

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 11 (3)

June 2018

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=499&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



Efeito analgésico de anestesia epidural com cloridrato de tramadol em coelhos submetidos a implantes de blenda de amido de mandioca e álcool polivinílico

Analgesic effect of epidural anesthesia with tramadol hydrochloride in rabbits submitted to implants of manioc starch blends and polyvinyl alcohol

D. C. Winter¹, S. F. S. Moraes¹, E. D. V. Conceição¹

¹Universidade Federal do Mato Grosso – Campus Sinop

Author for correspondence: elainedione@gmail.com

Resumo. Objetivou-se com este trabalho avaliar o efeito analgésico residual do cloridrato de tramadol pela via epidural, bem como seus os efeitos sistêmicos nos períodos trans e pós-anestésico. Os animais foram submetidos a anestesia dissociativa e divididos em dois grupos anestesiados com e sem tramadol pela via epidural. As variáveis de interesse avaliadas foram frequência cardíaca e respiratória, temperatura retal, peso, reflexos interdigital e palpebral, pinçamento de orelha e sensibilidade na ferida cirúrgica, as mesmas foram analisadas em quatro etapas: a primeira corresponde desde a avaliação clínica até após a aplicação da anestesia epidural (M0 a M2); a segunda caracteriza-se pelo período trans-anestésico que teve duração de duas horas (M3 a M8); a terceira fase corresponde ao período de recuperação anestésica, que teve duração de 10 horas (M9 a M13), e por fim, a última etapa, analisada 15 dias após o início do experimento (M14). Com a metodologia proposta pode-se concluir que o tramadol propicia boa condição analgésica para procedimentos cirúrgicos, qualidade na recuperação, não causa efeitos adversos e apresenta analgesia residual significativa por até 12 horas.

Palavras chaves: Cloridrato de tramadol; Coelhos; Efeito analgésico; Implantes de blenda de amido de mandioca.

Abstract. The objective of this study was to evaluate the residual analgesic effect of tramadol hydrochloride by the epidural route, as well as its systemic effects in the trans and post-anesthetic periods. The animals were submitted to dissociative anesthesia and divided into two groups anesthetized with and without tramadol by the epidural route. The variables of interest evaluated were heart and respiratory rate, rectal temperature, weight, interdigital and eyelid reflexes, ear pinching and sensitivity in the surgical wound, the same were analyzed in four stages: the first one corresponds from the clinical evaluation until after the application of the Epidural anesthesia (M0 to M2); The second is characterized by the trans-anesthetic period lasting two hours (M3 to M8); The third phase corresponds to the period of anesthetic recovery, which lasted 10 hours (M9 to M13), and finally, the last stage, analyzed 15 days after the start of the experiment (M14). With the proposed methodology, it can be concluded that tramadol provides a good analgesic condition for surgical procedures, quality of recovery, does not cause adverse effects and presents significant residual analgesia for up to 12 hours.

Keywords: Tramadol hydrochloride; Rabbits; Analgesic effect; Implants of manioc starch blends.

Introdução

Existem relatos de que as primeiras tentativas de abolir a dor foram realizadas no homem, e embora no século XIII o alquimista Raimundo Lulio descobriu um líquido branco que nomeou de *vitríolo doce*, somente em 1540, o

médico Theophrastus Bombastus Paracelsus de Hohenheim misturou o ácido sulfúrico com álcool (reação que origina o éter) e teve um líquido branco semelhante ao usado por Lulio (MASSONE, 2011).

A partir do século XVIII foram isolados os gases oxigênio, dióxido de carbono, nitrogênio e

óxido nitroso (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009). Entretanto, a anestesia teve seu desenvolvimento acelerado em 1847, com Edward Mayhew através do uso de éter em cães e gatos. Em 1941 foi publicado por John George Wriht o *Veterinary Anaesthesia*, o primeiro livro exclusivo de anestesiologia veterinária; e em 1988 Flavio Massone publicou o primeiro livro de anestesiologia veterinária no Brasil, *Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e Técnicas* (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

Por ser uma área de atuação recente, muitos profissionais ainda acreditam que os animais não sentem dor como os humanos, fazendo com que a anestesia e analgesia empregada para procedimentos realizados nas diferentes espécies sejam feitos de forma inadequada, sem considerar raça, idade, sexo, peso, condicionamento e fatores individuais (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

Atualmente sabe-se que a analgesia promove uma diminuição na dose e frequência analgésica pós-cirúrgica acarretando em menores gastos e promovendo uma melhor qualidade de vida (OTERO, 2005). Tal procedimento pode ser realizado com diferentes fármacos que agem por vias distintas inibindo impulsos no cérebro e medula espinhal, interrompendo diretamente a condução do impulso ou evitando a sensibilização de nociceptores (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

O presente trabalho foi desenvolvido com coelhos, por serem animais de fácil acesso, disponíveis a compra por baixo custo e por terem um espaço epidural reduzido, que apesar de dificultar a manobra, não deixa dúvidas se o fármaco foi injetado no espaço correto (MASSONE, 2011). A metodologia foi empregada objetivando avaliar os efeitos sistêmicos e a analgesia nos períodos trans e pós-anestésico, possibilitando conclusões interessantes sobre o uso do tramadol via epidural.

