

AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS, ANALGÉSICOS E NEUROENDÓCRINOS UTILIZANDO DIFERENTES DOSES DE TRAMADOL EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA

Letícia Rodrigues Parrilha¹; Mariana Venâncio dos Santos¹; Rodrigo Jesus Paolozzi², Fernando Silvério Cruz².

RESUMO: O Tramadol é um análogo sintético da codeína com grande potencial analgésico, as doses e os efeitos analgésicos dessa droga ainda são pouco conhecidos na Medicina Veterinária. O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos analgésicos, cardiorrespiratórios e neuroendócrinos deste fármaco, bem como estabelecer uma dose eficaz e ao mesmo tempo evitar possíveis efeitos colaterais. Foram utilizados 24 cadelas, sem raça definida, adultas, de idade e peso variável, saudáveis, submetidas a Ovariosalpingoestereotomia. Os animais foram divididos em 3 grupos, GT1 (n=8): foi administrado pela via intra venosa tramadol na dose de (1mg/kg) 5 minutos após a indução anestésica com o propofol. GT2 (n=8): foi administrado tramadol pela via intravenosa na dose de (2mg/kg) 5 minutos após a indução anestésica com o propofol. GT4 (n=8) foi administrado tramadol pela via intravenosa na dose de (4mg/kg) 5 minutos após a indução anestésica com o propofol. Durante todo o procedimento cirúrgico foram avaliados parâmetros fisiológicos como frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR), pressão arterial sistólica (PAS), análise de hemogasometria. No pré, trans e pós operatório foram feitas 6 coletas de sangue para análise de cortisol. Após o término do procedimento cirúrgico, as cadelas foram acompanhadas por um período de 12 horas, afim de avaliar o grau de analgesia, através de variáveis objetivas FR, FC, TR e PAS e variáveis subjetivas como a escala analógica visual. Quando comparado os tratamentos GT1, GT2 e GT4, maior sensação de dor foi observado no tratamento GT1 (1mg/kg), já analgesia significativa foi observada no tratamento GT4 (4mg/kg), mas acompanhado de distúrbios digestórios. Os dados passaram por análise estatística através da análise de variância. As diferenças entre as médias foram avaliadas através do teste de Tukey para intra grupos e o teste dunnet para entre grupos.

PALAVRAS-CHAVE: Tramadol, Analgesia, Cadelas.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a dor pós operatória tem sido uma das grandes preocupações dos clínicos veterinários. Frequentemente, ela é controlada com a administração de analgésicos (VALADÃO, *et.al.*, 2002), que visam diminuir a morbidade e mortalidade dos pacientes cirúrgicos (BASSANEZI, *et.al.*, 2006). A analgesia inicia-se com a administração do anestésico geral e termina com a perda da consciência. O paciente perde progressivamente a sensação de dor, porém a atividade motora e os

¹ Acadêmicas do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – PR. leparri@hotmail.com, mavesa_1987@hotmail.com

² Docente do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – PR. rovetjp@hotmail.com, fernandosfcruz@hotmail.com.

reflexos estão presentes (ANDRADE,2008), quando empregada no pré-anestésico potencializa o efeito dos anestésicos utilizados, diminuindo as doses dos mesmos, evitando a maior incidência de efeitos adversos, além de fornecer uma analgesia trans e pós operatória de qualidade.

A dor por sua vez é considerada uma experiência sensorial e emocional desagradável, que é associada ou descrita em termos de lesões teciduais (ANDRADE,2008), sua percepção depende do córtex cerebral (ADAMS,2003). Hoje ainda a dor não é tratada de forma adequada. Muitos estudos mostram que tanto em animais como no homem que são submetidos a procedimentos cirúrgicos apresentam dores moderadas no pós-operatório imediato. Essa situação só acontece devido a maioria dos profissionais considerar a dor como parte importante no processo de cura do paciente, desconhecendo dessa forma, os efeitos deletérios que ela pode causar, muitas vezes, pela insegurança na utilização dos analgésicos, como opióides (ANDRADE, 2008). Portanto nos últimos anos vem se utilizando um opióide sintético análogo da codeína, que através de estudos mostra uma porcentagem reduzida de efeitos adversos, denominado Tramadol (1-m-metilfenil-2-dimetilaminoetil-ciclohexan-1-01). O tramadol é um analgésico opióide atípico por agir através de dois mecanismos, sendo por inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina, e pela ligação ao receptor μ , sendo esta ligação de menor afinidade quando comparado com a morfina, que esta por sua vez apresenta uma ligação 5-10 vezes maior (BASSANEZI, *et.al.*,2006). Pode ser administrado por diversas vias, sua ação analgésica varia em torno de 6 a 8 horas, podendo ocorrer sedação quando administrados em doses altas (ANDRADE,2008). A biotransformação é hepática e a eliminação na sua maior parte ocorre pela urina (90%) e uma pequena porcentagem pelas fezes (10%). É muito eficaz no tratamento da dor moderada pós-operatória, seja ela de origem de tecidos moles ou ósseos.

