momentos: MB, MIC, M1⁰, M2⁰, MFS, MFI, Mp30 e a cada 30 minutos até a administração do resgate analgésico.

A dosagem foi realizada pelo Centro de Bioequivalência e Equivalência Farmacêutica, Unidade Operacional de Bioequivalência da UNESP de Araraquara, por meio do sistema cromatografia líquida de alta eficiência (“High-performance liquid chromatography” - HPLC) Waters Alliance[®], equipado com detector de fluorescência 2475, operando com comprimento de onda de excitação de 276 nanômetros (nm) e emissão de 310nm. A fase móvel foi constituída dos solventes acetonitrila e fase aquosa composta por uma solução contendo 0,1% de ácido fórmico e 0,1% de uma solução de amônia a 25%, em modo gradiente e o volume de cada injeção foi de 50µL. O processo de extração dos analitos a partir das amostras de plasma foi feito com acetato de etila.

No presente ensaio foram utilizados os padrões: cloridrato de tramadol (Pharma Nostra), O-desmetiltramadol (Sigma Aldrich) e timol, utilizado como padrão interno. As soluções estoque foram preparadas diluindo-se os padrões em

¹⁶ Bioflac - Cristália Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda - Itapira - SP.

¹⁷ Dimorf - Cristália Prod. Químicos e Farmacêuticos Ltda - Itapira - SP.

solvente apropriado (metanol), sendo mantidas refrigeradas a 4°C durante todo o estudo. Foram testadas fases móveis compatíveis com os analitos de modo a se obter um cromatograma bem definido e sem interferentes. Em seguida, fez-se a validação do método analítico, que consistiu na curva de calibração, no limite inferior de quantificação (LIQ), limite de detecção (LD), precisão intraensaio (repetibilidade) e precisão interensaio (reprodutibilidade). As curvas analíticas de tramadol e de O-desmetiltramadol apresentaram linearidade em intervalo de concentração de 0,16 a 3,3µg/mL e 0,1 a 2ng/mL, respectivamente.

O limite de detecção para o tramadol foi de 0,08µg/mL e para o O-desmetiltramadol de 0,05 ng/mL. A precisão do método foi verificada utilizando-se, no mínimo, três concentrações (baixa, média e alta), contemplando a faixa de variação do procedimento, realizando-se, no mínimo, cinco determinações por concentração. Os resultados de precisão intra e intercorridas foram determinados por 5 análises dos controles de qualidade alto, médio e baixo, com valores inferiores a 15% e de exatidão entre 85% e 115% demonstrando repetibilidade e reprodutibilidade satisfatórias para a aplicação do método.

Após validação do método analítico, realizou-se a quantificação, análise e cálculo das concentrações plasmáticas de tramadol e do metabólito em plasma canino.

Dosagem de cortisol

Foi realizada pelo método de quimiluminescência, cujo protocolo consistiu da colheita de 2 mL de sangue da veia jugular acondicionados em tubos, que foram centrifugados e o soro armazenado em freezer a -80°C para posterior processamento. As amostras foram colhidas nos seguintes momentos: MB, MIC,

M1^o, M2^o, MFS, MFI, Mp30 e a cada 1 hora, incluindo o momento indicativo para instituição do resgate analgésico.

As amostras foram processadas em equipamento específico para quimiluminescência tipo “sanduíche”, em fase sólida no qual a microesfera de poliestireno é revestida com anticorpo monoclonal contra o antígeno específico. Após a adição de soro do paciente, esse conjugado foi incubado com agitação intermitente pré-definida pelo aparelho, seguida de uma lavagem para retirada do antígeno que não foi fixado.

Em uma segunda etapa, foi adicionado o anticorpo monoclonal, anti-antígeno pesquisado, conjugado à enzima. Novamente o conjugado sofreu incubação para, posteriormente, ser submetido a uma segunda lavagem para extração do anticorpo conjugado à enzima não fixado. Imediatamente, adicionou-se o substrato da enzima. Ocorreu uma nova incubação, o substrato quimioluminescente sofreu hidrólise na presença da enzima, produzindo substâncias instáveis que culminaram com a emissão de luz, sendo essa quantificada em números.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram submetidos à análise de variância com medidas repetidas, com teste de normalidade Shapiro-Wilk, sendo as médias comparadas por meio do teste de Tukey no nível de significância de 5%. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram analisadas por meio de testes não paramétricos como Kruskal-Wallis, Friedman e Dunn. Para verificar associação entre variáveis foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. As variáveis cortisol sérico, de tramadol e M1 plasmático foram submetidos à transformação logarítmica (Log X). Foi utilizado o programa SAS para análise (Statistical Analysis System).

RESULTADOS

A média de idade, em anos, dos grupos GT2,0, GT2,5 e GT3,0 foi de $5,3\pm 3,6$, $4,4\pm 2,9$ e $2,9\pm 1,3$ e o peso médio, em quilogramas (kg) foi de $14,1\pm 9,6$, $15,2\pm 14,1$ e $15,9\pm 11,1$ kg, respectivamente. O tipo de procedimento e o período em que foi realizada a cirurgia (manhã ou tarde) foram distribuídos de forma homogênea entre os grupos, e não houve dependência entre eles (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 – Distribuição homogênea de 30 animais, segundo o procedimento cirúrgico ao qual foram submetidos e seus respectivos grupos

Procedimentos	GT2,0	GT2,5	GT3,0
Cirurgias de joelho	2	3	3
Colocefalectomia	2	3	3
Fixador Externo	3	2	2
Pino Intramedular	3	2	2

Teste exato de Fisher: $p = 1,0000$.

Tabela 2 – Número de animais segundo o período (manhã ou tarde) em que foram realizadas as cirurgias e seus respectivos grupos

Período	GT2,0	GT2,5	GT3,0
Manhã	4	6	5
Tarde	6	4	5

Teste Qui-quadrado: $p = 0,6703$.

As cirurgias foram realizadas por cinco cirurgiões, que se revezaram de acordo com a rotina hospitalar, estando entre eles dois residentes e três professores responsáveis pelo Serviço de Clínica Cirúrgica. O tempo médio de duração dos procedimentos foi menor no grupo GT2,5 (76 ± 26 minutos), entretanto os grupos não diferiram entre si (GT2,0: 95 ± 31 minutos e GT3,0: 85 ± 47 minutos). O tempo de infusão médio anterior ao início do procedimento cirúrgico,

previamente padronizado como superior a 15 minutos, foi semelhante entre os grupos, sendo as médias 40 ± 16 , 39 ± 15 e 39 ± 7 minutos nos grupos GT2,0, GT2,5 e GT3,0 respectivamente. Este período médio pode ser atribuído ao tempo necessário para paramentação cirúrgica, correto posicionamento do paciente e antissepsia. A infusão foi mantida por um tempo mínimo de duas horas ou mantida até o término do procedimento cirúrgico. Desta forma, o tempo total médio de infusão foi superior a 120 minutos em todos os grupos, não diferindo entre eles (GT2,0: 141 ± 27 , GT2,5: 137 ± 27 e GT3,0: 137 ± 30 minutos) (Tabela 3).

Tabela 3 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) das variáveis duração da cirurgia, tempo total de infusão contínua (IC) e o tempo de infusão contínua (IC) antes do início do procedimento cirúrgico (MIC), em minutos (min), de 30 cães distribuídos de maneira homogênea nos três grupos

Variáveis (min)	GT2,0 ($\bar{x} \pm S$)	GT2,5 ($\bar{x} \pm S$)	GT3,0 ($\bar{x} \pm S$)
Duração cirurgia	95 ± 31	76 ± 26	85 ± 47
Tempo total IC	141 ± 27	137 ± 27	137 ± 30
Tempo IC antes MIC	40 ± 16	39 ± 15	39 ± 7

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Médias seguidas de letras distintas, na coluna, diferem entre si ($p < 0,05$).

Não foi observada alteração no ritmo cardíaco por meio da monitoração eletrocardiográfica e as variáveis FC, f , SptO₂, PAS, PAM, PAD e ETCO₂ não diferiram entre os grupos (Tabelas 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). A temperatura corpórea diminuiu em relação ao momento basal em todos os animais durante o período transcirúrgico (Tabela 11).

Tabela 4 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), de 30 cães, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	FC ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MB	120±22	141±34	120±36
M0	102±25	100±14	106±21
MIC	100±26	112±31	105±30
M1 ⁰	107±22	88±13	113±29
M2 ⁰	101±24	91±10	94±16
MFS	101±30	93±15	91±18
MFI	101±29	94±15	91±17

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 5 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da frequência respiratória (f), em mpm, de 30 cães, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	f ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MB	71±54	41±30	79±51
M0	13±6	14±7	17±6
MIC	13±3	14±5	16±6
M1 ⁰	14±10	12±3	16±7
M2 ⁰	16±7	12±4	13±4
MFS	17±8	14±5	15±6
MFI	15±5	17±8	16±7

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 6 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da variável saturação da oxihemoglobina (SpO₂) em, %, de 30 animais, segundo os grupos e momentos de avaliação

Momentos	Sat O ₂ ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
M0	97±2	98±1 ^a	97±2
MIC	97±3	98±2 ^a	98±1
M1 ⁰	97±1	98±2 ^a	98±1
M2 ⁰	97±3	97±2 ^{ab}	97±2
MFS	97±3	96±2 ^{ab}	97±2
MFI	98±1	96±3 ^b	97±2

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 7 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	PAS ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MB	134±21	139±21	129±19
M0	111±9	111±8	111±12
MIC	114±16	116±31	115±30
M1 ⁰	129±33	107±31	121±17
M2 ⁰	110±18	108±29	117±9
MFS	118±20	115±28	110±16
MFI	115±11	118±26	119±21

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 8 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão arterial média (PAM), em mmHg, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	PAM ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
M0	71±8	72±6	80±14
MIC	70±17	77±21	72±18
M1 ⁰	82±23	77±16	86±17
M2 ⁰	72±14	76±18	83±11
MFS	76±13	83±24	79±19
MFI	77±12	87±20	84±23

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 9 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	PAD ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
M0	46±9	48±7	57±16
MIC	55±10	58±19	49±16
M1 ⁰	64±31	58±15	62±16
M2 ⁰	53±14	57±16	61±12
MFS	62±15	64±25	59±22
MFI	61±14	68±19	63±24

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 10 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) ao final da expiração, em mmHg, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	ETCO ₂ ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
M0	42±9	38±9	41±11
MIC	42±10	36±6	40±7
M1 ⁰	39±10	40±8	38±7
M2 ⁰	40±9	39±6	41±7
MFS	39±7	35±5	39±6
MFI	39±11	34±5	40±4

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 11 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da temperatura corpórea, em graus Celsius (T⁰C), segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	(T ⁰ C) ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MB	38,9±0,9 ^a	38,9±0,7 ^a	38,8±0,8 ^a
M0	37,6±0,7 ^b	37,4±0,9 ^b	37,5±0,8 ^b
MIC	36,4±0,7 ^c	36,6±0,7 ^c	36,6±0,9 ^c
M1 ⁰	36,2±0,7 ^c	36,6±0,5 ^c	36,3±1,0 ^{cd}
M2 ⁰	36,2±0,5 ^c	36,4±0,5 ^c	36,2±1,0 ^{cd}
MFS	36,3±0,8 ^c	36,4±0,4 ^c	35,9±1,0 ^d
MFI	36,3±0,8 ^c	36,4±0,4 ^c	35,7±0,9 ^d

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Médias seguidas de letras distintas, na coluna, diferem entre si (p < 0,05).

A concentração de isofluorano ao final da expiração (ETISO) bem como as variáveis hemogasométricas não diferiram entre os grupos, sendo que a pressão parcial de oxigênio (P_vO_2), a pressão parcial de dióxido de carbono (P_vCO_2), déficit de base (BE_{ecf}), potencial de hidrogênio iônico venoso (pH), concentração de sódio [Na], concentração de potássio [K], concentração de cálcio ionizado [iCa] e a concentração de bicarbonato [HCO_3] do sangue venoso mantiveram-se com valores dentro da normalidade (LUNA, 2010) (Tabelas 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Tabela 12 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de isofluorano ao final da expiração (ETISO), em %, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	ETISO ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
M0	1,2±0,6	1,0±0,3 ^b	1,1±0,4 ^b
MIC	1,3±0,3	1,3±0,2 ^a	1,4±0,2 ^{ab}
M1 ⁰	1,3±0,3	1,4±0,2 ^a	1,5±0,3 ^a
M2 ⁰	1,3±0,3	1,4±0,2 ^a	1,4±0,2 ^{ab}
MFS	1,2±0,4	1,3±0,2 ^a	1,3±0,2 ^{ab}
MFI	1,1±0,3	1,3±0,2 ^a	1,1±0,4 ^b

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Médias seguidas de letras distintas, na coluna, diferem entre si ($p < 0,05$).

