

UFRRJ

INSTITUTO DE VETERINÁRIA

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
VETERINÁRIA**

CIÊNCIAS CLÍNICAS

DISSERTAÇÃO

**COMPARAÇÃO ENTRE O EFEITO ANALGÉSICO DA
MORFINA E DO TRAMADOL EPIDURAL EM GATOS (*Felis
catus domesticus*)**

Douglas dos Santos e Castro

2008



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**COMPARAÇÃO ENTRE O EFEITO ANALGÉSICO DA MORFINA E
DO TRAMADOL EPIDURAL EM GATOS (*Felis catus domesticus*)**

DOUGLAS DOS SANTOS E CASTRO

Sob a Orientação do Professor
Paulo Oldemar Scherer

e Co-orientação da Professora
Marta Fernanda Albuquerque da Silva

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária na área de concentração de Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ
Janeiro de 2008

636.089796

C335c

T

Castro, Douglas dos Santos e, 1981-
Comparação entre o efeito analgésico da
morfina e do tramadol epidural em gatos
(*Felis catus domesticus*) / Douglas dos
Santos e Castro. - 2008.

48f. : il.

Orientador: Paulo Oldemar Scherer.
Dissertação (mestrado) - Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto
de Veterinária.

Bibliografia: f. 28-34.

1. Anestesiologia veterinária - Teses.
2. Anestesia epidural - Teses. 3. Gato -
Cirurgia - Teses. 4. Morfina - Teses. I.
Scherer, Paulo Oldemar, 1953-. II.
Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro. Instituto de Veterinária. III.
Título.

Bibliotecário: _____ Data: ____/____/____

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

DOUGLAS DOS SANTOS E CASTRO

Dissertação submetida com requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, na área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM ____/____/____.

Paulo Oldemar Scherer. PhD, UFRRJ
(Orientador)

Rafael de Rossi. PhD, UCM

Cicero Araujo Pitombo. PhD, UFRRJ

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que sempre me apoiaram em todos os momentos de minha vida; á minha irmã Danielle, pelo carinho e amizade; a Barbara Olimpieff, pessoa que palavras são poucas para descrever minha admiração, e pela ajuda inesgotável no desenvolvimento dessa pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ao Mestre Pedro Paulo de Assis Motta, por ter participado no desenvolvimento dessa pesquisa, e por sua amizade, sempre presente.

Ao Professor Doutor Paulo Oldemar Scherer, pela sua orientação, compreensão e amizade.

À Professora Doutora Marta Fernanda Albuquerque da Silva, pela co-orientação e amizade.

Aos Professores Doutor Rafael de Rossi, Doutora Fernanda Antunes e Mestre Marcos Vinícius Mota Pires, pelos conselhos e ensinamentos em anestesiologia.

À Professora Doutora Rita de Cássia Campbell Machado Botteon, pelos incentivos, conselhos e ajuda constante.

Ao Professor Doutor Fabio Barbour Scott, responsável pelo Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Parasiticidas do Departamento de Parasitologia Animal do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, pelos animais utilizados nesse experimento.

À Professora Doutora Thaís Ribeiro Correia Azevedo, pela escolha dos animais e carinho dedicado a estes.

Ao Professor Doutor Paulo de Tarso Landgraf Botteon, pela grande ajuda com a estatística.

A todos os Mestrandos da turma que tornaram as aulas cheias de alegria e diversão, principalmente ao Felipe Delorme Azevedo, pela grandiosa amizade que se somou ao longo do curso.

À Ana Cléa Barros de Oliveira, pelo carinho e cuidado com os animais, e ajuda nos procedimentos anestésicos.

EPÍGRAFE

“Aprendizado é ação. Do contrario, é só informação”.

Albert Einstein.

RESUMO

CASTRO, D. S. **Comparação entre o efeito analgésico da morfina e do tramadol epidural em gatos (*Felis catus domesticus*)**. 2008. 48p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008.

O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia e duração analgésica do tramadol às da morfina, administrados por via epidural em gatos (*Felis catus domesticus*). Para tanto, utilizaram-se seis fêmeas da espécie felina, sem raça definida, com peso entre três a quatro quilos e idade variando de um a três anos. Após o jejum alimentar, de 12 horas e hídrico, de quatro horas, os animais foram submetidos à anestesia geral com isoflurano por meio de uma câmara anestésica, com a finalidade de realizar a técnica epidural, evitando o estresse. Cada animal recebeu de forma aleatória, em um estudo cego, três tratamentos por via epidural com intervalos de uma semana entre estes, com: solução salina a 0,9% num volume equivalente a $0,22\text{ml.kg}^{-1}$ (Grupo Controle), tramadol 1mg.kg^{-1} diluído em solução salina e volume equivalente a $0,22\text{ml.kg}^{-1}$ (Grupo Tramadol) e morfina $0,1\text{mg.kg}^{-1}$ diluído em solução salina e volume equivalente a $0,22\text{ml.kg}^{-1}$ (Grupo Morfina). Uma hora após a administração de cada fármaco e o completo retorno da anestesia geral, os animais foram submetidos a estímulos dolorosos em três locais pré-definidos: base da cauda, face lateral da coxa direita e esquerda, dando continuidade, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12 horas respectivamente. A dor foi qualificada pela implementação de duas Escalas Simples Descritivas (SDS), uma Escala Analógica Visual (VAS), mensuração da frequência cardíaca e respiratória. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o delineamento em Quadrado Latino 3 x 3 com o teste de Kruskal-Wallis e para as quantitativas a Análise de Variâncias (ANOVA). Não houve diferença em relação ao tempo de anestesia e frequência respiratória, entretanto, houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) na frequência cardíaca nas horas dois e quatro entre os animais do grupo controle e do tramadol. Em todas as escalas utilizadas houve diferença significativa ($p < 0,05$) nas horas 8, 10 e 12, sendo que a morfina apresentou qualidade analgésica superior ao do tramadol nesses momentos. Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que o tramadol administrado por via epidural resultou analgesia satisfatória, isenta de efeitos adversos, porém inferior à analgesia da morfina, administrada pela mesma via.

Palavras-chave: tramadol, morfina, gatos, analgesia epidural.

ABSTRACT

CASTRO, D. S. **Comparison between the analgesic effect of the epidural morphine and tramadol in cats (*Felis catus domesticus*)**. 2008. 48p. Dissertation (Master of Science in Veterinary Medicine). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2008.

The purpose of this study was to compare the effectiveness and duration of the analgesic tramadol to the morphine, administered by the epidural route in cats (*Felis catus domesticus*) For this, six females cats were used, without defined breed, weighing between three and four kilograms and age ranging from one to three years. After fasting food, in 12 hours and water, four hours, the animals were subjected to general anesthesia with isoflurane through an anesthetic box, in order to allow the completion of the epidural technique. Each animal received at random, in a blind study, three epidural route treatments at intervals of one week between them, with: saline solution to 0.9% in a volume equivalent to 0.22ml.kg^{-1} (Control Group), tramadol 1 mg.kg^{-1} diluted in saline solution and volume equivalent to 0.22 ml.kg^{-1} (Tramadol Group) and morphine 0.1mg.kg^{-1} diluted in saline solution and volume equivalent to 0.22ml.kg^{-1} (Morphine Group). One hour after administration of each drug and general anesthesia recovery, the animals were subjected to painful stimuli in three pre-defined places: in the dorsal tail basis, the side of the right and left thigh, giving continuity, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 hours respectively. The pain was qualified by the implementation of two Simple Descriptive Scales (SDS), a Visual Analog Scale (VAS), measurement of heart and respiratory rate. For qualitative variables used in the Latin Square design 3×3 with the Kruskal-Wallis test and for the quantitative variables used in Analysis of Variance (ANOVA). There was no difference in relation to the time of anesthesia and respiratory frequency, However, the heart rate was significantly different ($p < 0.05$) in hours two and four between control group and tramadol. In all scales used there were significant difference ($p < 0.05$) in hours 8, 10 and 12. In these times the morphine produced more quality analgesia than the tramadol. Based on the results obtained, it can be concluded that the tramadol administered in epidural route resulted a satisfactory analgesia, without an adverse effects, but poorer than the morphine analgesia administered by the same route.

Keywords: tramadol, morphine, cats, epidural analgesia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Médias e desvios-padrão relacionados ao tempo do procedimento anestésico dos diferentes grupos anestesiados com isoflurano.....	18
Tabela 2 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência cardíaca (batimentos por minuto ⁻¹), registrados imediatamente após o pinçamento da prega cutânea (ARAUJO et al., 2001), em gatos que receberam injeção epidural de solução salina (controle), tramadol e morfina, avaliados nos diferentes tempos.....	19
Tabela 3 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto ⁻¹), registrados imediatamente após o pinçamento da prega cutânea (ARAUJO et al., 2001), em gatos que receberam injeção epidural de solução salina (controle), tramadol e morfina, avaliados nos diferentes tempos.....	20
Tabela 4 - Valores médios dos escores obtidos através da Escala Simples Descritiva (SDS) proposta por Mathews (2000) e Bonafine (2005), para quantificar a intensidade da dor em cães e gatos, nos diferentes tratamentos durante o tempo de avaliação.....	21
Tabela 5 - Valores médios dos escores obtidos através da Escala Simples Descritiva (SDS) proposta por Segura et al. (2000), para quantificação da dor nos diferentes tempos, através da resposta ao pinçamento, em gatos que receberam por via epidural solução salina (Controle), tramadol e morfina.....	22
Tabela 6 - Valores médios e desvios-padrão dos escores obtidos através da Escala Analógica Visual (VAS) proposta por Cambridge et al. (2000), para quantificação da dor nos diferentes tempos, em gatos que receberam por via epidural solução salina (Controle), tramadol e morfina.....	23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Escala Simples Descritiva (SDS) para avaliação da dor em cães e gatos (MATHEWS, 2000; BONAFINE, 2005).....	17
Quadro 2 – Escala Simples Descritiva (SDS) para avaliação da dor através do pinçamento (SEGURA et al., 2000).....	17
Quadro 3 – Escala Visual Analógica (VAS) para avaliação da dor em gatos (CAMBRIDGE et al., 2000).....	17

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência cardíaca (batimentos por minuto⁻¹), registrados imediatamente após o pinçamento da prega cutânea (ARAUJO et al., 2001), em gatos que receberam injeção epidural de solução salina (controle), tramadol e morfina, avaliados nos diferentes tempos..... 19
- Figura 2 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto⁻¹), registrados imediatamente após o pinçamento da prega cutânea (ARAUJO et al., 2001), em gatos que receberam injeção epidural de solução salina (controle), tramadol e morfina, avaliados nos diferentes tempos..... 20
- Figura 3 - Escores obtidos com o emprego da Escala Simples Descritiva (SDS) proposta por Mathews (2000) e Bonafine (2005), para quantificar a intensidade da dor em cães e gatos, nos diferentes tratamentos, durante o período de avaliação..... 21
- Figura 4 - Valores médios dos escores obtidos através da Escala Simples Descritiva (SDS) proposta por Segura et al. (2000), para quantificação da dor nos diferentes tempos, através da resposta ao pinçamento, em gatos que receberam por via epidural solução salina (Controle), tramadol e morfina..... 22
- Figura 5 - Escores obtidos pelo emprego da Escala Analógica Visual (VAS) proposta por Cambridge et al. (2000), para quantificação da dor nos diferentes tempos, em gatos que receberam por via epidural solução salina (Controle), tramadol e morfina..... 23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	2
2.1 História do Ópio.....	2
2.2 A Dor em Animais de Companhia.....	2
2.3 Reconhecimento da Dor em Felinos Domésticos.....	3
2.3.1 Alterações comportamentais.....	5
2.4 Dor Experimental.....	5
2.5 Analgesia Epidural.....	6
2.5.1 Técnica epidural.....	7
2.5.1.1 Contra indicação.....	7
2.5.2 Farmacocinética e farmacodinâmica dos opióides no espaço epidural.....	8
2.6 Morfina.....	9
2.6.1 Morfina epidural.....	10
2.7 Tramadol.....	11
2.7.1 Tramadol epidural.....	12
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	14
3.1 Animais.....	14
3.2 Delineamento Experimental.....	14
3.2.1 Procedimento anestésico.....	14
3.2.2 Preparação do paciente.....	15
3.2.3 Administração epidural dos fármacos.....	15
3.2.4 Estímulo mecânico.....	16
3.2.5 Avaliações.....	16
3.2.5.1 Frequência Cardíaca (FC) e Frequência Respiratória (FR).....	16
3.2.5.2 Analgesia.....	17
3.3 Análise Estatística.....	17
4 RESULTADOS.....	18
4.1 Frequência Cardíaca.....	18
4.2 Frequência Respiratória.....	19
4.3 Analgesia.....	20
4.3.1 Escala Simples Descritiva para dor.....	20
4.3.2 Escala Visual Analógica para dor.....	22
5 DISCUSSÃO.....	24
6 CONCLUSÕES.....	27
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
8 ANEXO.....	35

1 INTRODUÇÃO

Os mistérios da dor aos poucos vêm sendo desvendados e, a cada ano que passa, profissionais da área da saúde, despertados por esse grande desafio, mostram interesse inenarrável pelo assunto. A dor, sem dúvida, é um fenômeno de importância tanto na Medicina quanto na Medicina Veterinária, pois já se tem conhecimento que a mesma afeta diretamente a recuperação dos pacientes.

Embora existam diferentes formas para a identificação da dor, a que mais se destaca e parece ter grande valia, é a mudança comportamental, parâmetro implementado em inúmeras pesquisas, uma vez que os animais são incapazes de se comunicar verbalmente. Dentre estes, os felinos domésticos, animais com peculiaridades comportamentais, aumentam o desafio da identificação da dor.

A dor pode ser combatida por diferentes fármacos de inúmeros grupos. Dentre estes, os opióides ganham destaque principalmente por sua segurança e eficácia. A aplicabilidade dos mesmos pode se tornar mais interessante quando administrados por via epidural ou intratecal, pois são próximos a estas regiões que estão localizados seus receptores. Um dos opióides mais utilizados por estas vias é a morfina, a qual é amplamente implementada no controle da dor em cães e gatos.

