UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

BRENO MARQUES DA SILVA PRADO

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O TRAMADOL POR VIA ORAL E INTRAMUSCULAR NO TRATAMENTO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA DE CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA

UBERLÂNDIA
2017

BRENO MARQUES DA SILVA PRADO

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O TRAMADOL POR VIA ORAL E INTRAMUSCULAR NO TRATAMENTO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA DE CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA

Estudo apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para a aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Profa. Dra. Aracelle Elisane Alves

UBERLÂNDIA

2017

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo a avaliação dos efeitos analgésicos do tramadol por via intramuscular e por via oral no pós-operatório de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (OSH).

Foi realizada a OSH em dez cadelas, divididas em dois grupos. Cinco animais formaram o grupo A, recebendo tramadol intramuscular no pós-operatório, e cinco animais compuseram o grupo B, recebendo tramadol oral. A primeira administração do fármaco foi feita logo após o término da cirurgia e as outras foram realizadas a cada seis horas, durante 48 horas. Para a avaliação da dor foram utilizadas as escalas descritiva simples e escala numérica. O avaliador realizou uma avaliação às cegas. As análises da dor foram realizadas 3, 6, 12, 24, 36 e 48 horas após a aplicação da medicação pré-anestésica. Foi alcançado o escore 0 (nenhuma dor) para todos os dez animais. Em 6 horas pós-cirúrgicas o tramadol por via intramuscular teve melhores resultados, aparentando causar uma melhor analgesia. Após 24 horas, o grupo que recebeu tramadol por via oral alcançou escore 0 para todos os animais na escala simples, enquanto o grupo que foi administrado tramadol por via intramuscular ainda possuía um animal com escore 1 e um animal com escore 2 e em 36 horas ainda apresentava um animal com escore 1. Nenhum animal apresentou efeito adverso ao medicamento recebido. Em um comparativo entre as duas vias de administração, a via intramuscular apresentou efeito analgésico em menor tempo, mas a via oral alcançou escore 0 para todos os animais mais rapidamente.

PALAVRAS-CHAVE: Tramadol Via Oral, Via Intramuscular, Pós-operatório, Ovariosalpingohisterectomia

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the analgesic effects of intramuscular and oral tramadol on postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy.

Ten bitches that underwent ovariohysterectomy were divided in two groups. The group A, that contained five animals, received intramuscular tramadol on postoperative, and the group B, that also contained five animals, received oral tramadol. The first drug administration was right after the end of the surgery while the others were realized each six hours, for 48 hours. A simple descriptive pain scale and a numeric rating scale were used for pain evaluation. The avaliator made a blind avalation. The pain analysis were made at 3, 6, 12, 24, 36 and 48 hours after preanesthetic medication administration. In 6 hours of postoperative, intramuscular tramadol had better results, seeming to cause better analgesy. However, in 24 hours of postoperative, the group that took oral tramadol reached score 0 for every animal at the simple descriptive pain scale while the group that was administered intramuscular tramadol still revealed one animal with score 1 and one animal with score 2 and in 36 hours still showed one animal with score 1. No animals had adverse effects. Between the two administration routes, intramuscular tramadol had na early analgesic effect, but the oral route reached score 0 for all the animals more quickly.

KEY WORDS: Oral Tramadol, Intramuscular, Postoperative, Ovariohysterectomy

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 8

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 9

2.1 Técnicas cirúrgicas 9

2.2 Análise de dor em cães 10

2.2.1 Escalas de avaliação de dor 10

2.3 Analgesia pós-operatória por tramadol na ovariosalpingohisterectomia 12

3 MATERIAIS E MÉTODOS 13

4 RESULTADOS 15

5 DISCUSSÃO 21

6 CONCLUSÃO 24

REERÊNCIAS 25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Avaliação de acordo com a escala simples de dor em cadelas após ovariosalpingohisterectomia que receberam tramadol por via intramuscular 15
Tabela 2 - Avaliação de acordo com a escala simples de dor em cadelas após ovariosalpingohisterectomia que receberam tramadol por via oral 16
Tabela 3 - Relação e porcentagem das escalas simples das cadelas tratados com tramadol intramuscular e oral 17
Tabela 4 - Avaliação de acordo com a escala numérica de dor em cadelas após ovariosalpingohisterectomia que receberam tramadol por via intramuscular.....18
Tabela 5 - Avaliação de acordo com a escala numérica de dor em cadelas após ovariosalpingohisterectomia que receberam tramadol por via oral 18
Tabela 6 - Relação e porcentagem das escalas numéricas das cadelas tratadas com tramadol intramuscular e oral 20
Tabela 7 - Desempenho comparativo da escala simples das avaliações do tramadol intramuscular e tramadol oral 20
Tabela 8 - Desempenho comparativo da escala numérica das avaliações do tramadol intramuscular e tramadol oral 20

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Escala descritiva simples 31

ANEXO 2 - Escala de avaliação numérica 32

1 INTRODUÇÃO

O número de cães e gatos na maioria das cidades do mundo cresceu grandiosamente por não ocorrer controle populacional adequado para estas espécies. Estima-se que no Brasil mais de 30 milhões de animais não têm moradia (TEIXEIRA, 2014). O controle reprodutivo mais recomendado é a esterilização em larga escala, obtida por meio de cirurgias de castração (HOWE, 2006; OLSON, KUSTRIZ & JOHNSTON, 2000).

A grande importância do controle populacional dos animais é devido à transmissão de zoonoses, além da proliferação de parasitas como pulgas, carrapatos e sarna (WHO, 1990).

A técnica cirúrgica mais utilizada para a esterilização de fêmeas caninas é a ovariosalpingohisterectomia (OSH) e consiste na remoção cirúrgica dos ovários e do útero. Dentre as vantagens deste procedimento destacam-se a prevenção de estros e filhotes indesejados; prevenção de tumores mamários ou anomalias congênitas; prevenção ou tratamento da piometra, metrite, neoplasia (ovariana, uterina ou vaginal), cistos, trauma, torção uterina, prolapso uterino, subinvolução dos locais de placentação, prolapso vaginal, hiperplasia vaginal; controle de algumas anormalidades endócrinas e dermatoses (FOSSUM, 2005).

É imprescindível a preocupação com o bem-estar animal, principalmente após procedimento cirúrgico de maneira que promova o melhor conforto possível ao paciente. O uso de analgésicos alivia a dor causada pelo procedimento cirúrgico, que é de caráter agudo (HELLYER, ROBERTSON & FAILS, 2007).

O tramadol é um analgésico opióide de ação central e seus efeitos são resultantes da interação entre os sistemas opióide, noradrenérgico e serotoninérgico (BASSANEZI & OLIVEIRA FILHO, 2006). O único metabólito ativo que possui ação analgésica após a biotransformação hepática do tramadol, o O-desmetiltramadol (M1) (LINTZ et al., 1981), possui uma potência analgésica de 2 a 4 vezes maior que a do composto padrão e uma afinidade de 4 a 200 vezes maior para o receptor μ (HENNIES, FRIDERICHS & SCHNEIDER, 1988; LAI et al., 1996).