Tabela 13 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão parcial de oxigênio venoso (P_{vO_2}), em mmHg, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	P_{vO_2} ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MC	128±62 ^{ab}	105±30	124±38
M1 ⁰	134±67 ^a	80±17	116±49
M2 ⁰	103±36 ^{ab}	82±20	111±42
MFS	97±33 ^{ab}	83±26	110±85
MFI	94±35 ^b	93±24	106±86

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 14 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso (P_{vCO_2}), em mmHg, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	P_{vCO_2} ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MC	48,1±10,2	43,2±5,7	47,3±9,3
M1 ⁰	51,5±9,8	47,4±8,3	47,5±7,6
M2 ⁰	52,9±9,3	47,5±8,4	48,6±6,7
MFS	51,1±11,2	46,3±7,2	49,8±8,8
MFI	50,5±11,0	43,7±4,9	50,8±6,6

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 15 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) do déficit de bases (BEecf) no sangue venoso, em mmol/L, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	BEecf ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MC	-4±2 a	-4±2	-3±1
M1 ⁰	-4±2 a	-4±2	-4±1
M2 ⁰	-4±2 a	-5±2	-4±1
MFS	-3±3 a	-4±2	-4±1
MFI	-3±2 a	-4±2	-4±1

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 16 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) do potencial de hidrogênio iônico no sangue venoso (pH), segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	pH ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MC	7,29±0,07	7,32±0,06 ^a	7,30±0,07
M1 ⁰	7,26±0,06	7,29±0,04 ^{ab}	7,29±0,06
M2 ⁰	7,25±0,05	7,27±0,04 ^b	7,28±0,06
MFS	7,27±0,08	7,29±0,05 ^{ab}	7,27±0,07
MFI	7,28±0,08	7,31±0,03 ^{ab}	7,27±0,05

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Médias seguidas de letras distintas, na coluna, diferem entre si ($p < 0,05$).

Tabela 17 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de sódio no sangue venoso [Na], em mmol/L, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	Na ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MC	143±3	144±4	144±3
M1 ⁰	143±2	143±3	143±3
M2 ⁰	143±2	144±3	143±2
MFS	142±2	143±3	143±3
MFI	142±3	143±2	143±4

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 18 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de potássio no sangue venoso [K], em mmol/L, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	K ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MC	3,7±0,4 ^{ab}	3,6±0,4 ^{ab}	3,6±0,3
M1 ⁰	3,6±0,3 ^b	3,4±0,4 ^b	3,4±0,4
M2 ⁰	3,5±0,4 ^b	3,5±0,4 ^{ab}	3,4±0,5
MFS	3,8±0,4 ^a	3,6±0,4 ^{ab}	3,5±0,5
MFI	3,8±0,3 ^a	3,7±0,4 ^a	3,7±0,6

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Médias seguidas de letras distintas, na coluna, diferem entre si ($p < 0,05$).

Tabela 19 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de cálcio ionizado [iCa] no sangue venoso, em mmol/L, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	iCa ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MC	1,37±0,03	1,35±0,06	1,39±0,07
M1 ⁰	1,39±0,05	1,38±0,07	1,40±0,07
M2 ⁰	1,40±0,04	1,38±0,09	1,40±0,07
MFS	1,40±0,05	1,37±0,09	1,41±0,07
MFI	1,40±0,05	1,36±0,07	1,44±0,05

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Tabela 20 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração de bicarbonato venoso [HCO₃], em mmol/L, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	HCO ₃ ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MC	23,0±1,7	22,4±1,6	23,2±1,1
M1 ⁰	22,9±1,9	22,6±2,1	22,8±1,1
M2 ⁰	22,9±1,8	22,3±2,2	22,5±0,9
MFS	23,5±2,1	22,5±2,2	23,2±1,1
MFI	23,6±2,1	22,0±1,7	23,6±1,1

GT2,0=GT2,5=GT3,0.

Os valores de lactato não apresentaram diferença significativa entre os grupos e observou-se uma redução dos níveis ao longo do procedimento em relação

aos valores obtidos no momento basal (Tabela 21).

Tabela 21 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) dos valores de lactato sanguíneo, em mmol/L, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momento	Lactato ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MB	3,9±1,0 ^a	3,3±0,5 ^a	3,5±0,8 ^a
MC	2,5±1,5 ^b	2,6±1,1 ^b	2,1±0,4 ^b
M1 ⁰	2,3±1,5 ^b	2,1±0,8 ^b	1,9±0,3 ^b
M2 ⁰	2,5±1,3 ^b	2,1±0,8 ^b	1,9±0,5 ^b
MFS	1,8±0,8 ^b	1,7±0,7 ^b	1,5±0,5 ^b
MFI	1,8±0,9 ^b	1,8±0,7 ^b	1,7±0,7 ^b

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Médias seguidas de letras distintas, na coluna, diferem entre si ($p < 0,05$).

Não houve diferença estatística significativa nos valores de cortisol sérico e glicemia sanguínea entre os grupos, sendo observado incremento nos valores durante o período transcirúrgico em relação aos valores obtidos no momento basal (MB), podendo ser observado diferença estatística significativa entre momentos de um mesmo grupo (Tabelas 22 e 23) (Figura 1).

Tabela 22 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) dos valores de glicemia no sangue venoso, em mg/dL, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	Glicemia ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MB	96±11 ^b	93±10 ^b	97±20 ^b
MIC	107±17 ^b	93±9 ^b	99±28 ^{ab}
M1 ⁰	133±26 ^a	116±25 ^a	111±27 ^{ab}
M2 ⁰	133±26 ^a	112±31 ^a	114±30 ^a
MFS	129±28 ^a	112±24 ^a	105±20 ^{ab}
MFI	129±28 ^a	110±24 ^{ab}	102±21 ^{ab}

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Médias seguidas de letras distintas, na coluna, diferem entre si ($p < 0,05$).

Tabela 23 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração sérica de cortisol por meio de quimioluminescência, em $\mu\text{g/dL}$, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	Cortisol sérico ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MB	3,76±1,67 ^b	4,28±3,36 ^{bc}	4,08±2,04 ^{ab}
MIC	2,58±2,31 ^b	2,56±1,19 ^c	2,58±2,29 ^b
M1 ⁰	6,97±4,10 ^a	5,72±3,31 ^{ab}	6,00±3,02 ^a
M2 ⁰	8,29±3,55 ^a	7,06±3,66 ^{ab}	6,78±2,84 ^a
MFS	6,79±1,91 ^a	8,25±4,77 ^a	6,18±3,24 ^a
MFI	6,99±2,30 ^a	8,73±5,45 ^a	5,34±2,16 ^a

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Médias seguidas de letras distintas, na coluna, diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Dados transformados em Log.

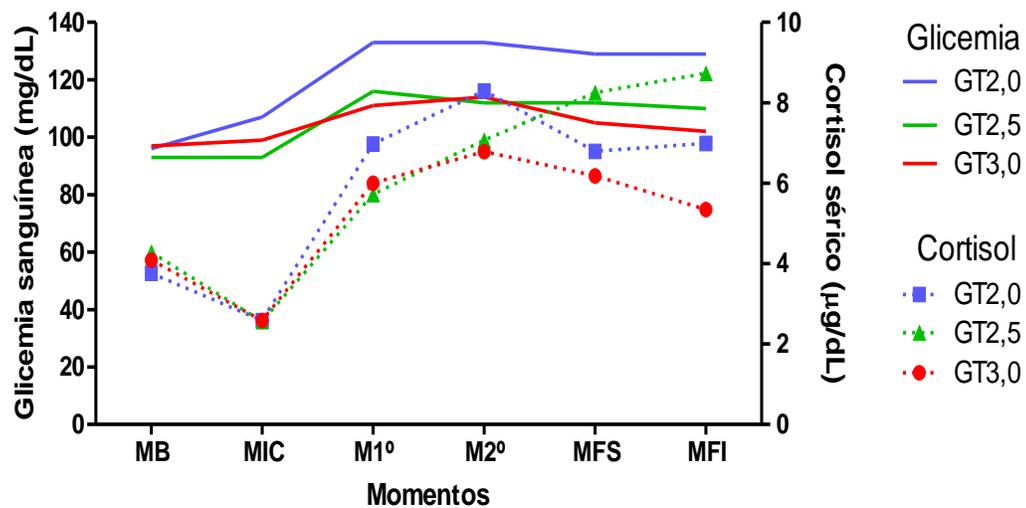


FIGURA 1 - Concentração sérica de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) e de glicemia sanguínea (mg/dL) nos três grupos durante o período transoperatório.

Além disso, o cortisol sérico não diferiu entre os períodos (manhã e tarde) (Tabela 24).

Tabela 24 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração sérica de cortisol por meio de quimioluminescência, em $\mu\text{g/dL}$, de 30 animais, segundo os grupos e período (manhã ou tarde) em cada momento de avaliação

Cortisol sérico ($\bar{x} \pm S$)				
Momentos	Período	Grupos		
		GT2,0	GT2,5	GT3,0
M0	Manhã	4,34±0,93	4,6±4,02	4,74±2,56
	Tarde	3,38±2,01	3,80±2,54	3,42±1,30
MIC	Manhã	2,33±1,35	2,56±1,45	3,55±3,06
	Tarde	2,75±2,90	2,58±0,85	1,61±0,22
M1 ⁰	Manhã	5,30±1,69	5,57±4,05	6,50±3,45
	Tarde	8,09±4,98	5,93±2,32	5,50±2,83
M2 ⁰	Manhã	6,91±1,19	6,47±3,71	7,25±2,63
	Tarde	9,20±4,40	7,95±3,93	6,31±3,26
MFS	Manhã	6,48±2,16	7,23±3,56	5,42±0,78
	Tarde	6,99±1,91	9,78±6,48	6,95±4,64
MFI	Manhã	6,48±2,16	8,65±5,60	5,09±1,47
	Tarde	7,33±2,53	8,48±6,06	5,59±2,86

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Manhã = Tarde. Dados transformados em Log.

As concentrações plasmáticas de tramadol e M1 diferiram entre GT2,0 e GT3,0 em todos os momentos, sendo observado um incremento na concentração plasmática de acordo com o aumento na taxa de infusão. O pico plasmático de tramadol foi atingido em MFS nos três grupos e observou-se um incremento nos seus níveis e de M1 ao longo do procedimento cirúrgico em relação aos valores obtidos no início da cirurgia (MIC) (Tabelas 25 e 26) (Figura 2). Estas variáveis também foram mensuradas no MB e não foram detectados níveis plasmáticos de tramadol e M1 neste momento.

Tabela 25 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática de tramadol no sangue venoso, em $\mu\text{g/mL}$, de 30 animais, segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	Concentração plasmática de tramadol ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MIC	0,99±0,43 ^{Bb}	1,56±0,84 ^{ABb}	1,77±0,57 ^{Ab}
M1 ⁰	1,26±0,50 ^{Bab}	1,61±0,46 ^{Bab}	2,19±0,47 ^{Aab}
M2 ⁰	1,40±0,59 ^{Bab}	1,82±0,58 ^{ABab}	2,22±0,42 ^{Aab}
MFS	1,51±0,73 ^{Ba}	2,00±0,64 ^{ABa}	2,56±0,69 ^{Aa}
MFI	1,42±0,59 ^{Bab}	1,95±0,63 ^{ABa}	2,37±0,58 ^{Aa}

Médias seguidas de letras distintas maiúsculas na linha, minúsculas na coluna, diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Dados transformados em Log.