Dor

Segundo Bonafine (2005) e Bonnet (1997) a dor é uma sensação desconfortável, e não apenas um incômodo, associada a um dano aos tecidos que culmina em uma resposta defensiva envolvendo reações fisiológicas como alteração da mecânica respiratória, aumento do trabalho cardíaco e liberação de hormônios que leva a um aumento do catabolismo.

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) a descreve como “uma experiência sensorial ou emocional desagradável associada com dano tecidual real ou potencial”.

O mecanismo da dor envolve basicamente quatro processos: transdução, transmissão, modulação e percepção. Estímulos ambientais nocivos (mecânicos, elétricos, térmicos ou químicos) são convertidos em potenciais de ação pelos nociceptores (transdução), sendo então transmitidos pelos nervos aferentes periféricos (transmissão) até a medula (modulação) e em

seguida ao SNC (Sistema Nervoso Central), onde ocorre a percepção (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

Os nociceptores são terminações nervosas teciduais encontrados na pele, vísceras, músculos, vasos sanguíneos e demais tecidos, que se ligam às fibras mielínicas A- δ (classificados como tipo 1 e 2) que transmitem a dor rápida (presentes principalmente na pele) e amielínicas polimodais do tipo C que transmitem a dor lenta (presentes principalmente nas vísceras). As fibras A- δ do tipo 1 tem limiar elevado para estímulos térmicos, enquanto que as do tipo 2 tem limiar baixo para esse mesmo estímulo (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

Quadro 1. Escala de análise descritiva da dor proposta por Lascelles (Fantoni e Mastrocinque, 2009).

Score	Características
0	Analgesia completa, sem sinais de desconforto ou sem resposta à pressão na ferida cirúrgica.
1	Boa analgesia, sem sinais de desconforto com reação à pressão exercida na ferida cirúrgica.
2	Moderada analgesia, com alguns sinais de desconforto, os quais se tornam mais evidentes com a pressão exercida na ferida cirúrgica.
3	Com sinais óbvios de desconforto, piorando com pressão exercida na ferida cirúrgica.

Além de escalas, diversos parâmetros são utilizados para verificação da dor, como frequência cardíaca, respiratória e reflexos interdigital, palpebral e pinçamento da orelha. Além disso, a temperatura é um indicativo de uma situação anormal. Abaixo, observam-se os valores normais para um coelho segundo Massone (2008): Frequência cardíaca (FC): 180 a 350 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR): 50 a 60 movimentos por minuto (mpm), temperatura retal (TR): 38,5 a 39,5 graus Celsius ($^{\circ}$ C).

Cloridrato de Tramadol

Existem relatos de que a utilização de analgésicos pelo ser humano iniciou em 5000 antes de Cristo (a.C.) na Suméria, o que era feito com o uso de ópio. Além disso, o ópio foi descrito no papiro de Ebers em 1552 a.C., pelos gregos no século III a.C. e pelos romanos e árabes, sendo que em 1806 Frederick Serturmer isolou uma substância do ópio e nomeou-a de morfina (SPINOSA; GORNIK; BERNARDI, 2006).

O analgésico opióide se liga a receptores opióides no SNC e medula, mimetizando a ação dos compostos endógenos (como a endorfina), e ativando o sistema biológico de supressão da dor (CUNNIGHAN, 1999) sem levar a perda da propriocepção ou consciência, exceto sob doses elevadas (LUMB e JONES, 2007).

O efeito de cada opióide varia de acordo com o receptor específico que pode ser μ 1,

kappa (κ) e sigma (σ), já que os efeitos ao receptor delta (δ) ainda não são muito conhecidos (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009). Os efeitos de acordo com cada receptor podem ser observados no quadro 2.

Quadro 2. Efeitos clínicos variáveis produzidos pela estimulação de receptores opióides (Adaptado de Beckman, 2006).

Receptor	Efeitos clínicos
μ	Analgesia supraespinhal, espinhal e periférica; mínima a moderada sedação; depressão respiratória; bradicardia; retenção urinária; redução da temperatura.
κ	Analgesia supraespinhal, espinhal (?) e periférica; mínima sedação; depressão respiratória; bradicardia.
δ	Analgesia supraespinhal; espinhal e periférica; mínima sedação; depressão respiratória; bradicardia; retenção urinária; redução da temperatura.
σ	Excitação-delírio, taquicardia, hipertensão.

Estes fármacos são divididos basicamente em três grupos: agonistas (morfina, fentanila, metadona, codeína, meperidina), agonistas/antagonistas (butorfanol, nalbufina, buprenorfina, tramadol) e antagonistas (naloxona) (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

O tramadol (cuja molécula é 1-m-metilfenil-2-dimetilaminoetil-ciclohexan-1-01) é um opióide sintético de ação central, derivado da morfina, considerado um fraco agonista de receptores μ (SPINOSA; GORNIK; BERNARDI, 2006; CALDEIRA et al., 2006), atuando ainda (mesmo que fracamente) em receptores δ e κ , principalmente no tálamo, hipotálamo e sistema límbico (MASSONE, 2008).

