

AUGUSTO CESAR DIAS DOS SANTOS

**Estudo dos efeitos analgésicos e das  
concentrações plasmáticas do  
tramadol em cadelas submetidas a  
ovário-salpingo-histerectomia**

São Paulo  
2006

AUGUSTO CESAR DIAS DOS SANTOS

# **Estudo dos efeitos analgésicos e das concentrações plasmáticas do tramadol em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

**Departamento:**

Patologia

**Área de concentração:**

Patologia Experimental e Comparada

**Orientador:**

Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa

São Paulo  
2006

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

## DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virgínie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.1727  
FMVZ

Santos, Augusto Cesar Dias dos

Estudo dos efeitos analgésicos e das concentrações plasmáticas do tramadol em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia / Augusto César Dias dos Santos. – São Paulo: A. C. D dos Santos, 2006.  
111 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Patologia, 2006.

Programa de Pós-graduação: Patologia Experimental e Comparada.  
Área de concentração: Patologia Experimental e Comparada.

Orientador: Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa.

1. Tramadol. 2. Cromatografia. 3. Cadelas. 4. Plasma. 5. Dor. I. Título.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
*Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia*  
*Assistência Acadêmica*

**PARECER**

Interessado: Augusto César Dias dos Santos

Assunto: Protocolo de experimentação adotado em experimento animal.

A Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, após analisar o projeto sob o número 745/2005, intitulado: "Estudo dos efeitos analgésicos e dos níveis séricos de tramadol em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia" utilizando 12 cães, sob responsabilidade da Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa, constatou que o mesmo foi realizado de acordo com os princípios de bioética, adotados por esta Comissão.

São Paulo, 06 de setembro de 2005

  
Prof. Dra. Júlia Maria Matera

Presidente da Comissão de Bioética

FMVZ/USP

**FOLHA DE AVALIAÇÃO**

Nome: SANTOS, Augusto Cesar Dias dos

Título: Estudo dos efeitos analgésicos e das concentrações plasmáticas do tramadol em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2006

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Julgamento \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

**Esta contribuição à ciência só pode ser concretizada devido ao grande estímulo, apoio e confiança que recebi de minha orientadora, Profa. Dra. Helenice de Souza Spinosa, que não se trata apenas de uma orientadora exemplar, mas também de uma amiga que nos traz lições sobretudo de amor ao seu trabalho.**

## AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, pela oportunidade oferecida.

**Aos médicos veterinários e amigos Marcelo e Mariana e aos funcionários Elizabeth, Laércio e Nelson do Departamento de Obstetrícia pelo imenso auxílio na realização dos experimentos.**

**A profa. Dra. Clair de Matos, por estar sempre disposta a ajudar o bom andamento do trabalho e ter cedido as dependências do centro cirúrgico da obstetrícia para realizar as cirurgias e acomodar os animais durante o experimento.**

**A profa. Dr. Denise Tabachi Fantoni pelo auxílio na realização do experimento e cujos conhecimentos engrandecem a anestesiologia na Medicina Veterinária.**

**Ao prof. Dr. Jorge Camilo Florio, pelos préstimos na adaptação da metodologia cromatográfica.**

**Ao amigo Dr. Altamir Benedito de Sousa, pois sem o seu auxílio não seria possível à realização de tal experimento.**

**Ao Hospital Veterinário da USP, em especial ao Serviço de Reprodução, pelo estímulo à qualificação de seus funcionários.**

**Aos técnicos do laboratório pelo apoio técnico prestado: Magali, Ricardo e Priscila.**

**Às secretárias da pós-graduação; Sandra, Cláudia, Deise e a secretária de pós-graduação do VPT, Sílvia.**

**Aos colegas da pós-graduação que de algum modo contribuíram com este trabalho.**

**A CAPES pela bolsa concedida.**



## DEDICO

**À minha mãe, Regina e meu pai, Orcelide, pelo amor incondicional.**

**Aos meus familiares: minha irmã, Sylvia, minha avó, Inez e ao meu avô Miguel.**

**Á minha noiva, Giovana por estar sempre ao meu lado.**

**Aos meus amigos: Fernando, Juliana, Marcos, Miguel, José, Renato, Milena, Cristiano, Yves, Luis, Reinaldo e Lucas.**

**Aos animais e seus proprietários que possibilitaram a realização do experimento.**

## RESUMO

SANTOS, A. C. D. dos **Estudo dos efeitos analgésicos e das concentrações plasmáticas do tramadol em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia.** [Study of analgesic effects and plasmatic concentrations of tramadol in female dogs submitted to ovariectomy]. 2006. 111. Tese (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

O objetivo do presente estudo foi o de empregar um método analítico para a quantificação do tramadol no plasma de cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia, avaliar as concentrações plasmáticas e o efeito analgésico do tramadol nestes animais. Inicialmente, foram realizadas as cirurgias de ovário-salpingo-histerectomia e posterior avaliação da dor em 12 cadelas divididas em dois grupos de 6 animais, as quais receberam em dose única 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular, com a administração em duplo cego. Posteriormente, realizou-se a implantação e padronização do método para detecção e quantificação do tramadol em plasma de cães. Para tal, utilizou-se a cromatografia líquida de alta performance para a determinação da concentração de tramadol, sendo necessária a adaptação e validação deste método para as condições do nosso laboratório. A validação da metodologia compreendeu o estudo da linearidade, a construção da curva de calibração, a determinação da precisão e recuperação do tramadol. De acordo com os resultados obtidos, o método foi considerado adequado, pois apresentou linearidade de resposta dentro da faixa desejável. Após a validação da metodologia iniciaram as avaliações das concentrações plasmáticas de tramadol no plasma das cadelas e foram calculados os parâmetros farmacocinéticos. Os resultados obtidos mostraram, que as variações das concentrações de tramadol foram significativamente afetadas pelas vias de administração. O grupo que recebeu tramadol por via intravenosa apresentou área sob a curva do tempo zero até o infinito ( $ASC_0$ ) superior ao grupo tratado por via intramuscular, indicando que o tramadol administrado por via intravenosa possibilita maior biodisponibilidade deste fármaco no organismo animal. Em relação ao efeito analgésico observou-se que a administração de 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, promoveu analgesia com duração entre 1,50 a 2,00 h em 67% dos animais (4 cadelas), enquanto a via intramuscular promoveu analgesia por até 6 h em 67% dos animais. No presente estudo foram observadas amplas variações nas concentrações plasmáticas de tramadol, no momento que foi observada a presença de dor; a concentração plasmática do tramadol variou cerca de 300 a 600 ng/ml em 71,0% dos animais. Portanto, a cromatografia líquida de alta performance com detector ultra violeta mostrou-se adequada para avaliar as concentrações plasmáticas do tramadol de cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia e a via de administração exerce grande influência sobre o efeito analgésico do tramadol, sendo que a administração por via intramuscular promoveu analgesia com duração maior do que àquela produzida pela via intravenosa.

Palavras-chave: Tramadol. Cromatografia. Cadelas. Plasma. Dor.

## ABSTRACT

SANTOS, A. C. D. dos **Study of analgesic effects and plasmatic concentrations of tramadol in female dogs submitted to ovariectomy**. [Estudo dos efeitos analgésicos e das concentrações plasmáticas do tramadol em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia]. 2006. 111. Tese (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

The aim of this study was to use an analytic method to tramadol quantification in the plasma of female dogs submitted to ovariectomy, evaluate the plasmatic concentrations and its analgesic effect on these animals. First of all, there were made the ovariectomy surgeries and posterior pain evaluation in 12 female dogs divided in 2 groups of 6 animals, which received 2 mg/kg of tramadol in a single dose, by intravenous or intramuscular route, with the in double blind administration. Then, it was implantation and standardization of the method to detect and quantify tramadol in dog's plasma. For that, it was utilized the high performance liquid chromatography to determine tramadol's concentration, being necessary the adaptation and validation of this method to our laboratory's conditions. The method's validation considered the linearity study, the construction of calibration's curve, the accuracy's determination and the recovery of tramadol. According to the results, the method was considered suitable, because it presented linearity response in the desirable range. After the validation of the methodology, the evaluation of tramadol's plasmatic concentrations in the female dogs started and were calculated the pharmacokinetics parameters. The results showed that the variation of tramadol's concentrations was significantly affected by administration routes. The group that received tramadol by intravenous route presented area under curve the time zero until infinity ( $AUC_0$ ) superior to the group treated by intramuscular route, showing that the tramadol administered by intravenous route can have more bioavailability of this drug in the animal's body. Regarding the analgesic effect it was observed that the administration of 2 mg/kg of tramadol, by intravenous route, promoted analgesia with length between 1.50 to 2.00 h in 67% of the animals (4 female dogs), while the intramuscular route promoted analgesia until 6 h in 67% of the animals. In this study it was observed wide variations in the tramadol's plasmatic concentrations. In the moment that the pain's presence was viewed, tramadol's plasmatic concentration varied around 300 to 600 ng/ml in 71.0% of the animals. For this reason, the high performance liquid chromatography with ultra violet detector presented suitable to evaluate tramadol's plasmatic concentrations in female dogs submitted to ovariectomy and the administration route makes big influence on tramadol's analgesic effect moreover, the administration by intramuscular route promoted analgesia with length bigger than the other one produced by intravenous route.

Key words: Tramadol. Chromatography. Female dog. Plasma. Pain.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Cromatograma de uma amostra branca (cadela não tratada). 47
- Figura 2 - Cromatograma de uma cadela após ser submetida a ovário-salpingo-histerectomia e tratada com tramadol. 47
- Figura 3 - Concentração plasmática média e níveis séricos de tramadol (ng/ml) das cadelas tratadas com 2 mg/kg deste fármaco, por via intravenosa, durante 6 horas de avaliação. 58
- Figura 4 - Concentração plasmática média e níveis séricos de tramadol (ng/ml) das cadelas tratadas com 2 mg/kg deste fármaco, por via intramuscular, durante 6 horas de avaliação. 60
- Figura 5 - Média das concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) de cadelas tratadas com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular, durante 6 horas de avaliação; \*  $p < 0,05$  e \*\*  $p < 0,01$ , teste t. 62
- Figura 6 - Escores (média  $\pm$  erro padrão da média) de dor medida por diferentes escalas em cadelas que receberam 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular, imediatamente após o término ovário-salpingo-histerectomia. N = 6 por grupo; \*  $p < 0,05$  teste U. 68
- Figura 7 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 1, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa). 72

- Figura 8 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 2, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. 74
- Figura 9 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 3, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa). 76
- Figura 10 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 4, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa). 78
- Figura 11 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 5, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa). 80
- Figura 12 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 6, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa). 82
- Figuras 13 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 1, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o 84

término da ovário-salpingo-histerectomia.

- Figura 14 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 2, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. 86
- Figura 15 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 3, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. 88
- Figura 16 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 4, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. 90
- Figura 17 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 5, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa). 92
- Figura 18 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 6, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa). 94

## QUADRO

Quadro 1 -	Parâmetros avaliados na escala de contagem variável.	53
------------	--	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Valores individuais de idade (anos) e peso (kg), bem como a raça das cadelas tratadas com tramadol por via intravenosa. São apresentadas as médias e os respectivos erros padrões da média (EPM).	55
Tabela 2 -	Valores individuais de idade (anos) e peso (kg), bem como a raça das cadelas tratadas com tramadol por via intramuscular. São apresentadas as médias e os respectivos erros padrões da média (EPM).	55
Tabela 3 -	Valores hematológicos e de bioquímica sérica. São apresentadas as médias e os respectivos erros padrões da média (EPM) de cadelas que receberam tramadol por via intravenosa (n = 6) e intramuscular (n = 6).	56
Tabela 4 -	Concentração plasmática (ng/ml) do tramadol de cadelas tratadas com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, durante 6 horas de avaliação, bem como a média, o erro padrão da média (EPM) e o coeficiente de variação (CV).	58
Tabela 5 -	Concentração plasmática (ng/ml) do tramadol de cadelas tratadas com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, durante 6 horas de avaliação, bem como a média, o erro padrão da média (EPM) e o coeficiente de variação (CV).	59
Tabela 6 -	Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) de cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia, durante 6 horas de avaliação, que receberam por via intravenosa ou intramuscular, a dose de 2 mg/kg de tramadol. Estão apresentadas as médias e respectivos erros padrões da	

	média.	61
Tabela 7 -	Valores dos parâmetros farmacocinéticos (média $\pm$ desvio padrão - DP) após administração, por via intravenosa e intramuscular, a dose de 2 mg/kg de tramadol, em cadelas após o procedimento cirúrgico de ovário-salpingo-histerectomia. As concentrações plasmáticas do tramadol foram medidas por cromatografia líquida de alta performance (HPLC). N = 6 por grupo.	63
Tabela 8 -	Escores de dor obtidos por diferentes escalas e respectivas médias e erros padrões da média, em cadelas que receberam 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia.	66
Tabela 9 -	Escores de dor obtidos por diferentes escalas e respectivas médias e erros padrões da média, em cadelas que receberam 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia.	67
Tabela 10 -	Concentrações plasmáticas do tramadol em cadelas que receberam 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular, no momento da administração da medicação resgate (1 mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa), bem como a raça, o peso e a idade destes animais. São apresentadas as médias e os erros padrões da média (EPM).	70
Tabela 11 -	Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na <u>cadela nº 1</u> tratada com 2 mg/kg de tramadol, por <u>via intravenosa</u> .	71
Tabela 12 -	Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na <u>cadela nº 2</u> tratada com 2 mg/kg de tramadol, por <u>via intravenosa</u> .	73
Tabela 13 -	Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores	



- de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 3 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa. 75
- Tabela 14 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 4 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa. 77
- Tabela 15 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 5 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa. 79
- Tabela 16 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 6 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa. 81
- Tabela 17 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 1 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular. 83
- Tabela 18 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 2 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular. 85
- Tabela 19 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 3 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular. 87
- Tabela 20 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 4 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular. 89

- Tabela 21 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 5 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular. 91
- Tabela 22 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 6 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular. 93

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

Cmax	Pico da concentração máxima
CV	Coeficiente de Variação
CYP	Citocromo P 450
DP	Desvio padrão
EPM	Erro padrão da média
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
HOVET	Hospital Veterinário
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
h	Hora
kg	Quilograma
L	Litro
M1	O-desmetiltramadol
M2	N-desmetiltramadol
MEs	Metabolizadores eficientes
mg	Miligrama
ml	Mililitro
MIs	Metabolizadores ineficientes
NA	Não aplicável
ng	Nanograma
nº	Número

SNC	Sistema nervoso central
SRD	Sem raça definida
Tmax	Tempo para alcançar a concentração plasmática máxima
UV	Ultra violeta
VAS	Escala de analogia visual

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	23
2.1	FISIOLOGIA DA DOR.....	24
2.2	EFEITOS DELETÉRIOS DA DOR.....	31
2.3	RECONHECIMENTO DO COMPORTAMENTO DOLOROSO EM ANIMAIS.....	33
2.4	TRAMADOL.....	34
<b>3</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	39
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....	40
4.1	ANIMAIS.....	40
4.2	FÁRMACOS EMPREGADOS.....	40
4.3	REAGENTES, SOLUÇÕES E EQUIPAMENTOS.....	41
4.4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	42
<b>4.4.1</b>	<b>Coleta de amostras de sangue</b> .....	43
<b>4.4.2</b>	<b>Condições cromatográficas</b> .....	43
4.4.2.1	Curva de calibração.....	44
4.4.2.2	Limite de quantificação.....	44
4.4.2.3	Limite de detecção.....	45
4.4.2.4	Recuperação.....	45
4.4.2.5	Precisão.....	45
<b>4.4.3</b>	<b>Análise da concentração plasmática de tramadol</b> .....	46
<b>4.4.4</b>	<b>Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos do tramadol</b>	48
4.5	AVALIAÇÃO DA DOR.....	50
<b>4.5.1</b>	<b>Escala de analogia visual</b> .....	50
<b>4.5.2</b>	<b>Escala descritiva</b> .....	51
<b>4.5.3</b>	<b>Escala de contagem variável</b> .....	51
4.6	MEDICAÇÃO RESGATE.....	52
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	54
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	55
5.1	EXPERIMENTO 1: AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO TRAMADOL ADMINISTRADO POR VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR EM CADELAS SUBMETIDAS A OVÁRIO-SALPINGO- HISTERECTOMIA.....	55
<b>5.1.1</b>	<b>Idade, Raça e Peso</b> .....	55
<b>5.1.2</b>	<b>Avaliação hematológica e bioquímica sérica</b> .....	56
<b>5.1.3</b>	<b>Tramadol</b> .....	57
5.1.3.1	Via intravenosa.....	57
5.1.3.2	Via intramuscular.....	59

5.1.3.3	Via intravenosa x via intramuscular.....	61
5.2	EXPERIMENTO 2.....	65
<b>5.2.1</b>	<b>Avaliação da analgesia.....</b>	<b>65</b>
<b>5.2.2</b>	<b>Avaliação das concentrações plasmáticas de tramadol e da analgesia.....</b>	<b>69</b>
5.2.2.1	Administração de medicação resgate no período pós-operatório.....	69
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>95</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>105</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>106</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O interesse em produzir controle adequado da dor aos pacientes veterinários aumentou substancialmente nos últimos vinte anos (KUKANICH, 2004). Em particular, observou-se que a dor pós-operatória pode resultar em vários efeitos indesejáveis como imunossupressão, atraso na cicatrização de feridas cirúrgicas, diminuição na alimentação, exacerbação do catabolismo protéico, depressão da função respiratória, arritmias cardíacas, hipersensibilidade central a estímulos nocivos e dor crônica (MASTROCINQUE, 2003; ROLLIN, 1997).

Em vista da necessidade do reconhecimento e tratamento da dor em animais, várias estratégias foram estabelecidas para melhorar a compreensão e aplicação de novos métodos que otimizassem o controle da dor pós-operatória (MASTROCINQUE, 2003). Para o médico veterinário a escolha de um analgésico apropriado, com efeitos farmacológicos desejáveis e com mínimos efeitos colaterais é tarefa de extrema importância (PAPICH, 1997). Os opióides são as melhores ferramentas terapêuticas para o controle deste tipo de dor (MASTROCINQUE, 2003).

A morfina, um opióide tido como padrão, é amplamente empregada em cães, possuindo grande potencial analgésico, porém com alguns efeitos indesejáveis, como depressão respiratória e hipotensão (GÓRNIAK, 2002).

O tramadol é um opióide sintético derivado da codeína, de ação central que tem sido utilizado clinicamente nas últimas duas décadas para o tratamento

da dor em seres humanos. Este fármaco possui baixo potencial para produzir abuso, não possui efeitos cardiovasculares e respiratórios clinicamente significantes, promove pouco efeito na motilidade gastrintestinal e é bem tolerado com baixa incidência de efeitos adversos em seres humanos (KUKANICH, 2004; MASTROCINQUE, 2003). A ação farmacológica é mediada primariamente pela inibição da recaptação neuronal de norepinefrina e serotonina. Em gatos seu efeito antinociceptivo em receptores alfa-2 adrenérgicos foi demonstrado com a administração de ioimbina (MASTROCINQUE, 2003).

A concentração plasmática efetiva do tramadol ainda não foi demonstrada para nenhum paciente veterinário, incluindo os cães.



## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As súplicas de uma jovem em 1591 para que aliviassem a sua dor quando dava a luz a gêmeos foi motivo para que ela fosse enterrada viva. A igreja da época ensinava que a dor era um castigo justo imposto por Deus (FRIEDMAN; FRIEDLAND, 2000). Passado mais de quatro séculos, isto mudou, mas ainda hoje, nos animais observa-se o uso, em larga escala, de diferentes associações injetáveis desprovidas de ação analgésica, ou em doses que não promovem analgesia adequada, para realização de ovário-salpingo-histerectomia e outros procedimentos cirúrgicos, mesmo sabendo que esses fármacos são desprovidos de analgesia visceral, demonstrando a falta de respeito e preocupação com o bem estar animal (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002).

Sabendo-se que nos Estados Unidos um número estimado de 1,25 milhões de animais não roedores e 17 a 22 milhões de roedores foram utilizados para pesquisa em 2002, muitos destes submetidos a cirurgias, um número substancial de animais de companhia foram castrados e mais de 20% dos animais possuem algum grau de dor crônica atribuída à artrite, pode-se perceber a importância do reconhecimento e tratamento adequado da dor em animais (ROBERTSON, 2002).

Os animais possuem um papel importante na vida dos seres humanos, sejam eles de companhia, para a pesquisa ou fins alimentares e por isso tem-se obrigação moral e ética de protegê-los da dor ou sofrimento (ROBERTSON, 2002).

A busca de métodos para o controle da dor em animais vem aumentando. Isso se deve ao fato dos profissionais da área médica estarem cada vez mais preocupados com as graves conseqüências que um paciente pode sofrer caso não haja reconhecimento e tratamento adequado da dor (MASTROCINQUE, 2000). De fato, a dor é um fator biologicamente ativo, que pode causar todas as conseqüências perniciosas do estresse, como imunossupressão, retardo na cicatrização de feridas, aceleração dos processos patológicos, aumento nas taxas de morbidade e mortalidade, entre outros (ROLLIN, 1997; THURMON et al, 1996). Neste sentido, considerando-se que os animais sentem dor, se faz necessários métodos de reconhecimento, qualificação, quantificação e tratamento adequado desta condição (ROBERTSON, 2002).

## 2.1 FISIOLOGIA DA DOR

A compreensão dos mecanismos fisiológicos da dor é primordial para que haja intervenção terapêutica adequada (TEIXEIRA, 1994). O conhecimento sobre o processo da dor progrediu consideravelmente nos últimos anos, principalmente pela ampliação de conhecimentos em relação a fisiologia da fibra aferente e a fisiofarmacologia da sinapse do corno dorsal da medula espinhal (GOZZANI, 2001).

A experiência global da dor possui três componentes distintos. Primeiro, os receptores que respondem ao calor, pressão e estímulos químicos são ativados

e produzem um sinal que é transmitido para o cérebro; este processo é chamado nocicepção. Calor, pressão e estímulos químicos são potencialmente deletérios e são chamados de estímulos nocivos; as terminações nervosas que respondem a estes estímulos são chamados de nociceptores.

O segundo componente é a percepção da experiência desagradável que é chamada de dor. A definição de dor feita, em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, é: “Uma experiência sensorial e emocional desagradável que está associada a lesões reais ou potenciais”. Uma recente ampliação deste conceito menciona: “A incapacidade de comunicação não nega a possibilidade de um indivíduo estar sentindo dor e é necessário o tratamento apropriado para seu alívio” (ROBERTSON, 2002). O local de surgimento desta sensação ainda não foi identificado e não existe nenhum centro específico da dor. Isto foi demonstrado pela falha em procedimentos cirúrgicos para destruir partes específicas do cérebro na tentativa de abolir a dor. Novas pesquisas com ressonância magnética e tomografia com emissão de positron sugerem que diversas áreas do cérebro estão envolvidas (ROBERTSON, 2002).

Em seres humanos sem capacidade verbal e animais, a demonstração é um pouco diferente: a dor é o que se interpreta de forma individual. De fato, a reação que duas mulheres possuem após um mesmo procedimento cirúrgico pode demonstrar experiências diferentes, talvez com base genética (ROBERTSON, 2002).

O terceiro componente da experiência da dor é a resposta dos seres humanos ou animais à dor e envolve mudanças no comportamento. Mudanças de comportamento refletem um complexo de respostas integradas e importantes, as

quais deve-se entender e interpretar nos animais, pois estes não possuem capacidade para verbalizar (ROBERTSON, 2002).

O estímulo doloroso é, portanto, originado quando os nociceptores presentes na pele, vísceras, vasos sanguíneos e fibras da musculatura esquelética são estimulados, transmitindo esta informação às terminações nervosas livres, ocorrendo assim a transformação dos estímulos em potenciais de ação que das fibras nervosas periféricas são transferidos para o sistema nervoso central (SNC). Os nociceptores que respondem à estimulação térmica ou mecânica transportando os sinais em alta velocidade (5 a 30 m/s) são fibras mielínicas A delta; nos seres humanos estão relacionados com uma sensação dolorosa aguda e estão envolvidos na resposta de retração reflexa (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; HELLEBREKERS, 2002).

Os demais nociceptores compõem o grupo dos polimodais, que podem ser estimulados de diversas formas, como, por exemplo, estímulos de natureza química, térmica ou mecânica. Os sinais provenientes desses receptores são transportados por fibras aferentes amielínicas do tipo C de condução lenta (0,5 a 2 m/s), responsáveis pela dor fraca e prolongada (HELLEBREKERS, 2002).

Existem também os chamados “nociceptores dormentes” que podem se tornar ativos e capazes de transportar sinais, depois de um longo período relativamente curto em termo de horas de inflamação. A mudança desses “nociceptores dormentes” para um estado ativo pode resultar em uma resposta evidente frente a um estímulo inócuo, de forma a fornecer um primeiro elemento de sensibilização periférica (HELLEBREKERS, 2002). Esse conhecimento é o que torna claro dentro da fisiologia da dor a não existência de uma relação estímulo-

resposta pré-definida e estável. A resposta final e total à estimulação do nociceptor não depende apenas de intensidade e duração do estímulo, mas também do estado pré-existente de atividade dos elementos do sistema neural envolvidos na percepção e no processamento dessa estimulação (HELLEBREKERS, 2002).

Na cirurgia, a dor ocorre através da ativação dos receptores de limiar alto feita por estímulos mecânicos ou térmicos. Os processos inflamatórios que acompanham o trauma tissular podem ser os principais responsáveis por essa mudança no padrão de resposta e subsequente sensibilização. Esse fenômeno, denominado sensibilização periférica, depende, em grande parte, da liberação de aminas vasoativas pelos tecidos lesados e pelas células inflamatórias, bem como da liberação de neuropeptídeos originários dos terminais nervosos nociceptivos excitados, presentes na área lesada (HELLEBREKERS, 2002).

Tais peptídeos estimulam, em seguida, as células inflamatórias a liberar um espectro completo de mediadores químicos inflamatórios. O resultado são os terminais nervosos livres dos receptores aferentes “banhados” em um ambiente contendo diferentes tipos de mediadores inflamatórios. Essa “sopa inflamatória” como dito por Hellebrekers (2002), consiste de várias aminas vasoativas, íons, neuropeptídeos e diferentes produtos da cascata do ácido aracdônico. A exposição do nociceptor a esse ambiente inflamatório/sensibilizador resulta em uma sensibilidade aumentada dos nociceptores (originalmente) de alto limiar, para que estes, agora, respondam a estímulos de baixa intensidade. Como conseqüência, a estimulação que antes era percebida como inócua e não dolorosa passa a ser uma experiência dolorosa (HELLEBREKERS, 2002).

Além da sensibilização periférica, pode ocorrer também a sensibilização central. Como exemplo, serão descritas as vias envolvidas quando o estímulo é proveniente do útero.

As fibras aferentes primárias que inervam o útero e o colo uterino acompanham os nervos simpáticos, passando pelo plexo uterino e cervical, plexo hipogástrico inferior, plexo hipogástrico médio e plexo hipogástrico superior. Os aferentes nociceptivos atingem a cadeia simpática e caminham em direção cranial pelos seus segmentos inferiores, os quais, eles abandonam na altura dos ramos comunicantes brancos associados às raízes dos nervos das vértebras torácicas 10, 11, 12 e da primeira lombar. Neste nível, através das raízes posteriores, penetram no corno dorsal da medula. A partir deste ponto percorrem o SNC integrado ao feixe espinotalâmico e espinoreticular (YAMASHITA; GOZZANI, 1997). O feixe espinotalâmico se projeta nos núcleos talâmicos específicos (estando envolvida com componentes discriminativos da sensibilidade dolorosa) ou nos núcleos talâmicos inespecíficos (relacionados com componentes inespecíficos da dor). O trato espinoreticular é constituído por fibras homo e contralaterais que se projetam em diferentes núcleos da formação reticular, de onde a informação é transferida para o tálamo e hipotálamo. Esta via está relacionada com o fenômeno de despertar e outras manifestações emocionais provenientes de estímulos dolorosos (MASTROCINQUE, 2000). A partir disso, as informações são retransmitidas para o córtex sensorial, onde ocorre a experiência consciente (HELLEBREKERS, 2002). É importante ressaltar que a via aferente da sensopercepção dolorosa caminha junto do simpático, mas em sentido contrário, já que o simpático é um sistema eferente (YAMASHITA; GOZZANI, 1997).

A medula espinhal, que já foi considerada uma estação de passagem do estímulo doloroso oriundo da periferia, é hoje reconhecida como um exemplo evidente da plasticidade do SNC, exibindo uma modificação funcional de acordo com a persistência do estímulo, bem como a capacidade de regeneração anatômica com eventual alteração funcional (GOZZANI, 2001).

Os aferentes primários dos nociceptores (C e A delta) terminam principalmente nas camadas superficiais (camada I) do corno dorsal da medula espinhal, mas alguns, ligados às fibras A delta, vão às camadas mais profundas (camada V); nestas regiões estes aferentes liberam diversos neurotransmissores (GOZZANI, 2001).

Quando a inflamação está presente na periferia há disparos persistentes do aferente nociceptor que libera continuamente neurotransmissores na sinapse. Um dos neurotransmissores liberados é o glutamato, que vai promover a estimulação dos receptores N-metil-D-aspartato e alfa-amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-ácido-propiónico. Outros neurotransmissores como substância P, neurocinina A e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, cuja liberação é também contínua e aumentada sob tais circunstâncias, contribuem para a despolarização prolongada do neurônio pós-sináptico (GOZZANI, 2001).

O efeito resultante da liberação destes neurotransmissores é a excitação do neurônio medular, deslocando o potencial de membrana para mais perto do limiar de disparo do potencial de ação. Nestas condições os neurônios ficam mais sensíveis a pequenos impulsos tanto de receptores de baixo limiar (por exemplo, receptores de tato), como de alto limiar (nociceptores) e ainda àqueles aplicados nas regiões subliminares dos campos receptores. Isto é uma forma de

hiperexcitabilidade medular também chamada de sensibilização central, e é o mecanismo subjacente do fenômeno conhecido como hiperalgesia secundária (GOZZANI, 2001).

Os mecanismos da transdução nociceptiva envolvem, em geral, a ação dos mediadores inflamatórios sobre receptores específicos, que estão acoplados a sistemas efetores e promovem a formação de segundos mensageiros (adenosina monofosfato cíclico e guanosina monofosfato cíclico) que vão ativar proteinacinasas intracelulares ou terceiros mensageiros. Os principais sistemas efetores são representados por adenilciclase, guanilciclase, fosfolipase C, fosfolipase A2, tirosinase e canais iônicos (GOZZANI, 2001).

A interação dos mediadores inflamatórios com o canal iônico da membrana pode ser através do tipo voltagem dependente (canal de sódio, potássio e cálcio), operado por receptores (receptor colinérgico, nicotínico, N-metil-D-aspartato), associados a tirosinocinase ou com os receptores de membrana acoplados as proteínas regulatórias do tipo proteína G, como ocorre com receptores de prostaglandinas e bradicinina (GOZZANI, 2001).

Outra alteração importante que favorece o processo da dor é o aumento do campo receptor periférico, que pode ser interpretado como aumento da sensibilidade dos neurônios da medula espinhal a impulsos sublimiares captados na periferia do campo receptor. Estímulos aplicados nos limites externos do campo receptor normalmente não desencadeiam um potencial de ação, mas sim respostas sublimiares (potencial excitatório pós-sináptico) (GOZZANI, 2001).



A liberação de opióides endógenos (endorfinas), serotonina e ácido gama amino butírico (GABA) inibem a nocicepção nas áreas mais altas do SNC (RAFFE, 1997).

Os opióides agem por ativação dos receptores opióides presentes no terminal central do aferente primário (subtipos  $\mu$ ,  $\delta$ ) e nos neurônios da medula espinhal (subtipos  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ). Os peptídeos opióides agem pré e pós-sinápticamente bloqueando os canais de cálcio e impedindo a liberação de neurotransmissores das fibras aferentes primárias ou abrindo os canais de potássio e causando hiperpolarização (GOZZANI, 2001).

## 2.2 EFEITOS DELETÉRIOS DA DOR

Alguns termos utilizados para descrever a dor são: somática, que se refere à dor originária da periferia (pele, músculos e ossos) e dor visceral, que surge nas cavidades abdominal e torácica. Outra distinção pode ser feita entre dor aguda e crônica. Dor aguda está associada a traumas ou cirurgias e pode-se prever a duração. A dor crônica é intermitente e pode persistir por meses a anos; está associada a câncer ou artrite (ROBERTSON, 2002).

A dor causa sofrimento e nós temos obrigação moral de tratá-la (ROBERTSON, 2002).

Dentre os efeitos deletérios da dor, destacam-se a diminuição na ingestão de alimentos e conseqüente catabolismo protéico, com utilização

ineficiente de substratos energéticos; alterações do padrão respiratório, levando a hipóxia, hipercapnia e acidose; automutilação; hipersensibilização central e dor crônica, além de distúrbios do sistema cardiovascular (MASTROCINQUE, 2000).

Dentre as alterações fisiológicas que estão relacionadas ao processo doloroso podem ser citadas: dilatação das pupilas, sialorréia, hiperglicemia, taquipnéia e taquicardia. As alterações cardiovasculares podem ser deletérias se prolongadas, causando aumento de consumo de oxigênio pelo miocárdio, o que, associado à liberação de catecolaminas, culmina em hipóxia no músculo cardíaco ou isquemia atriais e ventriculares importantes (GAYNOR, 1999).

O balanço hidroeletrólítico também pode se alterar em função de processos dolorosos e causadores de estresse. Aumentos nas concentrações de aldosterona promovem retenção de sódio, enquanto elevações nas concentrações de cortisol e catecolaminas contribuem para maior excreção de potássio. Esses eventos somados a retenção hídrica e menor débito urinário (devido à elevação do hormônio antidiurético) acarretam sérios danos, principalmente em pacientes com doença cardíaca e/ou renal prévias (HAMIL, 1994).

As alterações respiratórias associadas à dor e ao estresse são resultantes de maior metabolismo, assim como variações no tônus vascular pulmonar. Estes fenômenos fazem com que se observe, nos pacientes com dor, maiores concentrações de dióxido de carbono no ar expirado, alterações na relação ventilação-perfusão e atelectasia, o que predispõem o animal a hipóxia (MASTROCINQUE, 2000).

### 2.3 RECONHECIMENTO DO COMPORTAMENTO DOLOROSO EM ANIMAIS

Considerando a dor como o quarto sinal vital, (os demais são: temperatura, pulso e respiração) é fundamental que os profissionais envolvidos no seu controle sejam capazes de identificá-la e intervir o mais precocemente possível (HELLYER, 2002).

Hellyer (2002) pondera que quando um proprietário de um animal está disposto e apto para pagar por cirurgias eletivas como ovário-salpingo-histerectomia, também deve estar preparado para pagar pelo adequado controle da dor seguida a cirurgia.

O tratamento da dor ocorre de forma eficaz apenas quando se consegue diagnosticá-la. Pode-se mensurar a dor de várias maneiras, porém não existe uma forma fácil ou objetiva. Pode-se, por exemplo, avaliar a pressão sanguínea, peso, temperatura, contagem linfocítica e a quantidade de oxigênio ou ácidos no sangue. Todas estas são unidades inerentes aos animais e completamente objetivas (ROBERTSON, 2002).

Deve ser ressaltado também que as respostas individuais a dor variam muito entre as espécies e entre animais de mesma espécie (ROBERTSON, 2002). Por exemplo, os eqüinos quando estão sobre forte dor abdominal apresentam uma drástica mudança de comportamento, rolando no chão e coiceando; no outro extremo estão os roedores, cujo comportamento varia muito pouco mesmo em condições onde há muita dor (ROBERTSON, 2002).

Durante a última década, importantes avanços ocorreram no reconhecimento e tratamento da dor em animais (HELLYER, 2002). Drogas, técnicas e métodos utilizados para prevenir e controlar a dor tem sido empregados de forma adequada nos animais, os quais levam em consideração a espécie, raça, idade, procedimento realizado, grau de dano tissular, grau de dor e condição do animal (HELLYER, 2002).

Não existe nenhuma técnica padrão para identificar e mensurar a dor em animais. Uma forma de controlá-la é através da administração de analgésicos a qualquer animal que tenha sofrido um trauma ou procedimento cirúrgico (HELLYER, 2002).

## 2.4 TRAMADOL

O tramadol é a 4-fenil-piperidina, derivado sintético da codeína, (PEDERSEN, 2005), com ação analgésica central (ONG, 2005); é um opióide que tem sido amplamente utilizado por mais de três décadas e está liberado para crianças com mais de um ano desde 1977 (PEDERSEN, 2005). É composto por uma mistura racêmica de dois enantiômeros, o (+)-cloridrato de tramadol e o (-)-cloridrato de tramadol: (1RS, 2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-cloridrato ciclohexanol (PEDERSEN, 2005).

Os opióides são considerados as melhores ferramentas terapêuticas utilizadas no controle da dor, sendo a morfina o protótipo das drogas deste grupo.

A morfina é o agente de escolha no tratamento das dores moderadas a severas em cães e gatos; sua utilização é limitada pela grande incidência de efeitos colaterais, assim como outros opióides, sendo a depressão respiratória o mais comum (MASTROCINQUE, 2003).

Em seres humanos o tramadol é amplamente utilizado em doses equipotentes a da morfina, pois promove efeito analgésico semelhante no alívio de dores moderadas a severas, sem causar depressão respiratória.

O tramadol possui eficácia analgésica similar aos opióides fracos e é destituído de muitos dos efeitos colaterais observados em outros opióides de eficácia comparável. Produz analgesia em estados de dor aguda e crônica pela ação sinérgica entre mecanismos opióides fracos e mediação monoaminérgica (PEDERSEN, 2005). Seu efeito agonista opióide –  $\mu$ , aumenta a função inibitória descendente na medula espinhal devido a inibição da recaptção de serotonina (5HT) e norepinefrina; isto ocorre de forma simultânea a estimulação pré-sináptica da liberação de 5HT (BUDD, 1999). Já foi demonstrado que seu efeito analgésico pode ser parcialmente antagonizado pela naloxona (antagonista opióide) e em gatos seu efeito analgésico foi parcialmente antagonizado pela administração de ioimbina (antagonista alfa-2 adrenérgico) (MASTROCINQUE, 2003; ONG, 2005).

A utilização do tramadol está aprovada para utilização oral, intravenosa e intramuscular no alívio da dor moderada à severa. Por não afetar a síntese de prostaglandinas, não possui efeitos antipiréticos ou antiinflamatórios (ONG, 2005).