O tramadol também é um analgésico opióide que vem sendo utilizado em humanos por via epidural com resultados promissores. Muitos pesquisadores relatam que seu efeito analgésico e tempo de duração são comparados aos da morfina pela mesma via, porém, com mínimos efeitos adversos, como por exemplo, a depressão respiratória. Na Medicina Veterinária, o uso do tramadol vem sendo ampliado, entretanto, a literatura carece de dados sobre os efeitos do mesmo em animais. Logo, o emprego deste fármaco pode ser uma alternativa para controle da dor em pequenos animais, visto que possui mínimos efeitos adversos, e, por isso, merece ser investigado. Por esse motivo, o presente estudo teve como objetivo comparar a eficácia e duração analgésica do tramadol às da morfina, administrados por via epidural em gatos (*Felis catus domesticus*) submetidos à dor induzida pelo pinçamento de prega cutânea.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 História do Ópio

Em tempos remotos, antigas civilizações que habitavam algumas regiões da Europa e África, cultivavam a *Papaver somniferum*, uma planta vulgarmente conhecida como papoula. Um dos relatos mais antigos do cultivo foi há 4.000 anos a.C. pelos povos Sumérios, que em seu ideograma descreveram a papoula como a “planta da alegria”. Esta planta parecia ser muito apreciada por diversos povos da época, pois em inúmeras escavações, seu passado foi aos poucos desvendado (JAFFE, 1967).

Nos meados do século II d.C., o ópio, substância extraída da papoula, ganhou popularidade na Grécia e Roma. Para a civilização romana, o mesmo simbolizava o sono e a morte. Já por volta do século XV, alguns médicos já recomendavam a utilização do ópio para o controle da dor (NORN et al., 2005). Entretanto, seu consumo foi além das propriedades terapêuticas e, por onde o ópio passava, o vício tornava-se evidente, acarretando morte e até mesmo guerras, como, por exemplo, a da China com a Inglaterra, nomeada “Guerra do ópio” (STALHEIM, 1990).

No século XIX, uma substância cristalina e insolúvel em água foi isolada da papoula por Friedrich Sertüner, o qual obteve alguns resultados farmacológicos quando testada em animais. Muito satisfeito com a sua descoberta, nomeou-a de *principium somniferum*, e posteriormente *morphium*, em homenagem ao Deus grego do sono (GOERING; SCHULTE, 1991; KLOCKGETHER-RADKE, 2002). Entusiasmado, o pesquisador descreveu sua nova descoberta que, ao ser traduzida, recebeu a sugestão de Gay Lussac de modificar o nome para morfina. Desde então, esta substância passou a ser estudada e utilizada por diversos pesquisadores, os quais, ao longo dos anos desenvolveram novos opióides a partir de sua estrutura química (HAMILTON; BASKETT, 2000).

2.2 A Dor em Animais de Companhia

Historicamente foram necessários muitos séculos de sofrimento e angústia para homens e animais submetidos a qualquer procedimento que envolvesse estímulos de dor, que, na maioria das intervenções, evoluíam ao óbito, por vivenciarem sensações dolorosas de tamanho não imaginável (THORWALD, 2001; WEARY et al., 2006).

A dor, sem dúvida, é um fenômeno importante na Medicina Veterinária, pois acomete diretamente a recuperação dos doentes, e em situações extremas, pode até conduzir à morte (HUGONNARD et al., 2004; WEARY et al., 2006). De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a mesma é conceituada como uma “experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a danos reais ou potenciais” (THURMON et al., 1996a; MERSKY, 1993 *apud*. SHORT, 1998).

Ao longo da história, muito se discutiu acerca da existência da dor em animais, pois os mesmos não tinham como se comunicar verbalmente para expressar seus sentimentos (CLOUTIER et al., 2005). No entanto, componentes neuroanatômicos e neurofisiológico foram descobertos, e desde então, entendeu-se que estes eram responsáveis pela transdução, transmissão e percepção dos estímulos nociceptivos. Com isso, é razoável pensar que os animais sentem dor mesmo não conseguindo expressá-la de forma verbal, mas sim a expressando através de mudanças nos seus padrões comportamentais e fisiológicos (SAWYER, 1998; SHORT, 1998; MATHEWS, 2000)

A resposta da dor pode ser desencadeada por um insulto tecidual de qualquer parte do corpo que contenha nociceptores, esse estímulo pode ser de natureza física, térmica, elétrica ou química (LE BARS et al., 2001). Após a ativação destes receptores, ocorre a propagação de impulsos elétricos, partindo dos nervos periféricos, os quais são constituídos por um grupo de fibras aferentes (sensitivas) e eferentes (motoras), seguindo seu caminho pela medula espinhal e finalmente chegando ao córtex sensorial e motor no Sistema Nervoso Central (SNC) (TAYLOR; ROBERTSON, 2004; PELLEGRINO, 2005). Imediatamente após o estímulo doloroso, há uma resposta motora, independente da percepção da dor, pelo SNC. Esta resposta é reconhecida como mecanismo reflexo de adaptação, que tem a finalidade de interromper a fonte de agressão (SHORT, 1998).

Após a ocorrência de um trauma, a dor é classificada como aguda, sendo esta de percurso relativamente curto, de seis a vinte quatro horas. Entretanto, se não for controlada, pode acarretar alterações sistêmicas relevantes e os pacientes poderão apresentar sérias complicações, tais como: diminuição da ingestão de alimentos, o que desencadeia o catabolismo protéico (MATHEWS, 2000; WEARY et al., 2006); alteração do sistema cardiovascular, mediadas por catecolaminas com o aumento da frequência cardíaca, elevação da pressão arterial e possivelmente quadros de arritmias. Já no sistema respiratório, a hipercapnia pode ser evidente, e, conseqüentemente, promoverá hipóxia e acidose respiratória. Há também desequilíbrio eletrolítico e endócrino, com a elevação dos níveis dos hormônios adrenocorticotróficos, epinefrina e norepinefrina que acabam desencadeando o quadro de imunodepressão (BROCK, 1995; OTTO; SHORT, 1998; SHORT, 1998; WEARY et al., 2006).

O controle da dor depende diretamente da forma como o profissional interpreta esta sensação, e a partir de seu diagnóstico, medidas terapêuticas adequadas deverão ser adotadas (OTERO, 2005a). Diferentes analgésicos são utilizados para o controle da dor, sendo que os opióides destacam-se dos demais por apresentarem excelente potência e segurança, quando utilizados adequadamente (ROBERTSON; TAYLOR, 2004). Estes fármacos apresentam afinidades com alguns receptores que se localizam no sistema nervoso central e, principalmente, na medula espinhal. Estão divididos em três grupos distintos: os receptores mi (μ), responsáveis pela analgesia supra-espinhal, depressão respiratória, euforia, midríase e sedação; os receptores kappa (κ), que causam sedação, miose e analgesia espinhal e por fim, os sigma (σ), que levam à disforia, alucinação e excitação (THURMON et al., 1996b; SAWYER, 1998; PASCOE, 2000).

Os opióides podem ser utilizados de forma sistêmica, porém, com avanço de diversas técnicas de analgesia regional, os mesmos podem ser administrados diretamente aos tecidos ou na proximidade de seus receptores, como, por exemplo, pela via epidural ou intratecal, permitindo a redução de suas doses e conseqüentemente reduzindo os possíveis efeitos adversos (PASCOE, 2000; TORSKE; DYSON, 2000; ROBERTSON; TAYLOR, 2004).

2.3 Reconhecimento da Dor em Felinos Domésticos

A avaliação da dor em animais se torna uma tarefa desafiadora para os Médicos Veterinários, pois não há meio efetivo de comunicação verbal entre os animais e seus tratadores, diferentes de seres humanos, que podem descrever de forma minuciosa a sensação da dor, meio conhecido como “padrão de ouro” para avaliação da mesma em Medicina (MATHEWS, 2000).

A dor em animais vem sendo estudada incessantemente por diversos pesquisadores, pois os métodos de avaliação ainda apresentam grande subjetividade, por apenas se basearem em mudanças comportamentais e fisiológicas (SHORT, 1998; WEARY et al., 2006).

O diagnóstico da dor está correlacionado diretamente às variações na mudança dos padrões comportamentais, contudo, alguns fatores podem estorvar estes comportamentos, como: espécie, idade, raça (MATHEWS, 2000), sexo, estímulo doloroso (LE BARS et al., 2001) e a associação de doenças (WEARY et al., 2006).

Os felinos domésticos apresentam peculiaridades comportamentais relacionadas à dor, muito específicas e ainda não muito bem elucidadas (SMITH, 1996; TAYLOR; ROBERTSON, 2004).

Devido à dor ser uma sensação muito individual (WEARY et al., 2006) e de avaliação subjetiva, pesquisadores desenvolveram escalas para quantificá-la por meio de escores, as quais foram inicialmente aplicadas em Medicina, e, em seguida, adaptadas para Medicina Veterinária. Estas escalas se baseiam principalmente no comportamento do paciente, e, as mais utilizadas para quantificação da dor em animais são: Escala Analógica Visual (VAS), Escala Numérica Visual (RNS) e a Escala Simples Descritiva (SDS) (MATHEWS, 2000).

De acordo com Firth e Haldane (1999), as escalas auxiliam na quantificação da dor, e podem ser utilizadas também para avaliar o comportamento dos fármacos analgésicos, como o início de ação e tempo de duração.

A Escala Analógica Visual (VAS) é um método de grande sensibilidade e que pode ser reproduzido em inúmeras pesquisas de avaliação de dor em gatos (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2002; STANWAY et al., 2002; GRINT et al., 2006). Esta escala consiste em uma linha reta não numerada, que apresenta o comprimento de 10cm, sendo o início da linha representado pelo 0, interpretado como “ausência de dor” e a outra extremidade é representada pelo 10, indicando a “pior dor” experimentada pelo paciente. O observador treinado deve colocar um ponto nesta reta durante a avaliação, supondo o grau de dor que o animal esteja padecendo (FIRTH; HALDANE, 1999).

Segundo Slingsby e Waterman-Pearson (2002), a Escala Analógica Visual (VAS) é um método de grande valia que pode ser utilizado para avaliação da dor em gatas submetidas a ovariectomia, com o intuito de comparar a eficácia de diferentes protocolos analgésicos. Embora esta escala seja utilizada com grande frequência para comparar ações farmacológicas de diferentes analgésicos, Grint et al. (2006), utilizaram a mesma para comparar o pós-operatório de duas técnicas cirúrgicas distintas de ovariectomia e, com isso, observaram qual destas apresentou menor quantificação da dor.

A Escala Numérica Visual (RNS) é um método similar de quantificação da dor, todavia, o avaliador não marca um ponto em uma reta, e sim, promove uma pontuação numérica de acordo com as atividades do paciente, as quais são divididas dentro de categorias de comportamentos. Essa escala possui menor variação nos resultados, quando utilizada por diversos avaliadores, diferindo assim da Escala Visual Analógica (VAS) que, por ser muito sensível, porém dependente de interpretação pessoal, pode promover variações entre diferentes avaliadores (HOLTON et al., 1998).

A Escala Simples Descritiva (SDS), consiste em um método de avaliação da dor de menor complexidade, podendo ser dividida em quatro ou mais categorias, como por exemplo: ausência de dor, dor leve, dor moderada e dor grave (MATHEWS, 2000). Embora, seja utilizada com grande frequência para o julgamento da dor em gatos (CAMBRIDGE et al., 2000) e de fácil implementação, esta escala é pouco sensível devido à escassez de opções numéricas (SEGURA et al., 2000).

Medidas objetivas como, por exemplo, frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial e temperatura podem ser caracterizadas como alterações nos padrões fisiológicos, indicadores da dor (SHORT, 1998; CAMBRIDGE et al., 2000; STANWAY et al., 2002; WEARY et al., 2006). Porém, nem sempre são fidedignos, pois qualquer situação que leve ao estresse, ou até mesmo a utilização de fármacos antes, durante ou após os procedimentos cirúrgicos pode desencadear instabilidade nestas variáveis (MATHEWS, 2000).

Avaliações minuciosas na quantificação de substâncias endógenas, como o cortisol sérico e catecolaminas, também podem auxiliar no diagnóstico da dor em animais (SHORT, 1998; WEARY et al., 2006). Segundo Smith et al. (1996), a concentração sérica de cortisol foi um método de diagnóstico efetivo na identificação de dor em gatas após a ovariectomia. Todavia, um estudo realizado por Cambridge et al. (2000), indicou que o cortisol plasmático e as beta-endorfinas não apresentaram diferenças significativas entre o grupo controle e os demais grupos submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Um estudo realizado com a finalidade de avaliar a elevação do cortisol sérico em comparação com alterações na frequência cardíaca, respiratória, pressão arterial e temperatura retal em gatas submetidas a procedimentos cirúrgicos de ovariectomia, indicou que nem sempre os parâmetros clínicos se alteram conjuntamente com a elevação dos níveis de cortisol (SMITH et al., 1999).

2.3.1 Alterações comportamentais

Embora os felinos domésticos sejam animais silenciosos e de comportamento muito específico, pesquisas comportamentais relacionadas à dor e ao estresse ganham uma atenção exclusiva e única de Médicos Veterinários (ROBERTSON; TAYLOR, 2004; TAYLOR; ROBERTSON, 2004).

A identificação da dor em gatos se torna uma tarefa desafiadora, pois estes animais tendem a silenciar-se, ou seja, expressam mínimos sinais pertinentes à dor, característica comum da espécie. Em muitas ocasiões de dor, os gatos preferem esconder-se de baixo de cobertores ou até mesmo dentro de objetos (MATHEWS, 2000), permanecendo imóveis e rígidos por longo período de tempo (SMITH, 1996).

Com a popularidade das cirurgias eletivas de ovariectomia, comportamentos relacionados à dor abdominal são amplamente vistos nesta espécie. As gatas tendem a posicionar-se em decúbito esternal com o dorso levemente arqueado, assumindo uma postura de defesa da área lesionada. A musculatura abdominal encontra-se rígida, e, no momento de palpação da ferida cirúrgica, os animais tendem a esticar todas as patas e arquear mais o dorso, com intuito de impedir o toque. Alguns animais podem direcionar as orelhas para trás ou para baixo e vocalizar e até mesmo poderão avançar no observador (MATHEWS, 2000; SLINGSBY; WATERMAN-PERSON, 2002). Nesta espécie a dor abdominal acaba acarretando também um quadro de dispnéia, o qual é facilmente percebida (ROBERTSON, 2005).

O incômodo gerado pela dor acaba ocasionando um quadro de comportamento compulsivo de lambedura da área lesionada que pode evoluir seriamente para o ato de automutilação (MATHEWS, 2000; CLOUTIER et al., 2005).