O tramadol apresenta dois mecanismos de ação diferentes embora sinérgicos, tendo efeito agonista opióide parcial e inibindo a recaptura de mono aminas neurotransmissoras (noradrenalina) promovendo a liberação de serotonina (BRONDANI, 2003; CASSU et al., 2003), bloqueando os impulsos na medula espinhal por uma ação mista (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

Portanto, é considerado um opióide atípico, e devido o fato de possuir mais de um mecanismo de ação, pode ser revertido em 30% pela naloxona (CALDEIRA et al., 2006).

Em virtude de ter efeitos relevantes na captação de noradrenalina e na liberação de serotonina nas terminações nervosas faz com que seja considerado um excelente analgésico humano, entretanto, nada comprovado em animais (SPINOSA; GORNIK; BERNARDI, 2006), tendo sua potência considerada baixa (MASSONE, 2008).

Quanto a suas características farmacológicas, observa-se que tem um período de latência de 20 a 30 minutos, um período hábil analgésico de 3 a 7 horas, meia-vida de 35 minutos, meia-vida de eliminação de 5 horas,

biotransformação hepática e é rapidamente absorvido por via oral (VO) (MASSONE, 2008).

A dose de tramadol deve ser adaptada de acordo com a intensidade da dor e da espécie animal. De modo geral indica-se 1-2 mg/Kg VO, duas (BID) a quatro vezes ao dia (QID), mas pode-se usar até 10 mg/Kg diariamente independente das refeições (RIBEIRO, 2005).

Este fármaco pode ser administrado juntamente com outros analgésicos como antiinflamatórios não esteroidais, agonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e gabapentina (RIBEIRO, 2005). Entretanto, ao ser associado com depressores do SNC (como antidepressivos tricíclicos) podem aumentar o risco de convulsões (BRONDANI, 2003), além do que, animais que estiverem sendo tratados para Síndrome de Cushing ou senilidade não podem receber medicação opióide (RIBEIRO, 2005).

Após administração, o tramadol pode causar depressão respiratória, retenção urinária, vômito, prurido e hipotermia (VALADÃO, 2002). Entretanto, é importante lembrar que o fármaco injetado pela via epidural sofre menor absorção gerando, portanto efeitos sistêmicos menos pronunciados (PASCOE, 1992).

Bloqueios peridurais propiciam a diminuição do catabolismo nitrogenado que é resultado da liberação dos hormônios do *stress* como glucagon, catecolaminas e cortisol, portanto, acarreta em diminuição da morbi-mortalidade (CUNNIGHAN, 1999).

Contenção Química

A contenção química requer conhecimentos prévios do fármaco bem como das possíveis associações, e normalmente é iniciada com o uso de medicação pré-anestésica (MPA). Pode ser realizada diretamente sob a forma de anestesia dissociativa, fazendo associação com outros fármacos como ansiolíticos e tranquilizantes (MASSONE, 2011).

Os anestésicos dissociativos estimulam o sistema cardiovascular por agirem no SNC impedindo a recaptura das catecolaminas, e no sistema nervoso simpático periférico, podendo levar a elevação da frequência cardíaca, débito cardíaco, pressão arterial e venosa. No sistema respiratório tem efeito broncodilatador diminuindo o influxo de cálcio podendo levar a depressão respiratória (MASSONE, 2011). A cetamina é um fármaco lipossolúvel, comercializada na concentração de 50 e 100 miligramas por mililitros (mg/mL), tendo período de latência entre 0,5 e 5 minutos, e concentração plasmática de 1 minuto IV, 5 a 15 minutos IM e 30 minutos VO. Tem duração curta que varia de 15 a 30 minutos dependendo da MPA ou da administração concomitante com outro fármaco. Ela é considerada um antagonista não competitivo de receptor NMDA (o qual controla a entrada de cálcio) por bloquear os canais iônicos dos mesmos se ligando ao local da fenciclidina no

interior do canal iônico e diminuindo a frequência de abertura do canal (MASSONE, 2011).

Dentro dos fármacos tranquilizantes existem dois grupos: os derivados da fenotiazina (como clorpromazina e acepromazina) e os derivados das butirofenonas (como droperidol e azaperona). A clorpromazina por deprimir a formação reticular e as projeções talamocorticais difusas reduz o metabolismo basal, prevenindo vômito e reduzindo a temperatura, tônus vasomotor e frequência respiratória. Por ter ação direta sobre os vasos periféricos, causa vasodilatação com conseqüente hipotensão. A dose recomendada para cães é de 1 a 2 mg/Kg IM ou IV, tendo uma concentração de 5 mg/mL. Em equinos a dose é de 0,5 a 1 mg/Kg, em ruminantes de 0,2 a 0,5 mg/Kg e em coelhos de 0,5 a 1 mg/Kg IM (MASSONE, 2011).

Quanto aos fármacos ansiolíticos existem as hidroxizinas, os meprobamatos e a benzodiazepinas (como diazepam e midazolam). As benzodiazepinas, de forma geral, reduzem a agressividade, causando miorre relaxamento a nível central, sendo anticonvulsivantes, sem ação analgésica com exceção do diazepam. O midazolam é hidrossolúvel e não altera significativamente a FC e TR, podendo elevar discretamente a FR, a pressão tanto arterial quanto venosa também se mantém nos níveis de referência para cada espécie (MASSONE, 2011).