Mastrocinque (2003), mostrou que o tramadol possui ação analgésica semelhante à morfina em doses equipotentes em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia.

Em seres humanos seus efeitos mais comuns são náusea, tontura, sonolência, suor, vômito, sialorréia e foram descritos casos raros de reações anafiláticas (PEDERSEN, 2005).

Em seres humanos o metabolismo *in vivo* do tramadol é complexo, com 23 metabólitos identificados: 11 metabólitos de fase 1 e 12 metabólitos de fase 2 conjugados. A maior via metabólica é a O-desmetilação em O-desmetiltramadol (M1) e N-desmetilação em N-desmetiltramadol (M2). A O-desmetilação do tramadol é mediada pela citocromo p-450 (CYP) 2D6, sendo estereoespecífica, em particular, para o (+)-tramadol; já a N-desmetilação é igualmente estereoseletiva, sendo responsável a CYP3A (ALLEGAERT, 2005; PEDERSEN, 2005).

Os opióides sofrem também glicuronidação extra-hepática em cães, o que torna o *clearance* nesta espécie cerca de cinco vezes maior do que em seres humanos e são formados, após administração oral, 32 metabólitos (KUKANICH, 2004).

Após a administração de tramadol por via oral em cães, o M1 possui uma meia-vida de eliminação mais longa ( $2,18 \pm 0,55$  h) do que a observada por via intravenosa ( $0,94 \pm 0,09$  h) (KUKANICH, 2004).

O volume de distribuição do tramadol e do M1 é grande, sendo de  $3,01 \pm 0,45$  e  $2,57 \pm 0,02$  L/kg, respectivamente; isto se deve a grande afinidade tecidual.

O M1 possui atividade e afinidade cerca de 200 vezes maior por receptor opióide- $\mu$  que o tramadol, fazendo com que a CYP2D6 seja importante para o efeito analgésico atribuído ao tramadol (ALLEAGERT, 2005; KUKANICH, 2004). Neste sentido, vale ressaltar que a fenotipagem da CYP2D6 é uma ferramenta valiosa no estudo da biotransformação de drogas. A população está dividida em dois fenótipos, metabolizadores eficientes (MEs) e metabolizadores ineficientes (MIs), de acordo com a atividade da CYP2D6 definido pela taxa de metabolismo do substrato em seus metabólitos. A CYP2D6 é enquadrada pelos alelos funcionais nos MEs e ausência de enzimas ativas nos MIs, que ocorrem por mutações ou deleção (PEDERSEN, 2005).

O tramadol é diretamente excretado na urina e a atividade da CYP2D6 é determinante na farmacodinâmica do tramadol. A paroxetina, um potente inibidor da CYP2D6, inibe o metabolismo do tramadol em M1 e reduz seu efeito analgésico em modelos experimentais de dor nos seres humanos (PEDERSEN, 2005).

O tramadol possui pouco potencial como droga de abuso; quando administrado nas doses terapêuticas não apresenta nenhum efeito sobre a frequência cardíaca, função ventricular e pressão sanguínea. Não produz tolerância farmacodinâmica; possui poucos efeitos na motilidade gastrointestinal; não possui ação sobre a liberação de histamina; e causa poucos efeitos colaterais em seres humanos (KUKANICH, 2004).

O tramadol tem sido utilizado de forma efetiva para analgesia pós-operatória em cirurgias ortopédicas e ginecológicas de maior porte, assim como em condições não cirúrgicas em Medicina Veterinária (KUKANICH, 2004).



### 3 OBJETIVO

A proposta do presente estudo foi:

- empregar um método analítico para a quantificação do tramadol no plasma de cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia, após o tratamento por via intravenosa ou intramuscular.

- avaliar as concentrações plasmáticas e o efeito analgésico do tramadol nestes animais.

## 4 MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 ANIMAIS

Foram utilizados 12 cães, fêmeas, adultas, sem raça definida e das raças Labrador Retrivier, Pastor Alemão, Chow Chow, Rottweiler, Dálmata e Dog Alemão. Os animais tinham idade média de 2,83 anos (variando de 1 – 6 anos), com peso médio de 27,63 kg (variando de 15 – 55,7 kg), os quais foram submetidos a ovário-salpingo-histerectomia no Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade de São Paulo (USP), entre outubro de 2004 a novembro de 2005.

Os animais foram submetidos ao exame clínico prévio e exames subsidiários como hemograma, provas de função renal e hepática. Foram excluídos os animais que apresentaram alterações clínicas que comprometessem o desenvolvimento do estudo, fêmeas em estro, gestantes e com idade inferior a um ano ou superior a dez anos. Todos os procedimentos realizados neste estudo estão de acordo com a Comissão de Bioética da FMVZ/USP, processo número 745/2005.

### 4.2 FÁRMACOS EMPREGADOS

Foi utilizado o tramadol na sua forma comercial (Cristália, São Paulo,

Brasil), na concentração de 50 mg/ml, sendo administrado uma única vez ao término do ato cirúrgico, na dose de 2 mg/kg de peso, por via intravenosa (utilizando-se a veia cefálica externa esquerda) ou por via intramuscular (utilizando-se o músculo semimembranoso esquerdo).

O procedimento anestésico foi feito com o uso de 0,05 mg/kg de acepromazina (Univet S/A – Indústria Veterinária, São Paulo, Brasil), 5 mg/kg de propofol (Cristália, São Paulo, Brasil) e isoflurano (Cristália, São Paulo, Brasil).

Caso o tramadol fosse ineficiente para causar analgesia, empregou-se como medicação resgate 1 mg/kg de cetoprofeno (Merial, São Paulo, Brasil).

#### 4.3 REAGENTES, SOLUÇÕES E EQUIPAMENTOS

- Água deionizada Milli – Q: sistema de água Millipore Milli – Q (Millipore, MA, USA).
- Fase móvel: 70 % 0,01 M de tampão fosfato com 0,1 % de trietilamina (Merck, Schudardt, Alemanha) e 30 % de acetonitrila (Merck, Darmstadt, Alemanha); o pH foi ajustado previamente para 5,9 com ácido ortofosfórico (Reagem Industrias Químicas S.A.).
- Hidróxido de sódio (Synth, Diadema, Brasil).
- Metanol (Merck, Darmstardt, Alemanha).
- Solução Etilacetato – Hexano: solução 1:4, adicionando 10 ml de Etilacetato (Merck, Darmstardt, Alemanha) a 40 ml de Hexano (Merck, Darmstardt, Alemanha).

- Tampão fosfato 0,01 M (Merck, Darmstadt, Alemanha): apresenta-se como pó branco; foi pesado 1,36 gramas de fosfato de potássio (mol = 136,09 g) e dissolvido em um litro de água deionizada Milli – Q.
- Cromatografo a líquido de alta eficiência, com detector Ultravioleta (Shimadzu UV/VIS – 10 VP).
- Coluna analítica RP - 18 com poros de 5  $\mu\text{m}$  (Supelco, Maryland, USA).

#### 4.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Todos os animais foram submetidos ao mesmo procedimento anestésico, no qual empregou-se como medicação pré-anestésica 0,05 mg/kg de acepromazina, administrada no músculo semimembranoso direito; indução com 5 mg/kg de propofol, administrada por venóclise instalada na veia cefálica externa esquerda e manutenção por via inalatória através de intubação orotraqueal com isoflurano. A cirurgia de ovário-salpingo-histerectomia foi aquela padrão utilizada no HOVET/FMVZ/USP.

Imediatamente após o término do ato cirúrgico os animais receberam 2 mg/kg de tramadol por via intravenosa ou intramuscular e foram alojados em baias individuais, onde permaneceram por um período de 6 horas para coleta de

amostras de sangue. Foi fornecida alimentação sólida e alimentação líquida *ad libitum*.

#### 4.4.1 COLETA DE AMOSTRAS DE SANGUE

As amostras de sangue foram coletadas através de venóclise instalada na veia jugular externa esquerda. Coletou-se 10 ml de sangue venoso por amostra, sempre em seringa estéril de 10 ml contendo 0,02 ml de heparina sódica, previamente adicionada. As amostras foram coletadas em diferentes momentos: 5 minutos antes do término do ato cirúrgico e 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos após a administração do tramadol.

As amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 2000 g, o plasma foi separado e armazenado a uma temperatura de -80 °C e as análises realizadas em até 60 dias após a coleta.

#### 4.4.2 Condições Cromatográficas

Foi empregada coluna RP-18 de 5 µm e temperatura de 55°C. A absorvância foi de 218 nm – UV/Visível. A fase móvel foi composta com 30% de acetonitrila + 70% de 0,01 M de tampão fosfato + 0,1% de trietilamina; o pH foi ajustado para 5,9; o fluxo da fase móvel foi de 1,2 ml/min. A extração foi realizada

com etilacetato/hexano (1:4). O tempo de retenção do tramadol nestas condições cromatográficas foi de 9,13 minutos.

#### 4.4.2.1 Curva de Calibração

Foram preparadas soluções estoque de tramadol, dissolvendo-se 11,38 mg de tramadol em 100 ml de metanol (100 µg/ml) e acondicionadas a uma temperatura de 4°C. As concentrações para a curva de calibração foram de: 10, 50, 125, 250, 500, 1000 e 2000 ng/ml. Essas soluções foram feitas pela diluição da solução estoque em metanol e preparadas diariamente.

A curva de calibração obtida foi feita por equação de regressão linear com variação na concentração entre 10 a 2000 ng/µl ( $n = 6$  e coeficiente de determinação -  $r^2 > 0,999$ ).

#### 4.4.2.2 Limite de Quantificação

O limite de quantificação foi estabelecido através da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes de tramadol até o menor nível quantificável, sendo de 50 ng/ml.

#### 4.4.2.3 Limite de Detecção

O limite de detecção foi estabelecido através da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do tramadol, até o menor nível detectável. O limite de detecção para o tramadol foi de 10 ng/ml.

#### 4.4.2.4 Recuperação

A recuperação de tramadol das amostras de plasma foi analisada comparando-se a concentração obtida quando o tramadol foi extraído de uma amostra de plasma, com a extração de uma amostra branca (de animal não tratado) e posteriormente adicionado do tramadol. Para tal foram analisados as concentrações de 1, 10 e 100 µg/ml de tramadol, sendo a recuperação de 87,5%, 87,7% e 86,5%, respectivamente.

#### 4.4.2.5 Precisão

A precisão do método analítico corresponde ao parâmetro que avalia a proximidade entre várias medidas efetuadas em uma mesma amostra. A medida de precisão foi expressa através do cálculo do coeficiente de variação (CV). Para avaliar a precisão, amostras de plasma enriquecidas com diferentes concentrações de tramadol foram analisadas em um único dia para o estabelecimento da precisão intra-ensaio, e em diferentes dias para a precisão

inter-ensaio. O coeficiente de variação para precisão intra-ensaio foi de 2,2 – 3,2% e inter-ensaio de 2,2 – 3,3%.

#### **4.4.3 Análise da Concentração Plasmática de Tramadol**

O tramadol plasmático foi abalizado por HPLC com detector UV, baseado em método previamente descrito (GU; FAWCETT, 2005; GAN et al., 2002; KUKANICH; PAPICH, 2004; NOBILIS et al., 2002;) com algumas modificações realizadas no nosso laboratório.

Para a realização das análises, o plasma foi descongelado naturalmente em bancada, sendo retirado uma alíquota de 1 ml por amostra e adicionado em tubos falcon de 15 ml; o pH foi ajustado para 10,4 com hidróxido de sódio e vortex por 30 segundos. Foi realizada extração líquido-líquido, adicionando 4 ml da solução de etilacetato-hexano (1:4), agitação em vortex por 30 segundos e centrifugação por 15 minutos a 3500 g. Foram retirados 3 ml da fase orgânica e transferidos para tubos de vidro em V. O eluente foi evaporado com auxílio de fluxo de nitrogênio por 15 min e reconstituído com 50 µl de fase móvel para injeção no HPLC. As condições cromatográficas foram: 55 °C, fluxo de 1,2 ml/min e comprimento de onda no detector de UV/Visível foi de 218 nm. O volume da injeção de amostra foi de 20 µl (Rheodyne 20 µl). A figura 1 ilustra o cromatograma da extração de uma amostra branca (cadela não tratada) e a figura 2 ilustra o cromatograma de uma cadela após o tratamento com tramadol.



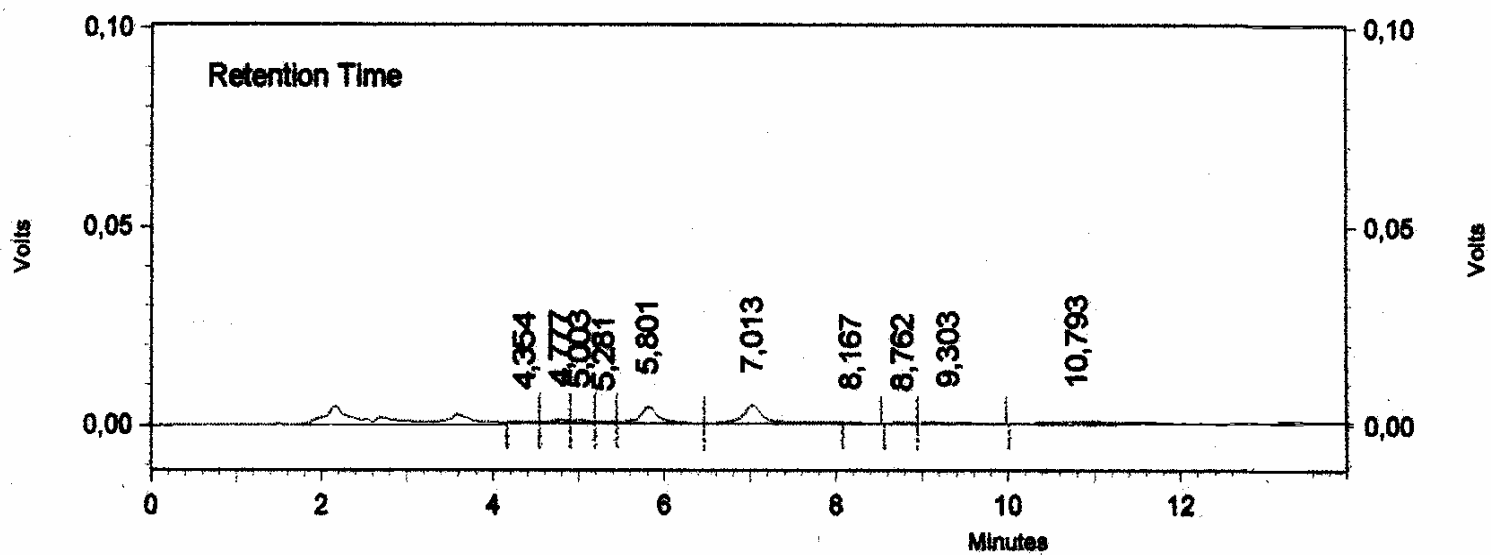


Figura 1 – Cromatograma de uma amostra branca (cadela não tratada)

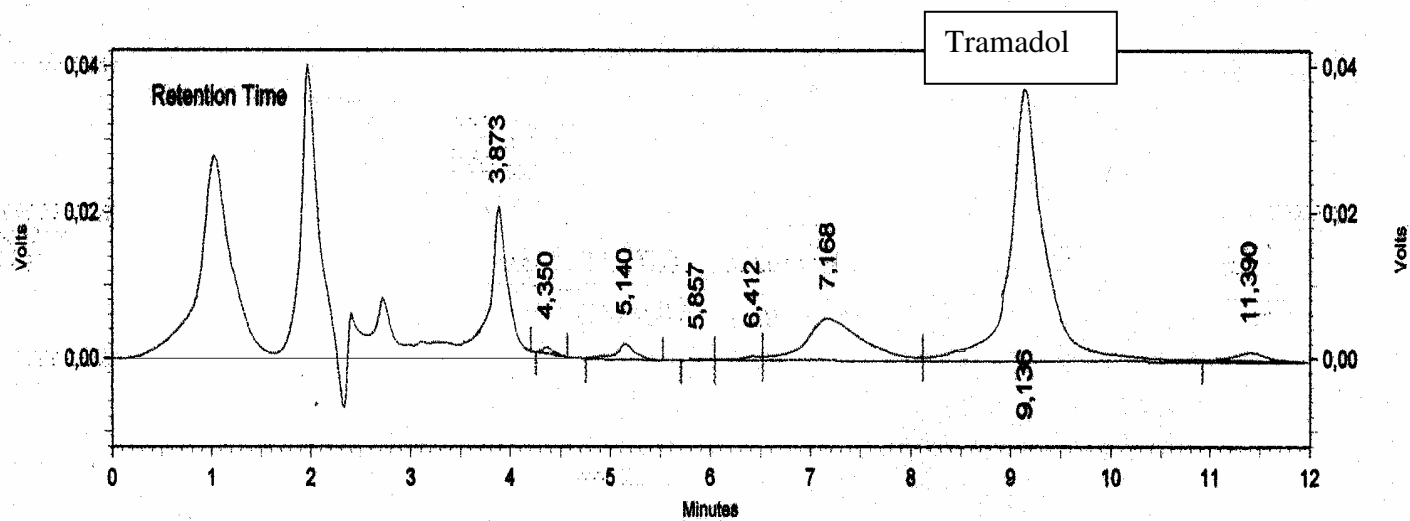


Figura 2 – Cromatograma de uma cadela após ser submetida a ovário-salpingo-histerectomia e tratada com tramadol

#### 4.4.4 Avaliação dos Parâmetros Farmacocinéticos do Tramadol

A disposição das curvas após a administração pelas diferentes vias (IV ou IM) foram analisadas por equações poli exponenciais. O número de expoentes baseou-se no menor valor do critério de Akaike (Yamaoka *et al.*, 1978).

No modelo de um compartimento, o pico de concentração plasmática máxima de tramadol ( $C_{max}$ ) e o tempo para alcançar este pico ( $T_{max}$ ) foram obtidos diretamente dos dados experimentais. A biodisponibilidade sistêmica foi calculada pela equação:

$$F = (AUC_{0-\infty \text{ i.m.}} / AUC_{0-\infty \text{ i.v.}}) \times 100$$

Após a administração intravenosa, o modelo final que melhor descreveu os dados foi o de duplo compartimento aberto com cinética de eliminação de primeira ordem do compartimento central. Equação:

$$C(t) = A e^{(-\lambda_1 t)} + B e^{(-\lambda_2 t)}$$

onde:  $C(t)$  (ng/mL) representa a concentração plasmática de tramadol no tempo  $t$ ,  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  ( $1/h$ ), são as inclinações (ou *slope*) das fases de distribuição e eliminação, respectivamente,  $A$  e  $B$  (ng/mL) são as concentrações extrapoladas para o tempo 0 das primeiras e segundas fases.

As meias-vidas plasmáticas de distribuição ( $t_{1/2(d)}$ ) e eliminação ( $t_{1/2\beta}$ ), respectivamente, foram calculadas pelas equações:

$$t_{1/2(d)} = 0,693/\lambda_1$$

$$t_{1/2\beta} = 0,693/k_{el}$$

A área sob a curva do tempo 0 até o infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ) e a área sob a curva do primeiro momento do tempo 0 até o infinito ( $AUMC_{0-\infty}$ ) foram calculadas pelo método dos trapezóides lineares com extrapolação para o infinito. As áreas extrapoladas foram estimadas pelas equações:

$$AUC_{last-\infty} = C_{last}/k_{el}$$

$$AUMC_{last-\infty} = (t_{last} \times C_{last}/k_{el}) + C_{last}/k_{el}^2$$

onde  $C_{last}$  é a última medida da concentração.