Tabela 26 – Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática de M1, no sangue venoso, em ng/mL , segundo os grupos em cada momento de avaliação

Momentos	Concentração plasmática de M1 ($\bar{x} \pm S$)		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
MIC	0,69±0,23 ^{Bb}	1,02±0,45 ^{Ab}	1,08±0,58 ^{Ab}
M1 ⁰	0,89±0,38 ^{Ba}	1,14±0,33 ^{ABab}	1,40±0,38 ^{Aab}
M2 ⁰	0,90±0,44 ^{Bab}	1,21±0,41 ^{ABab}	1,43±0,36 ^{Aab}
MFS	1,07±0,45 ^{Ba}	1,39±0,49 ^{ABa}	1,66±0,55 ^{Aa}
MFI	1,06±0,47 ^{Ba}	1,36±0,49 ^{ABa}	1,68±0,38 ^{Aa}

Médias seguidas de letras distintas maiúsculas na linha, minúsculas na coluna, diferem entre si pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Dados transformados em Log.

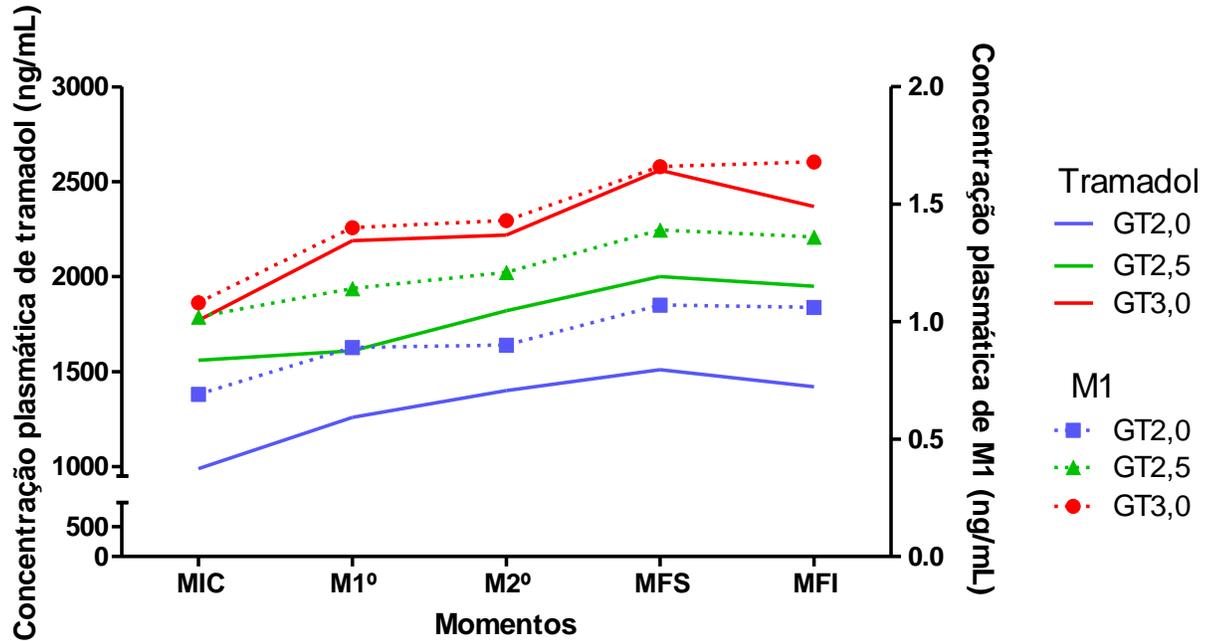


FIGURA 2 - Concentração plasmática de tramadol ($\mu\text{g/mL}$) e M1 (ng/mL) nos três grupos durante o período transoperatório.

A concentração plasmática mínima e máxima de tramadol e M1 durante o período transoperatório (MIC-MFI), variou entre os indivíduos de um mesmo grupo, sendo em GT2,0 entre 0,28 a 2,83 $\mu\text{g/mL}$ e 0,2 a 1,9 ng/mL , GT2,5 0,68 a 3,13 $\mu\text{g/mL}$ e 0,6 a 2,5 ng/mL e GT3,0 1,03 a 3,83 $\mu\text{g/mL}$ e 0,1 a 2,8 ng/mL , respectivamente. Entretanto não houve dependência entre a concentração plasmática de tramadol ou M1 e a necessidade de resgate analgésico transoperatório ou procedimento cirúrgico (Tabela 27, 28, 29 e 30).

Tabela 27 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática mínima de tramadol, em $\mu\text{g/ml}$, segundo o procedimento e resgate analgésico no período transoperatório

Procedimento	Concentração plasmática mínima de tramadol ($\bar{x} \pm S$)		
	Resgate analgésico		Média
	Sim	Não	
Colocefalectomia	1,03 \pm 0,34	1,43 \pm 0,47	1,28 \pm 0,45
PIM	1,44 \pm 1,07	1,29 \pm 0,46	1,34 \pm 0,58
Fixador Externo	0,96 \pm 0,68	1,57 \pm 0,69	1,48 \pm 0,67
Joelho	1,20 \pm 0,71	1,23 \pm 0,57	1,22 \pm 0,55
Média	1,17 \pm 0,55	1,38 \pm 0,54	

Não existe diferença significativa entre os procedimentos cirúrgicos ($p < 0,05$) e a necessidade de resgate analgésico (Sim ou Não) ($p < 0,05$).

Tabela 28 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática máxima de tramadol, em $\mu\text{g/ml}$, segundo o procedimento e resgate analgésico no período transoperatório

Procedimento	Concentração plasmática máxima de tramadol ($\bar{x} \pm S$)		
	Resgate analgésico		Média
	Sim	Não	
Colocefalectomia	2,32 \pm 0,59	2,06 \pm 0,73	2,16 \pm 0,65
PIM	1,96 \pm 1,15	2,17 \pm 0,64	2,11 \pm 0,71
Fixador Externo	2,15 \pm 0,67	2,60 \pm 0,90	2,54 \pm 0,84
Joelho	1,44 \pm 0,62	1,94 \pm 0,86	1,81 \pm 0,80
Média	1,99 \pm 0,70	2,20 \pm 0,79	

Não existe diferença significativa entre os procedimentos cirúrgicos ($p < 0,05$) e a necessidade de resgate analgésico (Sim ou Não) ($p < 0,05$).

Tabela 29 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática mínima de M1, em ng/ml, segundo o procedimento e resgate analgésico no período transoperatório

Procedimento	Concentração plasmática mínima de M1 ($\bar{x} \pm S$)					
	Resgate analgésico				Média	
	Sim		Não			
Colocefalectomia	0,74	\pm 0,10	0,94	\pm 0,25	0,86	\pm 0,22
PIM	1,06	\pm 0,61	0,95	\pm 0,40	0,98	\pm 0,41
Fixador Externo	0,83	\pm 0,60	1,13	\pm 0,61	1,09	\pm 0,57
Joelho	0,76	\pm 0,44	0,57	\pm 0,37	0,61	\pm 0,36
Média	0,84	\pm 0,32	0,89	\pm 0,46		

Não existe diferença significativa entre os procedimentos cirúrgicos ($p < 0,05$) e a necessidade de resgate analgésico (Sim ou Não) ($p < 0,05$).

Tabela 30 - Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da concentração plasmática máxima de M1, em ng/ml, segundo o procedimento cirúrgico e o momento em que foi realizado o resgate analgésico no período transoperatório

Procedimento	Concentração plasmática máxima de M1					
	Resgate analgésico				Média	
	Sim		Não			
Colocefalectomia	1,54	\pm 0,39	1,32	\pm 0,41	1,40	\pm 0,39
PIM	1,57	\pm 1,10	1,59	\pm 0,51	1,59	\pm 0,62
Fixador Externo	1,69	\pm 0,60	1,76	\pm 0,93	1,75	\pm 0,85
Joelho	1,08	\pm 0,67	1,19	\pm 0,47	1,16	\pm 0,47
Média	1,45	\pm 0,58	1,47	\pm 0,63		

Não existe diferença significativa entre os procedimentos cirúrgicos ($p < 0,05$) e a necessidade de resgate analgésico (Sim ou Não) ($p < 0,05$).

Não houve incremento da eficácia analgésica com o aumento da taxa de infusão, sendo necessária analgesia suplementar transoperatória em 40% dos animais pertencentes a GT3,0. Além disso, observou-se maior eficácia analgésica nas osteossínteses que foram realizadas pela técnica de fixador externo, em que 85,7% (6/7 animais) dos procedimentos foram realizados sem necessidade de resgate analgésico (Tabelas 31 e 32).

Não houve diferença entre o momento indicado para realização do resgate analgésico entre a Escala de contagem variável de avaliação de Dor da Universidade de Melbourne e a Escala intervalar de avaliação de dor, sendo que cinco animais apresentaram necessidade de analgesia suplementar no período pós-operatório imediato (PI), logo após a recuperação da consciência, por apresentarem sinais como dilatação pupilar, vocalização, postura rígida e reação de proteção ao toque da ferida cirúrgica, com escore final superior ao indicativo de dor (33% do escore das tabelas). Em apenas 17 animais, portanto, foi avaliada a dor no período pós-operatório, sendo que este variou entre 30 a 60 minutos na maioria dos animais (Tabela 33). Apenas dois animais apresentaram tempo prolongado de analgesia pós-operatória sendo de 180 e 210 minutos, pertencentes ao GT3,0 e GT2,5 respectivamente (Tabela 34).

Tabela 31 - Momentos em que foi administrado o resgate analgésico nos três grupos

Resgate analgésico	Número de animais		
	GT2,0	GT2,5	GT3,0
Transoperatório	2	2	4
Após recuperação consciência	1	3	1
Pós-operatório	7	5	5

Tabela 32 - Necessidade de resgate analgésico de acordo com os procedimentos

Resgate transcirúrgico	Osteossínteses		Artrotomias	
	Pino intramedular	Fixador externo	Cirurgia joelho	Colocefalectomia
Sim	28,6% (2/7)	14,3% (1/7)	25% (2/8)	37,5% (3/8)
Não	71,4% (5/7)	85,7% (6/7)	75% (6/8)	62,5% (5/8)

Teste exato de Fisher: P = 0,9409.

Tabela 33 - Média (\bar{x}), desvio padrão (S) e mediana (Md) do período de analgesia residual pós-operatória, em minutos, observada em 17 cães

Tempo de resgate					
GT2,0		GT2,5		GT3,0	
$\bar{x} \pm S$	Md	$\bar{x} \pm S$	Md	$\bar{x} \pm S$	Md
54,0±25,1	60	55,7±68,0	30	66,0±49,3	60

GT2,0=GT2,5=GT3,0. Teste de Kruskal-Wallis: p = 0,3581.

Tabela 34 - Momentos individuais em que foi realizado o resgate analgésico em 30 animais, de acordo com seus respectivos grupos, durante o período trans (MIC, M1⁰) ou pós-operatório (PI, Mp30, Mp60, Mp90, Mp120, Mp150, Mp180 e Mp210)

GT2,0	Momento	GT2,5	Momento	GT3,0	Momento
Animal 2	Mp60	Animal 1	Mp30	Animal 3	M1 ⁰
Animal 6	MIC	Animal 4	Mp30	Animal5	M1 ⁰
Animal 9	PI	Animal 7	M1 ⁰	Animal 8	Mp180
Animal 12	Mp60	Animal 11	Mp30	Animal 10	PI
Animal 13	PI	Animal 15	PI	Animal 14	MIC
Animal 16	PI	Animal 18	M1 ⁰	Animal 17	Mp30
Animal 21	MIC	Animal 20	Mp210	Animal 19	M1 ⁰
Animal 22	Mp30	Animal 23	Mp30	Animal 24	Mp30
Animal 26	Mp30	Animal 27	Mp30	Animal 25	Mp60
Animal 30	Mp60	Animal 28	Mp30	Animal 29	Mp60

DISCUSSÃO

O tramadol promoveu estabilidade cardiovascular ao ser administrado por infusão contínua em cães hípidos, sendo a frequência cardíaca e pressão arterial mantidas acima dos limites mínimos durante a anestesia geral. Além disso, não foi observado efeito depressor da função respiratória, evidenciado pela frequência ou pela concentração de dióxido de carbono ao final da expiração. Tais resultados corroboram estudos que comprovam a estabilidade cardiorrespiratória conferida pelo uso deste agente por diferentes vias e doses (ITAMI et al., 2011; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; MCMILLAN et al., 2008; PAOLOZZI et al., 2011; VETTORATO et al., 2010; YAZBECK; FANTONI, 2005). Sabe-se que o tramadol é praticamente desprovido de efeito depressor respiratório, devido à sua fraca interação ao receptor μ . Além disso, seu efeito analgésico é potencializado por mecanismos não opioides, sem acarretar depressão respiratória e cardíaca, como a observada com o uso de outros fármacos pertencentes a esta mesma classe, sendo esta uma grande vantagem para seu uso (CORTOPASSI; FANTONI, 2010; RAFFA et al., 1992, VICKERS et al., 1992). Em um estudo realizado por Itami et al. (2011), em cães, observou-se estabilidade na frequência e no débito cardíaco, com aumento na resistência vascular periférica, que superou moderadamente a vasodilatação causada pelo sevofluorano, sendo isto útil para minimizar a hipotensão decorrente do uso de anestésicos gerais inalatórios.