Os efeitos analgésicos pós-operatórios do tramadol são comparáveis aos da morfina com uso preemptivo do tramadol em cadelas submetidas a OSH, de acordo com Kongara, Chambers & Johnson (2009).

Sendo assim, torna-se importante conhecer a eficácia do uso de tramadol em

cadelas, assim como a administração deste fármaco por diferentes vias, objetivando o reconhecimento da melhor analgesia promovida por uma via menos invasiva e com maior praticidade, considerando que uma aplicação intramuscular malfeita, por exemplo, pode lesar vasos, nervos e/ou acarretar problemas musculares ao animal pela má utilização da agulha, um objeto perfuro-cortante.

Este estudo teve como objetivo analisar o efeito do uso de tramadol por via oral e por via intramuscular durante o pós-operatório de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Técnicas Cirúrgicas de esterilização

Pela técnica cirúrgica descrita por Fossum (2005), primeiramente realiza-se uma incisão retroumbilical na linha média do abdome, sobre a pele, subcutâneo e linha alba. Com duas pinças hemostáticas no pedículo ovariano, uma ligadura de material absorvível é colocada em forma de um "8" proximalmente a elas. Uma segunda ligadura circular é colocada abaixo da primeira e uma pinça hemostática mosquito é usada no ligamento suspensor, próximo ao ovário.

Uma secção é realizada no pedículo ovariano, entre a pinça hemostática e o ovário e então retira-se a pinça. Realiza-se o mesmo processo com o ovário contralateral. A partir daí uma janela é feita no ligamento largo. Com uma pinça hemostática através do ligamento largo em cada lado, ele é transeccionado.

O corpo uterino é então ligado cranialmente à cérvix e um fio de sutura em forma de "8" é colocado através dele. Com uma ligadura mais próxima da cérvix e uma pinça hemostática através do corpo uterino, pega-se a parede uterina com uma pinça, e transecciona-se o corpo uterino.

Almeida et al. (2006) dizem que todas as operações que envolvem tecido inervado são acompanhadas pela dor. De acordo com Nóbrega Neto (2008), um mesmo estímulo doloroso pode possuir respostas diferentes até mesmo em indivíduos de espécie e raças iguais. Em complemento a isso, é bom lembrar que o período pós-operatório também possui sofrimento e que essa dor pode evoluir para cronicidade (DUNCAN, 2005).

De acordo com Otero (2005) os pacientes cujo tratamento analgésico não é

adequado após procedimento cirúrgico podem apresentar cicatrização retardada, depressão do sistema imunológico, trocas gasosas inadequadas e liberação de catecolaminas, além de demorarem a se alimentar corretamente e estarem propensos à automutilação.

2.2 Análise de Dor em Cães

Para a avaliação da dor do animal é importante que o cirurgião tenha interação com o paciente, além da observação, e conhecer o comportamento normal do animal, para poder saber quando este estiver se comportando de uma forma que está fora deste padrão (FIRTH & HALDANE, 1999). Os pacientes veterinários comunicam a sua percepção de dor predominantemente por alterações fisiológicas e nos padrões de comportamento (HELLYER et al., 2007; SHORT, 1998). Dentre essas alterações comportamentais podemos encontrar vocalização, agitação, agressão, diminuição do apetite, falta de interação com membros da família, posturas anormais, alterações no padrão de sono, na resposta à manipulação, na expressão facial e claudicação (FIRTH & HALDANE, 1999; HOLTON et al., 2001; YAZBEK, 2008).

Quando há um estímulo doloroso, as respostas realizadas pelo organismo incluem hiperventilação, estimulação simpática com aumento da secreção de catecolaminas e outros hormônios do sistema endócrino, que levam ao incremento do volume minuto, da resistência vascular periférica e da pressão arterial (HELLYER, ROBERTSON & FAILS, 2007; KRESZINGER et al., 2010). Além disso, ocorre aumento do cortisol, do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), do glucagon, da adenosina monofosfato cíclico (AMPc), do hormônio antidiurético (ADH), do hormônio do crescimento (GH), da renina e de outros hormônios catabólicos, com concomitante diminuição dos hormônios anabólicos, como a insulina e a testosterona (RIETMANN et al., 2004; HELLYER, ROBERTSON & FAILS, 2007a). Outro aspecto que nos mostra que o animal está sentindo dor, de acordo com Hellyer, Robertson e Fails (2007a) é a ansiedade e o medo expressos pelo mesmo.

2.2.1 Escalas de avaliação da dor

A avaliação da dor no animal pode ser feita por diversas escalas e em cada caso específico deve ser utilizada aquela que melhor se encaixa no contexto. Deve-se

lembrar de que nenhuma delas nos passa uma imagem perfeita e completamente real da situação da dor, os animais não a expressam objetivamente (SACKMAN, 1991).

Existem dois tipos de escalas: as unidimensionais e as multidimensionais. Os instrumentos unidimensionais são os mais utilizados e quantificam apenas a severidade ou a intensidade da dor. Já os instrumentos multidimensionais são empregados para avaliar e mensurar as diferentes dimensões da dor, como a sensitivo-discriminativa e a afetivo-motivacional (PEREIRA & SOUSA, 1998).

De acordo com a *Animal Pain* (2012), dentre as escalas unidimensionais temos a escala descritiva simples, escala de avaliação numérica e a escala análoga visual.

Na escala descritiva simples (SDS) existem quatro ou cinco categorias para se inserir a intensidade da dor, escolhida pelo observador após avaliar o paciente, sendo elas: sem dor, dor leve, dor moderada, dor forte e pior dor possível. A sua utilização é simples e não envolve acuidade visual, mas é um método pouco sensível, pois possui um número reduzido de categorias (HARDIE, 2000; HELLYER, 2005).

A escala de avaliação numérica (NRS) consiste nas mesmas categorias da anteriormente citada, porém há uma classificação numérica em que esses valores são atribuídos para a análise. Nessa classificação, 0 significa que não há dor; de 1 a 3, dor leve; de 4 a 6, dor moderada; de 7 a 9, dor forte; 10 é a dor mais intensa. (HELLYER, ROBERTSON & FAILS, 2007). É um método simples que propõe ao observador avaliar certos aspectos do animal que poderiam passar despercebidos. A desvantagem é a falta de precisão pelo uso somente de números inteiros para as categorias, o que sugere uma igualdade "não existente" entre elas (MATHEWS, 2000).

Na escala análoga visual (VAS) o observador faz um ponto em uma linha reta com comprimento de 10 cm ou de 100 mm. O ponto 0 significa que o animal não sente dor e a outra extremidade indica máxima dor possível. O observador faz uma linha vertical na posição que mais se adequa ao grau de dor do paciente. Este método permite obter uma percepção geral do aumento ou diminuição da dor, mas é muito subjetivo, pois a avaliação do ponto a ser feito na reta varia para cada observador (EPSTEIN, 2011; HOLTON et al., 2001).