O *clearance* corpóreo total foi determinado pela equação:

$$Cl_T = \text{dose} / AUC_{0-\infty}$$

O tempo médio de residência (MRT) foi determinado pela equação:

$$MRT = AUMC_{0-\infty} / AUC_{0-\infty}$$

O volume aparente foi calculado pela equação:

$$V_{d(\text{area})} = \text{dose} / (AUC_{0-\infty} \times k_{el})$$

O volume do compartimento central ( $V_1$ ) foi calculado pela equação:

$$V_1 = \text{dose} / C_{p0}$$

onde  $C_{p0} = A+B$

As micro constantes foram calculadas pelas equações:

$$k_{21} = (B + A) / A + B$$

$$k_{el} = k_{21} / k_{12}$$

$$k_{12} = \quad + \quad - k_{21} - k_{el}$$

A disposição das curvas após a administração de tramadol pela via intramuscular, foi melhor descrita pelo modelo de um compartimento.

#### 4.5 AVALIAÇÃO DA DOR

A avaliação da dor pós-operatória foi feita sempre pelo mesmo observador, empregando três escalas distintas.

##### 4.5.1 Escala de Analogia Visual

A escala de analogia visual (*visual analogue score* - VAS) é o método mais comumente empregado em Medicina Veterinária, que é baseado no uso de uma régua graduada de 0 a 100 mm, no qual o “0” corresponde à ausência total de dor, 10 a 40 corresponde à dor leve, 50 a 60 dor moderada e 70 a 100 dor severa. O observador marca na linha o ponto no qual ele julga representativo da dor apresentada pelo animal e posteriormente realiza-se a medição desta marcação (HARDIE, 2002; KLOTZ, 2003). Quando escores iguais ou superiores a 4 foram obtidos, o animal recebeu medicação analgésica.

#### **4.5.2 Escala Descritiva**

Esta escala avalia o grau de desconforto, observando-se os sinais de vocalização, inquietação e resposta do animal diante da pressão exercida sobre a ferida cirúrgica (HARDIE, 2002), onde:

0 = analgesia completa, sem sinais de desconforto ou sem resposta à pressão exercida sobre a ferida cirúrgica;

1 = boa analgesia, sem sinais de desconforto com relação ao toque, mas retrai-se quando há pressão exercida sobre a ferida cirúrgica;

2 = moderada analgesia, com alguns sinais de desconforto ao toque, os quais se tornam mais evidentes com a pressão exercida sobre a ferida cirúrgica;

3 = com sinais óbvios de desconforto ao toque, piorando com pressão exercida sobre a ferida cirúrgica.

4 = pior dor possível, sem possibilidade de tocar a ferida.

Quando escores iguais ou superiores a 2 foram obtidos, o animal recebeu medicação analgésica resgate.

#### **4.5.3 Escala de Contagem Variável**

Esta escala de dor inclui sete categorias (HARDIE, 2002). Em cada categoria estão descritos comportamentos, aos quais são atribuídos valores numéricos (Quadro 1).

O observador examina o animal e marca os comportamentos exibidos; ao término da avaliação somam-se os valores, obtendo-se o grau de dor do paciente. A contagem mínima total é “0” e a máxima “27” pontos.

#### 4.6 MEDICAÇÃO RESGATE

Caso o animal demonstrasse desconforto causado pela dor, foi administrado 1mg/kg cetoprofeno por via intravenosa como medicação analgésica.

<b>Categoria</b>	<b>Comportamento</b>	<b>Contagem</b>
<b>Dados Fisiológicos</b>		
a)	dentro dos valores de referência	0
b)	pupilas dilatadas	2
c) Escolher apenas um	aumento da frequência cardíaca em relação à frequência pré-procedimento	
	> 20%	1
	> 50%	2
	> 100%	3
d) Escolher apenas um	aumento da frequência respiratória em relação à frequência pré-procedimento	
	> 20%	1
	> 50%	2
	> 100%	3
e)	temperatura retal acima da referência	1
f)	salivação	2
<b>Resposta à palpação</b>		
Escolher apenas um	sem alteração em relação ao pré-procedimento	0
	reage quando tocado	2
	não deixa tocar	3
<b>Atividade</b>		
Escolher apenas um	Em repouso-profundo	0
	– semiconsiente	0
	– desperto	1
	Alimentando-se	0
	Inquieto (deitando e levantando)	2
	Girando, batendo as patas	3
<b>Estado Mental</b>		
Deve – se levar em consideração o período pré-operatório		
Escolher apenas um	submisso	0
	francamente amigável	1
	desconfiado	2
	agressivo	3
<b>Postura</b>		
a)	protegendo a área afetada	2
b) Escolher apenas um	decúbito lateral	0
	decúbito esternal	1
	sentado ou em pé com a cabeça erguida	1
	em pé com a cabeça pendendo para baixo	2
	móvel	1
	postura anormal	2
<b>Vocalização</b>		
Escolher apenas um	não vocaliza	0
	vocaliza quando tocado	2
	vocalização intermitente	2
	vocalização contínua	3

Quadro 1. Parâmetros avaliados na escala de contagem variável

## 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como média e seu respectivo desvio ou erro padrão. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software Graph Pad InStat (1998). Empregou-se a análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey para as comparações entre mais de duas médias ou o teste t para a comparação entre duas médias. Dados não paramétricos (escores) foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis seguido de Dunn entre os momentos de um grupo e o teste de Mann-Whitney entre dois grupos.

A disposição das curvas após a administração intravenosa e intramuscular foi melhor descrita por equações poli-exponenciais. O número de expoentes baseou-se no menor valor do critério de Akaike (Yamaoka *et al.*, 1978). A análise de variância seguida do teste t com correlação de Welch foram usados para analisar os dados de parâmetros farmacocinéticos.

A probabilidade de  $p < 0,05$  foi considerada capaz de revelar diferenças significantes em todas as análises realizadas.



## 5 RESULTADOS

### 5.1 EXPERIMENTO 1 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO TRAMADOL ADMINISTRADO POR VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR EM CADELAS SUBMETIDAS A OVÁRIO-SALPINGO-HISTERECTOMIA

#### 5.1.1 Idade, Raça e Peso

A idade, a raça e o peso das cadelas que receberam tramadol por via intravenosa ou por via intramuscular são apresentados nas tabelas 1 e 2, respectivamente. Não houve diferença significativa entre a idade e o peso dos animais dos dois grupos experimentais ( $p > 0,05$ , teste t).

Tabela 1 – Valores individuais de idade (anos) e peso (kg), bem como a raça das cadelas tratadas com tramadol por via intravenosa. São apresentadas as médias e os respectivos erros padrões da média (EPM)

ANIMAL	RAÇA	IDADE (ANOS)	PESO (KG)
1	Dálmata	3	21,00
2	Pastor Alemão	1	26,50
3	SRD	2	15,00
4	Dálmata	3	17,40
5	Labrador	3	32,00
6	Labrador	3	27,00
<b>MÉDIA ± EPM</b>		2,50 ± 0,34	23,15 ± 2,60

Tabela 2 – Valores individuais de idade (anos) e peso (kg), bem como a raça das cadelas tratadas com tramadol por via intramuscular. São apresentadas as médias e os respectivos erros padrões da média (EPM)

ANIMAL	RAÇA	IDADE (ANOS)	PESO (KG)
1	Chow Chow	1	18,30
2	Rottweiler	4	47,70
3	Boxer	2	29,50
4	Dog Alemão	6	55,70
5	SRD	4	25,00
6	Husky	2	16,50
<b>MÉDIA ± EPM</b>		3,17 ± 0,74	32,12 ± 6,50

### 5.1.2 Avaliação hematológica e bioquímica sérica

Todas as cadelas incluídas no experimento apresentaram valores hematológicos e bioquímicos dentro dos valores de referência para a espécie estudada e não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos que receberam o tramadol por via intravenosa ou intramuscular ( $p > 0,05$ , teste t) (Tabela 3).

Tabela 3 - Valores hematológicos e de bioquímica sérica. São apresentadas as médias e os respectivos erros padrões da média (EPM) de cadelas que receberam tramadol por via intravenosa ( $n = 6$ ) e intramuscular ( $n = 6$ )

Parâmetros	Intravenoso	Intramuscular
	Média ± EPM	Média ± EPM
<b>Hemácias</b> ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	6,56 ± 0,25	6,80 ± 0,37
<b>Hematócrito</b> (%)	42,30 ± 2,08	40,50 ± 1,08
<b>Hemoglobina</b> (g/dl)	16,20 ± 0,74	16,00 ± 0,66
<b>Volume Corpuscular Médio</b> (fl)	69,74 ± 1,58	70,98 ± 1,70
<b>Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média</b> (%)	30,14 ± 1,68	33,40 ± 1,50
<b>Hemoglobina Corpuscular Média</b> (pg)	27,34 ± 2,42	24,00 ± 0,75
<b>Leucócitos</b> ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	9,20 ± 0,71	9,38 ± 1,12
<b>Plaquetas</b> ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	394,3 ± 28,40	364,00 ± 27,16
<b>Proteínas</b> (g/dl)	7,10 ± 0,22	6,90 ± 0,19
<b>Uréia</b> (mg/dl)	32,75 ± 2,30	35,30 ± 1,60
<b>Creatinina</b> (mg/dl)	0,92 ± 0,07	0,99 ± 0,08
<b>Alanina-amino-transferase</b> (U/L)	44,16 ± 5,50	57,50 ± 2,60
<b>Fosfatase Alcalina</b> (U/L)	90,10 ± 7,01	108,00 ± 8,80

### 5.1.3 Tramadol

Nenhum dos animais apresentou qualquer sinal de intoxicação com a administração de 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular.

#### 5.1.3.1 Via Intravenosa

A tabela 4 mostra as concentrações plasmáticas de tramadol em ng/ml, a média, o erro padrão da média e o coeficiente de variação das cadelas que receberam tramadol por via intravenosa e cujas amostras de sangue foram coletadas no momento que antecedeu a administração do tramadol (0 hora) e com 0,17; 0,33; 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00 e 6,00 horas após a administração de 2 mg/kg de tramadol. A figura 3 ilustra a concentração plasmática de tramadol (ng/ml) das cadelas tratadas com 2 mg/kg deste fármaco, por via intravenosa, durante 6 horas de avaliação.

Tabela 4 - Concentração plasmática (ng/ml) do tramadol de cadelas tratadas com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, durante 6 horas de avaliação, bem como a média, o erro padrão da média (EPM) e o coeficiente de variação (CV)

Horas	Animal						Média ± EPM	CV
	1	2	3	4	5	6		
0,00	0	0	0	0	0	0	0,00	
0,17	4051	6856	1602	5757	3708	1339	3885,50 ± 896,00	0,55
0,33	2122	2786	1270	4318	2028	1825 #	2391,50 ± 1063,00	0,62
0,50	1366	1040	1206	3636	1123	779	1525,00 ± 1052,30	0,84
0,75	972	581	1012	2651	803	441	1076,60 ± 802,20	0,88
1,00	604	525	745	984	724	348	655,00 ± 216,70	0,43
1,50	456 #	749	313 #	606	602	325	508,50 ± 173,60	0,50
2,00	322	447	101	530 #	473 #	279	358,60 ± 157,60	0,58
3,00	224	402	110	530	208	11	247,50 ± 190,00	0,89
4,00	126	201	36	227	100	162	142,00 ± 69,80	0,65
5,00	61	100	0	75	93	46	62,50 ± 36,50	0,60
6,00	30	134	0	0	35	0	33,10 ± 51,90	1,75

# momento da administração da medicação resgate

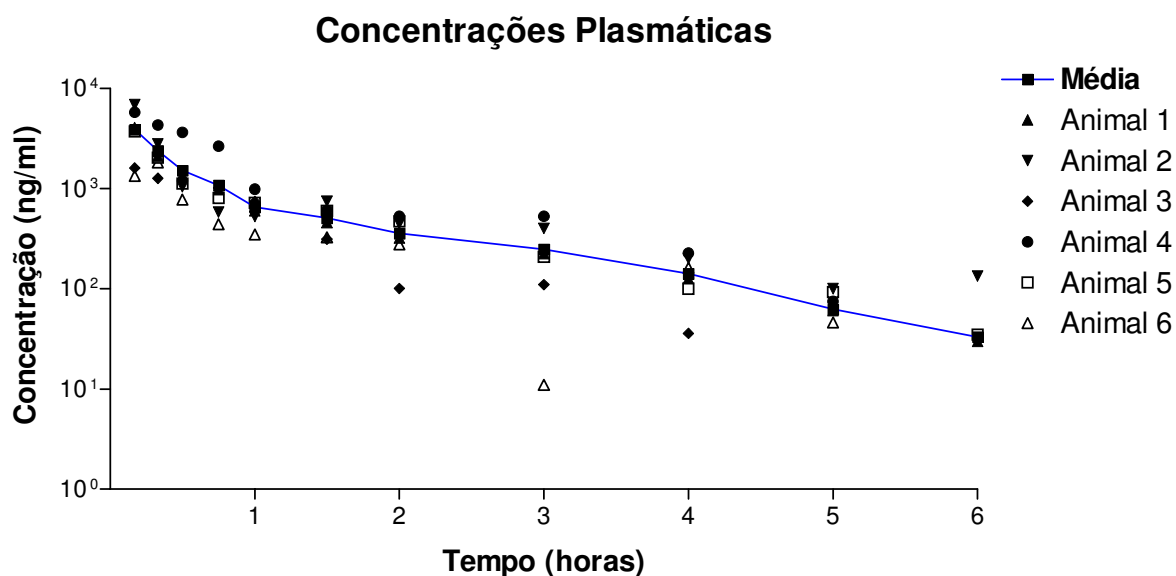


Figura 3 – Concentração plasmática de tramadol (ng/ml) das cadelas tratadas com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, durante 6 horas de avaliação

### 5.1.3.2 Via Intramuscular

A tabela 5 mostra as concentrações plasmáticas em ng/ml de tramadol, a média, o erro padrão da média e o coeficiente de variação das cadelas que receberam tramadol por via intramuscular e cujas amostras de sangue foram coletadas no momento que antecedia a administração do tramadol (0 hora) e com 0,17; 0,33; 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00 e 6,00 horas após a administração de 2 mg/kg de tramadol. A figura 4 ilustra a concentração plasmática de tramadol (ng/ml) das cadelas tratadas com 2 mg/kg deste fármaco, por via intramuscular, durante 6 horas de avaliação.

Tabela 5 - Concentração plasmática (ng/ml) do tramadol de cadelas tratadas com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, durante 6 horas de avaliação, bem como a média, o erro padrão da média (EPM) e o coeficiente de variação (CV)

Horas	Animal						Média ± EPM	CV
	1	2	3	4	5	6		
0,00	0	0	0	0	0	0	0,00	
0,17	241	0	238	571	505	668	370,50 ± 103,00	0,68
0,33	269	305	178	672	640	627 <sup>#</sup>	448,50 ± 90,27	0,49
0,50	350	578	416	667	550	668	538,17 ± 53,39	0,24
0,75	584	705	520	714	581	649	625,50 ± 31,42	0,20
1,00	356	431	357	481	436	448	418,16 ± 20,75	0,33
1,50	94	684	238	247	235	448	324,30 ± 85,43	0,64
2,00	151	894	297	343	101 <sup>#</sup>	399	269,70 ± 47,84	0,77
3,00	80	389	178	409	112	285	242,20 ± 57,33	0,57
4,00	284	200	178	114	112	138	171,00 ± 26,76	0,38
5,00	0	147	119	200	33	48	91,17 ± 31,25	0,83
6,00	0	126	0	47	56	114	57,17 ± 22,07	0,94

<sup>#</sup> momento da administração da medicação resgate

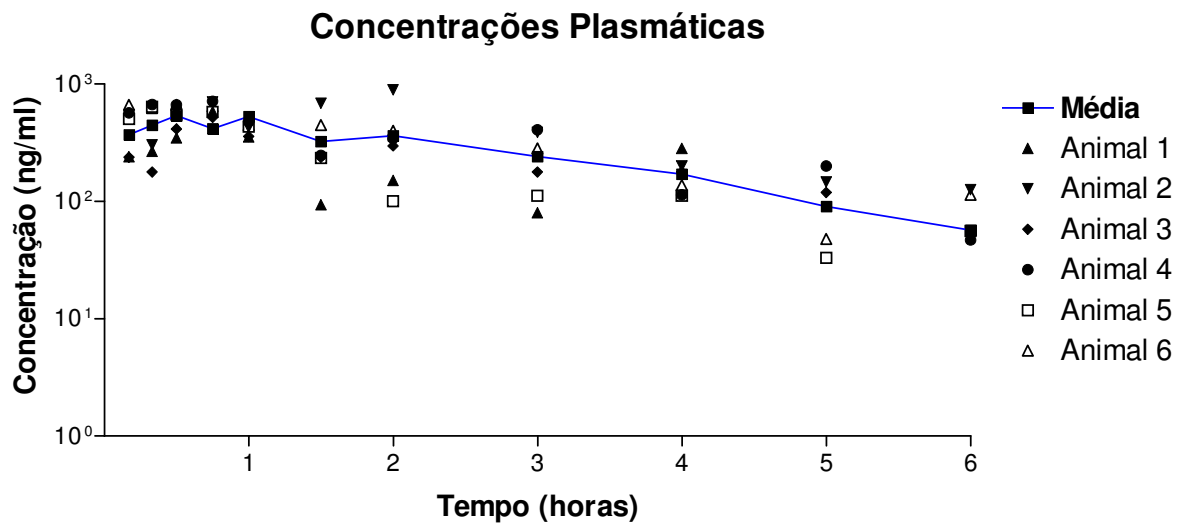


Figura 4 – Concentração plasmática de tramadol (ng/ml) das cadelas tratadas com 2 mg/kg deste fármaco, por via intramuscular, durante 6 horas de avaliação

### 5.1.3.3 Via Intravenosa X Via Intramuscular

A tabela 6 mostra e a figura 5 ilustra as concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) de cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia e que receberam como medicação analgésica o tramadol 2 mg/kg, administrado por via intravenosa ou intramuscular, cujas amostras de sangue foram coletadas no momento que antecedia a administração do fármaco (0 hora) e as 0,17; 0,33; 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00 e 6,00 horas após a administração do tramadol. O teste t mostrou que o grupo que recebeu o tramadol por via intravenosa tem concentrações superiores deste fármaco no plasma nos momentos 0,17; 0,33 e 0,50 h quando comparado ao grupo tratado por via intramuscular.