A avaliação da eficácia analgésica dos fármacos vem sendo demonstrada a partir de alterações fisiológicas indicativas de dor. Adicionalmente, a mensuração sérica de cortisol mostrou ser interessante em vários estudos uma vez que este hormônio tende a se elevar em decorrência do procedimento cirúrgico e, principalmente, da dor pós-operatória (CALDEIRA et al., 2006; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). A elevação do cortisol pode promover aumento da gliconeogênese hepática, com conseqüente hiperglicemia (LAMONT et al., 2000).

Assim, a mensuração da glicose sanguínea permite identificar momentos de maior estresse fisiológico facilitando, em conjunto com a avaliação do cortisol sérico, verificar a eficácia analgésica de fármacos. Em um estudo realizado por Caldeira et al. (2006) observou-se que a mensuração do cortisol sérico e da glicemia são parâmetros adequados e úteis para identificar os momentos de maior estresse cirúrgico, sendo que, o cortisol, em média, manteve-se elevado em relação aos valores fisiológicos da espécie, compreendidos entre 0,96 a 6,8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (KANEKO et al., 1997), corroborando o encontrado por Paolozzi et al. (2011) e por este estudo, no qual a partir de M1⁰, observou-se incremento de tais variáveis. Isto sugere que o tramadol independente da taxa de infusão empregada, não inibiu a resposta de estresse decorrente do trauma cirúrgico. Todavia, independente da sensação de dor, a concentração de cortisol pode variar em função de outros fatores, como medo, ansiedade, tempo cirúrgico e fatores ambientais (FOX et al., 1994). Além disso, neste estudo, outras formas de avaliação da analgesia cirúrgica também foram utilizadas durante a cirurgia como o acompanhamento do plano anestésico juntamente com as oscilações das variáveis cardiorrespiratórias e pressão arterial. Dessa forma, utilizando-se critérios da anestesia clínica, tornou-se possível avaliar de maneira efetiva a eficácia do protocolo analgésico instituído.

Muitos estudos têm demonstrado analgesia satisfatória com o uso de tramadol por diferentes vias e doses em cães submetidos à ovarioossalpingohisterectomia ou cirurgias ortopédicas (KUKANICH; PAPICH, 2004; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; VETORATTO et al., 2010; YAZBECK; FANTONI, 2005). Vettoratto et al. (2010) avaliaram a eficácia analgésica do tramadol em cirurgias de nivelamento do platô tibial, sendo que a administração de 2 mg/kg pela via intravenosa promoveu analgesia adequada e semelhante à administração pela via peridural, na mesma dose. Em outro estudo, em que se comparou a analgesia preemptiva fornecida pela administração de 2mg/kg de

tramadol e 1,1mg/kg de flunixin meglumine em cães submetidos a cirurgias ortopédicas, foi possível concluir que o tramadol promoveu adequada analgesia, além de qualidade superior no retorno anestésico, sendo livre de excitação e desconforto (YAZBECK; FANTONI, 2005). Outros autores observaram que os efeitos analgésicos do tramadol foram equivalentes aos produzidos pela morfina (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). Neste estudo, a analgesia transoperatória conferida pela infusão contínua, em três diferentes taxas, permitiu a realização da maioria dos procedimentos cirúrgicos com analgesia transoperatória satisfatória. Entretanto é necessário ressaltar que houve necessidade de analgesia suplementar em 26,6% do total de animais, sendo este, um número relevante. Além disso, não houve correlação entre menor necessidade de resgate analgésico e incremento na taxa de infusão, o que corrobora resultados encontrados por Paolozzi et al. (2011), em que não houve analgesia superior com o incremento da dose, quando foram administrados 1, 2 ou 4 mg/kg pela via intravenosa. Ademais, a diferença entre as taxas de infusão pode não ter sido suficiente para verificar se há efeito analgésico dose-dependente e, mesmo distribuindo os procedimentos de maneira homogênea entre os grupos, deve-se lembrar que o estímulo doloroso inerente ao trauma cirúrgico depende do tipo de procedimento, da experiência do cirurgião e da variabilidade individual de cada paciente.

Em um estudo realizado por Mastrocinque e Fantoni (2003), em que a analgesia foi baseada na administração de tramadol, a média da concentração de isoflurano ao final da expiração necessária para a manutenção da anestesia foi menor do que o recomendado para o plano cirúrgico (1,5 vezes a concentração alveolar mínima) (MUIR; HUBBELL, 1995). Estes achados corroboram Vetoratto et al. (2010) e este estudo, em que tal variável foi mantida entre 1,3 a 1,4% durante procedimento cirúrgico, o que corresponde a aproximadamente 1 concentração alveolar mínima (CAM) (1,41%) para a espécie em questão (OLIVA; FANTONI, 2010). No entanto, deve-se lembrar que a administração de acepromazina, utilizada na medicação pré-anestésica, pode contribuir para diminuição da concentração de

isofluorano necessária para se manter o plano anestésico (CORTOPASSI; FANTONI, 2010). Na literatura, atribui-se aos opioides a propriedade de diminuir a CAM dos anestésicos inalatórios (CORTOPASSI; FANTONI, 2010) e, em um estudo, Seddigh et al. (2009) observaram 36% de redução da CAM do sevofluorano em cães que receberam tramadol em infusão contínua, na taxa de 2,6 mg/kg/h. Contudo, ainda não foram encontrados dados na literatura que avaliem o efeito do tramadol sob a CAM do isofluorano em cães.

O reconhecimento e quantificação da dor em animais ainda é um desafio em medicina veterinária (VETORATTO et al., 2010) e uma escala ideal para avaliação deve ser objetiva, confiável e fácil de usar. Neste estudo, foram utilizadas duas escalas, as quais se mostraram úteis para o reconhecimento da dor, não havendo diferença entre o momento indicado para realização do resgate analgésico entre elas. O período curto de analgesia residual conferido pela infusão de tramadol pode ser explicado pelas características farmacocinéticas deste fármaco. Mcmillan et al. (2008), avaliaram o perfil farmacocinético do tramadol e do metabólito M1 em cães e observaram que a meia-vida de eliminação foi rápida, corroborando os resultados encontrados por Kukanich e Papich (2004) e Giorgi (2009a), sendo de 1,28 horas, 2,04 horas e 1,36 horas, nos animais que receberam, respectivamente, 1, 2 e 4 mg/kg de tramadol pela via intravenosa. Os dados farmacocinéticos destes estudos demonstram uma rápida meia-vida de eliminação em cães, sendo significativamente menor do que a previamente relatada em humanos, refletindo nos intervalos de dosagens, que devem ser menores em cães.

Além disso, no homem foi relatado que a concentração plasmática mínima de tramadol e M1 para promover analgesia eficaz foi 298 ± 171 ng/mL e 40 ± 30 ng/mL (GROND et al., 1999). Neste estudo, foram observados níveis plasmáticos máximos de tramadol superiores aos previamente relatados em cães (KUKANICH; PAPICH, 2004; MCMILLAN et al. 2008), corroborando os resultados encontrados por Seddigh et al. (2011) que relataram alta variabilidade entre indivíduos

pertencentes a uma pequena amostra de animais. Sabe-se que o tramadol não causa alterações na filtração glomerular em cães anestesiados com halotano (KONGARA et al., 2009) bem como que anestésicos inalatórios podem induzir mudanças no débito cardíaco refletindo no fluxo sanguíneo renal e afetando o *clearance* do tramadol (SEDDIGH et al., 2009). Entretanto, as razões para a variabilidade nas concentrações plasmáticas encontradas entre os cães nestes estudos são indeterminadas e provavelmente multifatoriais.

As concentrações plasmáticas de M1 foram extremamente baixos, sendo inferiores aos previamente relatados (KUKANICH; PAPICH, 2004; SEDDIGH et al., 2009; VETORATTO et al., 2010) corroborando outros estudos (DE SOUSA et al., 2008; GIORGI et al., 2009ab; MCMILLAN et al., 2008; SHILO et al., 2008). Giorgi et al. (2009) relataram concentrações baixas de M1, que variou entre 7 e 28 ng/mL, sendo que na maioria dos animais não foi possível detectá-lo. Em outro estudo, este foi mensurado em apenas 2 cães, após administração de 4mg/kg, pela via intravenosa, com concentrações plasmáticas 10 vezes menores ao relatado por estudos anteriores (KUKANICH; PAPICH, 2004; MCMILLAN et al. 2008). Sabe-se que o metabolito M1 contribui significativamente para o efeito analgésico do tramadol e isto pode limitar de maneira significativa sua eficácia analgésica em cães. As razões para isto ainda são incertas e a enzima responsável pelo metabolismo do tramadol em cães é desconhecida. Nos seres humanos, a isoenzima CYP2D6 é responsável pela produção do metabolito ativo M1 e demonstra extenso polimorfismo genético (POULSEN et al., 1996), sendo deficiente em cerca de 8% dos caucasianos (SCOTT; PERRY, 2000) e em pessoas de ascendência africana. Algumas vias metabólicas CYP têm demonstrado polimorfismo em cães, como ocorre com a enzima CYP2B11, responsável pela metabolização de propofol e celecoxibes (PAULSON et al., 1999; KRAUS et al., 2000). Além disso, diferenças no método analítico podem ter afetado a determinação das concentrações no plasma (GIORGI et al., 2009a).

A fim de esclarecer a eficácia analgésica do tramadol em cães, estudos avaliando uma população mais ampla e diversificada devem ser realizados para determinar a verdadeira prevalência do metabólito M1 e se há atividade analgésica é dose dependente. Isto pode ajudar a determinar se, como em populações humanas, existem diferenças no metabolismo, que podem interferir no efeito analgésico deste fármaco.

Neste estudo não foram observados efeitos adversos como excitação ou vômito mesmo com a maior taxa de infusão, sendo que esses animais receberam, em duas horas, cerca de 10 mg/kg, já que o tramadol compôs a MPA, o bolus e a infusão. Paolozzi et al., (2011) observaram vômito em 50% dos animais que receberam 4 mg/kg de tramadol pela via intravenosa, sugerindo que esse efeito possa estar relacionado ao incremento da dose, já que o mesmo não ocorreu quando doses menores foram utilizadas (1 e 2 mg/kg). Contudo, outros estudos relatam baixa incidência ou ausência de efeitos adversos (FLOR, 2006; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; VETORATTO et al., 2010).

CONCLUSÃO

O tramadol, administrado em infusão contínua nas taxas estudadas, promoveu analgesia satisfatória na maioria dos cães submetidos a diferentes tipos de procedimentos ortopédicos, com estabilidade cardiorrespiratória e ausência de efeitos adversos.

O período de analgesia pós-operatória residual foi considerado curto e o incremento da dose ou das concentrações plasmáticas de tramadol e O-desmetiltramadol (M1) não refletiu em aumento de sua eficácia analgésica.

A concentração plasmática de M1 foi inferior a descrita na literatura sugerindo a existência de particularidades individuais que influenciam a biodisponibilidade deste metabólito e apontando para a necessidade de estudos farmacológicos mais precisos a respeito.

REFERÊNCIAS

CALDEIRA, F.M.C. et al. Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovário-histerectomia, **Ciência Rural**, v.36, p.155-160, 2006.