O reconhecimento da dor é avaliado através da somatória de parâmetros fisiológicos e avaliação endócrina. A avaliação fisiológica por sua vez consiste na demonstração de sinais como sialorréia, aumento da frequência cardíaca e respiratória, miose, aumento da pressão arterial sistólica (PAS), temperatura retal e vocalização. Enquanto alterações endócrinas consiste na mensuração sérica de cortisol, que tende a apresentar valores significativos, decorrentes do procedimento cirúrgico e principalmente da dor pós-operatória (BASSANEZI,*et.al.*,2006).

Desta forma o emprego deste analgésico no presente estudo é comparar por estudos já divulgados, a baixa incidência de efeitos adversos advindos deste medicamento, e estabelecer uma dose eficaz obtendo bons resultados de analgesia, trans e pós operatória.

3.4. Justificativas:

O estudo teve como finalidade averiguar uma dose para produzir uma analgesia eficaz e o conhecimento real de uma dose (ainda não esclarecida) em cadelas que serão submetidas a ovariosalpingohisterectomia (OSH), afim de promover maior analgesia, e menores efeitos colaterais.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 24 cadelas, sem raça definida, adultas, de idade e peso variável, e saudáveis, selecionados mediante exames físico e laboratorial (hemograma), provenientes da rotina cirúrgica do Hospital Veterinário do Cesumar, encaminhados para realização de OSH. Foram submetidos a jejum hídrico e sólido, de 3 e 12 horas respectivamente. Todos

os animais foram submetidos ao mesmo protocolo anestésico. Na medicação pré-anestésica (MPA) foi administrado maleato de acepromazina 0,2% (0,05 mg/kgIV), após 15 minutos foi realizada a avaliação paramétrica e coleta de sangue arterial para o exame de hemogasometria, realizada através da cateterização da artéria femoral. Na indução anestésica (após 15 minutos da MPA) foi realizada cateterização da veia cefálica para administração dos fármacos utilizados para o procedimento anestésico e fluidoterapia com Ringer lactato, durante todo o procedimento. A indução foi realizada com Propofol seguindo-se a intubação endotraqueal, para a anestesia inalatória. Os animais foram divididos de forma aleatória em três grupos: GT1 (n=8): foi administrado pela via intra venosa tramadol na dose de (1mg/kg) 5 minutos após da indução anestésica com o propofol. GT2 (n=8): foi administrado tramadol pela via intravenosa na dose de (2mg/kg) 5 minutos após da indução anestésica com o propofol. GT4 (n=8) foi administrado tramadol pela via intravenosa na dose de (4mg/kg) 5 minutos após a indução anestésica com o propofol. Em todos os grupos, os fármacos foram diluídos em solução salina de modo a perfazer um volume final de 3 ml, uma vez que se trata de um estudo as cegas. Durante todo o procedimento cirúrgico foram avaliados os seguintes parâmetros : frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) através do Doppler vascular, com adaptação de um manguito no membro anterior direito, saturação de oxigênio na hemoglobina por meio de oxímetro de pulso adaptado na língua do animal, temperatura retal (TR) por meio de um termômetro digital, frequência respiratória (FR). Após o término do procedimento cirúrgico os animais foram encaminhados para a sala de recuperação anestésica, onde foi observado o tempo de extubação e o período de recuperação total desse animais. Durante as primeiras 12 horas (1, 3, 6 e 12 respectivamente) após o término da cirurgia os animais foram avaliados com relação ao grau de analgesia (utilizando-se as variáveis objetivas FR, FC, TR e PAS e variáveis subjetivas como vocalização, grau de agitação, salivação, dilatação de pupila, postura e resposta a manipulação. No pós operatório foi realizado antibioticoterapia e curativo local, com limpeza da ferida cirúrgica duas vezes ao dia. Foi utilizada análise de medidas repetidas para todas as variáveis mensuradas ao longo do tempo dentro de cada grupo. Os contrastes entre as médias de grupos foram verificados, calculando-se a diferença mínima para $\alpha=0,05$ através de método de Tukey. A estatística foi considerada significativa quando $p<0,05$ (ZAR, 1996).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os três grupos de tratamentos avaliados (GT1 (n=8): administrado pela via intra venosa tramadol na dose de (1mg/kg) 5 minutos após da indução anestésica com o propofol. GT2 (n=8): administrado tramadol pela via intravenosa na dose de (2mg/kg) 5 minutos após da indução anestésica com o propofol. GT4 (n=8) administrado tramadol pela via intravenosa na dose de (4mg/kg) 5 minutos após a indução anestésica com o propofol), em 24 cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia, não houve diferença significativa quanto aos parâmetros fisiológicos: frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS), temperatura retal (TR), frequência respiratória (FR).