Tabela 6 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) de cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia, durante 6 horas de avaliação, que receberam por via intravenosa ou intramuscular, a dose de 2 mg/kg de tramadol. Estão apresentadas as médias e respectivos erros padrões da média

<b>Tempo de Avaliação</b>	<b>Níveis séricos de tramadol ng/ml</b>		
	<b>Horas</b>	<b>Intravenoso (n = 6)</b>	<b>Intramuscular (n = 6)</b>
	<b>0,00</b>	0,00	0,00
	<b>0,17</b>	3885,50 ± 896,00	370,50 ± 103,00**
	<b>0,33</b>	2391,50 ± 434,00	448,50 ± 90,27**
	<b>0,50</b>	1525,00 ± 429,60	538,17 ± 53,39*
	<b>0,75</b>	1076,60 ± 327,50	625,50 ± 31,42
	<b>1,00</b>	655,00 ± 88,48	418,16 ± 20,75
	<b>1,50</b>	508,50 ± 70,88	324,30 ± 85,43
	<b>2,00</b>	358,70 ± 64,37	269,70 ± 47,84
	<b>3,00</b>	247,50 ± 190,07	242,20 ± 57,33
	<b>4,00</b>	142,00 ± 28,50	171,00 ± 26,76
	<b>5,00</b>	62,50 ± 14,91	91,17 ± 31,25
	<b>6,00</b>	33,10 ± 21,20	57,17 ± 22,07

\* p<0,05 e \*\* p<0,01, teste t

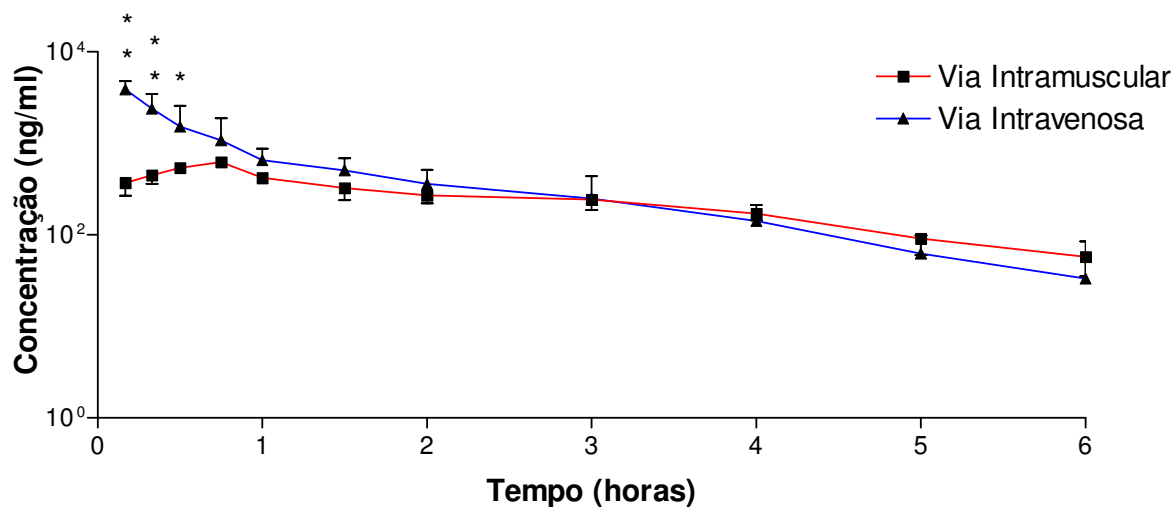


Figura 5 - Média das concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) de cadelas tratadas com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular, durante 6 horas de avaliação; \*  $p < 0,05$  e \*\*  $p < 0,01$ , teste t



A tabela 7 mostra os parâmetros farmacocinéticos de cadelas submetidas a ovariário-salpingo-histerectomia e que receberam como medicação analgésica 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular. O teste t mostrou que o grupo que recebeu tramadol por via intravenosa apresentou área sob a curva do tempo zero até o infinito ( $ASC_0$ ) superior ao grupo tratado por via intramuscular, indicando que o tramadol administrado por via intravenosa possibilita maior disponibilidade deste fármaco no organismo animal. Os demais parâmetros farmacocinéticos não mostraram diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 7 - Valores dos parâmetros farmacocinéticos (média  $\pm$  desvio padrão - DP) após administração, por via intravenosa e intramuscular, a dose de 2 mg/kg de tramadol, em cadelas após o procedimento cirúrgico de ovariário-salpingo-histerectomia. As concentrações plasmáticas do tramadol foram medidas por cromatografia líquida de alta performance (HPLC). N = 6 por grupo

Parâmetro	(continua)	
	Via Intravenosa	Via Intramuscular
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP
<b>(1/h)</b> inclinação da curva na fase de distribuição	3,78 $\pm$ 0,90	NA
<b>(1/h)</b> inclinação da curva na fase de eliminação	0,56 $\pm$ 0,14	NA
<b>A (ng/mL)</b> intercepto da fase de distribuição	4800,00 $\pm$ 816,50	NA
<b>ASC<sub>0</sub> (ng.h/mL) *</b> área sob a curva do tempo 0 até o infinito	3362,07 $\pm$ 411,76	1604,55 $\pm$ 391,93
<b>ASCC<sub>0</sub> (ng.h.h/mL)</b> área sob a curva no primeiro momento do tempo 0 até o infinito	3621,39 $\pm$ 860,22	4300,83 $\pm$ 1072,50
<b>B (ng/mL)</b> intercepto da fase de eliminação	1200,00 $\pm$ 239,23	NA
<b>C0 (ng/mL)</b> concentração no tempo 0	6000,00 $\pm$ 1469,70	NA
<b>CIT (L/h/kg)</b> clearance corpóreo total	0,60 $\pm$ 0,20	1,24 $\pm$ 0,22
<b>CIT/F (L/h/kg)</b> clearance corpóreo total por biodisponibilidade	NA	0,59 $\pm$ 0,15
<b>Cmax (ng/mL)</b> pico da concentração máxima	NA	625,50 $\pm$ 10,20

Tabela 7 - Valores dos parâmetros farmacocinéticos (média  $\pm$  desvio padrão - DP) após administração, por via intravenosa e intramuscular, a dose de 2 mg/kg de tramadol, em cadelas após o procedimento cirúrgico de ovário-salpingo-histerectomia. As concentrações plasmáticas do tramadol foram medidas por cromatografia líquida de alta performance (HPLC). N = 6 por grupo

Parâmetro	(conclusão)	
	Via Intravenosa	Via Intramuscular
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP
<b>F (%)</b> biodisponibilidade sistêmica	NA	48,00 $\pm$ 17,67
<b>Ka</b> constante de absorção	NA	0,64 $\pm$ 0,16
<b>K<sub>12</sub> (1/h)</b> constante de velocidade de transferência do compartimento 1 (central) para o 2 (periférico)	1,38 $\pm$ 0,31	NA
<b>K<sub>21</sub> (1/h)</b> constante de velocidade de transferência do compartimento 2 (periférico) para o 1 (central)	1,20 $\pm$ 0,26	NA
<b>Kel (1/h)</b> constante da velocidade de eliminação	1,77 $\pm$ 0,20	NA
<b>TMA (h)</b> tempo médio de absorção	NA	1,60 $\pm$ 0,39
<b>TMP (h)</b> tempo médio de permanência	1,08 $\pm$ 0,25	2,70 $\pm$ 0,61
<b>t<sub>1/2<math>\beta</math></sub> (h)</b> meia-vida de eliminação	1,24 $\pm$ 0,28	1,82 $\pm$ 0,41
<b>t<sub>1/2abs</sub> (h)</b> meia-vida de absorção	NA	1,08 $\pm$ 0,25
<b>t<sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (h)</b> meia-vida de distribuição	0,18 $\pm$ 0,04	NA
<b>T<sub>max</sub> (h)</b> tempo para alcançar o pico de concentração máxima	NA	0,75 $\pm$ 0,10
<b>V<sub>d</sub> (área) (L/kg)</b> volume de distribuição aparente	1,06 $\pm$ 0,21	NA
<b>V<sub>d1</sub> (L/kg)</b> volume aparente do compartimento central	0,33 $\pm$ 0,08	NA

\*p<0,05, teste t; NA = não aplicável

## 5.2 EXPERIMENTO 2

### 5.2.1 Avaliação da Analgesia

As tabelas 8 e 9 mostram e a figura 6 ilustra os escores de dor obtidos por diferentes escalas, em cadelas que receberam 2 mg/kg de tramadol administrado por via intravenosa ou intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. Assim, observou-se que das 6 cadelas tratadas com tramadol por via intravenosa, 5 (83%) necessitaram receber a medicação resgate. Por outro lado, no grupo tratado com tramadol por via intramuscular, apenas 2 cadelas (33%) receberam a medicação resgate (tabela 9).

A figura 6 mostra que tanto a escala de analogia visual como a escala descritiva mostraram diferenças significantes nos escores de dor dos animais quando se comparou o grupo intravenoso com o grupo intramuscular. Assim, na escala de analogia visual observou-se maior escores de dor no grupo tratado com tramadol por via intravenosa nos momentos 0,75 e 1,00 hora, quando comparado com o grupo intramuscular. Já a escala descritiva mostrou maior escore do grupo intravenoso em relação ao grupo intramuscular, somente no momento 0,75 hora.

A escala de contagem variável não foi capaz de revelar diferenças significantes entre os grupos em nenhum momento estudado.

Tabela 8 - Escores de dor obtidos por diferentes escalas e respectivas médias e erros padrões da média, em cadelas que receberam 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia

Escala	Horas	Animal						Média ± EPM
		1	2	3	4	5	6	
Analogia Visual	0,00	0	0	0	0	0	0	0,00 ± 0,00
	0,17	0	0	0	0	0	3	0,50 ± 0,50
	0,33	0	0	2	2	0	5 <sup>#</sup>	1,16 ± 0,83
	0,50	3	1	3	2	2	4	2,50 ± 0,88
	0,75	3	2	3	3	2	4	2,66 ± 0,66
	1,00	3	2	3	3	2	4	2,83 ± 0,47
	1,50	5 <sup>#</sup>	2	4 <sup>#</sup>	3	3	3	3,00 ± 0,25
	2,00	3	2	2	6 <sup>#</sup>	5 <sup>#</sup>	2	3,33 ± 0,71
	3,00	3	3	2	2	4	2	2,66 ± 0,33
	4,00	3	3	2	2	2	1	2,16 ± 0,30
	5,00	2	3	1	1	1	1	1,66 ± 0,33
	6,00	2	3	1	1	1	1	1,66 ± 0,33
Descritiva	0,00	0	0	0	0	0	0	0,00 ± 0,00
	0,17	0	0	0	0	0	1	0,33 ± 0,33
	0,33	0	0	0	0	0	3 <sup>#</sup>	0,50 ± 0,50
	0,50	1	0	1	1	1	2	1,00 ± 0,36
	0,75	1	0	1	1	1	2	1,16 ± 0,30
	1,00	1	0	1	1	1	1	0,83 ± 0,16
	1,50	2 <sup>#</sup>	1	2 <sup>#</sup>	1	1	1	1,00 ± 0,25
	2,00	0	1	0	3 <sup>#</sup>	2 <sup>#</sup>	0	0,83 ± 0,54
	3,00	0	1	0	1	2	0	0,66 ± 0,33
	4,00	0	1	0	1	1	0	0,50 ± 0,22
	5,00	0	1	0	1	0	0	0,33 ± 0,21
	6,00	0	1	0	1	0	0	0,33 ± 0,21
Contagem Variável	0,00	0	0	0	0	0	0	0,00 ± 0,00
	0,17	0	0	0	0	0	2	0,30 ± 0,30
	0,33	0	0	0	2	0	8 <sup>#</sup>	1,60 ± 1,30
	0,50	12	0	3	5	0	6	3,30 ± 1,14
	0,75	9	0	4	2	3	7	4,16 ± 1,30
	1,00	6	0	4	2	3	1	2,60 ± 0,80
	1,50	6 <sup>#</sup>	5	8 <sup>#</sup>	2	3	2	4,60 ± 1,70
	2,00	5	5	3	8 <sup>#</sup>	7 <sup>#</sup>	2	4,30 ± 1,10
	3,00	5	5	3	4	3	2	3,00 ± 0,50
	4,00	0	3	3	4	3	2	2,10 ± 0,60
	5,00	0	5	2	4	2	2	1,80 ± 0,50
	6,00	0	5	2	4	3	2	1,40 ± 0,50

<sup>#</sup> momento da administração da medicação resgate

Tabela 9 - Escores de dor obtidos por diferentes escalas e respectivas médias e erros padrões da média, em cadelas que receberam 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia

Escala	Horas	Animal						Média ± EPM
		1	2	3	4	5	6	
Analogia Visual	0,00	0	0	0	0	0	0	0,00 ± 0,00
	0,17	0	0	0	0	0	0	0,00 ± 0,00
	0,33	1	0	0	0	0	4 <sup>#</sup>	0,83 ± 0,65
	0,50	1	0	0	1	1	4	1,33 ± 0,55
	0,75	1	0	0	1	1	3	1,00 ± 0,44
	1,00	2	0	1	1	2	2	1,50 ± 0,42
	1,50	2	0	1	2	3	3	1,83 ± 0,47
	2,00	2	0	2	2	5 <sup>#</sup>	3	2,30 ± 0,66
	3,00	3	2	2	3	2	3	2,50 ± 0,34
	4,00	3	2	3	3	1	3	2,50 ± 0,34
	5,00	2	2	3	3	1	2	2,16 ± 0,30
6,00	2	3	3	3	1	2	2,33 ± 0,33	
Descritiva	0,00	0	0	0	0	0	0	0,00 ± 0,00
	0,17	0	0	0	0	0	0	0,00 ± 0,00
	0,33	1	0	0	0	0	2 <sup>#</sup>	0,50 ± 0,34
	0,50	0	0	0	0	0	2	0,50 ± 0,30
	0,75	0	0	0	0	0	1	0,33 ± 0,21
	1,00	1	0	0	0	1	1	0,50 ± 0,22
	1,50	1	0	0	1	1	1	0,66 ± 0,21
	2,00	1	0	0	1	2 <sup>#</sup>	1	0,83 ± 0,30
	3,00	1	1	0	1	1	1	0,83 ± 0,16
	4,00	1	1	1	1	1	1	1,00 ± 0,00
	5,00	0	1	1	1	0	1	0,66 ± 0,21
6,00	0	1	1	1	0	0	0,50 ± 0,22	
Contagem Variável	0,00	0	0	0	0	0	0	0,00 ± 0,00
	0,17	0	0	0	0	0	0	0,00 ± 0,00
	0,33	3	0	0	2	0	4 <sup>#</sup>	1,50 ± 0,70
	0,50	0	0	6	1	2	3	2,00 ± 0,90
	0,75	3	0	1	1	2	1	1,30 ± 0,40
	1,00	3	0	1	1	0	2	1,10 ± 0,40
	1,50	1	6	3	4	0	4	3,00 ± 0,80
	2,00	1	4	1	4	3 <sup>#</sup>	4	2,80 ± 0,60
	3,00	1	5	0	3	3	3	2,50 ± 0,70
	4,00	1	5	0	4	0	3	2,10 ± 0,80
	5,00	1	5	0	3	0	2	1,80 ± 0,70
6,00	1	5	0	3	3	2	2,30 ± 0,70	

<sup>#</sup> momento da administração da medicação resgate

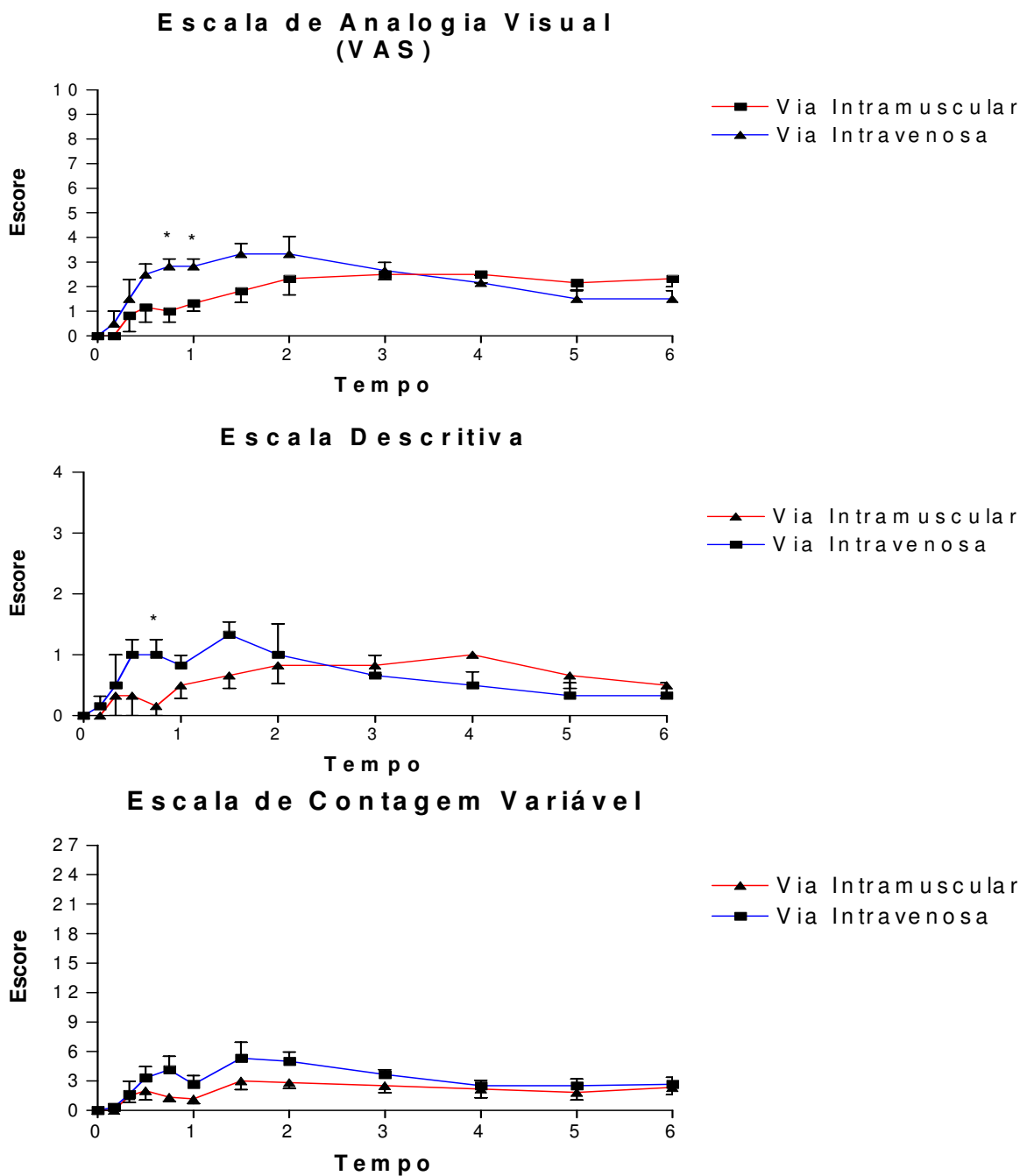


Figura 6 - Escores (média  $\pm$  erro padrão da média) de dor medida por diferentes escalas em cadelas que receberam 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular, imediatamente após o término ovariário-salpingo-histerectomia  
 N = 6 por grupo; \*  $p < 0,05$  teste U

## **5.2.2 Avaliação das concentrações plasmáticas de tramadol e da analgesia**

### **5.2.2.1 Administração de Medicação Resgate no Período Pós–Operatório**

A tabela 10 mostra a concentração plasmática de tramadol em cadelas que receberam o analgésico, por via intravenosa ou intramuscular, no momento da administração da medicação resgate (1 mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa), bem como a raça, o peso, a idade e as respectivas médias e erros padrões da média. Em relação ao grupo intravenoso, apenas um animal (nº 2) não necessitou da administração da medicação resgate após avaliação das escalas de dor. O tempo de administração da medicação resgate para a maioria das cadelas variou entre 1,50 e 2,00 horas após a administração do tramadol, enquanto a concentração plasmática do tramadol no momento da administração da medicação resgate variou de 313 ng/ml a 530 ng/ml para este grupo; uma única cadela (nº 6) deste grupo necessitou de medicação resgate as 0,33 hora após o término da cirurgia, mostrando uma concentração plasmática de tramadol de 1825 ng/ml.