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. Medicação pré-anestésica. In: CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 215 - 227.

DE SOUSA A.B. et al. Pharmacokinetics of tramadol and O-desmethyltramadol in goats after intravenous and oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31,p. 45–51, 2008.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiologia e controle da dor aguda. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 521-544.

FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, p. 651-659, 1999.

FLÔR, P.B. **Avaliação da eficácia e segurança do emprego do tramadol para analgesia em cães portadores de dor oncológica**. 2006. 88 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

FOX, S.M. et al. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and

after analgesia, anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Research of Veterinary Science**, v.57, p.110-118, 1994.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetic evaluation of tramadol and its major metabolites after single oral sustained tablet administration in the dog: a pilot study. **The Veterinary Journal**, v. 180, p. 253-255, 2009b.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetics of tramadol and its major metabolites following rectal and intravenous administration in dogs. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 57, p. 146-157, 2009a.

GROND, S. et al. Serum concentrations of tramadol enantiomers during patient-controlled analgesia. **British journal of Clinical Pharmacology**, v. 48, p. 254–257, 1999.

HALFPENNY, D.M. et al. Effects of tramadol stereoisomers on norepinephrine efflux and uptake in the rat locus coeruleus measured by real time voltammetry. **British journal of anaesthesia**, v. 83, p. 909-915, 1999.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. Pain and Its Management. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON. J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones veterinary anaesthesia**. 4. ed. Iowa: Blackwell, 2007. p.31-60.

ITAMI, T. et al. Cardiovascular effects of tramadol in dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 73, n. 12, p. 1603-1609, 2011.

KANEKO, J.J. et al. **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego: Academic, 1997. 932p.

KONGARA, K.; CHAMBERS, P.; JOHNSON, C.B. Glomerular filtration rate after tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v. 36, p. 86–94, 2009.

KRAUS, B.L.; GREENBLATT, D.J.; VENKATAKRISHNAN, K. Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 **Xenobiotica**, v. 30:p. 575–588, 2000.

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy**, v. 27, p. 239–246, 2004.

LAMONT, L.A. et al. Physiology of pain. **Veterinary Clinical North American: Small Animal Practice**, v.30, p.703-728, 2000.

LEMKE, K. A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 45, p. 405-413, 2004.

LUNA, S.P.L. Dor, senciência e bem-estar em animais. **Ciência Veterinária Tropical**, v. 11, p. 17-21, 2008.

LUNA, S.P.L. Equilíbrio Ácido-básico. In: CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 147-156.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI D.T. A. Comparison of preoperative tramadol and morphine for control of early postoperative pain in bitches submitted to ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 220-228, 2003.

MCMILLAN, C.J. et al. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, p. 325-331, 2008.

MILLIS, D.L. Perioperative and chronic pain management in the dog. **The North American Veterinary Conference**, v. 20, p. 998-1001, 2006.

MORTON, C.M. et al. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, p. 2154-2166, 2005.

MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. Inhalation Anesthesia. In: MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Handbook of veterinary anesthesia**. 2. ed. Columbus: Mosby, 1995. p.132-141.

NATALINI, C.C.; POLYDORO, A. S.; CROSIGNANI, N. Antinociceptive effects of epidural tramadol administration in dogs as an analgesic technique for experimental stifle surgery. **Acta Scientiae Veterinaria**, v. 35, p. 189-195, 2007.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca 2. ed., 2010, p. 83-101.

OLIVA, V.N.L.S.; FANTONI, D.T. Anestesia inalatória. In: CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 246 - 258.

OTERO, P.E.; PORTELA, D. A.; TARRAGONA, L. Analgesia transoperatória. In: FANTONI, D. T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. São Paulo: Elsevier, 2012. p. 29-36.

PAOLOZZI, R.J. et al. Diferentes doses de tramadol em cães: ações analgésicas, sedativas e sobre o sistema cardiorrespiratório. **Ciência Rural**, v. 1, p. 1417-1423, 2011.

PAULSON S.K. et al. Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase inhibitor, celecoxib. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 27, p.1133–1142, 1999.

PEREIRA, L.V.; SOUSA, F.A.E.F. Mensuração e avaliação da dor pós-operatória: uma breve revisão. **Revista latino-americana enfermagem**, v. 6, p. 77-84, 1998.

POSSO, I.P.; ASHMAWI, H.A. Princípios gerais do tratamento da dor. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. São Paulo: Elsevier, 2012. p. 29-36.

POULSEN L., et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. **Clinical Pharmacology Therapy**, v. 60, p. 636–644, 1996.

RAFFA, R.B. et al. Complementary and synergistic antinociceptive between the enantiômeros of tramadol. **The Journal Phamacology and Experimental Therapeutics**, v. 267, p. 331-340, 1993.

RAFFA, R.B. et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 260, p. 275–285, 1992.

SACCOMANNI, G.; DEL CARLO, S.; GIORGI, M. Determination of tramadol and metabolites by HPLC-FL and HPLC-MS/MS in urine of dogs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 53, p.194-199, 2010.

SANTOS, G.J.V.G. et al. Parametric evaluation of methotrimeprazine-midazolam-ketamine and methotrimeprazine-midazolam-ketamine-xylazine combination in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.21, p. 304-309, 2006.

SEDDIGH, M. R. et al. Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 334–340, 2009.

SCOTT, L.J.; PERRY, C.M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, v. 60, p.139–176, 2000.

TAO, Q. et al. Differential tramadol and O-desmethyl metabolite levels in brain vs. plasma of mice and rats administered tramadol hydrochloride orally. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 27, p. 99–106, 2002

TASAKA, A.C. Antiinflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 256-272.

VETTORATO, E. et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 183, p. 310-315, 2010.

VICKERS, M.D. et al. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. **Anaesthesia**, v.47, p.291-296, 1992.

YAZBEK, K.V.B.; FANTONI, D.T. Evaluation of tramadol, an “atypical” opioid analgesic in the control of immediate postoperative pain in dogs submitted to orthopedical surgical procedures. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. v. 42, p. 250-258, 2005.

APÊNDICE

APÊNDICE 1- VARIÁVEIS CARDIORRESPIRATÓRIAS INDIVIDUAIS NOS TRÊS GRUPOS.

Tabela 1 - Valores individuais de frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), no momento basal (MB), logo após a intubação e início da manutenção anestésica (M0), início da incisão cirúrgica (MIC), momentos que se caracterizaram por um importante estímulo algico transcirúrgico (M1^o e M2^o), momento final da sutura e da infusão (MFS e MFI), no grupo GT2,0.

GT2,0	FC						
	Momentos						
	MB	M0	MIC	M1 ^o	M2 ^o	MFS	MFI
Animal 2	88	102	133	120	108	127	138
Animal 6	152	100	150	127	101	100	110
Animal 9	109	95	96	107	105	120	120
Animal 12	92	84	84	90	90	89	89
Animal 13	124	107	101	94	101	101	101
Animal 16	152	97	103	112	110	101	101
Animal 21	132	73	110	113	95	71	71
Animal 22	112	95	72	73	73	60	60
Animal 26	108	96	108	101	88	105	105
Animal 30	132	107	66	83	81	77	77

Tabela 2 - Valores individuais de frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), no momento basal (MB), logo após a intubação e início da manutenção anestésica (M0), início da incisão cirúrgica (MIC), momentos que se caracterizaram por um importante estímulo algico transcirúrgico (M1^o e M2^o), momento final da sutura e da infusão (MFS e MFI), no grupo GT2,5.

GT2,5	FC						
	Momentos						
	MB	M0	MIC	M1 ^o	M2 ^o	MFS	MFI
Animal 1	140	84	105	83	81	60	60
Animal 4	120	101	112	140	89	101	107
Animal 7	146	92	98	101	95	95	93
Animal 11	100	84	78	73	96	84	84
Animal 15	220	101	110	100	96	86	89
Animal 18	144	107	90	130	111	96	96
Animal 20	112	100	90	70	90	112	112
Animal 23	168	89	112	98	95	103	107
Animal 27	128	130	105	72	74	107	105
Animal 28	134	115	87	83	86	85	85

Tabela 3 - Valores individuais de frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), no momento basal (MB), logo após a intubação e início da manutenção anestésica (M0), início da incisão cirúrgica (MIC), momentos que se caracterizaram por um importante estímulo algico transcirúrgico (M1^o e M2^o), momento final da sutura e da infusão (MFS e MFI), no grupo 3.

GT3,0	FC						
	Momentos						
	MB	M0	MIC	M1 ^o	M2 ^o	MFS	MFI
Animal 3	132	90	96	136	71	60	81
Animal 5	80	69	84	130	86	79	70
Animal 8	148	125	174	174	127	105	92
Animal 10	100	132	83	107	97	93	93
Animal 14	104	95	142	88	112	111	111
Animal 17	200	82	93	74	92	120	120
Animal 19	80	109	92	125	82	80	80
Animal 24	108	107	109	95	100	98	98
Animal 25	140	131	101	110	92	84	68
Animal 29	108	115	76	90	82	84	93

Tabela 4 - Valores individuais de frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), no momento basal (MB), logo após a intubação e início da manutenção anestésica (M0), início da incisão cirúrgica (MIC), momentos que se caracterizaram por um importante estímulo algico transcirúrgico (M1^o e M2^o), momento final da sutura e da infusão (MFS e MFI), no grupo GT2,0.

GT2,0	f						
	Momentos						
	MB	M0	MIC	M1 ^o	M2 ^o	MFS	MFI
Animal 2	160	7	13	11	16	21	18
Animal 6	44	26	15	18	23	34	13
Animal 9	100	11	8	7	7	19	19
Animal 12	32	6	18	24	24	22	20
Animal 13	140	10	12	10	7	9	9
Animal 16	120	15	16	38	21	20	20
Animal 21	42	13	13	4	25	15	15
Animal 22	16	18	12	12	12	12	12
Animal 26	20	11	11	11	14	15	14
Animal 30	32	14	10	6	6	6	6

Tabela 5 - Valores individuais de frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), no momento basal (MB), logo após a intubação e início da manutenção anestésica (M0), início da incisão cirúrgica (MIC), momentos que se caracterizaram por um importante estímulo algico transcirúrgico (M1⁰ e M2⁰), momento final da sutura e da infusão (MFS e MFI), no grupo GT2,5.

GT2,5	f						
	Momentos						
	MB	M0	MIC	M1 ⁰	M2 ⁰	MFS	MFI
Animal 1	24	6	15	11	11	11	11
Animal 4	9	19	26	10	8	17	19
Animal 7	40	10	14	11	10	10	13
Animal 11	50	11	16	11	13	16	16
Animal 15	28	29	13	13	11	15	15
Animal 18	120	16	11	10	10	10	10
Animal 20	28	8	13	14	18	24	24
Animal 23	28	11	14	16	15	19	22
Animal 27	46	13	15	15	15	15	32
Animal 28	32	12	6	6	5	6	6

Tabela 6 - Valores individuais de frequência respiratória (f), em movimentos por minuto (mpm), no momento basal (MB), logo após a intubação e início da manutenção anestésica (M0), início da incisão cirúrgica (MIC), momentos que se caracterizaram por um importante estímulo algico transcirúrgico (M1^o e M2^o), momento final da sutura e da infusão (MFS e MFI), no grupo GT3,0.

GT3,0	f						
	Momentos						
	MB	M0	MIC	M1 ^o	M2 ^o	MF	MFI
Animal 3	132	15	20	6	12	16	7
Animal5	24	19	17	25	18	14	24
Animal 8	160	16	14	14	12	16	16
Animal 10	28	14	14	13	8	9	9
Animal 14	60	12	12	15	12	12	12
Animal 17	32	14	6	12	9	13	13
Animal 19	140	16	24	26	20	29	29
Animal 24	48	32	24	21	15	18	18
Animal 25	60	11	20	20	19	17	20
Animal 29	108	23	8	8	8	8	8

Tabela 7 - Valores individuais da pressão arterial sistólica (PAS), em milímetros de mercúrio (mmHg), no momento basal (MB), logo após a intubação e início da manutenção anestésica (M0), início da incisão cirúrgica (MIC), momentos que se caracterizaram por um importante estímulo algico transcirúrgico (M1^o e M2^o), momento final da sutura e da infusão (MFS e MFI), no grupo GT2,0.