A dor não diagnosticada ou mal tratada evolui para a cronicidade, e, por consequência, seu diagnóstico fica cada vez menos específico. Sinais de intolerância ao exercício, mudança gradual do comportamento e redução do apetite podem estar relacionada a dor crônica (MATHEWS, 2000).

2.4 Dor Experimental

A dor experimental é um procedimento utilizado em inúmeras pesquisas que envolvem homens e animais, com a finalidade de elucidar os princípios da dor e as características farmacológicas dos analgésicos. A maioria dos métodos empregados com tal

finalidade baseia-se em estímulos agudos e na observação de reflexos. Para a implementação desses testes, é necessário definir a superfície de contato, a intensidade e o tempo de duração do estímulo, que pode ser de natureza térmica, mecânica, elétrica ou química (LE BARS et al., 2001).

O método de estimulação térmica consiste na condução de calor sobre a superfície corporal, sendo este mais seletivo na estimulação dos receptores cutâneos, podendo conseqüentemente excitar categorias específicas de axônios periféricos, como as fibras termossensitivas e nociceptivas (DIXON et al., 2002).

Embora o modelo experimental mais comum para realização desse teste seja o rato, pesquisadores desenvolveram um aparelho de estimulação térmica para comparar o tempo de duração e a qualidade analgésica de opióides em gatos (DIXON et al., 2002; LASCELLES; ROBERTSON, 2004; PYPENDOP et al., 2006).

O estímulo mecânico é realizado através da compressão de uma área determinada na superfície da pele. Sua aplicação pode ser de forma progressiva ou não. As respostas produzidas são graduais em relação à intensidade e duração dos estímulos, variando de comportamentos motores complexos até vocalizações (LE BARS et al., 2001; SLINGSBY et al., 2001).

De acordo com Segura et al. (2000), o estímulo mecânico pode ser realizado com auxílio de uma pinça hemostática, padronizando a força através das cremalheiras. Durante o experimento, esses autores relataram que os cães desenvolveram comportamentos aprendidos ao serem estimulados com a pinça. Por esse motivo, os pesquisadores utilizaram artifícios, com intuito de distrair os animais, como, por exemplo, acariciá-los antes de cada estímulo.

O estímulo elétrico é compreendido pela propagação de uma corrente elétrica em contato com qualquer parte da superfície corporal, podendo ser aplicado de forma breve e repentina, resultando na sincronização dos sinais de dor pelas fibras nervosas aferentes. Sua desvantagem é não ser um tipo de estímulo natural, como aqueles encontrados no ambiente normal dos animais (LE BARS et al., 2001).

A estimulação química é determinada pela administração de agentes algogênicos na região subcutânea, promovendo estímulos de forma lenta ou muito lenta. Este é um método que se diferencia dos demais, pois, uma vez aplicado, torna-se de caráter irreversível (MORGAN et al 2006).

Morgan et al. (2006) utilizaram, num experimento para mensuração da potência analgésica da morfina em ratos, os seguintes testes: químico conduzido pela aplicação da formalina, mecânico compreendido pelo pinçamento das patas e térmico com a utilização de placa quente e imersão da cauda. Os pesquisadores concluíram que a potência analgésica da morfina pode variar dependendo de como a dor é estimulada, seja ela de forma lenta pelo teste químico ou rápida pelos testes de pinçamento e térmico.

2.5 Analgesia Epidural

A analgesia epidural é apreciada na Medicina Veterinária por ser uma técnica regional que permite a administração de fármacos analgésicos, opióides ou não, no espaço epidural, pois é próximo a esta região que são encontrados os receptores específicos, localizados na medula espinal e em nervos de sua ramificação. Os opióides são utilizados em pequenas doses quando comparados à administração sistêmica, porque promovem uma analgesia profunda, com ausência ou mínimos efeitos adversos. A duração da analgesia pode ser prolongada, quando comparada à via sistêmica, pois o fármaco é removido lentamente do espaço epidural pelos vasos sanguíneos encontrados nesta região. Em seguida, ganham a circulação, são metabolizados e, por fim, excretados (TORSKE; DYSON, 2000).

2.5.1 Técnica epidural

A técnica de puncionamento do espaço epidural requer grande habilidade e conhecimento anatômico. No entanto, a parte mais importante para realização do procedimento, é a quietude do paciente, sendo que na clínica de pequenos animais, a única forma de promover este estado é através da profunda sedação ou anestesia geral. A movimentação do animal no momento de introdução da agulha favorece o deslocamento da mesma, podendo resultar em administração de fármacos fora do espaço, ou até, em raras ocasiões, injeção espinhal ou vascular (TORSKE; DYSON, 2000).

Antes da realização do procedimento, é de grande importância escolher o tamanho adequado da agulha epidural, o qual correlaciona-se diretamente ao tamanho do animal. Agulha de 22 Gauge é recomendada para gatos e cães de porte pequeno; a de 20 Gauge é utilizada em cães de porte médio. Já a agulha de 18 Gauge é indicada para cães de porte grande (JONES, 2001).

O puncionamento do espaço epidural pode ser realizado com o animal tanto em decúbito esternal como lateral. A região lombossacra é a área de eleição para o desenvolvimento da técnica em pequenos animais, pois o cone medular localiza-se cranialmente a este sítio em cães adultos. A punção do espaço subaracnóideo é rara, a não ser em cães filhotes ou em gatos, que apresentam um prolongamento do cone medular. Entretanto, isto não limita a técnica nesses pacientes, apenas requer muita cautela, devendo-se evitar a mínima mobilidade da agulha quando introduzida no espaço epidural. Caso seja observada a presença do líquido cefalorraquidiano extravasando pela extremidade caudal da agulha, a técnica deve ser reiniciada ou, dependendo do caso, abortada (TORSKE; DYSON, 2000).

Após a identificação da região lombossacra através da palpação, os dedos são posicionados sobre as asas do ílio, e o indicador irá localizar a depressão entre a sétima vértebra lombar e a primeira vértebra sacral. Sempre o dedo indicador estará posicionando para a parte caudal do animal. Em seguida, a agulha será guiada pelo dedo indicador e posicionada num ângulo de 90⁰ em relação à pele, perfurando lentamente a pele, o subcutâneo, ligamento supra-espinhoso, ligamento intervertebral e, por fim, o ligamento flavo, que, ao ser perfurado, emite uma crepitação indicando a localização do espaço epidural (JONES, 2001).

Ocasionalmente, observa-se um rápido espasmo na cauda, tanto no momento de introdução da agulha, quanto durante a injeção de fármacos no espaço epidural (TORSKE; DYSON, 2000).

Após a colocação da agulha no local correto, é importante observar se não há refluxo de líquido cefalorraquidiano ou sangue na parte traseira da agulha. Caso não seja observado, posteriormente deverá ser administrado 0,5 a 1ml de ar com uma seringa de vidro de baixa resistência para observar a facilidade do deslocamento do êmbolo da seringa, e, se a mesma estiver ausente, tudo indica que a agulha encontra-se corretamente no espaço epidural (SKARDA, 1996). Após certificar-se do local correto, o fármaco deverá ser administrado lentamente no tempo de 30 a 60 segundos, com a solução próxima da temperatura corporal (JONES, 2001).

2.5.1.1 Contra indicação

A técnica de puncionamento do espaço epidural é contra-indicada em casos de coagulopatias e sepsis. Ao redor do espaço epidural existem inúmeros vasos sanguíneos, que

podem ser perfurados ou lacerados no momento da penetração da agulha, ocasionando hemorragia. Este acontecimento é prejudicial principalmente aos animais com coagulopatias, nos quais o extravasamento de sangue pode resultar no aumento da pressão no canal espinhal, promovendo compressão nervosa ou até mesmo da medula, ocasionando paresia ou paralisia (TORSKE; DYSON, 2000).

A sepse ou qualquer tipo de infecção localizada é a segunda maior contra-indicação para o desenvolvimento da técnica de analgesia epidural. Dermatites localizadas na área de punção (região lombossacra) podem permitir a condução de microorganismos patogênicos para o espaço epidural ou até mesmo para o sangue, no momento da introdução da agulha (TORSKE; DYSON, 2000; JONES, 2001).

Alterações congênitas que afetem a anatomia de pacientes ou resultantes de traumatismos, também são classificadas como contra-indicações, e devem ser avaliadas individualmente (JONES, 2001).

2.5.2 Farmacocinética e farmacodinâmica dos opióides no espaço epidural

Uma vez administrados no espaço epidural, os opióides deverão ultrapassar por difusão simples as seguintes camadas para atuarem em seus sítios de ação: a camada mais externa, denominada duramáter; a aracnóide, passando pelo líquido cefalorraquidiano; piamáter e, por fim, chegando ao corno dorsal da medula espinhal. Durante o percurso, uma pequena fração dos fármacos podem ser drenados lentamente pelo abundante plexo venoso e linfático, presente na coluna vertebral, ganhando a circulação sistêmica por meio do sistema ázigos. Com isso, os efeitos sistêmicos poderão iniciar-se de 15 a 25 minutos, aproximadamente, após a administração epidural (TORSKE; DYSON, 2000; OTERO, 2005b).

A disponibilidade do fármaco no espaço epidural está relacionada diretamente ao grau de solubilidade em que o mesmo se encontra, ou seja, quanto maior for a lipossolubilidade do composto, maior será a capacidade de ultrapassar as bi-camadas lipídicas celulares. Logo, o fármaco que expressa essa característica apresentará um menor período de latência e, conseqüentemente, um menor tempo de duração. Entretanto, os fármacos hidrossolúveis, como por exemplo, a morfina, apresentam certa dificuldade de ultrapassar as bi-camadas lipídicas celulares, o que acaba elevando o tempo de latência e duração (VALADÃO et al., 2002; OTERO, 2005b).

Num estudo realizado por Duke et al. (1994), o fentanil foi administrado por via epidural em gatos com a finalidade de avaliar o tempo da duração analgésica nos apêndices pélvicos. Os pesquisadores relataram que o fármaco promoveu analgesia de apenas 20 minutos. Com esses resultados, concluiu-se que o fentanil, por ter uma alta lipossolubilidade, difunde-se rapidamente pelo tecido adiposo presente no espaço epidural, ganhando assim a circulação sistêmica e posteriormente, sendo metabolizado.

Os opióides se ligam aos seus receptores ao chegarem ao corno dorsal da medula espinhal (PASCOE, 2000). O mecanismo de ação é compreendido pela inibição tanto pré como pós-sináptica, bloqueando assim a propagação dos impulsos elétricos da transmissão aferente. Simultaneamente, estes fármacos se ligam aos receptores pré-sinápticos presentes nos terminais espinhais dos neurônios aferentes, promovendo a inibição dos neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e a substância P. Os opióides também antagonizam os neurotransmissores excitatórios pela interrupção da transmissão dos impulsos pós-sinápticos no trato ascendente, causando aumento na via inibitória, que atua no processo da dor na medula espinhal (TORSKE; DYSON, 2000).

2.6 Morfina

Durante muitos anos, os opióides foram discriminados por causarem “mania em gatos”, alterando o comportamento destes felinos tanto na pré-anestesia como no controle da dor no pós-operatório. Atualmente, com o refinamento das doses, estes fármacos são usados com sucesso nesta espécie (ROBERTSON; TAYLOR, 2004).

A morfina 7,8 - didehydro - 4,5 - epoxy - 17 - methylmorphinan - 3,6 - diol é um opióide (SKARDA, 1996), que ainda é extraído diretamente das papaveráceas. Por ser o fármaco primitivo deste grupo, é considerado o protótipo dos demais opióides, pois é através da manipulação de sua estrutura química, que diversos pesquisadores tentam criar novos opióides com potência analgésica equivalente e com mínimos efeitos adversos (HAMILTON; BASKETT, 2000). Desde sua descoberta até os dias de hoje, a morfina vem sendo amplamente utilizada no controle da dor aguda e crônica e, por já ter seu efeito analgésico conhecido, é comparada a outros opióides em inúmeros experimentos (TAYLOR et al., 2001; CUNHA et al., 2002; STANWAY et al., 2002).

O principal sítio de ação da morfina são os receptores μ (μ), encontrados na medula espinhal. Embora este fármaco seja classificado como agonista puro destes receptores, ele pode atuar também de forma moderada em receptores kappa (κ) e sigma (σ) (PASCOE, 2000; OTERO, 2005a).

As vias de administração podem ser variadas. A via oral pode ser uma escolha, entretanto, a grande desvantagem é que o fármaco sofre o efeito de primeira passagem no sistema hepático, e logo se torna pouco biodisponível, o que não acontece quando administrado pela via parenteral. Pela via intravenosa, a morfina pode desencadear a liberação de histamina e, conseqüentemente, levar à hipotensão. Por esse motivo, a mesma pode ser utilizada por via subcutânea, intramuscular, retal e epidural, o que minimiza esse possível efeito adverso (PASCOE, 2000; OTERO, 2005a).

Num estudo conduzido por Guedes et al. (2006), a liberação de histamina foi observada após a administração da morfina intravenosa na dosagem de 0,3 ou 0,6mg.kg⁻¹ em cães.

No que diz respeito ao início de ação e tempo de duração da morfina, uma vez administrada por via parenteral em cães, o período de latência pode ser de 30 minutos e a meia vida de 60 minutos aproximadamente. Com isso, o intervalo posológico é de aproximadamente quatro horas. Sua metabolização é realizada pelo fígado com ação do ácido glicurônico, e a excreção é feita pelo sistema urinário (OTERO, 2005a). Em felinos domésticos, a meia vida do fármaco, administrado pela mesma via citada anteriormente, é de aproximadamente 76,3 minutos e pela via intravenosa, é de 93,6 minutos pela via intramuscular (TAYLOR et al., 2001), com intervalo posológico de aproximadamente quatro a seis horas. Esse período é prolongado devido à deficiência de glicuronil-transferase nesta espécie (OTERO, 2005a).

Embora a ação analgésica da morfina seja venerada, efeitos adversos como, por exemplo, alterações gastrintestinais como êmese, defecação e até mesmo constipação podem ser evidentes. A estimulação do hormônio antidiurético também pode ser um fator importante, podendo desencadear quadro de anúria. Além desses efeitos, também pode ser observado, quadro de depressão cardiovascular e respiratória (OTERO, 2005a), sendo que o ultimo acomete cães e gatos com menor frequência (TORSKE; DYSON, 2000).