As escalas multidimensionais mais importantes são a Escala de Dor da Universidade de Melbourne, a Escala Composta de Glasgow e a Escala de Dor Aguda do Centro Médico Veterinário da Universidade do Estado do Colorado (MORAN e HOFMEISTER, 2013).

O método da Escala de Dor da Universidade de Melbourne (UMPS) foi

desenvolvido considerando alterações comportamentais como grau de atividade, resposta à palpação, postura, estado mental e vocalização; parâmetros fisiológicos, sendo analisados frequência cardíaca, frequência respiratória, grau de dilatação pupilar e temperatura retal. O escore final varia de 0 a 27, somando-se as pontuações de cada categoria individualmente, e quando o resultado está acima de 13 é considerado que o animal está com dor (FIRTH & HALDANE, 1999). A vantagem desta escala é elevada sensibilidade e especificidade, no entanto pode não ser suficientemente sensível para reconhecer pequenas mudanças de comportamento, principalmente quando a avaliação é periódica. Esta escala pode ser utilizada somente para avaliação da dor pós-operatória em um ambiente hospitalar, pois a permanência de um animal em ambiente desconhecido pode promover alterações comportamentais. (MICH & HELLYER, 2008).

Na Escala Composta de Glasgow (GCMPS) são avaliados sinais comportamentais que se considera estarem relacionados com a dor no cão. É observado avaliação de postura, conforto, vocalização, ferida cirúrgica, conduta em resposta à interação com humanos, mobilidade e resposta ao toque. Todos os itens são analisados à distância e também por interação com o animal (HOLTON et al., 2001). Por utilizar termos bem específicos, diminui a subjetividade de diferentes avaliações por observador, sendo um método de grande precisão. A desvantagem é a não utilização de um escore numérico, o que impossibilita um acompanhamento da evolução do paciente. Também não permite se realizar uma diferenciação dos efeitos residuais dos anestésicos (HELLYER, ROBERTSON & FAILS, 2007; MICH & HELLYER, 2008).

A Escala de Dor Aguda Canina da Universidade do Estado do Colorado é dividida em duas fases. A primeira é realizada por uma avaliação do paciente em descanso em sua jaula, a uma distância em que ele não é perturbado. A segunda fase avalia o estado geral do paciente, a sua resposta à palpação da área cirúrgica e tensão corporal. Uma escala numérica de 0 a 4 dividida em quartos é associada, algumas vezes apresentando imagens que retratam comportamentos corporais do animal em dor. Possui como vantagens a fácil empregabilidade, possível utilização em cães e gatos, avaliação da tensão corporal e a consequente baixa subjetividade. Porém, faltam estudos clínicos que permitam sua validação (MICH & HELLYER, 2008).

2.3 Analgesia Pós-operatória por Tramadol na Ovariosalpingohisterectomia

O tramadol causa um aumento na liberação de serotonina. Esse

neurotransmissor ativa os interneurônios encefalinérgicos, inibidores pré e/ou pós-sinápticos sobre as fibras aferentes da dor, além de inibir diretamente as células do trato espinotalâmico. O efeito analgésico é potencializado pelos mecanismos não opióide do fármaco e não acarreta depressão respiratória nem cardíaca (VICKERS et al., 1992; BARAKA et al., 1993).

De acordo com Mastrocinque e Fantoni (2001) o uso de tramadol a 2 mg/kg por via intravenosa revelou analgesia satisfatória nos períodos trans e pós-operatórios em cadelas que passaram por uma ovariosalpingohisterectomia.

Dentre as vantagens do uso de tramadol no pós-operatório para alívio da dor está a longa duração de ação do fármaco (LEE, MCTAVISH & SORKIN., 1993).

Vickers e Paravicini (1995) disseram que as funções psicomotoras possuem uma melhor recuperação em pacientes que recebem a administração de tramadol em relação aqueles que recebem morfina no pós-operatório.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste estudo foram utilizadas dez cadelas saudáveis, sem raça específica, com idade entre 1 e 7 anos e peso entre 1 e 10 kg. Os animais foram disponibilizados por seus tutores, através do consentimento dos mesmos e da aprovação do Comitê de Ética na Utilização de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Uberlândia. O documento de aprovação do CEUA se encontra no final deste estudo.

Com o objetivo de fazer com que os animais se habituassem ao novo ambiente, evitando, assim interferência nas avaliações pós-operatórias, eles foram alojados nos canis três dias antes do procedimento de esterilização. Foi realizado jejum alimentar de 12 horas e jejum hídrico de 4 horas para todas as cadelas anteriormente ao procedimento cirúrgico.

Os animais foram divididos em dois grupos, cada um contendo cinco cadelas. No grupo A foi utilizado tramadol por administração intramuscular durante o pós-operatório da ovariosalpingohisterectomia (OSH). No grupo B foi utilizado tramadol via oral durante o pós-operatório do procedimento cirúrgico citado. A análise dos animais foi realizada por um avaliador às cegas.

Para o protocolo de medicação pré-anestésica foram utilizados: clorpromazina na dose de 1 mg/kg via intramuscular. Quinze minutos após este procedimento, houve indução da anestesia pelo uso de propofol na dose de 5 mg/kg para

a intubação orotraqueal, que foi realizada utilizando-se uma sonda de Magil de diâmetro adequado ao porte do animal. Após a indução foi aplicado fentanil em bolus, na dose de 50 µg/kg por via endovenosa. A aplicação do fentanil foi realizada entre uma e três vezes, dependendo do estágio anestésico do animal e da sua frequência cardíaca e respiratória durante o procedimento cirúrgico.

A manutenção anestésica foi feita pelo uso de isofluorano diluído em 100% de oxigênio e com fluxo suficiente para manter o animal no segundo plano do terceiro estágio anestésico.

Durante a cirurgia foi aplicado 0,3 ml de lidocaína nos ovários de animais com até 5 kg de peso vivo e 0,5 ml nos ovários de cadelas com peso vivo entre 5 e 10 kg, anteriormente à secção dos mesmos.

As avaliações pós-operatórias foram realizadas de acordo com as escalas descritiva simples e de avaliação numérica (Anexos 1 e 2).

Os animais do grupo A receberam 2 mg/kg de tramadol por via intramuscular a cada 6 horas durante 48 horas. A primeira dose foi dada após o acordar do animal, posteriormente à cirurgia. As cadelas do grupo B receberam tramadol por via oral (Nulli®) na mesma dose e colocada a solução em seringa para a facilitação da administração seguindo o mesmo protocolo de frequência do grupo A. Para não haver interferência da dor causada pela injeção intramuscular realizada no grupo A, foram realizadas, no grupo B, injeções intramusculares contendo solução fisiológica em volume equivalente a dose calculada de tramadol injetável por via intramuscular.

Durante o pós-operatório foram utilizados os seguintes medicamentos para todos os animais: como anti-inflamatório, o meloxicam, na dose de 0,1 mg/kg por via oral, uma vez ao dia durante 3 dias; antibioticoterapia utilizando penicilina, na dose de 30.000 UI/kg via intramuscular em dose única.