GT2,0	PAS						
	Momentos						
	MB	M0	MIC	M1 ^o	M2 ^o	MF	MFI
Animal 2	110	108	84	109	112	115	111
Animal 6	160	120	120	140	140	120	135
Animal 9	120	109	119	120	104	117	117
Animal 12	170	107	119	103	101	102	120
Animal 13	150	118	127	110	111	119	119
Animal 16	135	100	105	104	99	109	109
Animal 21	120	100	128	110	113	117	117
Animal 22	104	117	104	93	93	118	114
Animal 26	132	126	108	122	131	120	120
Animal 30	140	101	130	94	90	92	92

Tabela 8 - Valores individuais da pressão arterial sistólica (PAS), em milímetros de mercúrio (mmHg), no momento basal (MB), logo após a intubação e início da manutenção anestésica (M0), início da incisão cirúrgica (MIC), momentos que se caracterizaram por um importante estímulo algico transcirúrgico (M1^o e M2^o), momento final da sutura e da infusão (MFS e MFI), no grupo GT2,5.

GT2,5	PAS						
	Momentos						
	MB	M0	MIC	M1 ^o	M2 ^o	MFS	MFI
Animal 1	150	106	77	90	81	89	89
Animal 4	119	109	110	91	110	118	112
Animal 7	176	114	98	140	112	112	122
Animal 11	140	108	115	111	119	107	107
Animal 15	133	116	122	90	91	90	94
Animal 18	145	128	110	144	116	88	88
Animal 20	140	108	100	104	116	106	106
Animal 23	160	114	79	78	76	79	96
Animal 27	119	100	116	83	83	120	118
Animal 28	107	105	98	90	120	120	120

Tabela 9 - Valores individuais da pressão arterial sistólica (PAS), em milímetros de mercúrio (mmHg), no momento basal (MB), logo após a intubação e início da manutenção anestésica (M0), início da incisão cirúrgica (MIC), momentos que se caracterizaram por um importante estímulo algico transcirúrgico (M1^o e M2^o), momento final da sutura e da infusão (MFS e MFI), no grupo GT3,0.

GT3,0	PAS						
	Momentos						
	MB	M0	MIC	M1 ^o	M2 ^o	MFS	MFI
Animal 3	110	106	108	148	133	109	152
Animal5	150	130	103	150	105	85	119
Animal 8	140	119	107	107	120	120	117
Animal 10	121	120	112	110	120	110	150
Animal 14	140	100	195	108	112	130	130
Animal 17	122	106	95	111	113	117	117
Animal 19	135	87	100	126	121	91	91
Animal 24	100	119	99	103	109	100	100
Animal 25	160	111	130	130	130	134	120
Animal 29	110	114	96	112	111	104	97

APÊNDICE 2-VALORES INDIVIDUAIS DE CORTISOL SÉRICO EM $\mu\text{g/dL}$.

Tabela 10. Valores individuais de cortisol sérico dos animais pertencentes a GT2,0

GT2,0 Animal	Concentração sérica	Animal	Concentração sérica
Animal 2 MB	11,20	Animal 16 MB	3,19
Animal 2 MIC	3,21	Animal 16 MIC	1,77
Animal 2 M1 ⁰	12,66	Animal 16 M1 ⁰	1,74
Animal 2 M2 ⁰	12,71	Animal 16 M2 ⁰	2,42
Animal 2 MFS	13,54	Animal 16 MFS	5,12
Animal 2 MFI	19,31	Animal 16 MFI	5,12
Animal 2 Mp30	22,78		
		Animal 21 MB	0,44
Animal 6 MB	0,84	Animal 21 MIC	4,20
Animal 6 MIC	0,09	Animal 21 M1 ⁰	5,97
Animal 6 M1 ⁰	2,90	Animal 21 M2 ⁰	5,88
Animal 6 M2 ⁰	3,10	Animal 21 MFS	7,10
Animal 6 MFS	3,52	Animal 21 MFI	7,10
Animal 6 MFI	3,33		
		Animal 22 MB	2,01
Animal 9 MB	5,91	Animal 22 MIC	2,56
Animal 9 MIC	3,37	Animal 22 M1 ⁰	7,75
Animal 9 M1 ⁰	2,91	Animal 22 M2 ⁰	7,61
Animal 9 M2 ⁰	7,06	Animal 22 MFS	7,99
Animal 9 MFS	5,42	Animal 22 MFI	7,96
Animal 9 MFI	8,20	Animal 22 Mp30	9,40
Animal 12 MB	1,23	Animal 26 MB	5,81
Animal 12 MIC	3,08	Animal 26 MIC	3,28
Animal 12 M1 ⁰	5,81	Animal 26 M1 ⁰	7,61
Animal 12 M2 ⁰	11,00	Animal 26 M2 ⁰	10,41
Animal 12 MFS	16,54	Animal 26 MFS	13,22
Animal 12 MFI	16,54	Animal 26 MFI	7,61
Animal 12 Mp30	13,28	Animal 26 Mp30	6,85
Animal 12 Mp60	12,39		
		Animal 30 MB	6,14
Animal 13 MB	6,03	Animal 30 MIC	1,39
Animal 13 MIC	2,69	Animal 30 M1 ⁰	2,70
Animal 13 M1 ⁰	7,25	Animal 30 M2 ⁰	2,39
Animal 13 M2 ⁰	7,62	Animal 30 MFS	1,82
Animal 13 MFS	8,66	Animal 30 MFI	1,82
Animal 13 MFI	8,84	Animal 30 Mp30	1,40

Tabela 11. Valores individuais de cortisol sérico dos animais pertencentes a GT2,5

GT2,5 Animal	Concentração sérica	Animal	Concentração sérica
Animal 1 MB	1,99	Animal 18 MB	7,06
Animal 1 MC	1,17	Animal 18 MC	0,68
Animal 1 M1 ⁰	4,27	Animal 18 M1 ⁰	6,79
Animal 1 M2 ⁰	8,29	Animal 18 M2 ⁰	8,03
Animal 1 MFS	5,60	Animal 18 MFS	5,05
Animal 1 MFI	5,07	Animal 18 MFI	5,05
Animal 1 Mp30	4,15		
		Animal 20 MB	5,58
Animal 4 MB	1,34	Animal 20 MC	3,30
Animal 4 MC	8,09	Animal 20 M1 ⁰	6,43
Animal 4 M1 ⁰	16,28	Animal 20 M2 ⁰	7,75
Animal 4 M2 ⁰	16,88	Animal 20 MFS	5,76
Animal 4 MFS	8,37	Animal 20 MFI	5,76
Animal 4 MFI	9,39	Animal 20 Mp30	3,84
Animal 4 Mp30	8,27	Animal 20 Mp90	1,38
		Animal 20 Mp210	1,24
Animal 7 MB	3,40		
Animal 7 MC	0,87	Animal 23 MB	3,41
Animal 7 M1 ⁰	8,29	Animal 23 MC	0,42
Animal 7 M2 ⁰	7,74	Animal 23 M1 ⁰	5,16
Animal 7 MFS	8,63	Animal 23 M2 ⁰	5,16
Animal 7 MFI	8,63	Animal 23 MFS	4,04
		Animal 23 MFI	4,04
Animal 11 MB	2,75	Animal 23 Mp30	2,15
Animal 11 MC	4,12		
Animal 11 M1 ⁰	10,66	Animal 27 MB	4,45
Animal 11 M2 ⁰	10,66	Animal 27 MC	3,25
Animal 11 MFS	9,13	Animal 27 M1 ⁰	2,96
Animal 11 MFI	10,66	Animal 27 M2 ⁰	7,51
Animal 11 Mp30	9,37	Animal 27 MFS	6,94
		Animal 27 MFI	6,94
Animal 15 MB	3,71	Animal 27 Mp30	6,56
Animal 15 MC	1,59		
Animal 15 M1 ⁰	2,24	Animal 28 MB	3,90
Animal 15 M2 ⁰	3,61	Animal 28 MC	2,33
Animal 15 MFS	5,15	Animal 28 M1 ⁰	6,64
Animal 15 MFI	5,15	Animal 28 M2 ⁰	7,23
		Animal 28 MFS	9,18
		Animal 28 MFI	6,61

Tabela 12. Valores individuais de cortisol sérico dos animais pertencentes a GT3,0

GT3,0 Animal	Concentração sérica	Animal	Concentração sérica
Animal 3 MB	5,62	Animal 17 MB	5,60
Animal 3 MC	1,83	Animal 17 MC	3,89
Animal 3 M1 ⁰	5,79	Animal 17 M1 ⁰	11,73
Animal 3 M2 ⁰	6,90	Animal 17 M2 ⁰	11,04
Animal 3 MFS	3,70	Animal 17 MFS	5,34
Animal 3 MFI	3,12	Animal 17 MFI	5,34
		Animal 17 Mp30	6,71
Animal 5 MB	1,07		
Animal 5 MC	0,88	Animal 19 MB	3,09
Animal 5 M1 ⁰	3,83	Animal 19 MC	1,76
Animal 5 M2 ⁰	3,91	Animal 19 M1 ⁰	4,94
Animal 5 MFS	4,21	Animal 19 M2 ⁰	3,07
Animal 5 MFI	2,56	Animal 19 MFS	8,54
		Animal 19 MFI	8,54
Animal 8 MB	3,14		
Animal 8 MC	1,71	Animal 24 MB	6,39
Animal 8 M1 ⁰	1,71	Animal 24 MC	2,47
Animal 8 M2 ⁰	3,96	Animal 24 M1 ⁰	5,08
Animal 8 MFS	1,35	Animal 24 M2 ⁰	6,07
Animal 8 MFI	1,99	Animal 24 MFS	5,32
Animal 8 Mp30	0,96	Animal 24 MFI	5,32
Animal 8 Mp90	0,59		
Animal 8 Mp180	0,26	Animal 25 MB	3,11
		Animal 25 MC	1,44
Animal 10 MB	7,41	Animal 25 M1 ⁰	9,66
Animal 10 MC	1,84	Animal 25 M2 ⁰	11,43
Animal 10 M1 ⁰	3,66	Animal 25 MFS	13,35
Animal 10 M2 ⁰	7,16	Animal 25 MFI	6,97
Animal 10 MFS	6,17	Animal 25 Mp30	5,01
Animal 10 MFI	6,17	Animal 25 Mp 60	2,56
Animal 14 MB	3,24	Animal 29 MB	2,15
Animal 14 MC	8,67	Animal 29 MC	1,31
Animal 14 M1 ⁰	8,21	Animal 29 M1 ⁰	5,40
Animal 14 M2 ⁰	8,09	Animal 29 M2 ⁰	6,18
Animal 14 MFS	6,04	Animal 29 MFS	7,79
Animal 14 MFI	6,04	Animal 29 MFI	7,34
		Animal 29 Mp30	9,14
		Animal 29 Mp60	7,30

APÊNDICE 3 - VALORES INDIVIDUAIS DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE TRAMADOL E M1 DURANTE O PERÍODO TRANS E PÓS-OPERATÓRIO NOS TRÊS GRUPOS.