Um dos efeitos mais discutidos da utilização da morfina em felinos domésticos é a excitação. Pesquisadores demonstraram experimentalmente, que esses animais começam a apresentar alterações de estereotipia com 30 dias de vida e este efeito se torna mais evidente a partir de 90 a 120 dias. A dosagem da morfina utilizada nesses felinos foi de 0,5 ou 3,0mg.kg⁻¹

¹, administrada por via intraperitoneal (BURGESS; VILLABLANCA, 2007). No entanto, essas alterações comportamentais podem ser minimizadas com o refinamento das doses ou associações com outros fármacos (ROBERTSON; TAYLOR, 2004).

A administração da morfina intramuscular pode ser implementada na medicação pré-anestésica em gatos submetidos a cirurgias ortopédicas. Ausência de depressão cardiovascular e respiratória, e a recuperação anestésica isenta de efeitos adversos, como, por exemplo a excitação foi descrita por Cunha et al. (2002).

O uso da morfina combinada a outros fármacos durante a anestesia de felinos, pôde promover a redução da concentração alveolar mínima de isoflurano (ILKIW et al., 2002).

2.6.1 Morfina epidural

A morfina é o opióide mais utilizado na Medicina Veterinária por via epidural para promover analgesia em cães e gatos (PASCOE, 1992; JONES, 2001; TORSKE; DYSON, 2000; PYPENDOP et al., 2006). A profusão da escolha deste opióide está relacionada às suas características físicoquímicas, como pH, pKa, peso molecular, afinidade pelos receptores, ligação às proteínas plasmáticas e baixa lipossolubilidade (SKARDA, 1996; VALADÃO et al., 2002). O último item parece ser um dos mais importantes, pois é esta característica que garante o seu longo tempo de ação. Por ter baixa lipossolubilidade o processo de difusão se torna lento. Logo, esse fármaco demora a ultrapassar as meninges para se ligar a seus receptores, localizados no corno dorsal da medula espinhal. O mesmo processo ocorre para sua eliminação (OTERO, 2005b). Durante a difusão pelas meninges, primeiramente a morfina atinge o líquido cefalorraquidiano, antes de chegar aos seus receptores, o que permite o deslocamento da mesma em sentido cranial, podendo promover analgesia na região torácica e em seus apêndices locomotores (TORSKE; DYSON, 2000).

Uma vez realizada a administração da morfina na dosagem de $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por via epidural em cães, o período de latência pode chegar a 60 minutos, e o período de duração analgésica pode ser de aproximadamente 10 a 24 horas (SKARDA, 1996; OTERO, 2005b). De acordo com Tung e Yaksh (1982), as características farmacológicas parecem ser semelhantes nos gatos. A duração analgésica da morfina epidural pode atingir 24 horas nesta espécie segundo Robertson, e Taylor (2004).

Antes de administrar a morfina no espaço epidural, é necessário calcular a dose, e em seguida, promover a diluição final com solução salina estéril em $0,2$ ou $0,3\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$. Embora o efeito analgésico não seja influenciado por esta diluição, este procedimento apenas auxilia na dispersão do fármaco no espaço epidural (OTERO, 2005b).

Num estudo realizado por Troncy et al. (2007), a morfina associada ou não a bupivacaína, foi adotada para promover o controle da dor em 265 casos de cirurgias gerais, em cães e gatos. No final do estudo, os pesquisadores relataram que, embora o grupo morfina tenha apresentado excelente analgesia, o grupo morfina associado a bupivacaína apresentou um maior tempo de duração analgésica.

Dependendo do tipo de cirurgia a dor pode ser intensa, como por exemplo, em cirurgias de toracotomia. No pós-operatório desse procedimento, a dor é bem acentuada devido aos movimentos da respiração, que levam a pequenas mobilidades na ferida cirúrgica. A morfina é um excelente analgésico com indicação da via epidural para promover o manejo da dor após o procedimento cirúrgico de toracotomia (TURKER et al., 2005).

Embora os efeitos adversos da morfina epidural sejam mínimos, pelo fato da dosagem ser menor do que a utilizada por via sistêmica, os mesmos podem aparecer. De acordo com Demiraran et al. (2005), a morfina desencadeou prurido, sedação e depressão respiratória quando administrada por via epidural em crianças. Já em cães e gatos, isso não é comumente

observado; o que pode acontecer é um quadro de retenção urinária, pois se acredita que ocorre um bloqueio da inervação parassimpática que impede a contração do músculo detrusor, o qual é responsável pela contração da bexiga (KANA-BOUN et al., 2003; TRONCY et al., 2007).

2.7 Tramadol

O tramadol [(+)-cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol hidrocloreto] é um análogo sintético da codeína, utilizado amplamente para o controle da dor aguda e crônica, sendo este um opióide de ação central (BIANCHINI; PANERA, 1998; BERROCOS et al., 2006) e periférica (PANG et al., 1998; LANGLOIS et al., 2002; ALTUNKAYA et al., 2003; ALTUNKAYA et al., 2004). Sua potência, quando comparada à da morfina, é de cinco a dez vezes menor (LEE et al., 1993).

Este fármaco é composto por uma mistura racêmica de dois enantiômeros, o (+) tramadol e o (-) tramadol. É classificado como opióide agonista μ (μ), por atuar nesses receptores, sendo que sua afinidade pelos mesmos é baixa, exercida principalmente pelo enantiômero (+), quando comparado ao (-) (MURTHY et al., 2000). No entanto, após o fármaco sofrer a primeira metabolização pelo sistema hepático, o mesmo é convertido em diferentes metabólitos, sendo que um desses, chamado de O-desmetiltramadol, único metabólito farmacologicamente ativo, é considerado com afinidade pelos receptores μ (μ), 200 vezes maior que o tramadol propriamente dito (CAMPANERO et al., 1998).

O tempo de duração da analgesia do tramadol no homem pode variar de seis a oito horas por via oral (DEMEULES et al., 1996; FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). Posteriormente, o mesmo é transformado em metabólito inativo pelo fígado, e, em seguida, excretado pelo sistema urinário (OTERO, 2005a).

Os mecanismos de ação pertinentes à analgesia não estão muito bem elucidados, todavia, é descrito na literatura que o enantiômero (+) inibe o pico de serotonina e o (-) é um potente inibidor da recaptção de norepinefrina, desencadeando sinergismo e, conseqüentemente, promovendo a antinocicepção pelo bloqueio dos impulsos elétricos na medula espinal (LEE et al., 1993).

Embora o tramadol seja utilizado com freqüência para o controle da dor, há relatos de seu emprego mostrando ação antidepressiva. Além disso, o fármaco atua de forma não muito bem esclarecida em receptores α_2 adrenérgicos (DEMEULES et al., 1996; GÓRECHA et al., 2004; BERROCOSO et al., 2006).

A ação antiinflamatória foi descrita em um experimento onde o tramadol foi utilizado como tratamento para a redução do edema e da hiperalgisia induzidos em ratos (BIANCHI et al., 1999).

Segundo Altunkaya et al. (2004), o tramadol também apresenta propriedades semelhantes às exercidas pelos anestésicos locais. Estes pesquisadores compararam a administração subcutânea da lidocaína ao tramadol, e descreveram que o mesmo pode ser utilizado como uma droga alternativa em pequenas cirurgias, pois, além de apresentar ação local, também favorece a analgesia no pós-operatório. As pesquisas realizadas por Alagöl et al. (2004), corroboram com os resultados descritos anteriormente, pois estes autores ressaltam a ação periférica do tramadol, utilizando-o por via intra-articular.

As vias rotineiramente utilizadas para a administração do tramadol são: intravenosa, intramuscular, subcutânea e oral (OTERO, 2005a). Entretanto, esse fármaco vem sendo utilizado de forma experimental por via intra-articular (ALAGÖL et al., 2004), via retal (MERCADANTE et al., 2005) e até mesmo pela via epidural (DEMIRARAN et al., 2005; GUEDES et al., 2005; TURKER et al., 2005).

De acordo com Mercadante et al. (2005), a administração retal de tramadol pode ser um método alternativo, confiável e não invasivo para o controle da dor em pacientes humanos com câncer, pois é sabido que a ação emética de quimioterápicos inviabilizam a administração de fármacos por via oral, devido aos frequentes quadros de êmese.

Os efeitos adversos causados pelo tramadol quando administrados por via sistêmica no homem vêm sendo estudados. A depressão respiratória causada pelos opióides é o que mais preocupa os anestesiologistas (TARKKILA et al., 1998). Contudo, de acordo com Mildh et al. (1999), a infusão contínua de tramadol, por três horas, não alterou significativamente o sistema respiratório quando comparado à infusão contínua de meperidina ao mesmo tempo. O tramadol causou apenas alguns episódios de êmese.

A utilização do tramadol para o alívio da dor em cães e gatos vem sendo aos poucos elucidada na Medicina Veterinária, mostrando-se eficaz e seguro. Em estudo comparando a ação analgésica do tramadol à morfina administrados por via intravenosa em cadelas antes do procedimento cirúrgico de ovariectomia, ambos os fármacos promoveram uma analgesia satisfatória com efeitos colaterais não significantes (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003).

De acordo com a experiência clínica de Fantoni e Mastrocinque (2002), o tramadol pode ser utilizado na espécie felina com eficácia e segurança.

2.7.1 Tramadol epidural

A utilização de opióides por via epidural vem sendo estudada incessantemente com o principal objetivo de promover uma analgesia duradoura e com mínimos efeitos adversos (TORSKE; DYSON, 2000). Dentre estes o tramadol vem sendo utilizado por esta via, na dosagem de 2mg.kg^{-1} , como um tratamento alternativo para dor com resultados promissores, visto que a morfina, fármaco amplamente utilizado, poderia causar tardiamente depressão respiratória (MURTHY et al., 2000; DEMIRARAN et al., 2005; TURKER et al., 2005).

A característica de baixa lipossolubilidade do opióide é importante no tempo do início da ação e duração, quando administrado por via epidural (VALADÃO et al., 2002). De acordo com Prosser et al. (1997), o tramadol apresenta lipossolubilidade comparável a da morfina, o que pode contribuir para o prolongamento de sua latência.

Embora o mecanismo de ação do tramadol quando administrado no espaço epidural ou intratecal não esteja completamente compreendido, alguns estudos demonstraram que, em animais, houve uma ação seletiva medular de depressão dos nociceptores (BERNATZKY; JURNA, 1986; CARLSSON; JURNA, 1987). Para outros pesquisadores, a ação do tramadol epidural se dá pela absorção sistêmica do mesmo (MURTHY et al., 2000).

Num estudo clínico, a dor pós-operatória e os efeitos colaterais da morfina foram comparados ao tramadol num período de 24 horas, administrados ambos por via epidural em crianças submetidas a procedimentos de cirurgia urológica. Os autores da pesquisa relataram que a ação analgésica do tramadol é comparável à da morfina, porém, com menos efeitos adversos (DEMIRARAN et al., 2005). Outros pesquisadores que realizaram procedimentos anestésicos semelhantes em cirurgias torácicas, corroboram com os resultados descritos anteriormente (TURKER et al., 2005).

A utilização de anestésicos locais associados ao tramadol para a administração epidural pode ser uma boa escolha para o controle da dor tanto durante, mas principalmente após as cirurgias de herniorrafias em crianças (GÜNES et al., 2004).

Num estudo conduzido por Prosser et al. (1997), 90 crianças foram submetidas à cirurgia de hipospádia. Estes indivíduos foram divididos em três grupos tratados com bupivacaína, tramadol e bupivacaína mais tramadol. Todos receberam os respectivos

fármacos pelo espaço epidural. O objetivo foi avaliar o tempo de duração da analgesia, que foi respectivamente maior no grupo tramadol (10,7 horas), no bupivacaína mais tramadol (10,5 horas), do que no grupo tratado apenas com a bupivacaína (9,3 horas).

De acordo com Guedes et al. (2005), o tramadol epidural na dosagem de 1mg.kg^{-1} parece promover uma analgesia adequada tanto durante quanto após a cirurgia de joelho em cães. Estes pesquisadores também relataram que tal opióide não ocasionou depressão respiratória nem alteração da hemodinâmica.

O tramadol, quando administrado no espaço intratecal de ratos, pode promover uma supressão da condução dos impulsos elétricos medulares, propiciando uma diminuição da ação motora e sensitiva (JOU et al., 2003).

Embora os resultados das pesquisas com a utilização do tramadol epidural em pacientes humanos pareçam promissores, há necessidade de investigar a ação analgésica e os possíveis efeitos colaterais em felinos domésticos, pois o estudo desse fármaco em animais ainda continua incipiente.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

O presente estudo foi submetido à Comissão de Ética do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro sob o processo nº 23083.001747 datado no dia 22 de março de 2007, denotando o parecer favorável.

Foram utilizadas seis fêmeas da espécie felina (*Felis catus domesticus*), sem raça definida, com peso entre três a quatro quilos e idade variando de um a três anos, procedentes do Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Parasiticidas do Departamento de Parasitologia Animal do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Todos os animais passaram por avaliação clínica, hematológica e bioquímica para constatação de sua higidez, sendo classificados como pacientes ASA I (**Anexo A**). Em seguida, foram conduzidos para gatis individuais, onde foram observados por um período de 10 dias, recebendo alimento e água *ad libitum*.

3.2 Delineamento Experimental

3.2.1 Procedimento anestésico

O objetivo desse procedimento foi promover a contenção farmacológica dos animais, impedindo o desconforto durante a técnica epidural.

A avaliação pré-anestésica foi realizada após o jejum alimentar e hídrico de 12 e quatro horas, respectivamente; foram registrados os valores basais de frequência cardíaca (FC), mensurados com auxílio de um estetoscópio, e respiratória (FR), avaliada através da observação do número de movimentos torácicos em intervalos de um minuto, sem a interferência da anestesia geral inalatória.

Em seqüência, cada animal foi conduzido para o centro cirúrgico e colocado dentro de uma câmara anestésica de vidro, a qual possuía paredes com a espessura de 0,6mm e com as seguintes medidas: 25cm de altura, 50cm de comprimento e 25cm largura. A tampa localizava-se na parte superior da câmara, e apresentava dois orifícios com diâmetro de 10 mm em extremidades opostas; um para a entrada dos gases e outro para a saída.