A avaliação dos escores de dor foram realizadas em 3h, 6h, 12h, 24h, 36h e 48h após a aplicação da MPA.

Para a análise da dor foram levados em considerações os seguintes pontos: presença de vocalização do animal (se positiva, representava presença de dor); animal se alimentando ou não (sendo a não alimentação indicativo de dor); interação do animal com o avaliador (não demonstração do ato de brincar, perseguir, aceitar afago sendo indicativo de dor); reação do animal à palpação da ferida (sendo considerado presença de dor caso houvesse resposta positiva de reação); postura do animal (animal encurvado, mancando ou evitando contato do membro com o chão foi considerado presença de dor); e estado

comportamental do animal (animal quieto, aflito ou reclusivo representava presença de dor).

4 RESULTADOS

Ao analisar a tabela 1, referente à escala simples do grupo de animais que receberam administração de tramadol por via intramuscular (grupo 1), é possível observar que o maior escore alcançado durante todo o procedimento foi 3, que ocorreu em apenas um animal após 3 horas, enquanto os escores 1 e 2 apareceram, cada um, em dois animais neste momento de avaliação. Três animais dentre os cinco deste grupo permaneceram com escores iguais até as 6 horas, sendo estes animais os dois com escore 1 e um com escore 2, fator que nos mostra a permanência do mesmo nível de dor em 60% dos animais deste grupo. Houve uma melhora significativa na avaliação em 12 horas, quando três dos cinco animais apresentaram escore 0. Entretanto, ainda foi apresentado um escore 2 nesta avaliação, diminuindo para escore 1 na avaliação em 24 horas, e outro animal apresentou escore 1, que se manteve na avaliação em 24 horas. Na avaliação em 36 horas foi verificado que apenas um animal apresentou escore 1 e todos os outros revelaram escore 0. Todos revelaram escore 0 em 48 horas.

Tabela 1 - Avaliação de acordo com a escala simples de dor em cadelas após ovariosalpingohisterectomia que receberam tramadol por via intramuscular

Cadelas	Horários					
	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas	36 horas	48 horas
1	1	1	0	0	0	0
2	1	1	0	0	0	0
3	3	2	2	1	1	0
4	2	2	1	1	0	0
5	2	1	0	0	0	0

Na tabela 2, referente à escala simples do grupo de animais que receberam administração de tramadol por via oral (grupo 2), é possível verificar que, na avaliação em 3 horas, nenhum animal atingiu escore 3, sendo o escore 2 encontrado em quatro animais e o escore 1 em um animal. A permanência do mesmo escore da avaliação em 3 horas na avaliação em 6 horas foi de 80%, havendo queda de apenas um escore 2 para o 1. Em 12 horas três cadelas apresentavam escore 1 e duas cadelas apresentavam escore 0, este sendo posteriormente alcançado por todos os animais em 24 horas.

Tabela 2 - Avaliação de acordo com a escala simples de dor em cadelas após ovariosalpingohisterectomia que receberam tramadol por via oral

Cadelas	Horários					
	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas	36 horas	48 horas
1	2	2	1	0	0	0
2	2	2	1	0	0	0
3	2	2	1	0	0	0
4	1	1	0	0	0	0
5	2	1	0	0	0	0

Ao observar os dados obtidos nas tabelas 1 e 2, é importante notar que entre a terceira e a sexta hora pós-operatória o índice de escores que se repetiram foi maior no grupo 2. Por outro lado, todas as avaliações efetuadas entre 6 e 36 horas possuíram repetições de escore no grupo 1, mas não houve nenhuma repetição no grupo 2. Nota-se também que o grupo 2 apresentou 100% de escore 0 mais rapidamente que o grupo 1. Outro fator importante a ser citado é que em nenhuma avaliação o escore obtido foi mais alto do que o escore obtido na avaliação anterior.

A tabela 3, referente à comparação de porcentagens dos escores apresentados nos grupos 1 e 2, nos mostra que na avaliação em 3 horas do grupo 1 o total de escores 1 foi de 40%, o de escores 2 também foi de 40% e o de escores 3 foi de 20%. No grupo 2 não houve nenhum escore 3, mas apenas 20% dos animais apresentou escore 1, enquanto 80% apresentou escore 2. Na avaliação em 6 horas, enquanto o grupo 1 obteve 60% de escore 1 e 40% de escore 2, o grupo 2 apresentou o inverso, obtendo 40% de escore 1 e 60% de escore 2. Em 12 horas, 60% do grupo 1 revelou escore 0, enquanto 20% revelou escore 1 e 20% revelou escore 2. No grupo 2 o escore 0 totalizava 40% e o escore 1 totalizava 60%.

Até este momento é possível observar que o grupo 1 possuiu mais animais com dor mais leve, mas, por outro lado, também mostrou um animal com dor mais forte que todos os outros do grupo 2 em duas dessas três avaliações.

Já na avaliação em 24 horas é possível observar que, enquanto o grupo 1 apresentou 60% de escore 0 e 40% de escore 1, o grupo 2 já mostrou 100% de escore 0, assim como nas avaliações posteriores. O grupo 1 ainda possuía 20% de escore 1 em 36 horas até que, em 48 horas, também apresentou escore 0 para 100% dos animais.

Nestas três últimas avaliações, pode-se notar que o tramadol oral (grupo 2)

alcançou mais rapidamente o escore 0 para todos os seus animais. Um fator importante a se citar é que a cadela que apresentou escore 3 na avaliação das 3 horas do grupo 1 demonstrou, durante todas as avaliações, o escore mais alto apresentado por este grupo, sendo este escore apresentado algumas vezes apenas por ela e algumas vezes juntamente com outra cadela.

Tabela 3 – Fracionamento e porcentagem de cada escore em cada uma das avaliações realizadas nos grupos 1 e 2 de acordo com a escala simples

Escores	Grupos											
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
	Avaliações											
	3 horas		6 horas		12 horas		24 horas		36 horas		48 horas	
0	-	-	-	-	3/5 (60%)	2/5 (40%)	3/5 (60%)	5/5 (100%)	4/5 (80%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
1	2/5 (40%)	1/5 (20%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)	-	1/5 (20%)	-	-	-
2	2/5 (40%)	4/5 (80%)	2/5 (40%)	3/5 (60%)	1/5 (20%)	-	-	-	-	-	-	-
3	1/5 (20%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Ao analisar os dados da tabela 4, referentes à avaliação por escala numérica do grupo de animais que receberam administração de tramadol por via intramuscular (grupo3), verificamos que, em 3 horas, um animal revelou escore 6, indicando uma dor moderadamente forte. Também é possível verificar que neste mesmo momento de avaliação dois animais se encontravam em um intermediário entre dor leve e dor moderada, com o escore 3, e os outros estavam em escore 2 e 4, indicando dor leve e dor moderada, respectivamente. Apenas um animal, o que apresentou escore 3, manteve a mesma pontuação obtida entre as 3 e as 6 horas, mas durante todos os outros momentos de avaliação nenhuma pontuação se repetiu para nenhuma cadela. Em 12 horas três animais já aparentavam escore 0, enquanto os outros dois animais demonstravam escore 2 e escore 3. Em 24 horas se repetiu os escores 0 para as mesmas cadelas, enquanto os escores da avaliação anterior caíram de 2 para 1 e de 3 para 2. Às 36 horas, o único animal que ainda não havia alcançado escore 0 (o que apresentou escore 2 na avaliação anterior) já aparentava escore 1. Com 48 horas, todos os escores foram 0.