Em relação ao grupo intramuscular, a tabela 10 mostra que apenas dois animais (33%) necessitaram da administração da medicação resgate após avaliação das escalas de dor. O animal número 5 apresentou escores de dor elevados com 1,50 horas após o término da cirurgia e concentração plasmática do tramadol de 101 ng/ml; o animal de número 6 recebeu administração da medicação regate com 0,33 hora e apresentava concentração plasmática do

tramadol de 627 ng/ml.

Tabela 10 - Concentrações plasmáticas do tramadol em cadelas que receberam 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular, no momento da administração da medicação resgate (1 mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa), bem como a raça, o peso e a idade destes animais. São apresentadas as médias e os erros padrões da média (EPM)

VIA	ANIMAL	RAÇA	PESO kg	IDADE anos	RESGATE horas	CONCENTRAÇÃO DE TRAMADOL ng/ml
IV	1	Dálmata	21	3	1,50	456
	3	SRD	15	2	1,50	313
	4	Dálmata	17	3	2,00	530
	5	Labrador	32	3	2,00	473
	6	Labrador	27	3	0,33	1825
<b>MÉDIA</b>			<b>22,40</b>	<b>2,80</b>	<b>1,47</b>	<b>719,40</b>
<b>± EPM</b>			<b>± 3,15</b>	<b>± 0,20</b>	<b>± 0,30</b>	<b>± 278,70</b>
IM	5	SRD	25	4	1,50	101
	6	Husky	16,50	2	0,33	627
<b>MÉDIA</b>			<b>20,75</b>	<b>3,00</b>	<b>0,92</b>	<b>364,00</b>
<b>± EPM</b>			<b>± 4,25</b>	<b>± 1,00</b>	<b>± 0,58</b>	<b>± 263,00</b>

As tabelas 11 a 22 e as figuras 7 a 18 mostram as concentrações plasmáticas de tramadol e os escores de dor obtidos por diferentes escalas em cada cadela que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa ou intramuscular imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia.



Tabela 11 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 1 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	4051	0	0	0
0,33	2122	0	0	0
0,50	1366	3	1	12
0,75	972	3	1	9
1,00	604	3	1	6
1,50	456	5 <sup>#</sup>	2 <sup>#</sup>	6 <sup>#</sup>
2,00	322	3	0	5
3,00	224	3	0	5
4,00	126	3	0	0
5,00	61	2	0	0
6,00	30	2	0	0

# momento da administração da medicação resgate

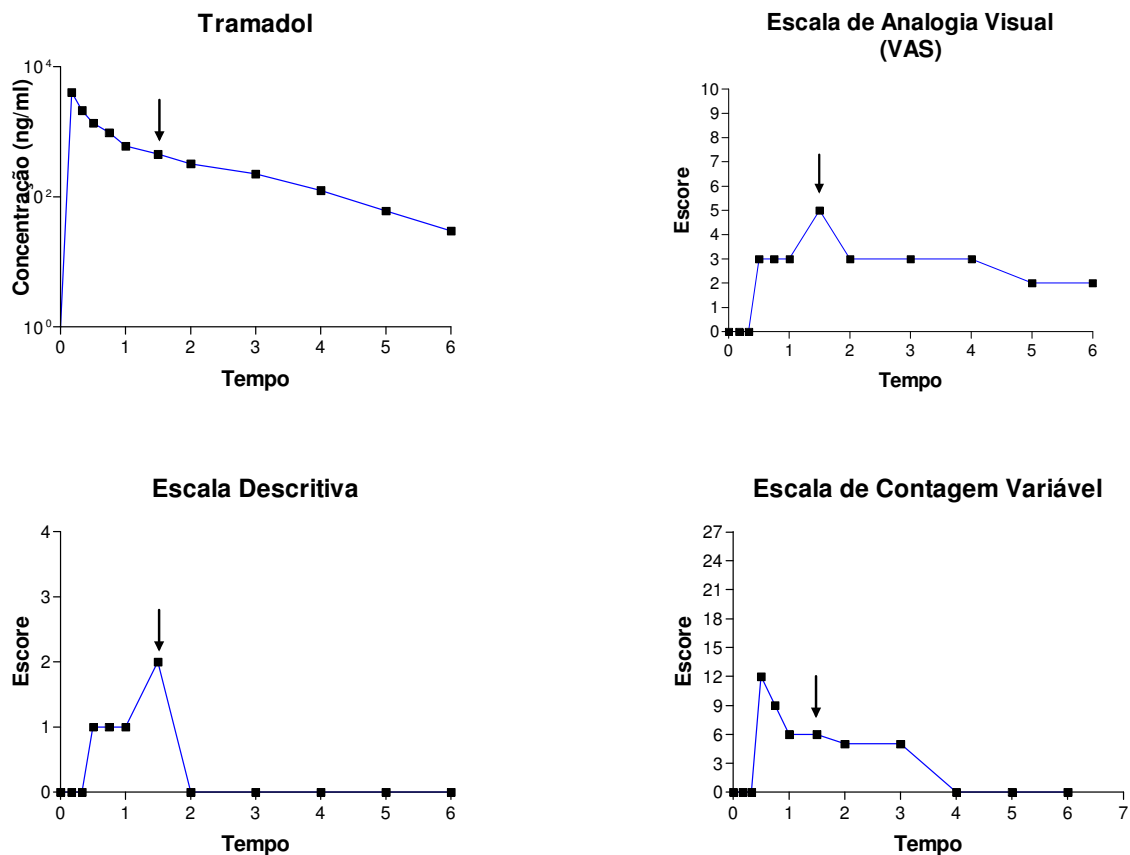


Figura 7 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 1, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa)

Tabela 12 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 2 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	6856	0	0	0
0,33	2786	0	0	0
0,50	1040	1	0	0
0,75	581	2	0	0
1,00	525	2	0	0
1,50	749	2	1	5
2,00	447	2	1	5
3,00	402	3	1	5
4,00	201	3	1	3
5,00	100	3	1	5
6,00	134	3	1	5

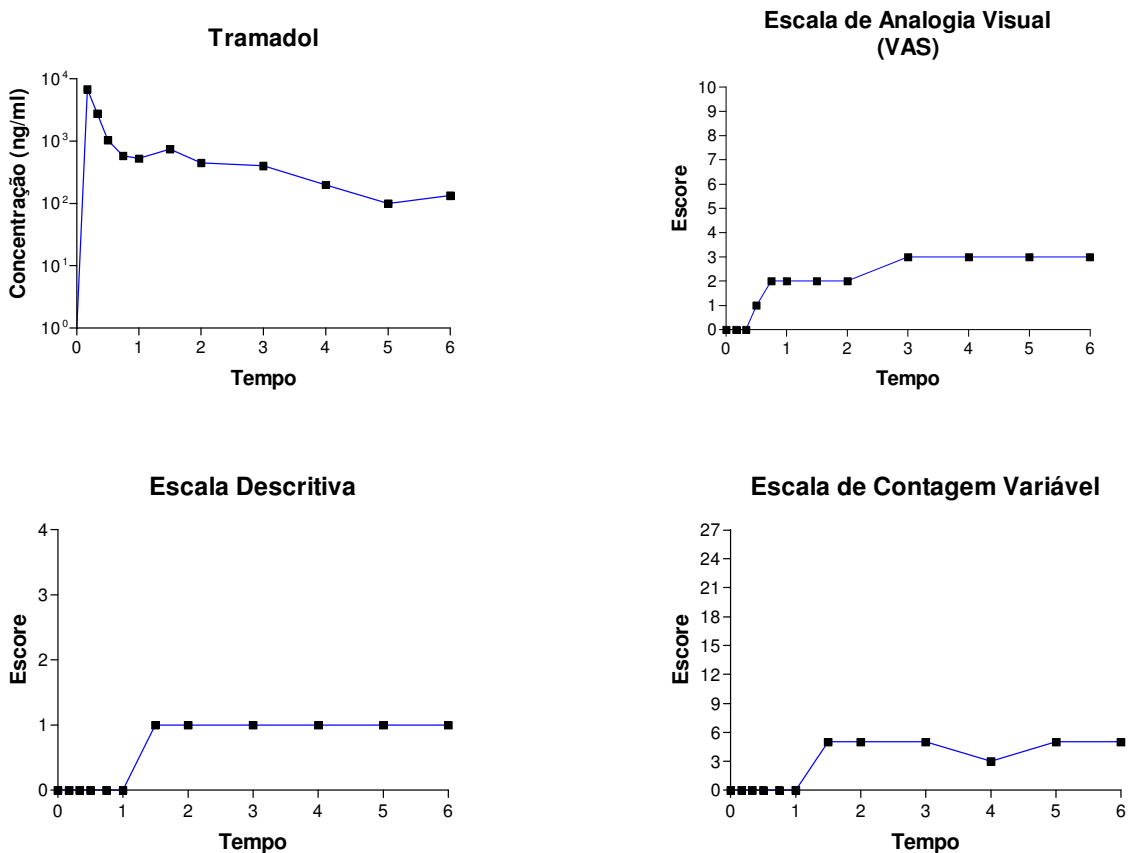


Figura 8 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 2, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia

Tabela 13 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 3 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	1602	0	0	0
0,33	1270	2	0	0
0,50	1206	3	1	3
0,75	1012	3	1	4
1,00	745	3	1	4
1,50	313	4 <sup>#</sup>	2 <sup>#</sup>	8 <sup>#</sup>
2,00	101	2	0	3
3,00	110	2	0	3
4,00	36	2	0	3
5,00	0	1	0	2
6,00	0	1	0	2

# momento da administração da medicação resgate

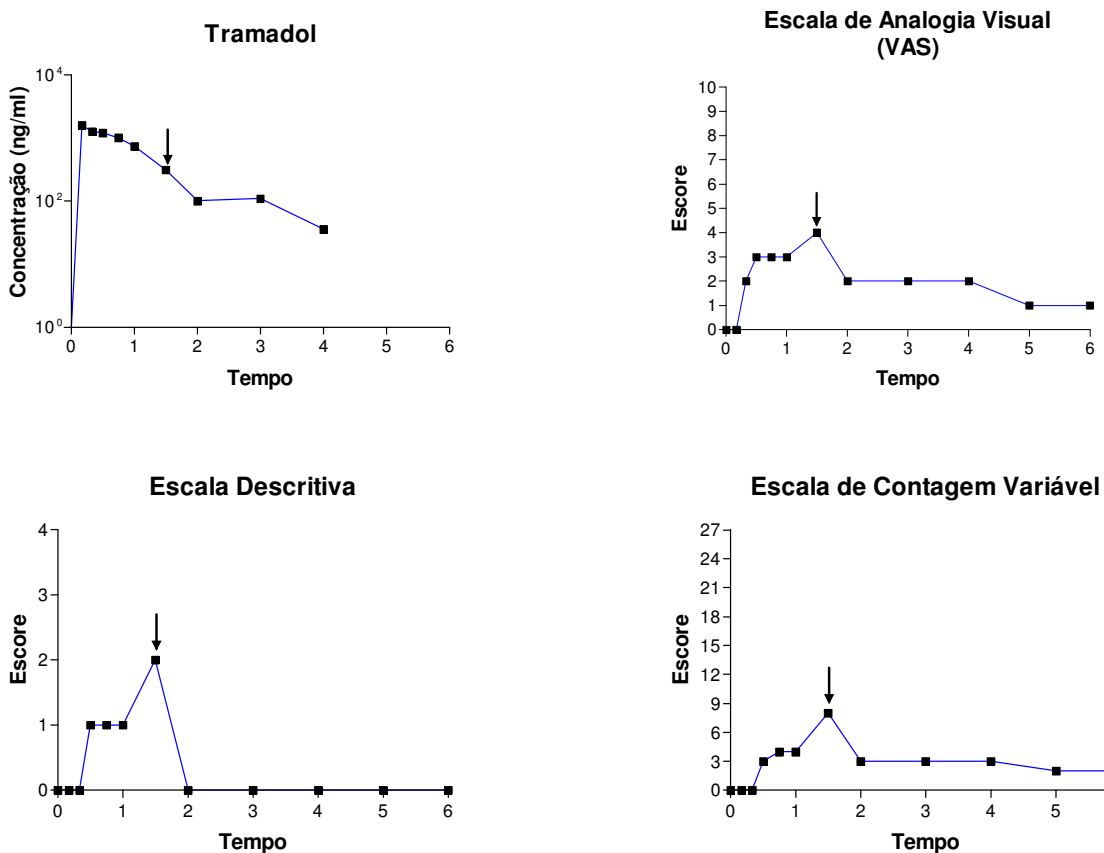


Figura 9 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 3, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa)

Tabela 14 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela n° 4 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	5757	0	0	0
0,33	4318	2	0	2
0,50	3636	2	1	5
0,75	2651	3	1	2
1,00	984	3	1	2
1,50	606	3	1	2
2,00	530	6 <sup>#</sup>	3 <sup>#</sup>	8 <sup>#</sup>
3,00	530	2	1	4
4,00	227	2	1	4
5,00	75	1	1	4
6,00	0	1	1	4

# momento da administração da medicação resgate

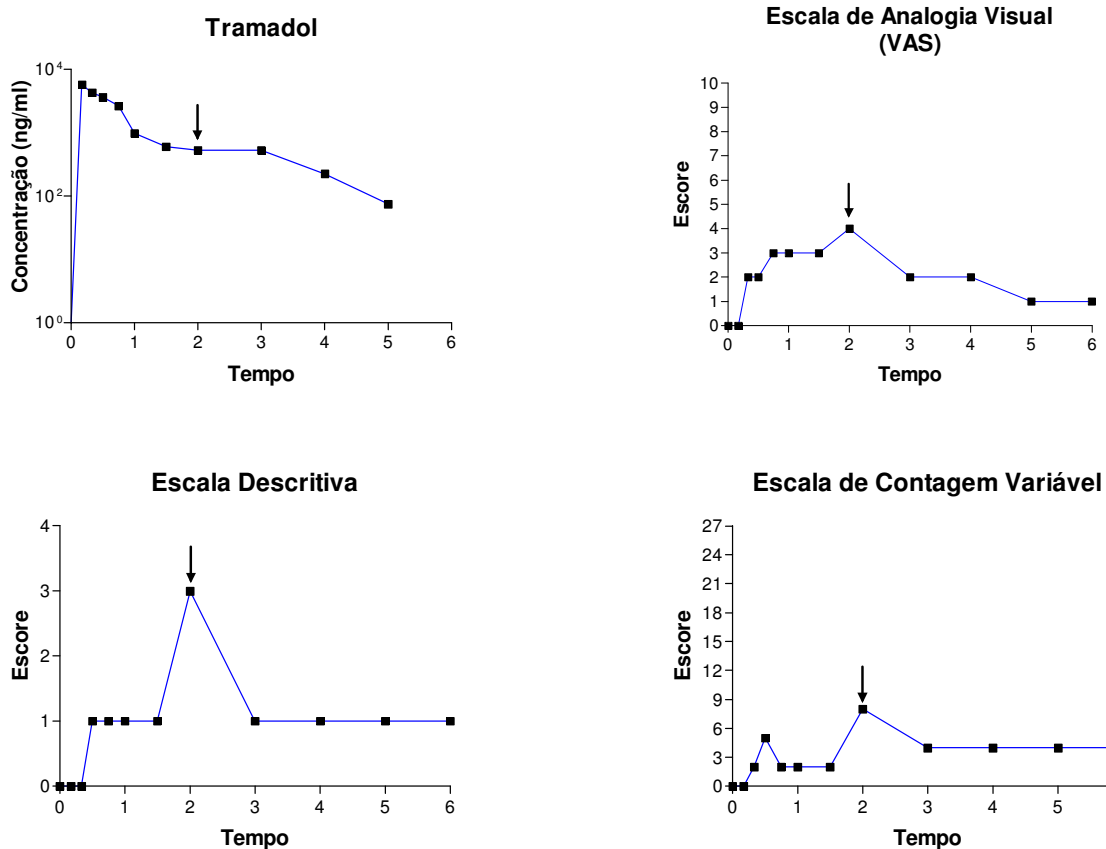


Figura 10 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 4, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa)



Tabela 15 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 5 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa.

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	3708	0	0	0
0,33	2028	0	0	0
0,50	1123	2	1	0
0,75	803	2	1	3
1,00	724	2	1	3
1,50	602	3	1	3
2,00	473	5 <sup>#</sup>	2 <sup>#</sup>	7 <sup>#</sup>
3,00	208	4	2	3
4,00	100	2	1	3
5,00	93	1	0	2
6,00	35	1	0	3

# momento da administração da medicação resgate

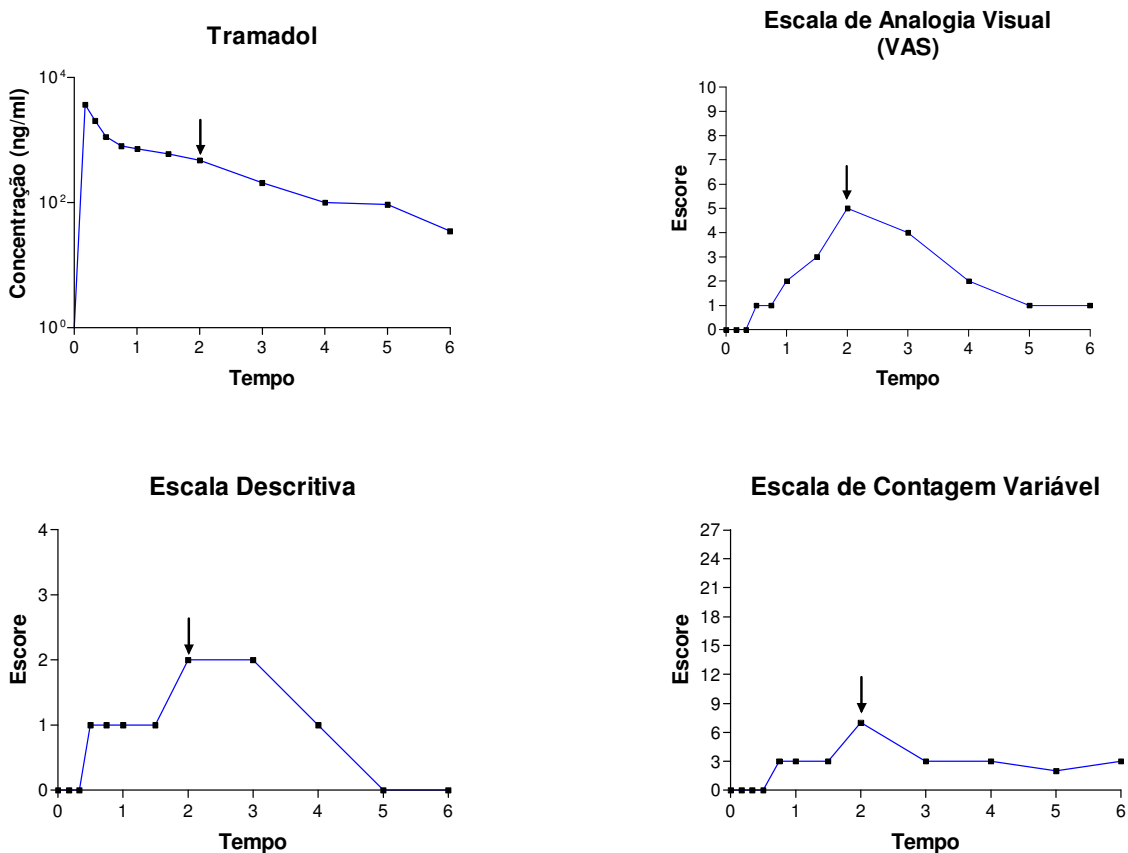


Figura 11 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 5, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa)