A pré-oxigenação foi iniciada com oxigênio a 100%, imediatamente após a colocação dos animais no interior da câmara anestésica, sendo padronizada em dois minutos. Em seguida, foi administrado isoflurano¹ associado ao oxigênio em 500ml/kg/min. O início da anestesia geral foi caracterizado pela rotação do globo ocular, relaxamento da mandíbula e ausência do reflexo palpebral (THURMON et al., 1996b). Após a indução, os animais foram retirados de dentro da câmara anestésica e submetidos à instilação de cloridrato de lidocaína a 10%² nas cartilagens aritenóide da laringe. Em seguida, foram mantidos em máscara facial por três minutos e a intubação foi realizada com tubo endotraqueal 3,0 ou 3,5 com “cuff” e conectado a um sistema respiratório avalvular sem absorvedor de oxigênio (Baraka). Ao

¹ Isothane 100%®, Baxter, Guayama, Porto Rico

² Xylestesin 10%®, Cristália, São Paulo, Brasil

mesmo tempo, foi colocado o oxímetro de pulso³ na língua. Ao longo de todo o procedimento anestesiológico, os animais mantiveram a respiração de forma espontânea. O tempo de anestesia foi registrado, com a finalidade de minimizar possíveis variações.

3.2.2 Preparação do paciente

Sob anestesia geral, os animais foram mantidos em decúbito esternal com o relaxamento corporal completo. A tricotomia foi conduzida na região lombossacra para então ser realizada a anti-sepsia com polivinilpirrolidona-iodo⁴.

Três locais foram demarcados no momento da tricotomia, com o objetivo de padronizar a região corporal que seria estimulada de forma mecânica. Para esse fim, utilizou-se uma caneta hidrográfica preta e um paquímetro metálico, padronizando um quadrado com 1,5 cm de lado, nas seguintes regiões:

- inserção da cauda, onde o quadrado foi desenhado na porção dorsal entre a terceira e quarta vértebra coccígea;
- face lateral da coxa direita, onde o quadrado foi desenhado na porção média de uma linha imaginária traçada entre o côndilo lateral e o trocanter maior do fêmur;
- face lateral da coxa esquerda, onde o quadrado foi desenhado na porção média de uma linha imaginária traçada entre o côndilo lateral e o trocanter maior do fêmur.

3.2.3 Administração epidural dos fármacos

Cada animal foi submetido de forma aleatória à administração epidural de três tratamentos, em um estudo cego com intervalos de uma semana. Cada tratamento representava um grupo (Grupo Morfina, Grupo Tramadol ou Controle), correspondente às seguintes dosagens:

- Grupo Controle: recebeu por via epidural um volume equivalente a $0,22\text{ml.kg}^{-1}$ de solução salina a 0,9 %⁵.
- Grupo Tramadol: recebeu por via epidural 1mg.kg^{-1} de cloridrato de tramadol⁶ diluído em um volume equivalente a $0,22\text{ml.kg}^{-1}$ de solução salina a 0,9 %.
- Grupo Morfina: recebeu por via epidural $0,1\text{mg.kg}^{-1}$ de sulfato de morfina⁷ diluído em um volume equivalente a $0,22\text{ml.kg}^{-1}$ de solução salina a 0,9 %.

A anti-sepsia foi realizada com polivinilpirrolidona-iodo na região lombossacra. A técnica de administração dos fármacos no espaço epidural foi entre a sétima vértebra lombar e

³ OXP-10[®], Transmai, São Paulo, Brasil

⁴ Asteriodine 100ml[®], Áster, Sorocaba, Brasil

⁵ Solução Fisiológica a 0,9 %, 250ml[®], B Braun, Rio de Janeiro, Brasil

⁶ Tramal 50mg.ml⁻¹[®], Pfizer, Stolberg, Alemanha

⁷ Dimorf 10mg.ml⁻¹[®], Cristália, São Paulo, Brasil

a primeira sacral com uma agulha espinhal de 23G x 38mm⁸. A posição da agulha no espaço epidural foi certificada pela ausência de fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) de forma espontânea, ou através da aspiração e perda de resistência com a administração de 0,5ml de ar com uma seringa de vidro de baixa resistência. Os fármacos foram administrados em um tempo de 60 segundos, de acordo com o método descrito na literatura (SKARDA, 1996; TORSKE; DYSON, 2000; JONES, 2001).

Após a administração do fármaco no espaço epidural o anestésico inalatório e oxigênio foram desligados, em seguida o circuito Baraka foi desconectado do tubo endotraqueal e os animais extubados.

Na ocorrência do fluxo de líquido cefalorraquidiano ou de sangue durante a realização da técnica de colocação da agulha no espaço epidural, o procedimento foi interrompido e repetido dois dias após.

3.2.4 Estímulo mecânico

O primeiro estímulo mecânico foi produzido 1 hora após a administração do fármaco no espaço epidural, dando continuidade 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12 horas, respectivamente.

Ao longo das avaliações os animais foram manipulados, uma a duas vezes entre cada estímulo doloroso. Esse procedimento teve como finalidade impedir que os animais desenvolvessem alterações comportamentais, relacionadas ao medo, que pudessem alterar os resultados da pesquisa (SEGURA et al., 2000). Durante estas manipulações o avaliador passava as mãos por todo o corpo dos animais, principalmente nas regiões demarcadas para o estímulo.

Para realização do estímulo doloroso, foi utilizada uma pinça hemostática de Halsted reta de 12 cm em três locais já definidos. Para minimizar as possíveis variáveis relacionadas à intensidade do estímulo e seu tempo de aplicação, utilizou-se a seguinte metodologia:

- Padronização do instrumento, ou seja, a mesma pinça foi utilizada em todas as repetições, pela mesma pessoa;
- Padronização da superfície de aplicação da força, compreendida pela mesma região e mesma espessura de pele;
- Padronização da força aplicada, estipulada pelo fechamento da pinça até atingir o primeiro dente da cremalheira;
- Padronização do tempo, definido em dois segundos.

3.2.5 Avaliações

3.2.5.1 Frequência Cardíaca (FC) e Frequência Respiratória (FR)

Essas variáveis foram mensuradas imediatamente após cada estímulo doloroso. A monitoração da frequência cardíaca foi realizada através da auscultação, com auxílio de um

⁸ Atraumatic Pencil Point Spinal Needle[®], Tokyo, Japão

estetoscópio registrando os batimentos por minuto, a respiratória, com a observação dos movimentos torácicos por minuto.

3.2.5.2 Analgesia

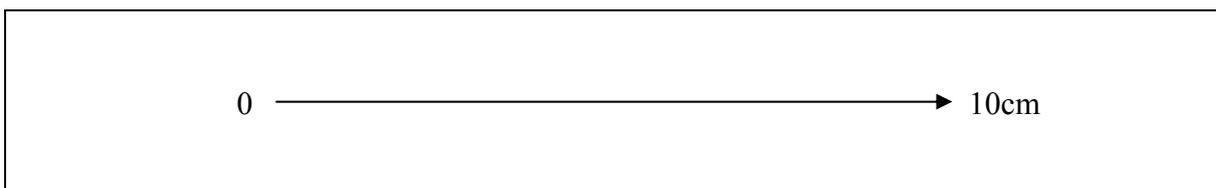
O grau de analgesia de cada fármaco foi avaliado por 12 horas com o emprego de duas Escalas Simples Descritivas (SDS), propostas por Mathews (2000), Bonafine (2005) (**Quadro 1**) e Segura et al. (2000) (**Quadro 2**), e uma Escala Analógica Visual (VAS), proposta por Cambridge et al. (2000) (**Quadro 3**).

Intensidade da Dor	Escores
Ausente	1
Leve	2
Moderada	3
Severa	4

Quadro 1 - Escala Simples Descritiva (SDS) para avaliação da dor em cães e gatos (MATHEWS, 2000; BONAFINE, 2005).

Resposta ao Pinçamento	Escores
Resposta normal e/ou vocalização	1
Resposta reduzida	2
Resposta ausente	3

Quadro 2 - Escala Simples Descritiva (SDS) para avaliação da dor através do pinçamento (SEGURA et al., 2000).



Quadro 3 – Escala Visual Analógica (VAS) para avaliação da dor em gatos (CAMBRIDGE et al., 2000).

3.3 Análise Estatística

Foi empregado o delineamento em Quadrado Latino 3 x 3 com a utilização do teste de Kruskal-Wallis para análise estatística da dor através das Escalas Simples Descritivas, sendo esta uma variável qualitativa. Para o peso, idade, tempo de anestesia, frequência cardíaca, frequência respiratória e a Escala Analógica Visual para dor, utilizou-se a análise de variância (ANOVA), sendo estas variáveis quantitativas. O grau de significância foi de ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Nenhum animal foi excluído do experimento, sendo que, ao longo das 18 repetições de administração dos fármacos por via epidural, cinco (27,7%) destas repetições apresentaram o fluxo do líquido cefalorraquidiano, observado na extremidade caudal da agulha espinhal, e em duas (11,1%) houve o fluxo de sangue, também na mesma região da agulha. Neste caso, o procedimento foi repetido após dois dias, considerando-se os resultados obtidos durante a segunda intervenção.

Não houve variação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no tempo de anestesia entre os diferentes grupos submetidos à experimentação (**Tabela 1**)

Tabela 1 - Médias e desvios-padrão relacionados ao tempo do procedimento anestésico dos diferentes grupos anestesiados com isoflurano

<i>Grupo</i>	<i>Tempo de anestesia (minutos)</i>
Controle	29,33 ± 7,31
Tramadol	26,16 ± 7,05
Morfina	25,50 ± 5,12

O procedimento anestésico foi considerado satisfatório em todos os animais, durando em média 26,9 minutos. Nenhum animal apresentou alterações nos parâmetros vitais que fossem indicativos de dor ou sofrimento e nenhum óbito foi registrado. Contudo, em duas (11.1%) repetições houve efeitos adversos como êmeses, que foram registrados durante o período de recuperação anestésica tanto no grupo controle como no grupo morfina.

4.1 Frequência Cardíaca

No período de 12 horas após a injeção epidural dos fármacos a mensuração da frequência cardíaca (FC) evidenciou valores médios mais baixos no grupo morfina nas horas um (164,0), seis (166,0), oito (167,7) e 10 (164,7), no grupo tramadol nas horas dois (162,7), três (164,7) e quatro (161,3) e, no grupo controle, na hora 12 (165,3). As maiores médias registradas foram do grupo controle em todos os momentos, exceto na hora 12, em que a maior média foi do grupo tramadol (170,7). Houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) considerando-se os diferentes tempos de avaliação para cada grupo individual.

Comparando-se os diferentes tratamentos, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos controle e tramadol nas horas dois (173,3 e 162,7, médias respectivas) e quatro (171,3 e 161,3, médias respectivas). Ou seja, o grupo tramadol apresentou os valores médios da frequência cardíaca mais baixos, quando comparados diretamente ao grupo controle, sendo que não houve diferença significativa entre o tramadol e a morfina nesses tempos (**Tabela 2 e figura 1**).

Tabela 2 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência cardíaca (batimentos por minuto⁻¹), registrados imediatamente após o pinçamento da prega cutânea (ARAUJO et al., 2001), em gatos que receberam injeção epidural de solução salina (controle), tramadol e morfina, avaliados nos diferentes tempos

Grupo	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Controle	168,7 ± 5,89 ^{ab}	173,3 ± 4,84 ^{Aa}	171,3 ± 5,89 ^{ab}	171,3 ± 8,55 ^{Aab}	167,3 ± 6,89 ^{ab}	171,3 ± 9,26 ^{ab}	172,7 ± 10,85 ^a	165,3 ± 11,78 ^b
Tramadol	166,0 ± 6,57 ^{ab}	162,7 ± 3,26 ^{Bab}	164,7 ± 6,89 ^a	161,3 ± 9,00 ^{Ba}	167,3 ± 9,93 ^b	167,3 ± 9,26 ^b	165,5 ± 8,14 ^{ab}	170,7 ± 6,53 ^b
Morfina	164,0 ± 2,53 ^a	165,3 ± 6,02 ^{ABa}	170,7 ± 4,13 ^b	162,7 ± 7,86 ^{ABa}	166,0 ± 7,48 ^{ab}	166,7 ± 9,00 ^b	164,7 ± 7,76 ^a	166,0 ± 9,38 ^{ab}

Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na mesma linha correspondem a diferença significativa em relação aos tempos e médias diferentes seguidas de letras maiúsculas na mesma coluna correspondem a diferença significativa em relação aos tratamentos (ANOVA $p < 0,05$).

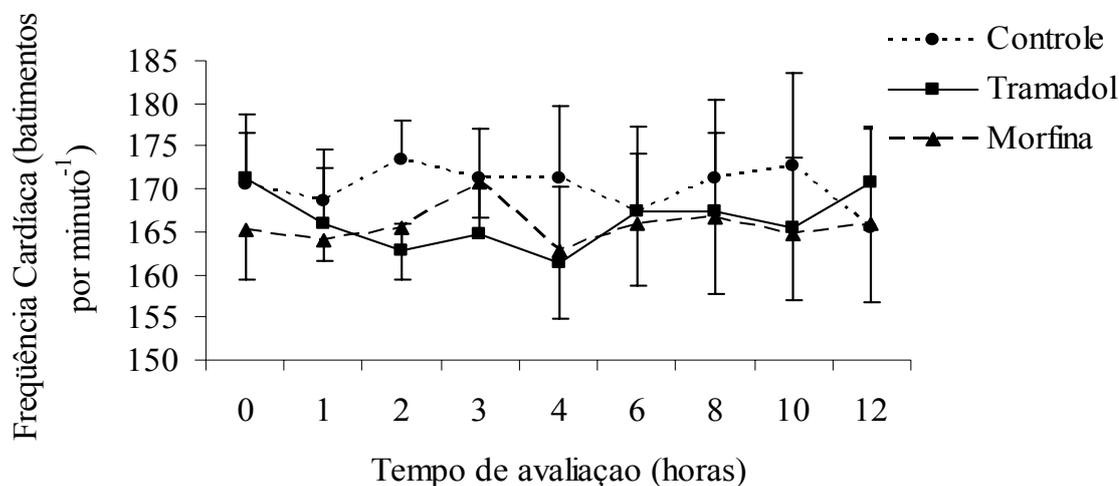


Figura 1 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência cardíaca (batimentos por minuto⁻¹) ($p < 0,05$), registrados imediatamente após o pinçamento da prega cutânea (ARAUJO et al., 2001), em gatos que receberam injeção epidural de solução salina (controle), tramadol e morfina, avaliados nos diferentes tempos.