É importante ressaltar que a cadela que recebeu escore 3 no grupo 1, demonstrou escore 6 nesta escala. Isso significa que apesar de ter recebido um escore de dor forte na primeira escala, aqui podemos ver que tal dor era apenas moderadamente

forte.

Tabela 4 - Avaliação de acordo com a escala numérica de dor em cadelas após ovariosalpingohisterectomia que receberam tramadol por via intramuscular

Cadelas	Horários					
	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas	36 horas	48 horas
1	2	1	0	0	0	0
2	3	2	0	0	0	0
3	6	4	3	2	1	0
4	3	3	2	1	0	0
5	4	2	0	0	0	0

A tabela 5 mostra os dados obtidos com a avaliação, pela escala numérica, dos animais que receberam tramadol por via oral (grupo 4). É possível analisar que o escore máximo alcançado foi 4, que representa uma dor levemente moderada, e foi apresentado por dois animais em 3 horas. Outros dois animais obtiveram escore 3 e um animal obteve escore 2. Até as 6 horas, apenas em dois animais os escores permaneceram os mesmos (o escore 2 e um escore 3). Esse quadro melhorou entre 6 e 12 horas, em que os escores de todos os animais declinaram, totalizando um total de um escore 2, três escores 1 e um escore 0. Na análise em 24 horas apenas um animal ainda apresentou escore 1, sendo que o restante do grupo já possuía escore 0. Todo o grupo alcançou escore 0 em 36 horas.

É interessante salientar que, na escala simples, a avaliação em 24 horas já nos mostrou 100% de escore 0, fato que não ocorreu na escala numérica. Um dos animais recebeu neste momento, na escala numérica, escore 1, indicando que apesar de aparentar completa analgesia, havia sinais de uma dor extremamente leve.

Tabela 5 - Avaliação de acordo com a escala numérica de dor em cadelas após ovariosalpingohisterectomia que receberam tramadol por via oral

Cadelas	Horários					
	3 horas	6 horas	12 horas	24 horas	36 horas	48 horas
1	4	3	1	0	0	0
2	3	3	2	0	0	0
3	4	3	1	0	0	0
4	2	2	1	1	0	0
5	3	2	0	0	0	0

Ao observar os dados obtidos nas tabelas 4 e 5, nota-se que em ambos os grupos (3 e 4) houveram quatro quedas de mais de um ponto no escore entre uma avaliação e outra. Em todos os casos essa queda foi de 2 pontos. No grupo 3 tais quedas ocorreram duas vezes entre as avaliações em 3 e em 6 horas e duas vezes entre as avaliações em 6 e em 12 horas, enquanto no grupo 4 ocorreram três vezes entre as avaliações em 6 e em 12 horas e uma vez entre as avaliações em 12 e em 24 horas. Nota-se também que o grupo 3 possuiu apenas uma repetição de escore entre avaliações (da avaliação em 3 para 6 horas) e o grupo 4 mostrou três repetições (duas entre as avaliações em 3 e em 6 horas e uma entre as avaliações em 12 e em 24 horas).

Observou-se que em 3 horas houve quatro escores iguais entre os dois grupos (sendo um escore 2, dois escores 3 e um escore 4) e um escore inferior no grupo 4 (escore 4 inferior ao escore 6). É importante notar que o grupo 3 possuiu uma queda maior de escores, tanto quantitativa como qualitativamente, entre os momentos de 3 e 6 horas.

A tabela 6 consta a comparação de porcentagens dos escores apresentados no grupo 3 e no grupo 4. Na avaliação em 3 horas é possível ver que os dois grupos apresentaram números iguais de animais com escore 2 e escore 3 (20% e 40%, respectivamente), mas o grupo 3 obteve 20% de escore 4 e 20% de escore 6, enquanto o grupo 4 demonstrou 40% de escore 4. Em 6 horas a situação do grupo 3 foi de escore 1 em 20%, escore 2 em 40%, escore 3 em 20% e escore 4 em 20% e a do grupo 4 foi de escore 2 em 40% e escore 3 em 60%. Os resultados da avaliação em 12 horas nos mostraram, para o grupo 3, escore 0 em 60%, e escores 2 e 3 com 20% cada um. Já no grupo 4, neste mesmo momento, o que se pode ver é escore 0 em 20%, escore 1 em 60% e escore 2 em 20%.

Até esta avaliação é possível analisar que os escores com o uso do tramadol intramuscular (grupo 3) possuíram maior queda, superando em 40% de escores 0 o grupo 4.

No entanto, na avaliação em 24 horas o quadro se reverteu, pois enquanto o grupo 3 possuía 60% de escore 0 e escores 1 e 2 com 20% cada, o grupo 4 apresentou 80% de escore 0 e 20% de escore 1. Em 36 horas o grupo 3 ainda não havia alcançado totalidade de escore 0, pois ainda possuía 20% de escore 1, diferentemente do grupo 4 que apresentou apenas escore 0 neste momento. Em 48 horas ambos os grupos apresentaram 100% de escore 0. Pelas três últimas avaliações nota-se o grande salto, vindo da avaliação das 12 horas, que o grupo 4 possuiu para o escore 0, superando o grupo 3 em quantidade de escores mais baixos.

Tabela 6 - Fracionamento e porcentagem de cada escore em cada uma das avaliações realizadas nos grupos 3 e 4 de acordo com a escala numérica

Escores	Grupos											
	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4
	Avaliações											
	3 horas		6 horas		12 horas		24 horas		36 horas		48 horas	
0	-	-	-	-	3/5 (60%)	1/5 (20%)	3/5 (60%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
1	-	-	1/5 (20%)	-	-	3/5 (60%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	-	-	-
2	1/5 (20%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	1/5 (20%)	-	-	-	-	-
3	2/5 (40%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	3/5 (60%)	1/5 (20%)	-	-	-	-	-	-	-
4	1/5 (20%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	1/5 (20%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Na tabela 7 está demonstrado o desempenho do grupo 1 em comparação ao grupo 2. Na tabela 8 está a representação do desempenho do grupo 3 em comparação ao grupo 4. Por essas tabelas é possível realizar a análise comparativa dos resultados do tramadol intramuscular em relação ao tramadol oral. Na escala simples o tramadol oral apresentou melhores escores que o intramuscular duas vezes, enquanto o tramadol intramuscular totalizou escores melhores que o tramadol oral apenas uma vez. Na escala numérica o tramadol oral recebeu melhores escores três vezes enquanto os escores do tramadol intramuscular foram melhores que o tramadol oral em uma avaliação.