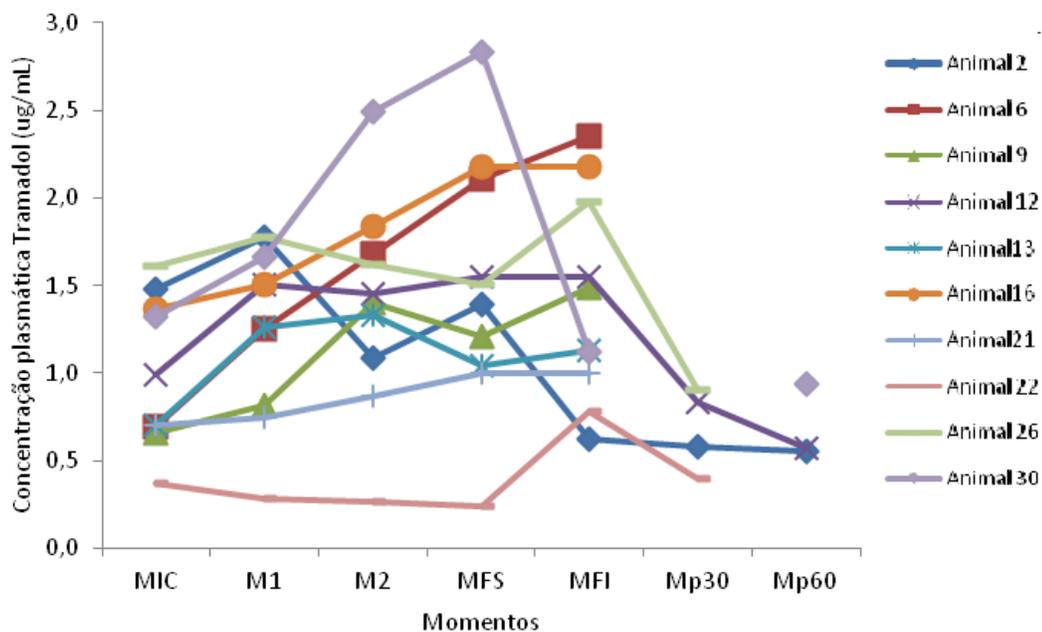


FIGURA 1 - Concentração plasmática de tramadol durante os momentos trans e pós-operatório, nos animais pertencentes a GT2,0.

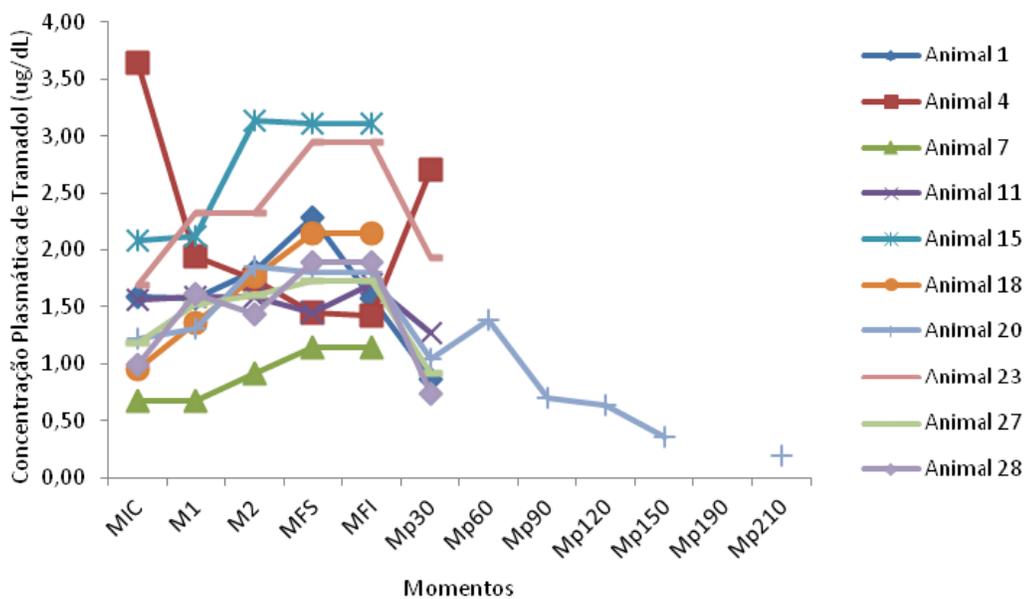


FIGURA 2 - Concentração plasmática de tramadol durante os momentos trans e pós-operatório, nos animais pertencentes à GT2,5.

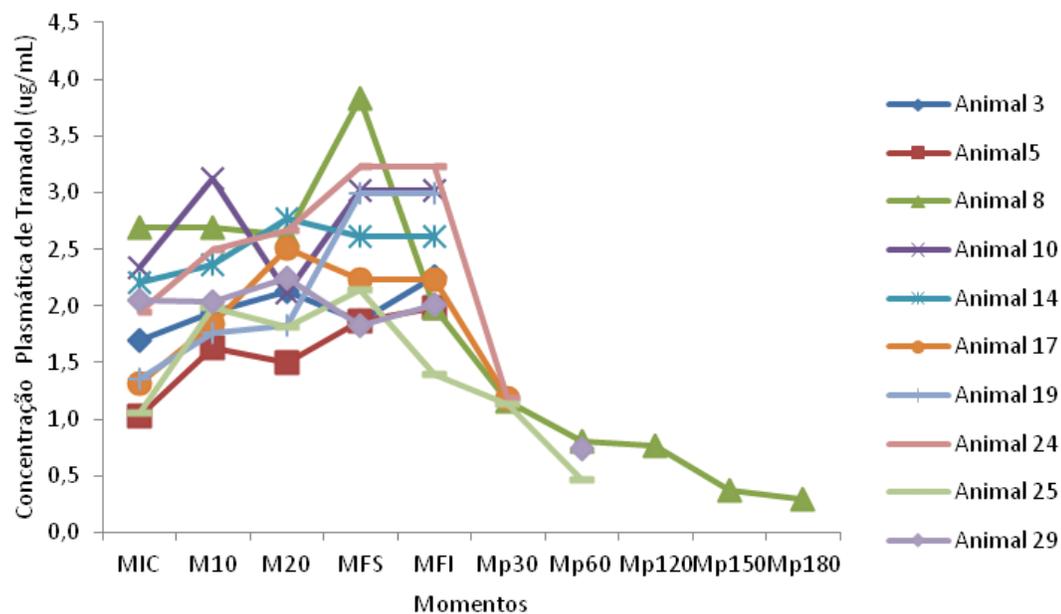


FIGURA 3 - Concentração plasmática de tramadol durante os momentos trans e pós-operatório, nos animais pertencentes à GT3,0.

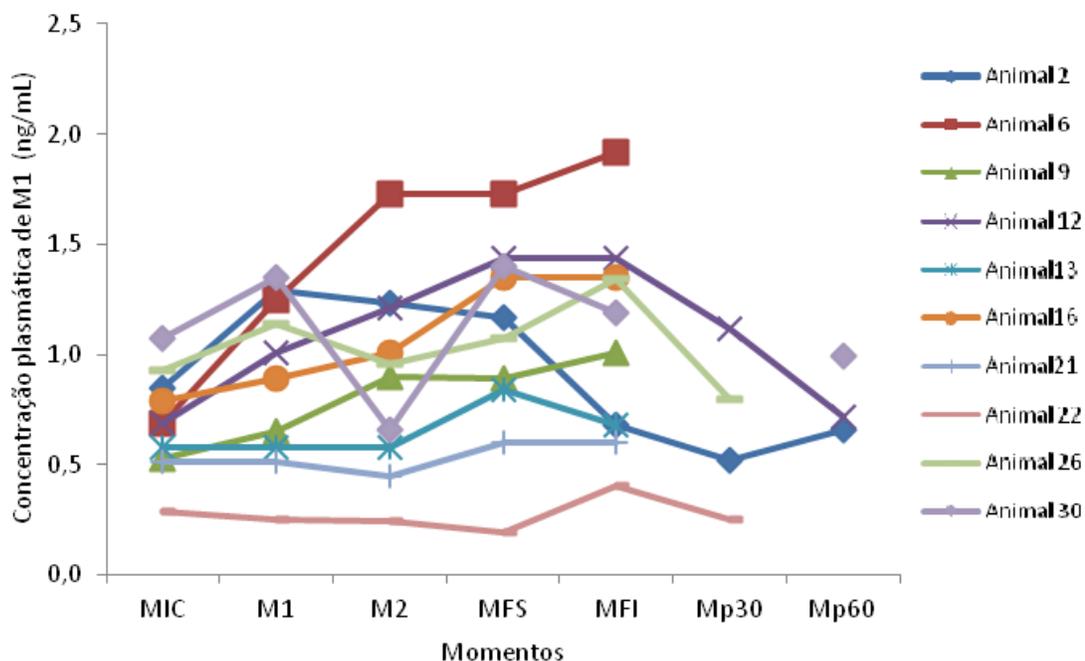


FIGURA 4 - Concentração plasmática de M1 durante os momentos trans e pós-operatório, nos animais pertencentes à GT2,0.

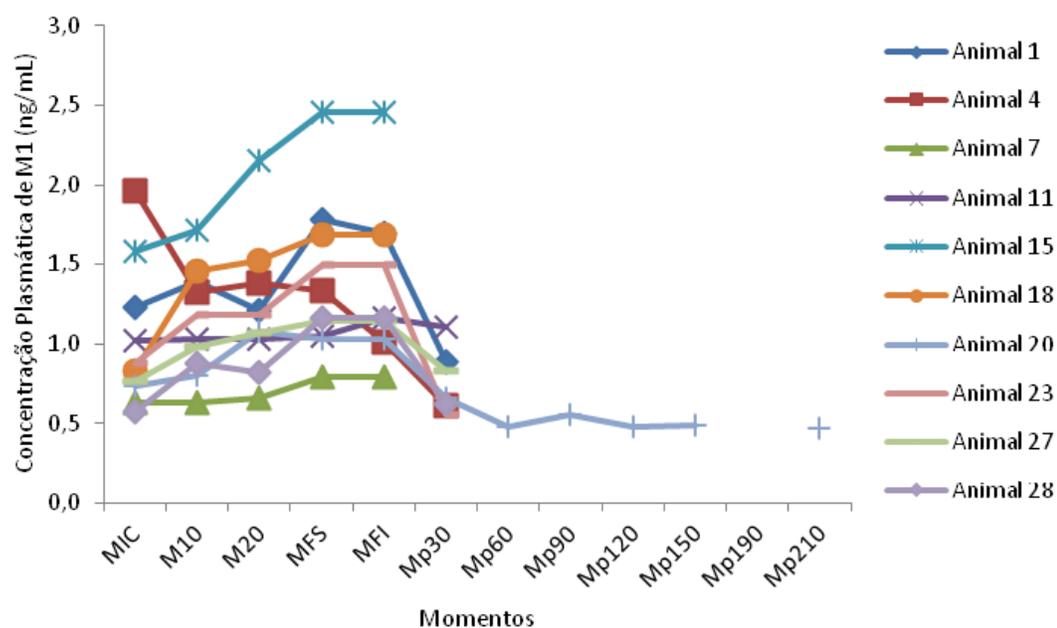


FIGURA 5 - Concentração plasmática de M1 durante os momentos trans e pós-operatório, nos animais pertencentes à GT2,5.

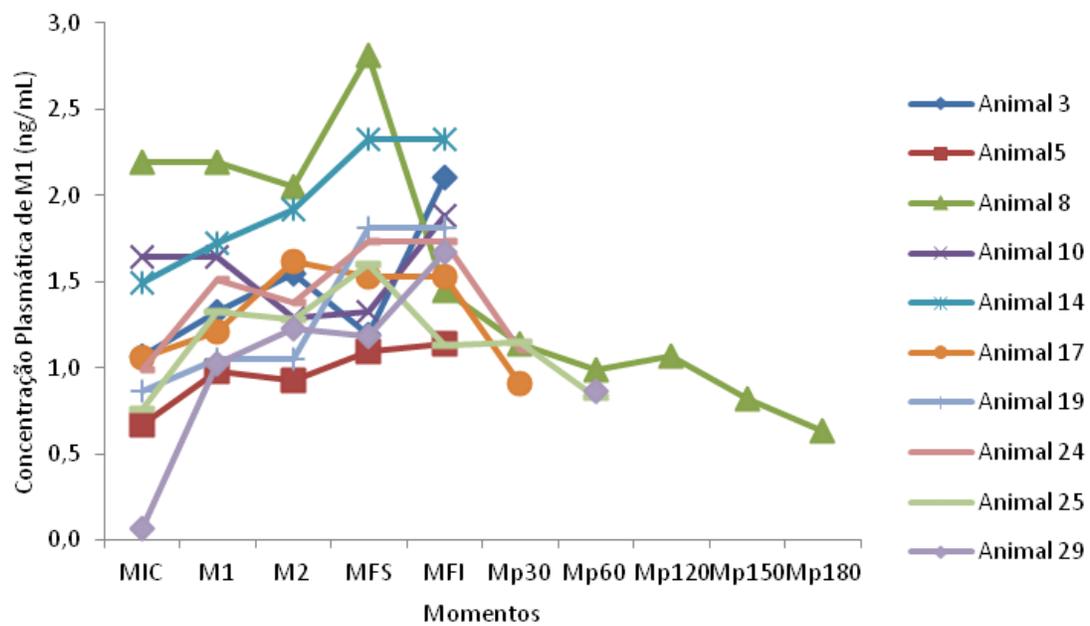


FIGURA 6. Concentração plasmática de M1 durante os momentos trans e pós-operatório, nos animais pertencentes à GT3,0.