4.2 Frequência Respiratória

Ao longo do período de 12 horas, a mensuração da frequência respiratória (FR) evidenciou valores médios mais baixos no grupo morfina nas horas um (43,33), dois (41,33), três (43,33), quatro (40,7), oito (41,33) e 10 (43,33), e no grupo controle nas horas seis (42,3) e 12 (43,3). As maiores médias registradas foram no grupo controle na hora um (45,33), dois (46,0), três (48,33), oito (47,33) e 10 (46,7), e no grupo tramadol nas horas quatro (44,7), seis (46,33) e 12 (47,33). Houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) considerando-se os diferentes tempos de avaliação para cada grupo individual. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos (**Tabela 3 e figura 2**).

Tabela 3 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto⁻¹), registrados imediatamente após o pinçamento da prega cutânea (ARAUJO et al., 2001), em gatos que receberam injeção epidural de solução salina (controle), tramadol e morfina, avaliados nos diferentes tempos

Grupo	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Controle	45,33 ± 4,13 ^{ab}	46,00 ± 6,07 ^{ab}	48,33 ± 7,63 ^a	44,00 ± 4,38 ^b	42,70 ± 4,84 ^{bc}	47,33 ± 1,63 ^{ab}	46,70 ± 2,06 ^{ab}	43,33 ± 3,93 ^b
Tramadol	44,70 ± 7,76 ^{ab}	42,70 ± 3,27 ^a	44,70 ± 3,01 ^{ab}	44,70 ± 9,61 ^{ab}	46,33 ± 6,25 ^b	44,70 ± 6,40 ^{ab}	45,33 ± 3,26 ^{ab}	47,33 ± 6,41 ^b
Morfina	43,30 ± 3,93 ^{ab}	41,33 ± 4,13 ^a	43,33 ± 3,93 ^{ab}	40,70 ± 3,01 ^a	46,00 ± 5,51 ^b	41,33 ± 6,02 ^a	43,33 ± 8,16 ^{ab}	45,33 ± 4,13 ^b

Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha correspondem a diferença significativa entre os valores (ANOVA $p < 0,05$).

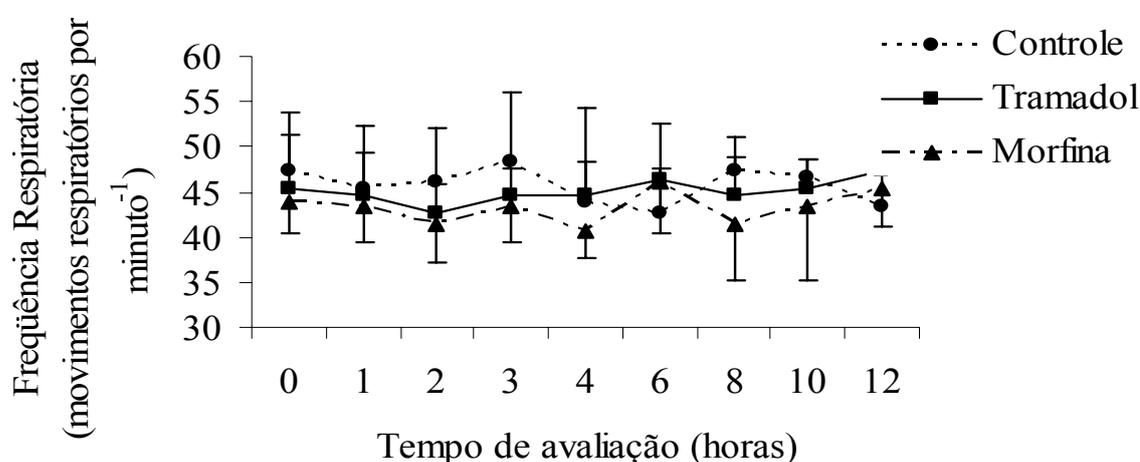


Figura 2 - Médias e desvios-padrão dos valores de frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto⁻¹) ($p < 0,05$), registrados imediatamente após o pinçamento da prega cutânea (ARAUJO et al., 2001), em gatos que receberam injeção epidural de solução salina (controle), tramadol e morfina, avaliados nos diferentes tempos.

4.3 Analgesia

4.3.1 Escala Simples Descritiva para dor

Em relação ao escores de dor registrados através da Escala Simples Descritiva (SDS) proposta por Mathews (2000) e Bonafine (2005), observou-se o menor escore (1,0) de dor nos animais tratados com tramadol nas horas dois e quatro e, nos animais tratados com morfina, nas horas três, quatro e oito. As médias dos animais do grupo controle diferenciaram-se das demais, pois apresentaram os maiores escores (3,83 a 4,0) de dor em todos os tempos de avaliação.

Comparativamente, o tramadol e a morfina apresentaram efeitos analgésicos semelhantes nas horas um, dois, três, quatro e seis. Todavia, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) entre o tramadol e a morfina nas horas seguintes, quando os valores mais baixos foram registrados entre os animais tratados com morfina. (**Tabela 4 e figura 3**).

Tabela 4 - Valores médios dos escores obtidos através da Escala Simples Descritiva (SDS) proposta por Mathews (2000) e Bonafine (2005), para quantificar a intensidade da dor em cães e gatos, nos diferentes tratamentos durante o tempo de avaliação

Grupo	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Controle	3,83 ^A	4,00 ^A						
Tramadol	1,33 ^B	1,00 ^B	1,17 ^B	1,00 ^B	1,17 ^B	2,00 ^B	2,83 ^B	3,00 ^B
Morfina	1,50 ^B	1,17 ^B	1,00 ^B	1,00 ^B	1,17 ^B	1,00 ^C	1,17 ^C	1,17 ^C

Médias seguidas de letras diferentes na mesma coluna correspondem a diferença estatística significativa entre os valores, de acordo com o teste de Kruskal-Wallis ($p<0,05$).

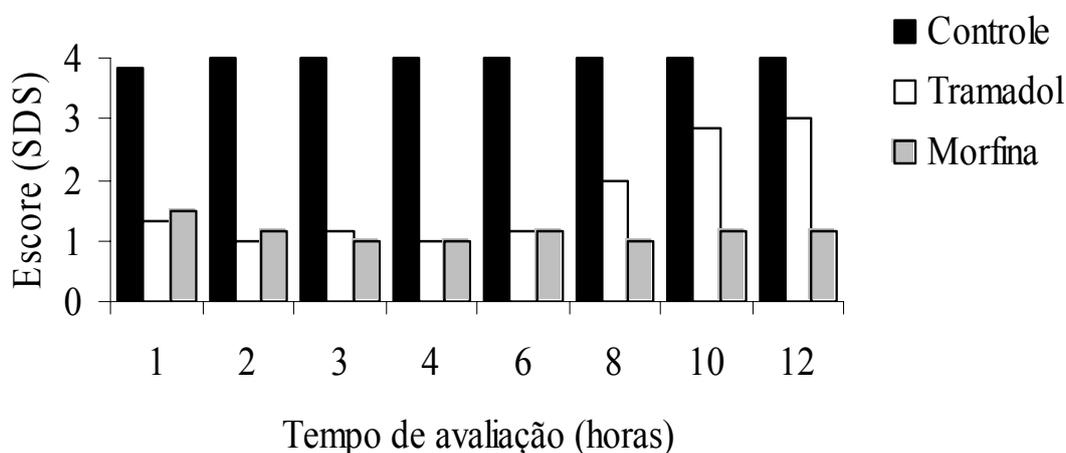


Figura 3 - Escores obtidos com o emprego da Escala Simples Descritiva (SDS) proposta por Mathews (2000) e Bonafine (2005), para quantificar a intensidade da dor em cães e gatos ($p<0,05$), nos diferentes tratamentos, durante o período de avaliação.

Uma segunda Escala Simples Descritiva (SDS) para avaliação da resposta de dor desenvolvida por Segura et al. (2000), também foi utilizada no presente estudo. Embora a escala tenha revelado dados com pequena diferença da proposta por Mathews (2000) e Bonafine (2005), os escores de dor indicaram para todos os grupos um comportamento similar ao obtido na escala anterior.

Durante a avaliação observou-se que o grupo controle apresentou a média mais baixa (1,0), e constante em todos os tempos de avaliação. A maior média (3,0) foi registrada tanto no grupo tramadol quanto no grupo morfina nas horas três e quatro. Embora não tenha ocorrido diferença na qualidade da analgesia entre animais dos grupos tramadol e morfina nas horas um a seis, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) nas horas oito, nove e 12, indicando que a morfina proporcionou uma analgesia superior à do tramadol (**Tabela 5 e figura 4**).

Tabela 5 - Valores médios dos escores obtidos através da Escala Simples Descritiva (SDS) proposta por Segura et al. (2000), para quantificação da dor nos diferentes tempos, através da resposta ao pinçamento, em gatos que receberam por via epidural solução salina (Controle), tramadol e morfina

<i>Grupo</i>	<i>1h</i>	<i>2h</i>	<i>3h</i>	<i>4h</i>	<i>6h</i>	<i>8h</i>	<i>10h</i>	<i>12h</i>
Controle	1,00 ^A							
Tramadol	2,50 ^B	2,67 ^B	3,00 ^B	3,00 ^B	2,83 ^B	2,33 ^B	1,50 ^B	1,83 ^B
Morfina	2,33 ^B	2,67 ^B	3,00 ^B	3,00 ^B	2,83 ^B	2,83 ^C	2,67 ^C	2,83 ^C

Médias seguidas de letras diferentes na mesma coluna correspondem a diferença estatisticamente significante entre os valores, de acordo com o teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

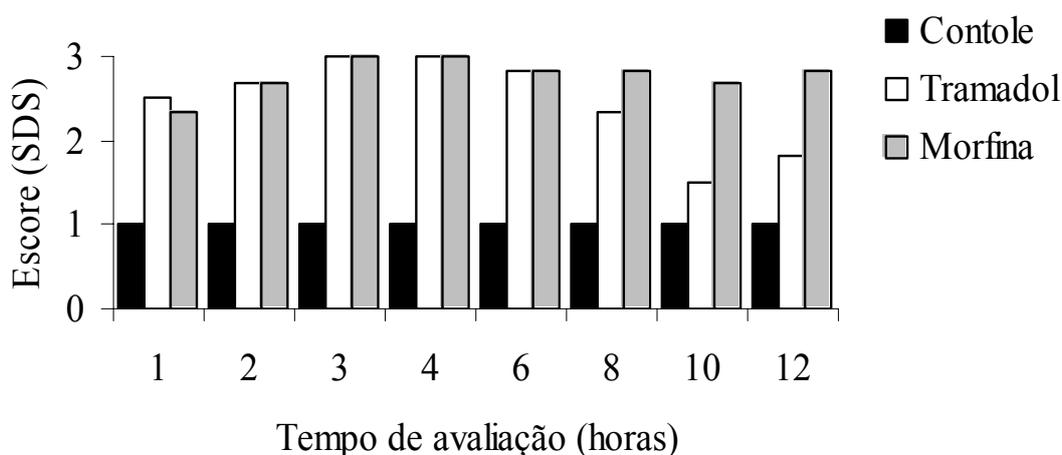


Figura 4 - Valores médios dos escores obtidos através da Escala Simples Descritiva (SDS) proposta por Segura et al. (2000), para quantificação da dor nos diferentes tempos ($p < 0,05$), através da resposta ao pinçamento, em gatos que receberam por via epidural solução salina (Controle), tramadol e morfina.

4.3.2 Escala Visual Analógica para dor

No que diz respeito à Escala Visual Analógica, novamente o efeito analgésico superior da morfina pôde ser observado. Nesta escala, a menor média foi obtida entre animais tratados com morfina, e a maior nos animais do grupo controle. Da mesma forma que na avaliação com as escalas anteriores, não houve diferença entre os animais do grupo tramadol e morfina nas horas um, dois, três, quatro e seis, mas houve diferença estatisticamente significante ($p < 0,05$) nas horas oito, 10 e 12. Os animais do grupo controle apresentaram escores que diferenciaram estatisticamente dos demais grupos em todos os momentos da avaliação (Tabela 6 e figura 5).

Tabela 6 - Valores médios e desvios-padrão dos escores obtidos através da Escala Analógica Visual (VAS) proposta por Cambridge et al. (2000), para quantificação da dor nos diferentes tempos, em gatos que receberam por via epidural solução salina (Controle), tramadol e morfina

Grupo	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h
Controle	4,65 ± 0,24 ^{Aa}	4,47 ± 0,51 ^{Aa}	4,58 ± 0,62 ^{Aa}	4,83 ± 0,69 ^{Aa}	4,67 ± 0,72 ^{Aa}	4,82 ± 0,83 ^{Aa}	4,67 ± 0,64 ^{Aa}	4,87 ± 0,75 ^{Aa}
Tramadol	0,62 ± 0,44 ^{Ba}	0,66 ± 0,29 ^{Ba}	0,70 ± 0,40 ^{Ba}	0,57 ± 0,26 ^{Ba}	0,70 ± 0,21 ^{Ba}	1,30 ± 0,40 ^{Bb}	2,28 ± 0,79 ^{Bc}	2,67 ± 0,69 ^{Bd}
Morfina	0,60 ± 0,54 ^{Ba}	0,38 ± 0,20 ^{Bab}	0,32 ± 0,12 ^{Bab}	0,22 ± 0,10 ^{Bb}	0,38 ± 0,18 ^{Bab}	0,40 ± 0,36 ^{Cab}	0,57 ± 0,34 ^{Ca}	0,50 ± 0,58 ^{Cab}

Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na mesma linha correspondem a diferença estatisticamente significativa em relação aos tempos e médias seguidas de letras maiúsculas diferentes na mesma coluna correspondem a diferença estatisticamente significativa em relação aos tratamentos (ANOVA $p < 0,05$).