Métodos

Foram analisados 20 coelhos da linhagem Himalaia, machos, adultos, hígdos, de pesos entre 1,024 e 2,024 Kg, provenientes de criadouro comercial da cidade de Sinop – Mato Grosso (MT), e que foram submetidos a implantes de blenda de amido de mandioca e álcool polivinílico.

Os animais foram alojados no canil da faculdade em dois ambientes revestidos por maravalha, tendo água e ração *ad libitum*, excetuando-se os períodos de jejum pré-operatório (alimentar de 6 horas e hídrico de 4 horas), submetidos a ciclos de claro/escuro de 12 horas e em temperatura ambiente.

Esse trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), *campus* de Sinop sob o protocolo número 251/CAP/2011. Após o fim do experimento os animais foram doados para pessoas conhecidas dos colaboradores do projeto.

Para o início da execução do projeto os animais passaram por uma análise clínica para verificação da coloração das mucosas, tempo de preenchimento capilar e palpação na região abdominal, garantindo seu estado de higidez.

Os animais foram mantidos em jejum alimentar e hídrico de 6 e 4 horas respectivamente. Em seguida foram coletadas as variáveis listadas a seguir, correspondendo a este o momento 0 (M0). Logo após, os mesmos foram submetidos à tricotomia da região lombossacra, antisepsia com álcool iodado

dessa região e da região torácica lateral; mantidos em decúbito dorsal, contidos adequadamente pela pele da região dorsal.

Na sequência, os 20 animais foram anestesiados com a associação de cetamina (50 mg/mL) na dose de 25 mg/Kg, midazolam (5 mg/mL) na dose de 0,5 mg/Kg e clorpromazina (5 mg/mL) na dose de 0,5 mg/Kg pela via IM (no músculo intercostal) com agulha 13 x 4,5; sendo então coletadas as variáveis de interesse para o momento 1 (M1).

Após 5 minutos da aplicação da anestesia dissociativa, os animais foram divididos em 2 grupos com 10 animais cada. O grupo tramadol (GT) foi submetido à anestesia epidural na região lombossacra com agulha 13 x 4,5 com cloridrato de tramadol (50 mg/mL) na dose de 6 mg/Kg associado a água de injeção para completar um volume fixo de 1 mL/4,5 Kg. O grupo placebo (GP) recebeu um volume de água de injeção (placebo) de 1 mL/4,5 Kg via epidural na região lombossacra com agulha 13 x 4,5. Imediatamente após a realização da epidural as variáveis foram novamente coletadas, correspondendo ao momento 2 (M2).

Para que as conclusões fossem obtidas, a coleta de dados foi feita por meio de monitoramento contínuo de variáveis em basicamente seis etapas: Na primeira etapa tem-se os momentos 0 (M0), 1 (M1) e 2 (M2) como já citado. Na segunda etapa, que compreende o período de 1 hora as variáveis foram analisadas após 15 minutos do momento da aplicação da epidural (M3), 30 minutos após (M4), 45 minutos após (M5) e 60 minutos após (M6).

Na terceira etapa a variáveis foram analisadas após 90 minutos da aplicação da epidural (M7) e 120 minutos após (M8). Na quarta etapa as variáveis foram analisadas 180 minutos após a aplicação da epidural (M9), 240 minutos após (M10), 300 minutos após (M11) e 360 minutos após (M12). Na quinta etapa as variáveis foram analisadas 12 horas após a aplicação da anestesia epidural (M13) e na sexta etapa após 15 dias do início do experimento (M14).

As variáveis quantitativas analisadas foram: Frequência cardíaca (FC): com o animal em decúbito lateral direito ou dorsal e posicionando o estetoscópio na região torácica do lado esquerdo entre o 3º e 6º espaço intercostal (EIC) aferiu-se esse parâmetro, contando os batimentos durante 1 minuto (bpm) entre M0 e M14 para GT e GP, a frequência respiratória (FR): com o animal em decúbito lateral direito, esquerdo ou dorsal posicionou-se o estetoscópio na região torácica esquerda ou direita e aferiu-se esse parâmetro, contando os movimentos durante 1 minuto (mpm) entre M0 e M14 para GT e GP, temperatura retal (TR): com o animal em decúbito lateral ou dorsal e com o auxílio de um termômetro digital introduzido no reto foi aferida a temperatura em °C entre M0 e M14 para GT e GP, a mensuração do peso: feita através da contenção pela pele da região dorsal e

colocando o animal sobre uma balança digital própria para pequenos animais foi aferido o peso em Kg nos M0 e M14 para GT e GP.