Tabela 16 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 6 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	1339	3	1	2
0,33	1825	5 <sup>#</sup>	3 <sup>#</sup>	8 <sup>#</sup>
0,50	779	4	2	6
0,75	441	4	2	7
1,00	348	4	1	1
1,50	325	3	1	2
2,00	279	2	0	2
3,00	11	2	0	2
4,00	162	1	0	2
5,00	46	1	0	2
6,00	0	1	0	2

# momento da administração da medicação resgate

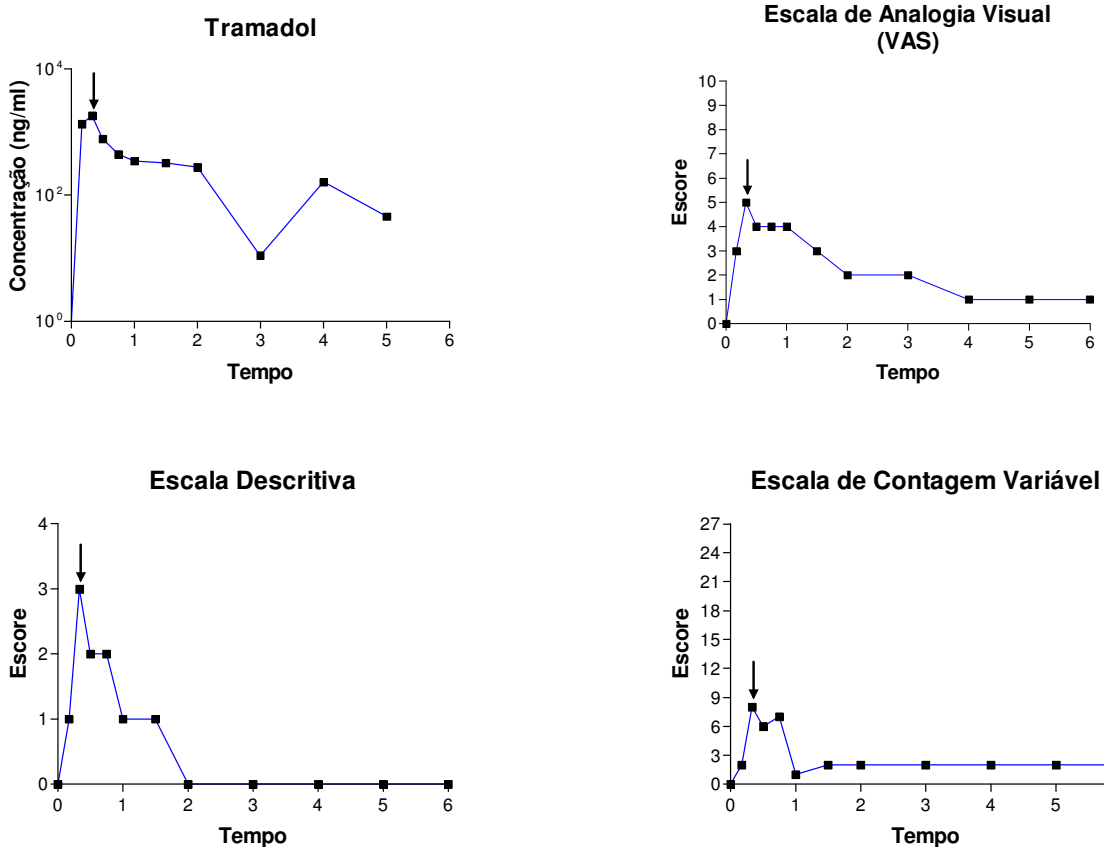


Figura 12 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 6, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa)

Tabela 17 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 1 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	241	0	0	0
0,33	269	1	1	3
0,50	350	1	0	0
0,75	284	1	0	3
1,00	126	2	1	3
1,50	94	2	1	1
2,00	151	2	1	1
3,00	80	3	1	1
4,00	284	3	1	1
5,00	80	2	0	1
6,00	0	2	0	1

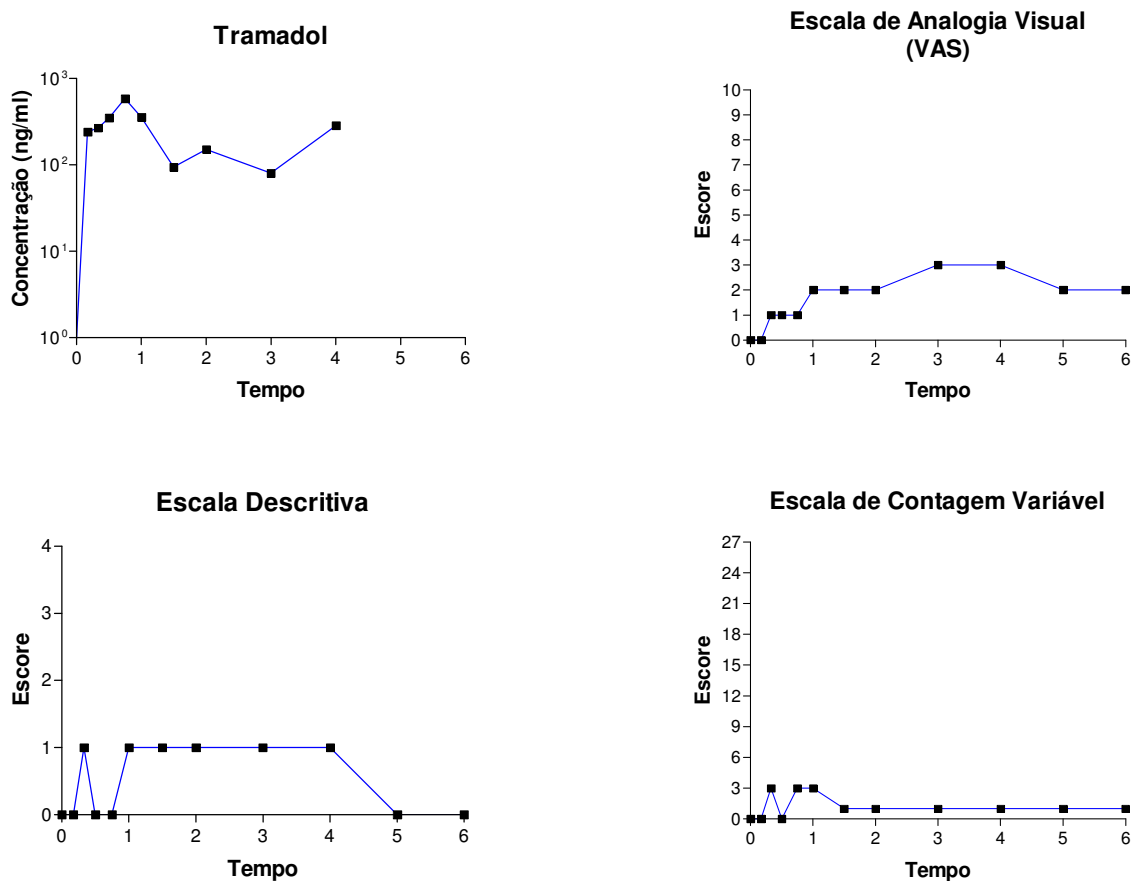


Figura 13 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 1, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia

Tabela 18 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 2 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	0	0	0	0
0,33	305	0	0	0
0,50	578	0	0	0
0,75	105	0	0	0
1,00	431	0	0	0
1,50	684	0	0	6
2,00	894	0	0	4
3,00	389	2	1	5
4,00	200	2	1	5
5,00	147	2	1	5
6,00	126	3	1	5

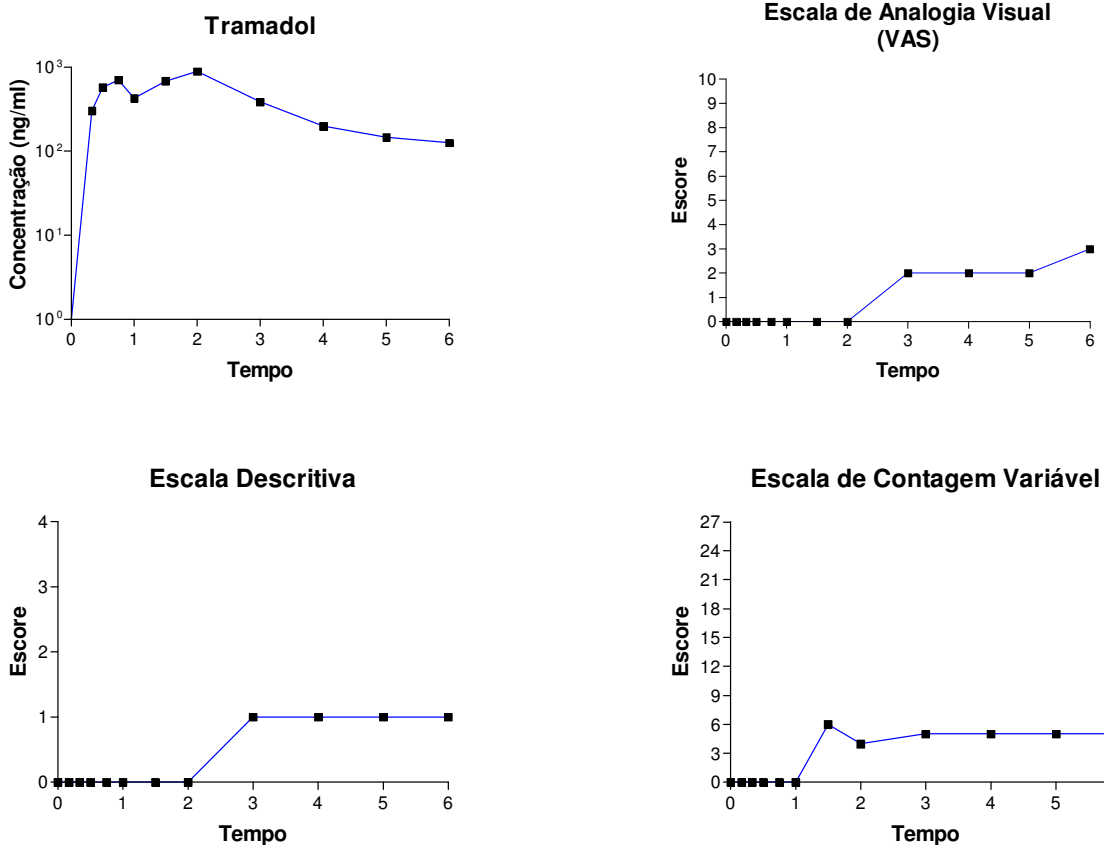


Figura 14 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 2, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia



Tabela 19 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 3 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	238	0	0	0
0,33	178	0	0	0
0,50	416	0	0	6
0,75	416	0	0	1
1,00	357	1	0	1
1,50	238	1	0	3
2,00	297	2	0	1
3,00	178	2	0	0
4,00	178	3	1	0
5,00	119	3	1	0
6,00	0	3	1	0

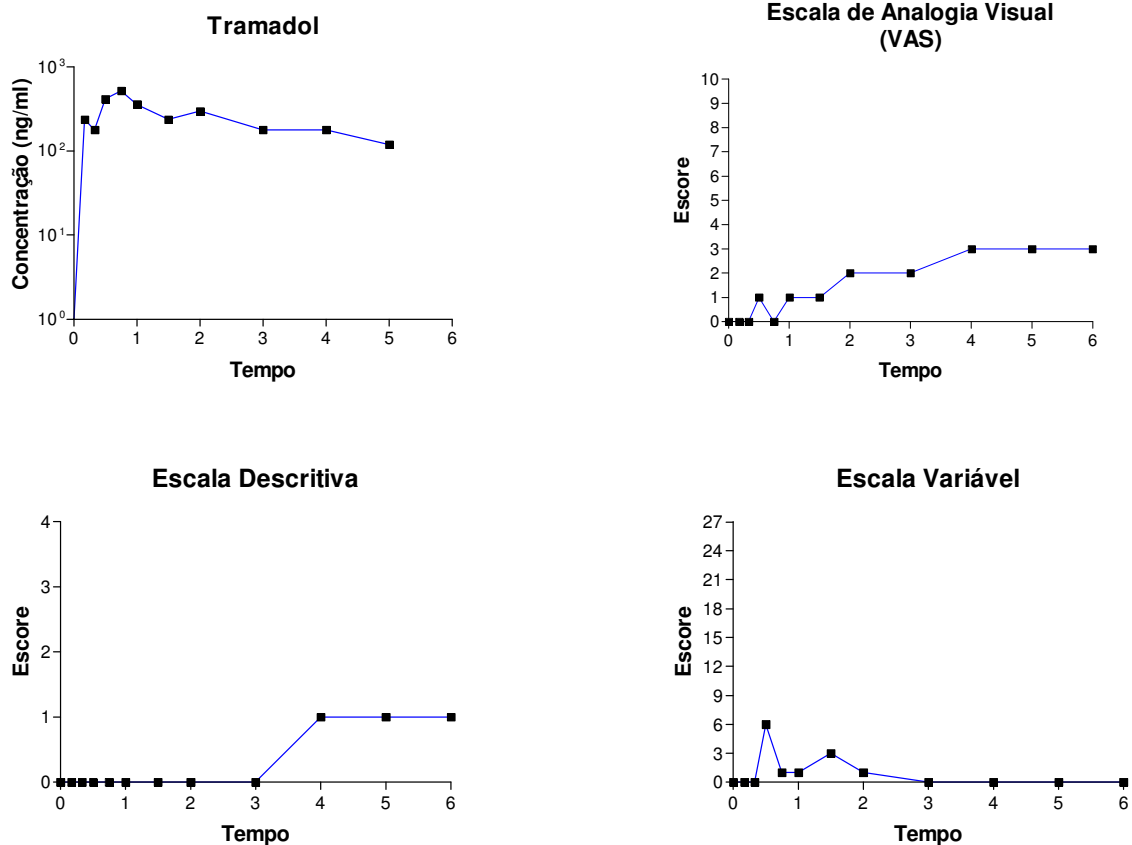


Figura 15 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela n<sup>o</sup> 3, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia

Tabela 20 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela n° 4 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	571	0	0	0
0,33	672	0	0	2
0,50	667	1	0	1
0,75	714	1	0	1
1,00	762	1	0	1
1,50	247	2	1	4
2,00	343	2	1	4
3,00	409	3	1	3
4,00	114	3	1	4
5,00	200	3	1	3
6,00	47	3	1	3

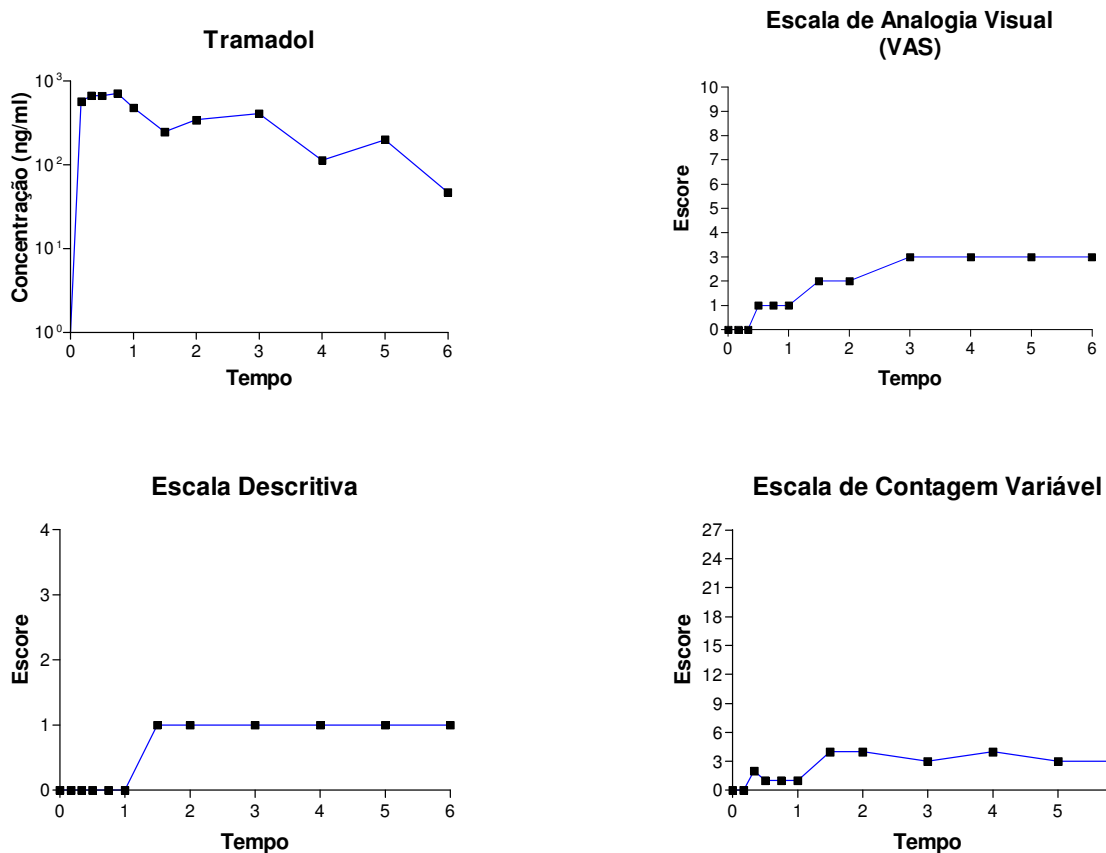


Figura 16 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 4, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia

Tabela 21 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 5 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	505	0	0	0
0,33	640	0	0	0
0,50	550	1	0	2
0,75	449	1	0	2
1,00	436	2	1	0
1,50	235	3	1	0
2,00	101	5 <sup>#</sup>	2 <sup>#</sup>	3 <sup>#</sup>
3,00	112	2	1	3
4,00	112	1	1	0
5,00	33	1	0	0
6,00	56	1	0	3