SPILLER et.al; 1997; DUTHIE, 1998, relatam que diferentemente de outros opióides é improvável a presença de depressão respiratória significativa, quando usado em dosagem recomendada, o que se confirma com os resultados encontrados no presente estudo.

Os efeitos cardiovasculares dos opióides são bastante variáveis e podem ser influenciados pela droga, dose e espécie do animal envolvido (MONTEIRO et.al.; 2009). A ausência de alteração na FC, foi relatado em estudo realizado por Duthie, (1997), quando utilizado o tramadol em infusão intravenosa pós-operatória. O presente estudo está em concordância com os relatos prévios.

De acordo com estudo realizados por Monteiro et.al. (2009), hipotensão foi observado no mínimo uma vez em 2 dos 6 cães que receberam o tratamento com tramadol, já Tarkkila et.al. (1997), mostrou que o uso do tramadol parenteral, parece não ter efeitos clinicamente relevantes na taxa cardíaca ou pressão arterial, resultados semelhantes foram encontrados no presentes estudo, onde não houve diferença nos valores de PAS.

Em relação a temperatura retal (TR), Monteiro et.al. (2009), afirma uma diminuição encontrada no uso de opióides como: Morfina, Butorfanol e Tramadol, o que confronta com os achados do presente estudo, no qual não foram encontrados diferenças significativas nos valores de TR quando comparadas entre grupos.

Quando comparado os tratamentos GT1, GT2 e GT4, maior sensação de dor foi observado no tratamento GT1 (1mg/kg), fato este que pode ser explicado pela baixa dose utilizada do fármaco, quando comparada as doses mais elevadas dos grupos seguintes. Já analgesia significativa foi observada no tratamento GT4 (4mg/kg), mas acompanhado de alta incidência de êmese, mostrando alteração evidente do sistema digestório. Segundo Andrade e Cassu, (2008), este efeito é devido a ligação do Tramadol ao receptor μ , que quando estimulado atinge o Centro do Vômito. Quando utilizado em doses inferiores ao grupo GT4 (4mg/kg), o fármaco não desencadeia esse efeito, por se ligar fracamente ao receptor μ .

Na avaliação neuroendócrina os níveis de cortisol não apresentaram alterações significativas entre grupos, diferentemente do estudo realizado por Mastrocinque e Fantoni, (2001), em que confirmam que o teste de cortisol é adequado para a avaliação da dor.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que o fármaco tramadol que vem ganhando cada vez mais espaço na Medicina Veterinária, é um medicamento que pode ser administrado com segurança, devido a analgesia satisfatória, além da baixa incidência de efeitos colaterais e alterações nos parâmetros fisiológicos.

REFERÊNCIAS

ADAMS, H.R.; Farmacologia e Terapêutica Veterinária. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2003. p. 361.

ANDRADE, F.A.; Manual de Terapêutica Veterinária. São Paulo:Rocca, 2008. p.433-518.

BASSANEZI, B.S.B.; FILHO, A.G.O; Analgesia pós-operatória. Revista *Col.Bras.Cir.* São Paulo, 2006.

DUTHIE, D.J.R.; Remefentanil and tramadol. *British Journal of Anaesthesia, Leicester*, v.81, p.51-57, 1998.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T.; Modulação da Resposta Neuroendócrina à dor pós-operatória em cães. *Revista Clínica Veterinária*, v.6, n.31, p.25-29, 2001.

MONTEIRO, E.R.; et.al.; Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.36, p.25-33, 2009.

SPILLER, H.A.; et.al.; Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol*, v.35, p.361-364, 1997.

TARKKILA, P.; TUOMINEN, N.; LINDGREN, L.; Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *Eur J Anaesthesiol*, v.15, p.64-68, 1998.

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