A seguir, constam as variáveis qualitativas avaliadas, as quais foram classificadas em escala visual analógica de dor, reflexo e sensibilidade (tabela 1): Reflexo interdigital (RI): com o animal em decúbito lateral ou dorsal e fazendo a contenção adequada, pressionou-se a região entre os dedos do membro pélvico (MP) e do membro torácico (MT) com uma pinça Cocker, para verificar o reflexo entre M0 e M14 para GT e GP, reflexo palpebral (RP): com o animal em decúbito lateral ou dorsal deu-se pequenos toques com o dedo indicador na região medial adjacente ao olho, para verificar o reflexo entre M0 e M14 para GT e GP, pinçamento da orelha (PO): com o animal em decúbito lateral ou dorsal e fazendo a contenção adequada, pressionou-se a região média da orelha com uma pinça Cocker curva para verificar a sensibilidade entre M0 e M14 para GT e GP e sensibilidade da ferida cirúrgica (SF): com uma agulha 13 x 4,5 deu-se pequenos toques na região da lesão cirúrgica em um raio de 2 cm para verificar a sensibilidade entre M0 e M14 para GT e GP.

Tabela 1. Classificação da resposta após estímulo doloroso.

Escore	Descrição
1	Sem reflexo/sem sensibilidade.
2	Baixo reflexo/baixa sensibilidade.
3	Reflexo normal/sensibilidade normal.
4	Reflexo exacerbado/sensibilidade exacerbada.

Fonte: Elaboração própria, 2011.

Análise Estatística

Os parâmetros peso, cardiorrespiratórios e temperatura retal, bem como os reflexos palpebral e interdigital, pinçamento de orelha e sensibilidade da ferida, foram submetidos à análise de variância (ANAVA) com parcelas subdivididas no tempo, seguida do teste T de Student para comparação entre os grupos e o teste de *Scott-Knot* para comparação entre os momentos dentro de cada grupo, considerando $p < 0,05$. Para tal, utilizou-se o sistema SISVAR instalado no computador da Coordenação do curso de Medicina Veterinária da UFMT- Sinop.

Resultados e Discussão

O peso não apresentou alteração significativa entre os grupos entre M0 e M14, da mesma forma que na análise isolada dos grupos, não foi constatada diferença significativa entre os momentos (tabela 2).

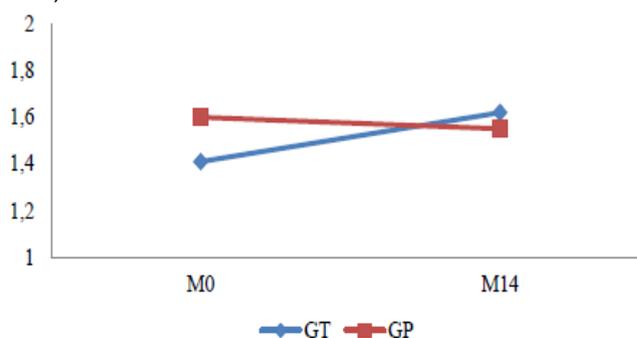
Mas quando analisou-se os momentos dentro de cada grupo observou-se que no GT houve um ganho de peso médio de 13,4%, enquanto que no GP houve uma perda de peso de 4,3% (gráfico 1).

Tabela 2. Análise estatística para a variável peso nos momentos 0 e 14.

	M0	M14
Peso GT	1,41	1,60
GP	1,62	1,55

Fonte: Elaboração própria (2011).

Quadro 3. Variação dos valores médios para GT e GP nos momentos de 0 a 14 (Elaboração própria, 2011).



Na análise da variável FC a comparação entre os grupos não revelou alteração significativa. Entretanto, entre os momentos do GT observou-se que a FC manteve-se constante entre M0 e M2, elevou no M3, regrediu a valor igual ao M0 durante M4 e M5, e teve uma queda a partir do M6 que durou até o final do experimento, já no GP, não houve diferença significativa entre os momentos.

Na análise da variável FR assim como na análise da FC, a comparação entre os grupos não revelou alteração significativa. Entretanto, entre os momentos do GT observou-se que a FR manteve-se constante entre M0 e M2, sofreu uma diminuição entre M3 e M8, e a partir do M9 elevou-se até o final do experimento ao nível do M0. Já no GP, não houve diferença significativa entre os momentos.

Na análise da variável TR, a comparação entre os grupos revelou alteração significativa nos M0, M2, M5 e M8. Entre os momentos do GT verificou-se que entre M0 e M3 a TR manteve-se constante, sofrendo uma diminuição entre M4 e M7 e voltando a elevar em M8, ficando assim até o final do experimento. No GP a variação de TR foi superior, uma vez que se manteve constante entre M0 e M2, diminuiu entre M3 e M4, sofreu nova diminuição entre M5 e M11, sendo que no M12 retornou ao mesmo valor de M3, se estabilizando até o final do experimento.

O RP apresentou alteração significativa entre os grupos nos M1 e M2, sendo que a análise isolada dos grupos também mostrou diferença significativa. Para GT entre M0 e M2 e M6 e M14 foram iguais, diferenciado entre M3 e M5, onde houve uma redução do RP. Para GP no M0 e entre M6 à M14 não houve diferença significativa. Entretanto M1 e M2 ficaram entre os valores do M0 e do M3 ao M5.

O RI-MP apresentou diferença significativa entre os grupos entre M3 e M10. Na análise dentro

de cada grupo observa-se que para ambos houve diferença significativa. Em GT entre M0 a M2 mostrou-se igual, tendo um menor nível de resposta entre M3 e M5, elevando a resposta entre M6 e M10, depois entre M11 e M13 e retornando a valores normais somente em M14 (tabela 4, gráfico 5).