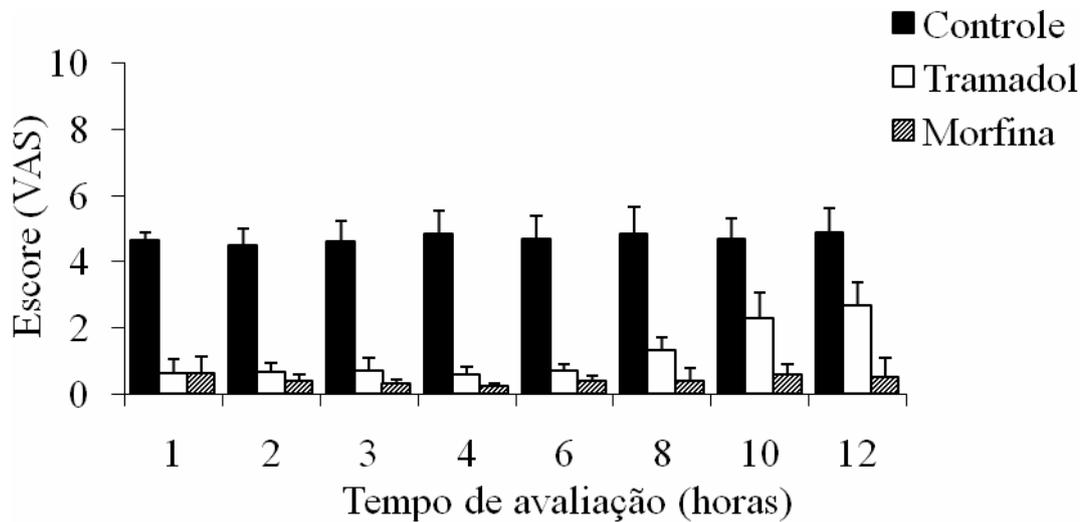


Figura 5 - Escores obtidos pelo emprego da Escala Analógica Visual (VAS) proposta por Cambridge et al. (2000), para quantificação da dor nos diferentes tempos ($p < 0,05$), em gatos que receberam por via epidural solução salina (Controle), tramadol e morfina.

5 DISCUSSÃO

A utilização de opióides por via epidural tornou-se o tema deste estudo, devido às vantagens que a técnica proporciona, quando comparada diretamente à administração desses fármacos por via sistêmica, destacando-se a possibilidade de uma analgesia satisfatória, de longa duração e com mínimos efeitos adversos com dosagens menores (SKARDA, 1996; TORSKE; DYSON, 2000; ROBERTSON; TAYLOR, 2004). Ao longo do experimento observou-se analgesia satisfatória, duradoura e com mínimos efeitos indesejáveis.

A morfina foi escolhida como o opióide padrão para esta pesquisa devido às suas propriedades farmacológicas, que já encontram-se na literatura (SKARDA, 1996; OTERO, 2005b), incluindo um prolongado tempo de ação analgésica, que pode atingir 24 horas quando administrada por via epidural em gatos (ROBERTSON; TAYLOR, 2004).

Embora a utilização do tramadol epidural para o controle da dor em gatos esteja incipiente na literatura, há resultados promissores em estudos com humanos (GÜNES et al., 2004; DEMIRARAN et al., 2005; TURKER et al., 2005). Segundo Prosser et al. (1997), o tramadol apresenta características de lipossolubilidade que se assemelham às da morfina, logo, o mesmo pode apresentar semelhanças no período de latência e até mesmo no tempo de duração. Por tal motivo, o tramadol foi adotado para o desenvolvimento desse estudo.

Como já foi visto (MATHEWS, 2000) e comprovado na rotina do Médico Veterinário, a avaliação da dor é uma tarefa de grande desafio devido à incapacidade de comunicação verbal entre o avaliador e seu paciente. Para esta finalidade, alguns recursos são disponíveis. Buscando minimizar estas dificuldades, a metodologia utilizada nesta pesquisa embasou-se em algumas escalas utilizadas em estudos de avaliação da dor em animais (CAMBRIDGE et al., 2000; MATHEWS, 2000; SEGURA et al., 2000; BONAFINE, 2005), sendo então adotadas duas Escalas Simples Descritivas (SDS) e uma Escala Analógica Visual (VAS).

Ainda que recomendadas, cada escala apresenta uma limitação, sobretudo por depender de interpretação de dados subjetivos. Nesse contexto, a Escala Simples Descritiva (SDS), embora de fácil implementação, apresenta pouca sensibilidade, devido à escassez de opções numéricas (SEGURA et al., 2000). Por outro lado a Escala Analógica Visual (VAS) requer grande experiência do avaliador em razão de sua alta sensibilidade (CAMBRIDGE et al., 2000). Embora haja diferença entre as escalas descritas anteriormente, no presente estudo não houve diferença estatística significativa nos resultados obtidos. Em parte, a adequação das escalas para avaliação da dor em gatos, comprovada pela tendência semelhante entre resultados obtidos pela utilização de diferentes escalas, pode ser atribuída ao fato de terem sido utilizadas por apenas um avaliador, em um experimento cego.

Para minimizar a subjetividade da avaliação da dor através das escalas, recomenda-se que parâmetros objetivos, compreendidos por mensuração de frequência cardíaca e respiratória, aferição de pressão arterial e da temperatura (SHORT, 1998; SMITH et al. 1999; CAMBRIDGE et al., 2000; STANWAY et al., 2002; WEARY et al., 2006) sejam utilizados conjuntamente, com o intuito de interligar as possíveis variações. Os parâmetros cardíacos e respiratórios foram incluídos nesse experimento com a finalidade de auxiliar na identificação de dor, pois, é sabido que a dor altera estas variáveis. Todavia, de acordo com Mathews (2000), nem sempre a mensuração destes parâmetros apresenta fidedignidade, porque os mesmos podem variar em situações de estresse, ansiedade e até mesmo por ações farmacológicas.

Durante a mensuração da frequência cardíaca, o grupo tramadol diferenciou-se estatisticamente do grupo controle nas horas dois e quatro. É possível que essas variações não estejam correlacionadas à dor, pois, a pressão exercida durante o estímulo mecânico, foi constante em todas as repetições, não havendo variações. Este acontecimento pode ter sido devido alguma alteração comportamental de ansiedade e até mesmo o estresse (MATHEWS,

2000), ou outra hipótese é que o número de animais não tenha sido suficiente para elucidar os dados em relação a este parâmetro. Na frequência respiratória, não se observou diferença estatística significativa entre os grupos. Com isso, é importante ressaltar que tanto a frequência cardíaca como a respiratória, não indicaram relevância neste estudo.

Com relação à técnica epidural, foi notado que em sete (38,8%) animais houve fluxo de sangue ou líquido cefalorraquidiano na parte traseira da agulha espinhal, indicando que ocorreu a perfuração do plexo venoso ou que a agulha atingiu o espaço subaracnóideo. Segundo Torske e Dyson (2000), isso acontece com certa frequência em gatos, por causa do prolongamento da medula. Entretanto, os autores relatam que esse fato não impossibilita a realização da técnica epidural no espaço lombossacro nesta espécie, devendo-se, contudo atentar para esta possibilidade, tomando-se as devidas precauções.

Conforme sugere Skarda (1996), após introduzir-se a agulha no espaço lombossacro, com a finalidade de administrar algum fármaco na região epidural, é necessário assegurar-se que a agulha esteja localizada corretamente. Recomenda-se que a perda da resistência seja avaliada com a administração de ar utilizando-se uma seringa de vidro de baixa resistência, técnica rotineiramente adotada. Já Torske e Dyson (2000) relatam que, ao introduzir-se a agulha no espaço epidural de gatos, pode ser observado o espasmo da cauda. Observou-se ao longo deste experimento, que a maioria dos animais apresentaram o espasmo, o que não foi tomado como padrão, pois ocorreu tanto com a agulha no espaço epidural, como no espaço subaracnóideo. Logo, a perda da resistência foi a técnica utilizada para confirmar a colocação da agulha no local adequado.

No que diz respeito às formas de estimulação da dor, o estímulo mecânico foi adotado devido à sua fácil aplicabilidade e possibilidade de repeti-lo em diferentes momentos. Embora a dor seja muito subjetiva e ainda com características individuais, o que torna sua avaliação difícil (SHORT, 1998; WEARY et al., 2006), utilizou-se na metodologia desta pesquisa, métodos que pudessem reduzir as possíveis variações entre um estímulo e outro. Com o auxílio de uma pinça hemostática de Halsted padronizou-se a tensão de compressão, que nada mais é do que a relação entre a intensidade da força aplicada sobre a área da superfície em que ela se distribui. Ou seja, com a mesma superfície de contato utilizada para realização do estímulo, há hipótese de que a pressão foi constante em todas as repetições.

O primeiro estímulo doloroso de pinçamento da prega cutânea foi uma hora após a administração do fármaco epidural, pois de acordo com alguns autores esse é o tempo que a morfina leva para iniciar seu efeito analgésico (TUNG; YAKSH, 1982; SKARDA, 1996; OTERO, 2005b) e em relação ao tramadol, por apresentar características farmacológicas de lipossolubilidade semelhantes às da morfina (PROSSER et al., 1997), hipoteticamente, o início de ação seja semelhante.

Durante todo o período de avaliação da dor, os animais mantiveram uma boa interação com o avaliador, permitindo que este pudesse manipulá-los em qualquer momento, pois, de acordo com Segura et al. (2000), esta interação é importante, para que os animais mantenham segurança em seu avaliador.

A utilização de opióides sistêmicos em gatos foi discriminada por muito tempo, pois, conforme foi relatado previamente, estes fármacos causavam “manias” nesta espécie. Entretanto, com o refinamento das doses, os opióides passaram a ser empregados com sucesso (ROBERTSON; TAYLOR, 2004). No fim do experimento, ao analisar os dados, observou-se que os animais que receberam opióides por via epidural apresentaram maior interação com avaliador do que os animais do grupo controle. Provavelmente isso tenha ocorrido pela absorção parcial dos opióides pelo vasto plexo venoso e linfático, e distribuição pela circulação sistêmica (TORSKE; DYSON, 2000; OTERO, 2005b). De acordo com Burgess e Villablanca (2007), baixas doses sistêmicas de opióides podem causar algum tipo de estereotipia em gatos.

Durante o período de recuperação da anestesia geral dois animais apresentaram êmese, o que provavelmente foi ocasionado por irritação provocado pelo tubo endotraqueal ou influência do isoflurano, sendo menos provável que tenha sido efeito adverso da morfina (OTERO, 2005a), pois um dos animais que apresentou este efeito adverso era do grupo controle.

Não foi observada depressão respiratória causada pela morfina epidural durante o experimento. Embora seja muito comum em pacientes humanos (DEMIRARAN et al., 2005; TURKER et al., 2005), é pouco provável observar este efeito em cães e gatos (TORSKE; DYSON 2000).

Ao compararem o emprego da morfina ao do tramadol por via epidural em crianças, Demiraran et al. (2005) observaram similaridade no tempo de analgesia entre os dois grupos, os quais atingiram 24 horas. No entanto, Prosser et al. (1997) avaliaram o tempo de duração do tramadol epidural em crianças submetidas à cirurgia de hipospádia, e registraram o tempo de analgesia de 10,7 horas. No presente estudo, a analgesia do tramadol foi similar à da morfina nas seis primeiras horas de avaliação, apresentando diferença estatisticamente significativa nas horas oito, 10 e 12, tendo sido a qualidade analgésica da morfina superior nesses momentos. Embora a analgesia do tramadol não tenha apresentado semelhança à da morfina nas horas descritas acima, é importante ressaltar que o tramadol teve diferença estatística significativa quando comparado ao grupo controle, em todas as horas de avaliação.

Alguns pesquisadores acreditam que a ação do tramadol ocorra pela sua absorção sistêmica (MURTHY et al., 2000), através do abundante plexo vascular presente no espaço epidural (TORSKE; DYSON, 2000; OTERO, 2005b). Uma vez atingindo a circulação sistêmica, o tramadol teria a duração analgésica de seis horas, aproximadamente (DEMEULES et al., 1996; FANTONI; MASTROCINQUE, 2002). Todavia, no presente estudo, o tramadol apresentou a analgesia de 12 horas. Mesmo não sendo equivalente à da morfina, acredita-se em sua ação medular, e não sistêmica.

Segundo Jou et al. (2003), o tramadol pode promover bloqueio motor, quando administrado no espaço intratecal, visto que o mesmo apresenta propriedades semelhantes às exercidas pelos anestésicos locais (ALAGÖL et al., 2004; ALTUNKAYA et al., 2004). Entretanto, não foram observadas no experimento alterações da locomoção, sugestiva de bloqueio motor, nos animais do grupo tramadol após a administração do mesmo pelo espaço epidural.

6 CONCLUSÕES

Após a análise dos resultados desta pesquisa pôde se concluir que:

- O emprego da morfina e do tramadol por via epidural de gatos (*Felis catus domesticus*) mostrou-se isento de efeitos adversos.
- O tramadol administrado por via epidural resultou em uma analgesia de 12 horas, porém inferior à analgesia da morfina, administrada pela mesma via.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAGÖL, A.; ÇALPUR, O. U.; KAYA, G.; PAMUKÇU, Z.; TURAN, F. N. The use of intraarticular tramadol for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery: a comparison of different intraarticular and intravenous doses. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, v. 12, n. 3, p. 184 – 188, 2004.
- ALTUNKAYA, H.; OZER, Y.; KARGI, E.; BABUCCU, O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *British Journal of Anaesthesia*, v. 90, n. 3, p. 320 – 322, 2003.
- ALTUNKAYA, H.; OZER, Y.; KARGI, E.; OZKOCAN, I.; HOSNUTER, M.; DEMIREL, C. B.; BABUCCU, O. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesthesia and Analgesia*, v. 99, n. 8, p. 1461 – 1464, 2004.
- ARAUJO, I. C.; POMPERMAYER, L. G.; ANTUNES, F.; SOUZA, A. P.; LOPES, M. A. F. Efeito analgésico do butorfanol na dor somática em gatos anestesiados com propofol. *Ciência Rural*, v. 31, n. 1, p. 61 – 66, 2001.
- BERNATZKY, G.; JURNA, I.; Intrathecal injection of codeine, buprenorphine, tilidine, tramadol and nefopam depresses the tail-flick response in rats. *European Journal of Pharmacology*, v. 120, n. 1, p. 75 – 80, 1986.
- BERROCOSO, E.; MICÓ, J. A.; UGEDO, L. In vivo effect of tramadol on locus coeruleus neurons is mediated by α 2-adrenoceptors and modulated by serotonin. *Neuropharmacology*, v. 51, n. 1, p. 146 – 153, 2006.
- BIANCHI, M.; ROSSONI, G.; SACERDOTE, P.; PANERAI, A. E. Effect of tramadol on experimental inflammation. *Fundamental in Clinical Pharmacology*, v. 13, n. 2, p. 220 – 225, 1999.
- BIANCHI, M.; PANERAI, A. E. Anti-hyperalgesic effects of tramadol in rest. *Brain Research*, v. 797, n. 2, p. 163 – 166, 1998.
- BROCK, N. Treating moderate and severe pain in small animals. *Canadian Journal of Anesthesia*, v. 36, n. 6, p. 658 – 660, 1995.
- BONAFINE, R. Manifestações clínicas da dor em pequenos animais. In: OTERO, P. *Dor - avaliação e tratamento em pequenos animais*. São Paulo: Interbook, 2005, cap. 6, p. 88 – 95.
- BURGESS, J. W.; VILLABLANCA, J. R. Ontogenesis of morphine-induced behavior in cats. *Brain Research*, v. 1134, n. 2, p.53 – 61, 2007.
- CAMBRIDGE, A. J.; TOBIAS, K. M.; NEWBERRY, R. C.; SARKAR, D. K. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 217, n. 5, p. 685 – 690, 2000.
- CAMPANERO, M. A.; CALAHORRA, B.; QUETGLÁS, E. G.; ESCOLAR, M.; HONORATO, J. High-performance liquid chromatographic assay for simultaneous

determination of tramadol and its active metabolite in human plasma. Application to pharmacokinetic studies. *Chromatographia*, v. 48, n. 7, p. 555 – 560, 1998.