Tabela 7 - Desempenho comparativo da escala simples das avaliações do tramadol intramuscular e tramadol oral

	Via de administração	
Avaliações	IM	Oral
3 horas	○	○
6 horas	+	-
12 horas	○	○
24 horas	-	+
36 horas	-	+
48 horas	○	○

Tabela 8 - Desempenho comparativo da escala numérica das avaliações do tramadol intramuscular e tramadol oral

	Via de administração	
Avaliações	IM	Oral
3 horas	-	+
6 horas	+	-
12 horas	○	○
24 horas	-	+
36 horas	-	+
48 horas	○	○

Tabelas 7 e 8 - ○ = semelhança no desempenho de ambas as vias de administração; + = via de administração com melhor desempenho; - = via de administração com desempenho menos efetivo.

5 DISCUSSÃO

O tramadol vem sendo utilizado na medicina veterinária, mas dados relacionados à sua farmacocinética, eficácia e segurança são limitados (SHILO et al., 2007). A comparação dos resultados deste estudo com dados na literatura foi, portanto, limitada.

De acordo com Górniak (2006), o tramadol pode causar sinais de depressão no SNC em cães, causando depressão respiratória. Liu et al. (1999) relataram os efeitos colaterais do uso de tramadol como sendo tontura, vômitos, náuseas e pressão intracerebral aumentada. Nenhum dos efeitos citados estiveram presentes neste estudo. Kukanich e Papich (2004) também não encontraram efeitos adversos em sua pesquisa utilizando tramadol oral e intramuscular em seis beagles.

A ausência de efeitos colaterais e dificuldades causadas pelo uso de tramadol no pós-operatório também foi relatada em estudo de cães submetidos a maxilectomia e mandibulectomia (MARTINS et al., 2010).

A ocorrência da depressão do SNC com o uso do tramadol dificulta a avaliação da dor, pois como um dos critérios utilizados para tal avaliação é o comportamento apresentado pelo animal, o estado quieto e reservado das cadelas pode significar dor, seu comportamento normal (de acordo com sua personalidade) ou efeito do analgésico (que de acordo com a própria bula do medicamento, pode causar sonolência e/ou fadiga), daí a importância de se conhecer o comportamento do animal.

O genótipo enzimático do animal tem grande influência no efeito do tramadol, pois a produção do principal metabólito envolvido na analgesia deste fármaco (O-Desmetiltramadol, ou M1) pode ser diminuída pela inibição do metabolismo deste animal (LEPPERT, 2011). Somado a isso, há o fato de que a dor, de acordo com a definição proposta pela Associação Internacional para Estudo da Dor, é subjetiva, ou seja, cada indivíduo sente a dor ao seu modo (MERSKEY e BOGDUK, 1994). Isso pode explicar a razão de algumas cadelas terem demonstrado maior resistência à dor em relação as outras. Esta informação também revela que não é possível afirmar que a cadela que recebeu o maior escore em todo o estudo (escore 6 da escala numérica na avaliação em 3 horas) apresentou este quadro por não eficiência do tramadol intramuscular, pois sugere a possibilidade de tal fato ser devido a fatores individuais de seu organismo, assim como seu limiar de dor, que possuem grande influência no resultado da analgesia. O fato desta mesma cadela ter apresentado o maior escore em todas as avaliações (sendo este escore

apresentado algumas vezes apenas por ela e outras vezes com outras cadelas) também não comprova a falta de eficiência do fármaco intramuscular pela mesma razão.

Embora nos humanos o M1 seja um metabólito amplamente produzido, em cães é um metabólito relativamente menos produzido comparado a outros metabólitos (WU et al., 2001; KUKANICH e PAPICH, 2004). Assim, é possível que, como em cães o metabólito responsável pela analgesia é formado em menor quantidade, uma inibição desse metabólito reduz ainda mais a sua concentração no sangue, o que causa uma diferença no efeito analgésico, reduzindo-o ainda mais. Tal inibição varia de acordo com cada indivíduo.

Kukanich e Papich (2004) mostraram que após a administração oral de tramadol em cadelas, este é rapidamente metabolizado, sendo que o pico de concentração do fármaco no plasma sanguíneo ocorre em menos de uma hora, assim como o de M1. Neste estudo esse pico foi de quase 1000 ng/ml de tramadol e cerca de 500 ng/ml de M1. Mostraram também que a biodisponibilidade do tramadol administrado oralmente em comprimido é de 65% e com uma meia-vida de 1,5 a 2 horas. Stubhaug, Grimstad e Breivik (1995) mostraram que o pico de concentração sérica de tramadol via oral em 35 pessoas foi de 300 ± 170 ng/ml e ocorreu após 2 horas da administração do fármaco. Houve entre os dois estudos uma grande diferença nessa concentração, entretanto não se pode afirmar que a absorção do fármaco realizada pelos cães é superior. Esse pico rápido entra em contradição com os achados deste estudo, pois o tramadol oral levou um tempo maior para que o fármaco tivesse um efeito realmente notável.

Vários estudos confirmaram que a administração intramuscular do tramadol de modo repetitivo pode fornecer uma analgesia efetiva e satisfatória no pós-operatório (GROUND e SABLOTZKI, 2004), similar ao encontrado neste estudo, em que todos os animais que receberam tramadol intramuscular alcançaram o escore 0 em até 48 horas de pós-operatório.

SOUSA et al. (2008) mostraram que o pico da concentração plasmática de tramadol aplicado pela via intramuscular (cerca de 650 ng/ml) ocorreu entre 14 e 45 minutos após a aplicação e caiu para 250 ng/ml até a terceira hora da aplicação. Com estes dados é possível ver que o pico de tramadol na concentração plasmática de ambas as vias de administração difere por muito pouco tempo. Essa informação é divergente com a diferença de tempo que as diferentes vias utilizadas neste presente estudo tiveram para alcançar o escore 0 em todos os animais, já que com uma maior concentração no sangue do tramadol oral, seu efeito deveria ocorrer mais rapidamente.

No estudo realizado por Engindeniz et al. (2005), 80% de um total de 20 pessoas que receberam tramadol intramuscular como forma de aliviar a dor de uma forte enxaqueca obtiveram uma melhora significativa em um período de 2 horas após a injeção e 35% já estavam livres da dor neste mesmo período. Tal fato não ocorreu neste presente estudo, uma vez que o tramadol intramuscular levou 48 horas para manifestar escore 0. Entretanto, 10% dos pacientes do estudo de Engindeniz et al. (2005) tiveram reincidência de dor, o que não ocorreu hora alguma neste estudo.

Tanto as cadelas que receberam tramadol por via intramuscular quanto as que receberam tramadol por via oral tiveram um resultado satisfatório de analgesia. Esse resultado diverge do estudo de Stubhaug et al. (1995), em que o tramadol por via oral não teve um bom efeito analgésico e a explicação para isso não pode ser dada por uma má absorção do fármaco (já que, como dito anteriormente, o fármaco teve uma rápida absorção). O resultado de concentração sérica de tramadol foi semelhante entre este estudo citado e o estudo de Lintz et al. (1981).