Em GP nota-se que entre M0 e M2 o RI-MT manteve-se, tendo um menor nível de reflexo entre M3 e M8, aumentando entre M9 e M12 e voltando a valores normais entre M13 e M14.

A variável RI-MT apresentou diferença significativa entre os grupos entre M3 e M6. Sendo que entre os momentos de cada grupo também houve diferença. Para GT entre M0 e M2 apresentou-se igual, tendo uma diminuição de reflexo entre M3 e M8, sofrendo leve aumento entre M9 e M12, se aproximando de valores normais em M13 e retornando a valores normais somente em M14 (tabela 4, gráfico 6).

No GP entre M0 e M2 mostrou-se igual, tendo uma leve diminuição do reflexo entre M3 e M10 e retornando a valores normais em M11.

Na variável PO não houve diferença significativa entre os grupos assim como entre os momentos dentro de GP. Entretanto, no GT houve diferença entre M3 e M13, sendo que somente no M14 os valores retornaram a valores iguais a M0.

Ao analisar a variável SF observa-se que houve diferença significativa entre os grupos M3 e M11. Na análise isolada do grupo GT verifica-se que entre M0 e M2 os valores estiveram iguais, tendo uma diminuição brusca entre M3 e M7, um leve aumento entre M8 e M9, um novo aumento no M10, entre M11 e M12, retornando a valores normais no M13 e M14. No GP, teve uma queda significativa na SF entre M3 e M5, retornando a valores normais em M6, perdurando assim até o final do experimento.

Pode-se observar que enquanto GT teve um ganho médio de peso de 13,4%, GP teve uma perda média de 4,3%. Segundo Luna (2006), em um trabalho realizado com leitões, observou-se que os leitões castrados sob o efeito de anestesia local tiveram um maior ganho de peso na semana posterior à cirurgia do que os que não receberam anestesia. Ao comparar o custo com anestesia e o ganho de peso verificou-se que é extremamente lucrativo realizar a anestesia, uma vez que a lucratividade devido o ganho de peso supera o valor gasto com fármacos.

Ao observar M0 e M1, período no qual os animais não estavam anestesiados, ou tinham recebido anestesia imediatamente antes e que passaram por um estímulo estressante, nota-se que a FC estava dentro dos valores normais de referência para um coelho.

Após o M1 o estímulo estressante cessou, uma vez que receberam anestesia e não estavam mais conscientes, já que a anestesia dissociativa IM tem efeito dentro de 5 a 15 minutos (MASSONE, 2011). Entretanto, no GP a FC não sofreu alteração devido o mecanismo de ação dos anestésicos

dissociativos elucidado na revisão bibliográfica. Sendo que o midazolam utilizado concomitantemente à cetamina não causa alteração significativa na FC (MASSONE, 2011). Dentro de 30 minutos, ao passar seu efeito anestésico, o estímulo estressante retornou e o paciente como não estava recebendo analgesia não apresentou diminuição da FC; e apesar de não ter ocorrido diferença significativa entre os momentos de GP na variável FC nota-se que em M14 quando estímulo estressante era menor, a FC sofreu diminuição de aproximadamente 14% em relação a M0, isso é justificado mediante o fato de que a dor é influenciada pelo meio ambiente e pela resposta psíquica do animal (LUNA, 2008).

No GT, observa-se a ação evidente da anestesia dissociativa no M3 onde sofreu uma elevação significativa, entretanto, após o período de latência, a FC diminuiu, retornando a valores iguais ao M0 entre M4 e M5 e diminuindo ainda mais a partir de M6. Isso se deve ao fato de que os opióides podem causar uma queda na FC devido a estimulação do núcleo vagal bulbar (MUIR III, 2001). Nota-se que a FC manteve-se no nível de M6 até o final do experimento, sendo que até M13 o tramadol ainda estava agindo, e no M14 o estímulo estressante era inferior ao que sofreu em M0.

Quanto a FR, ao observar M0 e M1, períodos nos quais os animais não estavam anestesiados, ou tinham recebido anestesia imediatamente antes e que passaram por um estímulo estressante, nota-se que a variável em questão já se encontrava elevada para a espécie.

Após o M1 o estímulo estressante cessou, uma vez que receberam anestesia e não estavam mais conscientes, sendo que a clorpromazina por reduzir o metabolismo basal causou diminuição da FR (MASSONE, 2011). Entretanto, no GP apesar da FR não ter sofrido alteração significativa, ela diminuiu em 33% se aproximando dos valores normais para a espécie. Isso se deve ao fato de que a cetamina induz depressão respiratória por causar broncodilatação potente e diminuir o influxo intracelular de cálcio na musculatura lisa (MASSONE, 2011). Conforme o efeito anestésico diminuía a FR aumentava, sendo que em M14, quando não havia nenhum fármaco agindo e estavam submetidos ao estresse a FR aumentou apesar de continuar inferior ao M0.