CARLSSON, K.; JURAN, I. Effects of tramadol on motor and sensory responses of the spinal nociceptive system in the rat. *European Journal of Pharmacology*, v. 139, n. 1, p. 1 – 10, 1987.

CLOUTIER, S.; NEWBERRY, R. C.; CAMBRIDGE, A. J.; TOBIAS, K. M. Behavioural signs of postoperative pain in cats following onychectomy or tenectomy surgery. *Applied Animal Behavior Science*, v. 92, n. 4, p. 325 – 335, 2005.

CUNHA, J. M. C. C. P.; CORTOPASSI, S. R. G.; MACHADO, A. Analgesia trasoperatória induzida pela morfina ou meperidina em gatos submetidos a osteossíntese. *Ciência Rural*, v. 32, n. 1, p. 67 – 72, 2002.

DEMEULES, J. A.; PIGUET, V.; COLLART, L.; DAYER, P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 41, n. 1, p. 7 – 12, 1996.

DEMIRARAN, Y.; KOCAMAN, B.; AKMAN, R. Y. A comparison of the postoperative analgesic efficacy of single-dose epidural tramadol versus morphine in children. *British Journal of Anaesthesia*, v. 95, n. 4, p. 510 -513, 2005.

DIXON, M. J.; ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. M. A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Research in Veterinary Science*, v. 72, n. 3, p. 205 – 210, 2002.

DUKE, T.; COX, A. K.; REMEDIOS, A. M.; CRIBB, P. H. The analgesic effects of administering fentanil or medetomidine in lumbosacral epidural space of cats. *Veterinary Anesthesia*, v. 23, n. 2, p. 143 – 148, 1994.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In _____. *Anestesia em cães e gatos*. 1 ed. São Paulo: Ed. Roca, 2002, c. 31, p. 323 – 336.

FIRTH, A. M.; HALDANE, S. L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 214, n. 5, p. 651 – 659, 1999.

GOERING, M.; SCHULTE, A. E. J. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner – on the 150th anniversary of the death of the discoverer of morphine. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, v. 26, n. 8, p. 492 – 498, 1991.

GÓRECHA, F. A.; KUSMIDER, M.; IAN, S. Y.; SIWANOWICZ, J.; DZIEDZICKA-WASYLEWSKA, M. Effects of tramadol on α 2-adrenergic receptors in the rat brain. *Brain Research*, v. 1016, n. 2, p. 263 – 267, 2004.

GRINT, N. J.; MURISON, P. J.; COE, R. J.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Assessment of the influence of surgical technique on postoperative pain and wound tenderness in cats following ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 8, n. 1, p. 15 – 21, 2006.

GUEDES, A. G. P.; NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P.; ALVES, S. D. L. OLIVEIRA, S. T. Epidural administration of tramadol as an analgesic technique in dogs submitted to stifle surgery. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, v. 3, n. 4, p. 351 – 359, 2005.

GUEDES, A. G. P.; RUDÉ, E. P.; RIDER, M. A. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 33, n. 1, p. 28 – 35, 2006.

GÜNES, Y.; SEÇEN, M.; ÖZCENGİZ, D.; GÜNDÜZ, M. BALCIĞLU, O.; ISIK, G. Comparison of caudal ropivacaine, ropivacaine plus ketamine and ropivacaine plus tramadol administration for postoperative analgesia in children. *Pediatric Anesthesia*, v. 14, n.2, p.557 – 563, 2004.

HAMILTON, G. R.; BASKETT, T. F. In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief. *Canadian Journal of Anesthesia*, v. 47, n. 4, p. 367 – 374, 2000.

HOLTON, L. L.; SCOTT, E. M.; NOLAN, A. M; REID, J.; WELSH, E.; FLAHERTY, D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 212, n. 1, p. 61 – 66, 1998.

HUGONNARD, M.; LEBLOND, A.; KEROACK, S.; CADORÉ, J. Attitudes and concerns of French veterinarian towards pain and analgesia in dogs and cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 31, n. 1, p. 154 – 163, 2004.

ILKIW, J. E.; PASCOE, P. J.; TRIPP, L. D. Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 63, n. 8, p. 1198 – 1202, 2002.

JAFFE, J. H. Hipno-Analgésicos. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1967, cap. 15, p. 225 – 258.

JONES, R. S. Epidural analgesia in dog and cat. *The Veterinary Journal*, v. 161, n. 2, p. 123 – 131, 2001.

JOU, I.; CHU, K.; CHEN, H.; CHANG, P.; TSAI, Y. The effects of intrathecal tramadol on spinal somatosensory-evoked potentials and motor-evoked responses in rat. *Anesthesia and Analgesia*, v. 96, n. 3, p. 783 – 788, 2003.

KANA-BOUN, J.; PIBAROT, P.; QUESNEL, A. Myoclonus and urinary retention following subarachnoid morphine injection in a dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 30, n. 4, p. 257 – 264, 2003.

KLOCKGETHER-RADKE, A. P. Friedrich W. Sertürner and the discovery of morphine. 200 years of pain therapy with opioids. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, v. 37, n.5, p. 244 – 249, 2002.

LANGLOIS, G.; ESTÈBE, J. P.; GENTILI, M. E.; KERDILÈS, L.; MOUILLERON, P.; ECOFFEY, C. The additional of tramadol to lidocaine does not reduce tourniquet and

postoperative pain during iv regional anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia*, v. 49, n. 2, p. 165 – 168, 2002.

LASCELLES, B. D. X.; ROBERTSON, S. A. Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 65, n. 8, p. 1085 – 1089, 2004.

LEE, C. R.; MCTAVISH, D.; SORKIN, E. M. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, v. 46, n. 2, p. 313 – 340, 1993.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S. W. Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews*, v. 53, n. 4, p. 598 – 628, 2001.

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

MATHEWS, K. A. Pain assessment and general approach to management. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, v. 30, n. 4, p. 729 – 755, 2000.

MERCADANTES, S.; ARCURI, E.; FUSCO, F.; TIRELLI, W.; VILLARI, P.; BUSSOLINO, C.; CAMPA, T.; CONNO, F.; RIPAMONTI, C. Randomized double-blind, double-dummy crossover clinical trial of oral tramadol versus rectal tramadol administration in opioid-naïve cancer patients with pain. *Support Care Cancer*, v. 13, n. 3, p. 702 – 707, 2005.

MILDH, L. H.; LEINO, K. A.; KIVELÄ, O. A. Effects of tramadol and meperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics. *Journal of Clinical Anesthesia*, v. 11, n. 4, p. 310 – 316, 1999.

MORGAN, M. M.; FOSSUM E. N.; STALDING, B. M.; KING, M. M. Morphine antinociceptive potency on mechanical, and thermal nociceptive tests in the rat. *The Journal of Pain*, v. 7, n. 5, p. 358 – 366, 2006.

MURTHY, B. V. S.; PANDYA, K. S.; BOOKER, P. D.; MURRAY, A.; LINTZ, W.; TERLINDEN, R. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. *British Journal of Anaesthesia*, v. 84, n. 3, p. 346 – 349, 2000.

NORN, S.; KRUSE, P. R.; KRUSE, E. History of opium poppy and morphine. *Dan Medicinhist Arbog*, v. 33, n. 2, p. 171 – 184, 2005.

OTERO, P. Drogas analgésicas. In: _____. *Dor - avaliação e tratamento em pequenos animais*. São Paulo: Interbook, 2005a, cap. 7, p. 96 – 111.

OTERO, P. Administração epidural e espinhal de analgésicos. In: _____. *Dor - avaliação e tratamento em pequenos animais*. São Paulo: Interbook, 2005b, cap. 14, p. 192 – 211.

OTTO, K. A.; SHORT, C. E. Pharmaceutical control of pain in large animals. *Applied Animal Behavior Science*, v. 59, n. 3, p. 157 – 169, 1998.

PANG, W.; MOK, M. S.; CHANG, D.; HUANG, M. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, v. 23, n. 6, p. 580 – 583, 1998.

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

PASCOE, P. J. Opioid analgesics. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, v. 30, n. 4, p. 757 – 770, 2000.

PELLEGRINO, F. Organização funcional das vias da dor. In: OTERO, P. E. *Dor - avaliação e tratamento em pequenos animais*. São Paulo: Interbook, 2005, cap. 2, p. 6 – 29.

PROSSER, D. P.; DAVIS, A.; BOOKER, P. D.; MURRAY, A. Caudal tramadol for postoperative analgesia in pediatric hypospadias surgery. *British Journal of Anaesthesia*, v. 79, n. 3, p. 293 -296, 1997.

PYPENDOP, B. H.; PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E. Effects of epidural administration of morphine and buprenorphine in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 67, n. 9, p. 1471 – 1475, 2006.

ROBERTSON, S. A. Assessment and management of acute pain in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 15, n. 4, p. 261 – 272, 2005.

ROBERTSON, S. A.; TAYLOR, P. M. Pain management in cats-past, present and future. Part 2. Treatment of pain-clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 6, n. 5, p. 321 – 333, 2004.

SAWYER, D. C. Pain control in small-animal patients. *Applied Animal Behavior Science*, v. 59, n. 3, p. 135 – 146, 1998.

SEGURA, I. A. G.; VAZQUEZ, I.; MIGUEL, E. Antinociceptive and motor-blocking action of epidurally administered IQB-9302 and bupivacaine in the dog. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, v. 25, n. 5, p. 522 – 528, 2000.

SHORT, C. E. Fundamental of pain perception in animals. *Applied Animal Behavior Science*, v. 59, n. 3, p. 125 – 133, 1998.

SKARDA, R. T. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. In: _____. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996, cap. 16a, p. 426 – 447.

SLINGSBY, L. S.; JONES, A.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Use of a new finger-mounted device to compare mechanical nociceptive thresholds in cats given pethidine or no medication after castration. *Research in Veterinary Science*, v. 70, n. 3, p. 243 – 246, 2001.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *Journal of Small Animal Practice*, v. 43, n. 7, p. 286 – 289, 2002.

- SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E.; TACKETT, R. L. Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *American Journal of Veterinary Research*, v. 57, n. 11, p. 1674 – 1678, 1996.
- SMITH, J. D.; ALLEN, S. W.; QUANDT, J. E. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *American Journal of Veterinary Research*, v. 60, n. 4, p. 432 – 436, 1999.
- STALHEIM, O. H. V. Flowers in the blood: opium and Veterinary Medicine. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 197, n. 10, p. 1324 – 1325, 1990.
- STANWAY, G. W.; TAYLOR, P. M.; BRODBELT, D. C.; A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 29, n. 1, p. 29 – 35, 2002.
- TARKKILA, P.; TUOMINEN, M.; LINDGREN, L. Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 15, n. 1, p. 64 – 68, 1998.
- TAYLOR, P. M.; ROBERTSON, S. A. Pain management in cats-past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 6, n. 5, p. 313 – 320, 2004.
- TAYLOR, P. M.; ROBERTSON, S. A.; DIXON, M. J.; RUPRAH, M.; SEAR, J. W.; LASCELLES, B. D. Y.; WATERS, C.; BLOOMFIELD, M. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in cat. *Journal Veterinary Pharmacological and Therapeutics*, v. 24, n. 6, p. 391 – 398, 2001.
- THORWALD, J. *O Século dos Cirurgiões = Das Jahrhundert Der Chirurgen*. Curitiba: Hemus, [2001], 352 p.
- THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G, J. Perioperative pain and distress. In: _____. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996a, cap. 4, p. 40 – 62.
- THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G, J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: _____. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996b, cap. 8, p. 183 – 209.
- TORSKE, K. E.; DYSON, D. H. Epidural analgesia and anesthesia. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, v. 30, n. 4, p. 854 – 875, 2000.
- TRONCY, E.; JUNOT, S.; KEROACK, S.; SAMMUT, V.; PIBAROT, P.; GENEVOIS, J.; CUVELLIEZ, S. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997 – 1999). *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 221, n. 5, p. 666 – 672, 2007.
- TUNG, A. S.; YAKSH, T. L. The antinociceptive effects of epidural opiates in cat: studies of the pharmacology and the effects of lipophilicity in spinal analgesia. *Pain*, v. 12, n. 4, p. 343 – 256, 1982.

TURKER, G.; GOREN, S.; BAYRAM, S.; SAHIN, S.; KORFALI, G. Comparison of lumbar epidural tramadol and lumbar morphine for pain relief after thoracotomy: a repeated-dose study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v. 19, n. 9, p. 468 – 474, 2005.

VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. *Ciência Rural*, v. 32, n. 2, p. 347 – 355, 2002.

WEARY, D. M.; NIEL, L.; FLOWER, F. C.; FRASER, D. Identifying and preventing pain in animals. *Applied Animal Behavior Science*, v. 100, n. 2, p. 64 – 76, 2006.

8 ANEXO

Anexo A - Classificação do paciente de acordo com as normas estipuladas pela Sociedade Americana de Anestesia (ASA)

Classe	Estado Físico do Paciente
I	Paciente normal sem doença orgânica
II	Paciente com doença sistêmica leve
III	Paciente com doença sistêmica grave que limita atividade, mas não é incapacitante
IV	Paciente com doença sistêmica incapacitante que é ameaça constante à vida
V	Paciente moribundo cuja expectativa de vida não ultrapassa 24 horas com ou sem cirurgia
	Identificada como cirurgia de emergência por um “E” após a classificação apropriada.