Não houve diferença entre o tratamento com tramadol oral e a administração de placebo no estudo de Stubhaug et al. (1995), mas no estudo de Sunshine et al. (1992) houve, pois os resultados de tramadol oral 75 e 150 mg foram superiores ao placebo. A administração de 150 mg oral de tramadol teve um efeito superior ao da administração de paracetamol + napsilato de dextropropoxifeno entre 3 e 6 horas. Estes são os dois principais estudos sobre tramadol presentes na literatura e possuem resultados divergentes.

Tais resultados podem possuir essa divergência pelo fato de que no primeiro estudo citado o estímulo de dor foi maior. A intensidade da dor deve ser suficientemente forte para que haja uma diferença de efeito entre drogas. Em dores moderadas um analgésico forte e um analgésico fraco podem parecer igualmente eficientes (HILL e TURNER, 1969; LASKA et al., 1982)

No geral, o grupo do tramadol intramuscular necessitou de mais tempo para que todas as cadelas alcançassem o escore 0 em relação ao grupo do tramadol oral. Entretanto, pela falta da possibilidade de uma avaliação de concentração sanguínea, biodisponibilidade, análise dos níveis de cortisol e outros métodos mais avançados, não é possível afirmar que o tramadol administrado por via oral possuiu maior eficiência em relação à administração por via intramuscular.

6 CONCLUSÃO

Os efeitos colaterais causados pelo uso deste fármaco não ocorrem com grande frequência, visto que neste estudo nenhum animal apresentou qualquer um deles. O tramadol administrado por via intramuscular revelou efeito analgésico mais rapidamente que o tramadol por via oral. Entretanto, este possuiu maior eficiência analgésica em um período de 48 horas, por fornecer analgesia completa para todos os animais em menor período de tempo. Entretanto, ambas as vias de administração foram eficientes em promover a analgesia buscada para o pós-operatório e alcançaram o escore 0 tanto na escala descritiva simples quanto na escala de avaliação numérica. Em uma visão geral, o tramadol oral possuiu maior eficiência do que o tramadol intramuscular.

REFERÊNCIAS

Animal Pain; disponível em http://www.animalpain.com.br/pt-br/escalas-unidimensionais.php, 2012.

ALMEIDA, T. P. et al. Classificação dos processos dolorosos em medicina veterinária - revisão de literatura. Veterinária em Foco, v. 3, n. 2, p. 107:18, 2006.

BARAKA, A. et al. *A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia*. Can J Anaesth., v. 40, p. 308-13, 1993.

BASSANEZI, B. S. B; OLIVEIRA FILHO, A. G. Analgesia Pós-operatória. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 116-122, março/abril 2006.

DUNCAN, I. J. H. *Science-based assessment of animal welfare: farm animals*. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., v. 24, n. 2, p. 483-492, 2005.

ENGINDENIZ, Z., et al. *Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomised, double-blind study*. J Headache Pain v. 6, p. 143-188, 2005.

EPSTEIN. *Recognition, Assessment, and Scoring of Pain in dogs and cats. Paper presented at the North American Veterinary Conference Orlando*, 2011.

FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. *Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. J. of the Ame. Vet. Med. Association*, Shaumburg, v. 214, n. 5, p. 651-659, 1999.

FOSSUM T.W. Cirurgia de Pequenos Animais. 2 ed. São Paulo: Editora Roca, 2005.

GÓRNIAK, L. Hipoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, Helenice. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 176-191, 2006.

GROUND, S.; SABLOTZKI, A. *Clinical Pharmacology of tramadol. Clinical Pharmacokinetics*, v. 43, p. 879-923, 2004.

HILL, R.C.; TURNER, P. *Importance of initial pain in post-operative assessment of analgesic drugs*. J. Clin. Pharmacol. J. New Drugs, v. 9, p. 321-327, 1969.

HARDIE, E.M. (2000). *Recognition of pain behavior in animals. In* L. J. Hellebrekers (Ed.), *Animal Pain*, p. 51-69, 2000.

HELLYER, P.W. *Pain Identification*. In S. Ettinger & C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, St. Louis: Elsevier Inc. v. 1, p. 16-21, 2005.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. *Pain and its management.* Lumb & Jones' *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 4. ed. *Blackwell Publishing*. Cap. 3, p. 31-53, 2007.

HELLYER, P.W et al. AAHA/AAFP *pain management guidelines for dogs and cats. Journal of Feline Medicine and Surgery, London*, v. 9, n. 6, p. 466-480, 2007.

HENNIES, H. H.; FRIDERICHS, E.; SCHNEIDER, J. *Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids*. Arzn, v. 38, p. 877-880, 1988.

HOLTON, L. et al. *Development of a behavior-based scale to measure acute pain in dogs. The Veterinary Records. London*, v. 148, n. 17, p. 525-531, 2001.

HOWE, L. M. *Surgical methods of contraception and sterilization*. Theriogenology, v. 66, p. 500-509, 2006.

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

KRESZINGER, M. et al. *Correlation of pain assessment parameters in dog with cranial cruciate surgery*. Veterinarski Arhiv, Zagreb, v. 80, n. 5, p. 597-609, 2010.

KUKANICH, B.; PAPICH, MG. *Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs*. J *of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 27, p. 239–246, 2004.

LAI, J. et al. *Tramadol, MI metabolite and anantiomer affinities for cloned human opioid receptors expressed in transfected HN9.10 neuroblastoma cells*. Euro J. Pharm., v. 316, p. 369-72, 1996.

LASKA, EM. et al. *Quantitative differences in aspirin analgesia in three models of clinical pain*. J. Clin. Pharmacol., v. 22, p. 531-542, 1982.

LEE, C.R.; MCTAVISH, D.; SORKIN, E.M. *Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinectic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs* 1993; 46: 313-340.

LEPPERT, W. CYP2D6 *in the Metabolism of Opioids for Mild to Moderate Pain. Pharmacology*, v. 87, p. 274-285, 2011.

LINTZ, W. et al. *Biotransformation of tramadol in man and animal*. Drug Res., v. 31, n. 11, p. 1932-43, 1981.

LIU, ZM. et al. *Drug dependence and abuse potenial of tramadol*. Acta Pharmacologica Sinica v. 20, p. 52–54, 1999.

MARTINS TL. et al. *Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy*. Am J Vet Res v. 71, p. 1019–1026, 2010.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. Modulação da resposta neuroendócrina à dor pós-operatória em cães. Clínica Veterinária, São Paulo, v. 6, n. 31, p. 25-29, março/abril 2001.

MATHEWS. *Pain assessment and general approach to management*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 30 (4), p, 729-755, 2000.

MERSKEY, H., BOGDUK, N. *Classification of chronic pain*. Seattle: *Internacional Association for the Study of Pain*, 1994. Disponível em: http://www.iasp-pain.org/terms-p.html.