No GT, observa-se a ação evidente da anestesia dissociativa entre M3 e M8 associada ao efeito do tramadol, ambos levando a uma queda da FR, já que segundo Muir III et al. (2001) os opióides podem levar a uma depressão respiratória dose-dependente. Em M9, conforme o efeito da anestesia dissociativa diminuía a FR aumentava sendo que no M14 a mesma retornou a valores similares a M0.

Ao considerar a TR, e observar M0 e M1 nota-se que já há alteração significativa entre os dois grupos, isso se deve ao caráter individual dos membros de cada grupo, sendo que no GT a

temperatura já se encontrava abaixo dos valores normais de referência para a espécie.

Entre M3 e M4 houve uma queda significativa de temperatura no GP, a qual reduziu novamente entre M5 e M11 e retornou a valores semelhantes ao M3 perdurando até o fim do experimento. Essa queda na temperatura se deve ao fato de que apesar do midazolam não alterar a TR, a clorpromazina por reduzir o metabolismo basal causa diminuição significativa nessa variável (MASSONE, 2011).

Quando observa-se a variável TR no GT nota-se que 30 minutos (M4) após a aplicação do tramadol há uma brusca queda em sua temperatura, a qual volta a ficar em valores normais somente após 120 minutos de sua aplicação (M8). Os opióides em geral causam uma diminuição da temperatura corporal, o que normalmente é visualizado entre 30 minutos e 3 horas após sua aplicação (MUIR III et al., 2001).

Ao observar as variáveis RP e PO, apesar de ter havido uma queda no escore de ambos os grupos, o mesmo não ficou ausente, isso deve-se ao fato de que a anestesia dissociativa não causa perda dos reflexos protetores do animal, mantendo os olhos abertos e as pupilas midriáticas, além do que, a cetamina apresenta atividade analgésica, mesmo que baixa, por agir bloqueando os impulsos dolorosos no tálamo e áreas corticais (SPINOSA; GORNIAK; BERNARDI, 2006).

Estudos relatam que o tramadol IM promoveu analgesia de 6 horas sendo as doses usuais de 1 a 4 mg/Kg, havendo casos de animais necessitarem quase 6 mg/Kg (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

Quando aplicado pela via epidural, a morfina na dose de 0,1 mg/Kg apresentou latência de 20 a 60 minutos e duração de 16 a 24 horas (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009), diferente da duração apresentada em coelhos do GT.

Na variável RI-MP nota-se uma queda brusca no escore, tendo pontos em que o reflexo ficou ausente e depois lentamente foi subindo, havendo relato de que até 12 horas após a aplicação do tramadol epidural ainda havia baixo RI-MP. No RI-MT observa-se que teve uma queda, apresentando-se abaixo da normalidade, demonstrando que mesmo via epidural há interferência nos membros torácicos.

Quanto a SF verifica-se que 15 minutos após a aplicação da epidural com tramadol até 2 horas, a sensibilidade na ferida foi nula, mantendo-se baixa até 4 horas, sendo que até 12 horas após a aplicação ainda havia resquícios de analgesia. Diferente do grupo que não recebeu tramadol, e apresentou queda na sensibilidade entre 15 e 45 minutos após aplicação da epidural em virtude de ser o período que a anestesia dissociativa estava agindo.

Um estudo realizado por Caloiero (2008) mostrou que um grupo de felinos que recebeu tramadol sentiu um menor grau de dor nas 2

primeiras horas após ovariosalpingohisterectomia do que um grupo que recebeu morfina ou buprenorfina; entretanto em outro estudo realizado por Fantoni e Mastrocinque (2005) em cães essa diferença entre morfina e tramadol não aconteceu. O tramadol na dose de 2 mg/Kg IV pré-operatório mostrou analgesia similar à da morfina na dose de 0,1 mg/Kg IV após o mesmo procedimento (ovariosalpingohisterectomia) em cadelas sendo que a morfina causou uma maior depressão respiratória no período transoperatório (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

Quando comparado ao AINE flunixinameglumina o grau de analgesia do tramadol foi superior ao deste, com resultados excelentes (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

O interessante é que além de proporcionar analgesia, tanto o tramadol quanto a morfina reduzem as concentrações necessárias de isoflurano, diminuindo os picos de catecolaminas e cortisol (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

Os efeitos colaterais mais vistos em animais que receberam opióides são vômitos, náuseas, salivação, midríase, aumento da temperatura corporal e retenção urinária (CARROLL, 1999) entretanto, dos 20 animais testados nenhum apresentou estes sintomas, assim como no estudo feito por Caloiero (2008), quando usou morfina ou buprenorfina os efeitos colaterais se mostraram presentes.

Existem poucos estudos com tramadol via epidural em cães e gatos, mas já há demonstrações de que o tramadol da dose de 2 mg/Kg foi eficaz e seguro, tendo duração e qualidade de analgesia similar à da morfina na dose de 0,1 mg/Kg (FANTONI e MASTROCINQUE, 2009).