Tabela 13 - Variação nas concentrações plasmáticas mínima e máxima de tramadol, em $\mu\text{g/mL}$, em cada animal, durante o procedimento cirúrgico (MIC-MFS).

Resgate analgésico transoperatório	Sim	Não	Procedimento
Animal 1		1,57-2,28	Colocefalectomia
Animal 2		1,09-1,78	PIM
Animal 3	1,7-1,87		Joelho
Animal 4		1,42-2,65	Fixador externo
Animal 5	1,03-1,86		Colocefalectomia
Animal 6	0,69-2,11		Colocefalectomia
Animal 7	0,68-1,14		PIM
Animal 8		2,63-3,83	Fixador externo
Animal 9		0,66-1,40	Colocefalectomia
Animal 10		2,12-3,12	Fixador externo
Animal 11		1,45 - 1,59	Colocefalectomia
Animal 12		0,99 - 1,55	PIM
Animal 13		0,7-1,0	Fixador externo
Animal 14	2,20-2,77		PIM
Animal 15		2,08-3,11	PIM
Animal 16		1,37 - 2,18	Joelho
Animal 17		1,32 - 2,51	PIM
Animal 18	0,96-2,15		Fixador externo
Animal 19	1,36-2,99		Colocefalectomia
Animal 20		1,22-1,80	Fixador externo
Animal 21	0,24-0,37		Joelho
Animal 22		0,7-1,0	Joelho
Animal 23		1,69 - 2,95	Joelho
Animal 24		1,94-3,23	Colocefalectomia
Animal 25		1,06-2,14	Joelho
Animal 26		1,51-1,78	Colocefalectomia
Animal 27		1,18-1,73	Joelho
Animal 28		0,99-1,89	PIM
Animal 29		1,83-2,24	Joelho
Animal 30		1,32-2,83	Fixador externo

Tabela 14- Variação nas concentrações plasmáticas mínima e máxima de M1, em ng/mL, em cada animal, durante o procedimento cirúrgico (MIC-MFS).

Resgate analgésico transoperatório	Sim	Não	Procedimento
Animal 1		1,21-1,78	Colocefalectomia
Animal 2		0,85-1,29	PIM
Animal 3	1,07-1,55		Joelho
Animal 4		1,32-1,96	Fixador externo
Animal 5	0,67-1,09		Colocefalectomia
Animal 6	0,69-1,73		Colocefalectomia
Animal 7	0,63-0,79		PIM
Animal 8		2,19-2,81	Fixador externo
Animal 9		0,53-0,90	Colocefalectomia
Animal 10		1,29-2,81	Fixador externo
Animal 11		1,02-1,05	Colocefalectomia
Animal 12		0,69-1,44	PIM
Animal 13		0,58-0,84	Fixador externo
Animal 14	1,49-2,35		PIM
Animal 15		1,58-2,46	PIM
Animal 16		0,79-1,35	Joelho
Animal 17		1,06-1,62	PIM
Animal 18	0,83-1,69		Fixador externo
Animal 19	0,86-1,81		Colocefalectomia
Animal 20		0,73-1,08	Fixador externo
Animal 21	0,45-0,60		Joelho
Animal 22		0,19-0,29	Joelho
Animal 23		0,88-1,50	Joelho
Animal 24		0,99-1,73	Colocefalectomia
Animal 25		0,76-1,60	Joelho
Animal 26		0,93-1,14	Colocefalectomia
Animal 27		0,76-1,14	Joelho
Animal 28		0,57-1,16	PIM
Animal 29		0,07-1,23	Joelho
Animal 30		0,66-1,40	Fixador externo

APÊNDICE 4 - VARIÁVEIS INDIVIDUAIS NO MOMENTO DO RESGATE ANALGÉSICO

Tabela 15 - Variáveis individuais dos animais pertencentes ao grupo GT2,0, no momento em que foi efetuado o resgate analgésico: momentos de avaliação no trans (MIC e M1⁰), pós-operatório imediato (PI) e a cada 30 minutos (Mp30, Mp60, Mp90, Mp120, Mp150, Mp180 e Mp210), escore obtido pela Escala de contagem variável de avaliação de Dor da Universidade de Melbourne e pela Escala intervalar de avaliação de dor e a concentração plasmática de tramadol, em µg/mL, e Odesmetiltramadol (M1), em ng/mL.

GT2,0	Momento do resgate	Universidade de Melbourne	Escala intervalar	Tramadol	M1
Animal 2	Mp60	10	6,10	0,55	0,66
Animal 6	MIC	não avaliado	não avaliado	0,69	0,69
Animal 9	PI	9	6,88	1,49	1,01
Animal 12	Mp60	9	4,31	0,57	0,72
Animal 13	PI	9	4,38	1,13	0,68
Animal 16	PI	10	6,24	2,18	1,35
Animal 21	MIC	não avaliado	não avaliado	0,70	0,51
Animal 22	Mp30	9	3,24	0,40	0,25
Animal 26	Mp30	9	4,49	0,90	0,80
Animal 30	Mp60	9	4,58	0,94	0,99

Tabela 16 - Variáveis individuais dos animais pertencentes ao grupo GT2,5, no momento em que foi efetuado o resgate analgésico: momentos de avaliação no trans (MIC e M1⁰), pós-operatório imediato (PI) e a cada 30 minutos (Mp30, Mp60, Mp90, Mp120, Mp150, Mp180 e Mp210), escore obtido pela Escala de contagem variável de avaliação de Dor da Universidade de Melbourne e pela Escala intervalar de avaliação de dor e a concentração plasmática de tramadol, em µg/mL, e Odesmetiltramadol (M1), em ng/mL.

GT2,5	Momento do resgate	Universidade de Melbourne	Escala intervalar	Tramadol	M1
Animal 1	Mp30	10	6,10	0,86	0,89
Animal 4	Mp30	9	6,88	2,70	0,61
Animal 7	M1 ⁰	não avaliado	não avaliado	0,68	0,63
Animal 11	Mp30	9	4,31	1,27	1,11
Animal 15	PI	9	4,38	3,11	2,46
Animal 18	M1 ⁰	não avaliado	não avaliado	1,36	1,46
Animal 20	Mp210	10	6,24	0,19	0,47
Animal 23	Mp30	9	3,24	1,93	0,55
Animal 27	Mp30	9	4,49	0,91	0,83
Animal 28	Mp30	9	4,58	0,74	0,62

Tabela 17 - Variáveis individuais dos animais pertencentes ao grupo GT3,0, no momento em que foi efetuado o resgate analgésico: momentos de avaliação no trans (MIC e M1⁰), pós-operatório imediato (PI) e a cada 30 minutos (Mp30, Mp60, Mp90, Mp120, Mp150, Mp180 e Mp210), escore obtido pela Escala de contagem variável de avaliação de Dor da Universidade de Melbourne e pela Escala intervalar de avaliação de dor e a concentração plasmática de tramadol, em µg/mL, e Odesmetiltramadol (M1), em ng/mL.

GT3,0	Momento do resgate	Universidade de Melbourne	Escala intervalar	Tramadol	M1
Animal 3	M1 ⁰	não avaliado	não avaliado	1,94	1,32
Animal5	M1 ⁰	não avaliado	não avaliado	1,63	0,98
Animal 8	Mp180	9	5,17	0,29	0,63
Animal 10	PI	9	3,24	3,02	1,88
Animal 14	MIC	não avaliado	não avaliado	2,20	1,49
Animal 17	Mp30	10	6,82	1,18	0,91
Animal 19	M1 ⁰	não avaliado	não avaliado	1,76	1,05
Animal 24	Mp30	9	4,44	1,18	1,10
Animal 25	Mp60	10	5,1	0,47	0,83
Animal 29	Mp60	9	3,3	0,74	0,86

APÊDICE 5 - ESCALA INTERVALAR UTILIZADA PARA AVALIAÇÃO DA DOR (MORTON et al, 2005).

Pesos transformados aplicados aos escores de comportamento dentro de cada uma das sete categorias da escala modificada de dor.

Categoria	Resposta	Peso Transformado
COMPORTAMENTO	Agressivo/prostrado	1,22
	Desinteressado	1,56
	Nervoso/ansioso/com medo	1,13
	Quieto ou indiferente	0,87
	Feliz ou disposto	0,08
POSTURA	Rígido (musculatura tensa)	1,20
	Encurvado (contração do com curvatura da coluna)	1,13
	Normal	0,00
CONFORTO	Desconfortável	1,17
	Confortável	0,00
VOCALIZAÇÃO	Chorando	0,83
	Grunhindo	0,92
	Gritando	1,75
	Quieto	0,00
ATENÇÃO À FERIDA CIRÚRGICA	Mordendo	1,40
	Lambendo/olhando/esfregando	0,94
MOBILIDADE	Ignorando	0,00
	Recusa-se a se mover	1,56
	Tenso (move-se com corpo tenso)	1,17
	Devagar ou relutante	0,87
	Andar falho ou claudicante	1,46
RESPOSTA AO TOQUE	Normal	0,00
	Chora	1,37
	Se encolhe, se retrai	0,81
	Surta (pula, grita)	1,38
	Rosna/protege a ferida	1,12
	Não faz nada	0,00

APÊNDICE 6 - ESCALA DE CONTAGEM VARIÁVEL DE AVALIAÇÃO DE DOR DA UNIVERSIDADE DE MELBOURNE (FRTH & HALDANE, 1999).

Categoria	Descrição	Valor
1. Parâmetros fisiológicos		
a.	Fisiologicamente normal	0
b.	Pupilas dilatadas	2
c. Escolha apenas uma	Percentagem de aumento de FC comparada com a pré operatória > 20%	1
	> 50%	2
	> 100%	3
d. Escolha apenas uma	Percentagem de aumento de f comparada com a pré operatória > 20%	1
	> 50%	2
	> 100%	3
e.	Temperatura retal acima do valor pré operatório	1
f.	Salivação	2
2. Resposta à palpação		
Escolha apenas uma	Normal	0
	Reage/ protege a ferida no momento do toque	2
	Reage/ protege a ferida antes do toque	3
3. Atividade		
Escolha apenas uma	Em repouso: Dorme	0
	Em repouso: Semiconsciente	0
	Em repouso: Alerta	1
	Alimentando-se	0
	Agitado	2
	Mudança contínuas de posição, mutilação	3
4. Estado mental		
Escolha apenas uma	Dócil	0
	Amigável	1
	Cauteloso	2
	Alerta	3
5. Postura		
a.	Protege a área afetada	2
b. Escolha apenas uma	Decúbito lateral	0
	Decúbito esternal	1
	Sentado ou em pé, cabeça elevada	1
	Em pé, cabeça baixa	2
	Em movimento	1
	Postura anormal	2
6. Vocalização		
Escolha apenas uma	Não vocaliza	0
	Vocaliza quando tocado	1
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização contínua	3

APÊNDICE 7 - TERMO DE CONSENTIMENTO DO PROPRIETÁRIO.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

Eu, _____,
portador(a) do CPF: _____, proprietário(a) do animal
_____, RG _____, estou ciente que este participará do
projeto de pesquisa intitulado **"DIFERENTES TAXAS DE INFUSÃO DE
TRAMADOL NA ANALGESIA TRANS E PÓS-OPERATÓRIA IMEDIATA DE
CÃES SUBMETIDOS À OSTEOSSÍNTESE"** sob responsabilidade da Médica
Veterinária Mestranda Thais Mayara Menegheti e de sua orientadora
Professora Adjunto Valéria Nobre Leal de Souza Oliva.

Estou de acordo com os procedimentos e ciente dos riscos
anestésicos e cirúrgicos aos quais meu animal será submetido,
comprometendo-me em colaborar com os protocolos a serem seguidos.

Araçatuba, ____ de _____ de 20__.

Proprietário

Telefone para contato: _____