MICH, P.M.; HELLYER, P.W. *Objective, categoric methods for assessing and analgesia. Handbook of veterinary pain management.* 2 ed. Mosby Elsevier, St Louis, p. 78, 2008.

MORAN, C. E.; HOFMEISTER, E. H. *Prevalence of pain in a university veterinary intensive care unit. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, London*, v. 23, n.1, p. 29–36, 2013.

NÓBREGA NETO, P. I. Dor, sensciência e bem-estar em animais: grandes animais. Ciênc. Vet. Tróp., v. 11, n. 1, p. 26 -30, 2008.

OLSON, P.N.; KUSTRIZ, M.V. & JOHNSTON, S.D. *Early-age neutering of dogs and cats in the United States (A review). Journal of Reproduction and Fertility*, v. 57, p. 223-232, 2000.

OTERO, P. E. O manejo da dor e a Medicina Veterinária. Dor - Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais. São Caetano do Sul: Interbook, 2005a. Cap. 1, p. 2-5.

PEREIRA, L. V.; SOUSA, F. A. E. F. Mensuração e avaliação da dor pós-operatória: uma breve revisão. Revista Latino-Americana de Enfermagem, Ribeirão Preto, v. 6, n. 3, p. 77-84, 1998.

RIETMANN, T. R. et al. *The Association between Heart Rate, Heart Rate Variability, Endocrine and Behavioural Pain Measures in Horses Suffering from Laminitis. Journal of veterinary medicine. A physiology, pathology, clinical medicine*, Oxford, v. 51, n. 5, p. 218-225, 2004.

SACKMAN, J. E. *Pain: its perception and alleviation in dogs and cats. Part I: the physiology of pain*. Comp. Cont. Educ. Pract. Vet. v.1: 35-40, 1991.

SHILO, Y. et al. *Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration.* J. vet. Pharmacol. Therap. v. 31, p. 60–65, 2007.

SHORT, C.E. *Fundamentals of pain perception in animals. Applied Animal Behaviour Science*. Amsterdam, v. 59, n. 1, p. 125–133, 1998.

SOUSA, A. et al. *Pharmacokinetics of tramadol administered by intravenous and intramuscular routes to female dogs submitted to ovariohysterectomy.* Braz. J. vet. Res. anim. Sci., São Paulo, v.45, n. 3, p. 239-247, 2008

STUBHAUG, A., GRIMSTAD, J., BREIVIK, H. *Lack of analgesic effect of 50 mg and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison*, Pain 62 p. 111–118, 1995.

SUNSHINE, A. et al. *Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postop- erative pain*, Clin. Pharmacol. Ther., v. 51, p. 740-746, 1992.

TEIXEIRA, M. Recife tem mais de 100 mil cães e gatos abandonados nas ruas. diáriodepernambuco.com.br, Fevereiro, 2014. Acesso 22/03/2015.

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

VICKERS, M. D.; PARAVICINI, D. *Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. European Journal of Anaesthesiology*, 1995; 12: 265-271.

WHO; WSPA. *WORLD HEALTH ORGANIZATION; WORLD SOCIETY FOR THE PROTECTION OF ANIMALS. Guidelines for dog population management*. 116p, 1990.

WU, W.N. et al. *Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog*. Xenobiotica, v. 31, p. 423–441, 2001.

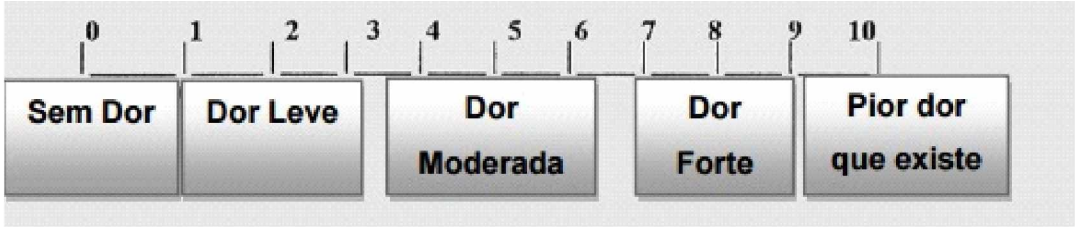
YAZBEK, K.V.B. Avaliação da dor e da qualidade de vida em cães com câncer. Revista Dor, São Paulo, v. 9, n.3, p. 1297-1304, 2008.

ANEXO 1: Escala descritiva simples

Sem Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Forte	Dor Pior que existe

Fonte: www.abrale.org.br

ANEXO 2: Escala de avaliação numérica



Fonte: https://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/2013_Jaqueline_Andrade_SeminarioCorrig1.pdf

Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA)
Rua Ceará, S/N - Bloco 2T, sala 113 – CEP 38405-315
Campus Umuarama – Uberlândia/MG – Ramal (VoIP) 3423; email:ceua@propp.ufu.br;
www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº 059/17 DA COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEUA/UFU 123/16

Projeto Pesquisa: "Estudo comparativo entre o tramadol por via oral e intramuscular no tratamento da dor pós-operatória de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia".

Pesquisador Responsável: Aracelle Elisane Alves

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com animais nos limites da redação e da metodologia apresentadas. Ao final da pesquisa deverá encaminhar para a CEUA um relatório final.

Situação: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS: O CEUA/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEUA PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 02 de maio de 2017.

Prof. Dr. Lúcio Vilela Carneiro Girão
Coordenador da CEUA/UFU Portaria nº 665/17

Universidade Federal de Uberlândia

_ Comissão de Ética na Utilização de Animais _

Comissão de Ética na Utilização de Animais CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "Estudo comparativo entre o tramadol por via oral e intramuscular no tratamento da dor pósoperatória de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia", protocolo nº 123/16, sob a responsabilidade de **Aracelle Elisane Alves** – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS (CEUA) da UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, em reunião de **21 de outubro de 2016.**

(We certify that the project entitled " Estudo comparativo entre o tramadol por via oral e intramuscular no tratamento da dor pós-operatória de cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia", protocol 123/16, under the responsibility of Aracelle Elisane Alves - involving the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata, for purposes of scientific research - is in accordance with the provisions of Law nº 11.794, of October 8th, 2008, of Decree nº 6.899 of July 15th, 2009, and the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and it was approved for ETHICS COMMISSION ON ANIMAL USE (CEUA) from FEDERAL UNIVERSITY OF UBERLÂNDIA, in meeting of October 21th, 2016).

Vigência do Projeto	Início: 16/05/2017 Término: 05/06/2017
Espécie / Linhagem / Grupos Taxonômicos	Canina
Número de animais	10
Peso / Idade	1 – 10 kg / 1 – 7
Sexo	Fêmeas
Origem / Local	Hospital Veterinário UFU
Número da Autorização SISBIO	-
Atividade(s)	-

Uberlândia, 02 de maio de 2017.

Prof. Dr. Lúcio Vilela Carneiro Girão
Coordenador da CEUA/UFU