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos com a metodologia empregada, pode-se concluir que o experimento com o uso de cloridrato de tramadol pela via epidural em coelhos anestesiados com cetamina, clorpromazina e midazolam atingiu seus objetivos traçados previamente: Apesar de produzir alterações significativas nas variáveis FC e FR, a FC no GT manteve-se dentro dos valores normais para a espécie, enquanto que a FR, no momento que sofreu variação se aproximou dos valores normais para a espécie, nunca estando inferior à eles. Proporciona boa qualidade de recuperação. Proporciona analgesia adequada por um período significativo.

Referências

BECKMAN, B.W. Pathophysiology and Management of Surgical and chronic oral pain in dogs and cats. **Journal of Veterinary Dentist**, v.23, n.1, p.50-60, 2006.

BONAFINE, R. Manifestações Clínicas da Dor em Pequenos Animais. In: OTERO, P. E. **Dor**,

Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais.

São Caetano do Sul, 2005. p.104-115.

BONNET F; BAUBILLIER F. Analgésie postopératoire. **Encycl Méd Chri Anesthésie-Reanimation**, v.1, n.36, p.550, 1997.

BRONDANI, J. T; NATALINI, C. C; SCHOSSLER, J. E. W; FILHO, S. T. L. P; BERTIN, A. P. Alterações cardiovasculares de gatos submetidos à toracotomia intercostal, pré-medicados com associação de tramadol, butorfanol e atropina e anestesiados com propofol e halotano. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.33, n.5, p.869-873, 2003.

CALDEIRA, F. M. C.; OLIVEIRA, H.P; MELO, E. G.; MARTINS, C; VIEIRA, M. S.; SILVA, C. N. Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovariectomia-histerectomia. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.36, n.1, p.155-160, 2006.

CALOIERO, Cristiane Belchior. **Comparação do efeito analgésico entre morfina, tramadol e buprenorfina em gatas submetidas a ovariectomia-histerectomia**. 2008. Dissertação (Pós graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

CARROLL, G.L. The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice. **Clinical Anesthesia**, v.29, n.3, p.719-735, 1999.

CASSU R.N; LUNA S. P. L. Tramadol. **MEDVEP-Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, Curitiba, v.1, n.4, p.295-301, 2003.

BECKMAN, B.W. Pathophysiology and Management of Surgical and chronic oral pain in dogs and cats. **Journal of Veterinary Dentist**, v.23, n.1, p.50-60, 2006.

BONAFINE, R. Manifestações Clínicas da Dor em Pequenos Animais. In: OTERO, P. E. **Dor, Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Caetano do Sul, 2005. p.104-115.

BONNET F; BAUBILLIER F. Analgésie postopératoire. **Encycl Méd Chri Anesthésie-Reanimation**, v.1, n.36, p.550, 1997.

BRONDANI, J. T; NATALINI, C. C; SCHOSSLER, J. E. W; FILHO, S. T. L. P; BERTIN, A. P. Alterações cardiovasculares de gatos submetidos à toracotomia intercostal, pré-medicados com associação de tramadol, butorfanol e atropina e anestesiados com propofol e halotano. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.33, n.5, p.869-873, 2003.

CALDEIRA, F. M. C.; OLIVEIRA, H.P; MELO, E. G.; MARTINS, C; VIEIRA, M. S.; SILVA, C. N. Cortisol

sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovariectomia-histerectomia. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.36, n.1, p.155-160, 2006.

CALOIERO, Cristiane Belchior. **Comparação do efeito analgésico entre morfina, tramadol e buprenorfina em gatas submetidas a ovariectomia-histerectomia**. 2008. Dissertação (Pós graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

CARROLL, G.L. The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice. **Clinical Anesthesia**, v.29, n.3, p.719-735, 1999.

CASSU R.N; LUNA S. P. L. Tramadol. **MEDVEP-Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, Curitiba, v.1, n.4, p.295-301, 2003.

LUNA, S. P. L. Dor e sofrimento animal. In: RIVERA, E. A. B.; AMARAL, M. H.; NASCIMENTO, V. P. **Ética e Bioética**. Goiânia, 2006. p. 131-158.

LUNA, S. P. L. Dor, Senciência e Bem-Estar em Animais. In: **Ciênc. Vet. Tróp.**, Recife-PE, v.11, suplemento 1, p.17-21, 2008.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 6ª ed., 2011.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5ª ed., 2008.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.30, n.4, p.220-228, 2003.

MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A.; SKARDA, R. T.; BEDNARSKI, R. M. **Manual de Anestesia Veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 3ª ed., 2001.

OTERO, P. E. O Manejo da Dor e a Medicina Veterinária. In: OTERO, P. E. **Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. São Caetano do Sul, 2005, p.02.

PADDLEFORD, R. R. **Manual de Anestesia em Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2ªed., 2001.

PASCOE, P.J. Advantages and guidelines for using epidural drugs for analgesia. **Veterinary Clinics of North American: Small Animal Practice**, v.22, n.2, p.421-423, 1992.

winter et al. Efeito analgésico de anestesia epidural com cloridrato de tramadol em coelhos submetidos a implantes de blenda de amido de mandioca e álcool polivinílico

RIBEIRO, L. Tramadol - Uma opção no controle da dor. **Revista do Hospital Veterinário do Porto**, Porto: ago.2005.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina**

Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 4ª ed., 2006.

VALADÃO, C. A. A; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.2, 2002.