# momento da administração da medicação resgate

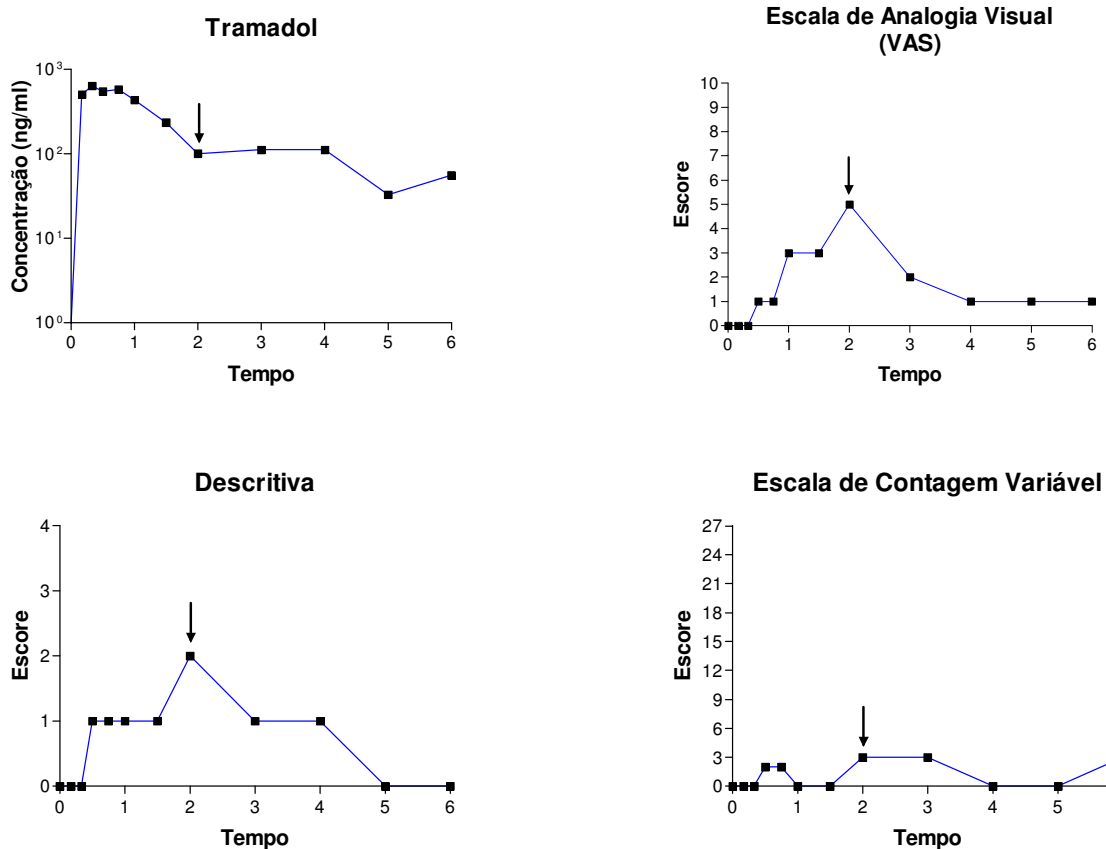


Figura 17 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 5, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1 mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa)

Tabela 22 - Concentrações plasmáticas de tramadol (ng/ml) e escores de dor obtidos na escala de analogia visual (VAS), descritiva e de contagem variável na cadela nº 6 tratada com 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular

Tempo Horas	Concentração de tramadol (ng/ml)	Escala		
		VAS	Descritiva	Contagem Variável
0,00	0	0	0	0
0,17	668	0	0	0
0,33	627	4 <sup>#</sup>	2 <sup>#</sup>	4 <sup>#</sup>
0,50	668	4	2	3
0,75	537	3	1	1
1,00	448	2	1	2
1,50	448	3	1	4
2,00	399	3	1	4
3,00	285	3	1	3
4,00	138	3	1	3
5,00	48	2	1	2
6,00	114	2	0	2

# momento da administração da medicação resgate

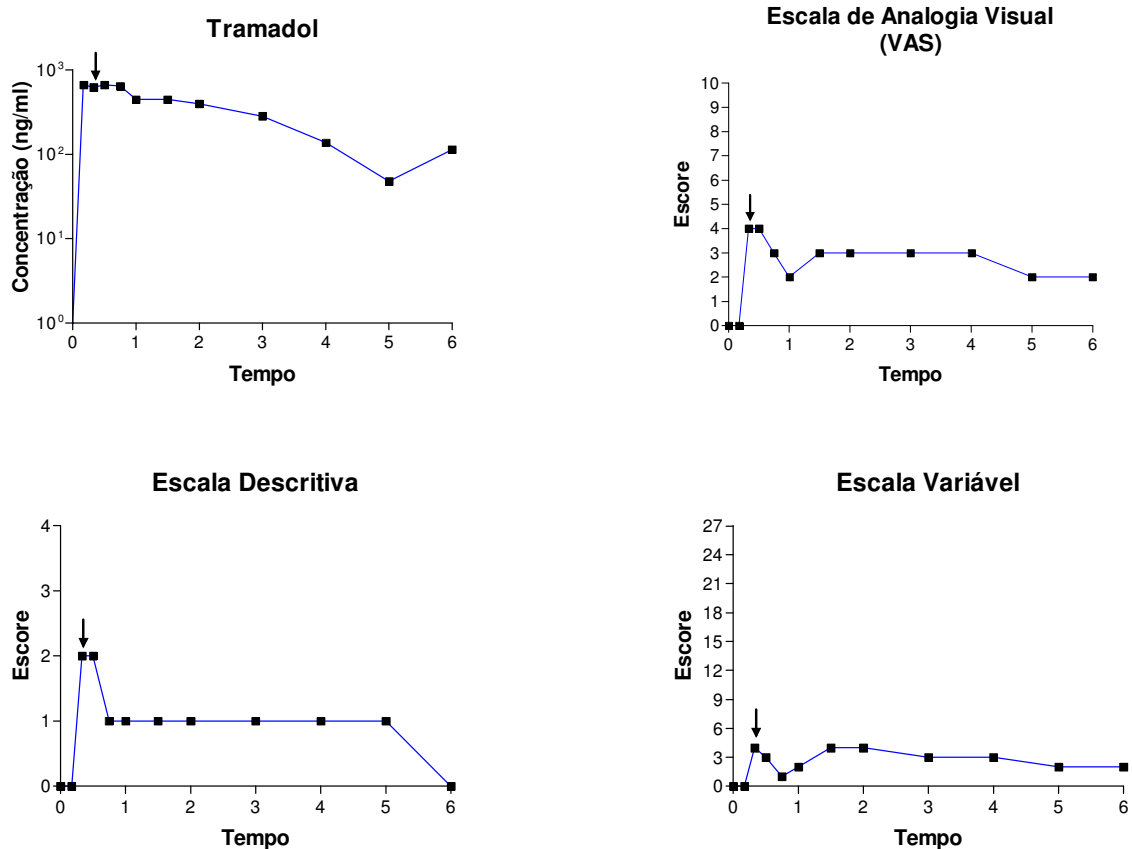


Figura 18 - Concentrações plasmáticas de tramadol e escores de dor (representados por diferentes escalas) durante 6 horas de avaliação, na cadela nº 6, que recebeu 2 mg/kg de tramadol, por via intramuscular, imediatamente após o término da ovário-salpingo-histerectomia. A seta indica o momento da administração da medicação resgate (1mg/kg de cetoprofeno, por via intravenosa)



## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo, tomou-se o cuidado de realizar exame hematológico e provas de função hepática e renal de todos os animais do experimento, a fim de evitar possíveis interferências destes fatores no experimento. Neste sentido, sabe-se que em seres humanos, cerca de 10 a 30% do tramadol é eliminado de forma inalterada pelos rins (LEE et al., 1993), enquanto em cães é de cerca de 2% (WU et al., 2001). Em seres humanos com insuficiência renal, a meia vida de eliminação do tramadol é cerca de 1,5 a 2 vezes maior do que aquela de voluntários com função renal íntegra (LEE et al., 1993). Quanto a biotransformação hepática, o tramadol sofre a ação da CYP2D6. Observou-se que a paroxetina, um potente inibidor da CYP2D6, inibe a biotransformação do tramadol em M1 e reduz seu efeito analgésico em modelos experimentais de dor nos seres humanos (PEDERSEN, 2005). Por outro lado, ainda não existem estudos comparando a eliminação do tramadol em cães sadios com aqueles portadores de doença renal ou hepática.

Ainda são muitas as razões pelas quais os Médicos Veterinários não administram analgésicos em seus pacientes, como foi salientado na introdução. Alguns profissionais simplesmente acreditam que cães e gatos não experimentam dor da mesma forma que o homem, o que é uma inverdade e pode ser demonstrado com a utilização de métodos simples de avaliação da dor, pois as estruturas anatômicas responsáveis pela fisiologia da dor são extremamente semelhantes entre cães, gatos e o homem, demonstrando que se um estímulo é

potencialmente doloroso para um ser humano também o será nestas espécies (THURMON; TRANQUILLI, 1996). Alguns Médicos Veterinários ainda restringem a prescrição de analgésicos, com receio da movimentação excessiva do paciente e conseqüente dano à área operada (GAYNOR, 1999; LASCELLES, 1999).

Muitas controvérsias são geradas com a classe dos fármacos classificados como analgésicos que podem e devem ser empregadas nos animais domésticos; por exemplo, há certo receio na utilização dos analgésicos opióides em virtude de possíveis efeitos colaterais que estes agentes possam acarretar (CARROL, 1999). O tramadol, em particular, possui eficácia analgésica similar aos opióides fracos e é destituído de muitos dos efeitos colaterais observados em outros opióides de eficácia comparável (PEDERSEN, 2005). Em seres humanos é amplamente utilizado em doses equipotentes as da morfina, pois promove efeito analgésico semelhante no alívio de dores moderadas a severas, sem causar depressão respiratória (PEDERSEN, 2005). Mastrocinque (2003) demonstrou em cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia que a similaridade do efeito analgésico da morfina em relação ao tramadol quando utilizados em doses equipotentes também está presente nesta espécie.

O tramadol tem sido amplamente utilizado por mais de três décadas, entretanto, são escassas as bases literárias acerca de sua utilização em Medicina Veterinária, tornando seu estudo na espécie canina bastante atraente.

Além da escolha do analgésico a ser utilizado para o tratamento da dor em pequenos animais, outro componente da estratégia terapêutica é o momento adequado da administração do medicamento. A analgesia preemptiva – que visa prevenir o desenvolvimento de sensibilização central, sendo esta melhor do que

tratar a dor já estabelecida – se refere à administração do analgésico antes da percepção do estímulo inócuo, inibindo, desta forma, o estado de hipersensibilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal, desencadeado por estímulos nociceptivos de longa duração, visando a diminuição do estado de hiperalgesia encontrado após as intervenções cirúrgicas (GOZZANI, 2005).

O presente estudo teve como interesse a padronização e implantação de um método para detecção e quantificação do tramadol em plasma de cães, assim como correlacionar a concentração plasmática deste fármaco com seu efeito analgésico em cadelas submetidas a cirurgia de ovário-salpingo-histerectomia. Optou-se pela utilização de cães, pois nesta espécie a avaliação do comportamento e mensuração dos escores de dor são mais fáceis de serem obtidos. Além disto, empregou-se cadelas de médio a grande porte a fim de possibilitar coletas repetidas de sangue para realização dos parâmetros farmacocinéticos, sem acarretar maiores conseqüências aos animais. Vale ressaltar também que a cirurgia de eleição foi a ovário-salpingo-histerectomia, por ser um procedimento que permite uma padronização e é um dos mais freqüentemente realizados na clínica cirúrgica veterinária.

Na primeira fase deste estudo procurou-se empregar um método analítico para a quantificação do tramadol, que melhor se adequasse às condições do laboratório. Na literatura foram encontrados alguns métodos cromatográficos para a determinação deste fármaco no plasma de seres humanos (GAN et al., 2002; GU; FAWCETT; 2005; NOBILIS et al., 2002) e apenas um (KUKANICH; PAPICH, 2004), no qual utilizava-se plasma de cães. Os métodos encontrados utilizavam a

cromatografia líquida de alta performance (HPLC) para a determinação da concentração de tramadol, sendo necessária a adaptação e validação deste método para a determinação do tramadol nas condições do nosso laboratório.

A validação da metodologia compreendeu o estudo da linearidade, a construção da curva de calibração, a determinação da precisão e recuperação do tramadol. De acordo com os resultados obtidos, o método foi considerado adequado, pois apresentou linearidade de resposta dentro da faixa desejável, obtendo-se coeficientes de variação de 2,2 – 3,2% intra-ensaios, e de 2,2 – 3,3% inter-ensaios. Deve-se ressaltar que estes valores aqui obtidos estão no limite inferior em relação àquele preconizado para as metodologias analíticas, que é de no máximo 15% (CHASIN; SALVADORI, 1994). A recuperação de tramadol das amostras de plasma foi analisada adicionando-se uma concentração conhecida de tramadol em uma amostra de plasma de cão não tratado. As concentrações analisadas foram de 1, 10 e 100 µg/ml de tramadol, sendo a recuperação de 87,5%, 87,7% e 86,5%, respectivamente. Estes dados são semelhantes àqueles obtidos por Kukanich e Papich (2004) em plasma de cães; Chao et al. (2000); Gan et al. (2002); Nobilis et al. (2002) e Rouini et al. (2005) em plasma de seres humanos que encontraram respectivamente 85,0%; 101,2%; 102,0% e 96,3%; 81,0%; 80,3 a 115,3%, de recuperação do tramadol.

A cinética de uma substância química em um organismo pode ser bastante complexa, já que vários processos, tais como a absorção, a distribuição e a eliminação, atuam alterando as concentrações nos tecidos e líquidos. Desta forma, são necessárias simplificações para prever o comportamento das

substâncias no organismo. Um modo de se obter estas simplificações é aplicar modelos matemáticos para os vários processos (DIPIRO et al., 1996). Um tipo clássico de modelo utilizado em farmacocinética é o modelo compartimental e, geralmente, utiliza-se modelos que melhor descrevem as flutuações na concentração da substância química, ao longo do tempo. Por exemplo, os aminoglicosídeos, que não se distribuem extensivamente nos tecidos extravasculares, devido, principalmente, ao caráter polar, são descritos no modelo mono compartimental. Já os benzodiazepínicos, que são moléculas apolares, são melhores descritos por modelos mais complexos (DIPIRO et al., 1996). Levando-se em consideração, as características da molécula do tramadol, ou seja, apolar, bem como pelo tipo de gráfico da concentração *versus* o tempo, pode-se caracterizar a cinética do tramadol após a administração intravenosa, como modelo final que melhor descreveu os dados, o de duplo compartimento aberto com cinética de eliminação de primeira ordem do compartimento central. Já a disposição das curvas após a administração de tramadol pela via intramuscular, foi melhor descrita pelo modelo de um compartimento.

No presente trabalho, após administração intramuscular de 2 mg/kg de tramadol em cadelas, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$  média) foi de  $625,50 \pm 10,20$ , o tempo para alcançar a concentração plasmática máxima ( $T_{max}$ ) do tramadol foi de  $0,75 \pm 0,10$  h e a área sob a curva do tempo zero até o infinito ( $ASC_0$ ) foi de  $1604,55 \pm 391,93$  ng.h/ml. Os valores correspondentes para os indivíduos da espécie humana que receberam 100 mg de tramadol por via intramuscular são  $C_{max}$  média de  $355 \pm 86,2$  ng/ml,  $T_{max}$  de  $0,94 \pm 1,07$  h e

$ASC_0$  de  $3160 \pm 527$  ng.h/ml (CHAO et al., 2000). Em seres humanos, após administração intravenosa de 50 mg de tramadol, observou-se uma meia vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) de  $5,1 \pm 0,8$  h e volume de distribuição aparente ( $V_d$ ) de  $2,74 \pm 0,54$  L/kg (MURTHY et al., 2000).

Já Kukanich (2004) observou  $t_{1/2}$  de  $0,80 \pm 0,12$  h,  $V_d$  de  $3,79 \pm 0,93$  L/kg, *clearance* de  $0,54 \pm 0,81$  L/kg/h e volume aparente do compartimento central ( $V_{d1}$ )  $0,30 \pm 0,45$  L/kg em cães que receberam 4,4 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, porem não foram submetidos a nenhum procedimento cirúrgico.

No presente experimento os animais que receberam tramadol por via intravenosa apresentaram  $t_{1/2}$  de  $1,24 \pm 0,28$  h,  $V_d$  de  $1,06 \pm 0,21$  L/kg, *clearance* de  $0,60 \pm 0,20$  L/kg/h e  $V_{d1}$  de  $0,33 \pm 0,08$  L/kg. Vale ressaltar que estes achados foram obtidos em cães submetidos a um procedimento cirúrgico, e portanto, submetido a condições nas quais o uso de um analgésico se faz necessário.

Os resultados obtidos, neste estudo, mostraram que as variações das concentrações de tramadol foram significativamente afetadas pelas vias de administração. O grupo que recebeu tramadol por via intravenosa apresentou área sob a curva do tempo zero até o infinito ( $ASC_0$ ) superior ao grupo tratado por via intramuscular, indicando que o tramadol administrado por via intravenosa possibilita maior biodisponibilidade deste fármaco no organismo animal. Os demais parâmetros farmacocinéticos não mostraram diferenças significativas entre os grupos.

A avaliação da analgesia promovida pelo tramadol administrado por diferentes vias foi um dos objetivos deste estudo. Para este tipo de avaliação empregou-se métodos subjetivos (escala de analogia visual (VAS) e escala descritiva) consagrados na literatura veterinária (LASCELLES et al., 1994; HANSEN, 1997; HELLYER, 1997; MATHEWS et al., 1996) e também uma terceira escala (escala de contagem variável), descrita por Hellebrekers (2002). Tomou-se o cuidado da observação dos animais sempre ser realizada pelo mesmo indivíduo (HANSEN e HARDIE, 1993) e a via de administração do fármaco em duplo cego, fazendo com que estes fatores contribuíssem para a validação da avaliação da analgesia (TAYLOR e HOULTON, 1984).

Com a utilização destas três escalas de analgesia procurou-se eliminar eventuais erros de avaliação, já que as escalas avaliam diferentes comportamentos e parâmetros fisiológicos dos animais. Os presentes achados indicam que métodos subjetivos (escala de analogia visual e escala descritiva) foram mais adequados para mostrar diferenças entre as vias de administração do tramadol, do que a escala de contagem variável, na qual em nenhum momento de observação foi possível detectar diferenças significantes no escore de analgesia entre os grupos intravenoso e intramuscular.

Lee et al. (1993) num artigo de revisão feito com achados em seres humanos, avaliaram os efeitos da administração de dose única de tramadol (100 mg) por diferentes vias. Estes autores relataram os efeitos analgésicos do tramadol, no qual 78% dos indivíduos que receberam o fármaco por via intramuscular, 18% por via intravenosa e 4% por via subcutânea; dentre estes indivíduos, 22% apresentaram analgesia em menos de 10 min independente da

via de administração, 52% dos indivíduos apresentaram analgesia entre 10 a 20 min e 23% mostraram analgesia em tempo superior a 20 min.

Lehmann (1994) observou que 42 pacientes submetidos à cirurgia de abdômen alto e que receberam administração única em bolus de tramadol 1 mg/kg, por via intravenosa no momento da primeira reclamação de dor na sala de recuperação 83% dos pacientes submetidos a neuroleptoanalgesia e 67% apenas com enflurano tiveram analgesia efetiva por 5 horas.

Lee et al. (1993) relataram também que a analgesia promovida por 100 mg de tramadol, quando administrado em seres humanos por via intramuscular, não difere da analgesia produzida por 10 mg de morfina administrada pela mesma via em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ginecológicos; dentre estes pacientes 78% e 77% apresentam analgesia satisfatória e boa respectivamente, sendo este efeito analgésico evidente aos 10 min. A administração por via intravenosa de 5 a 10 mg morfina foi equivalente a de 50 a 100 mg de tramadol no alívio de dores moderadas, sendo evidente o efeito analgésico máximo do tramadol com 1 a 2 horas após administração por via intravenosa ou intramuscular e com duração de 5 a 6 horas.

Em cadelas, os presentes achados mostraram que a administração de 2 mg/kg de tramadol, por via intravenosa, promoveu analgesia com duração entre 1,50 a 2,00 horas em 67% dos animais (4 cadelas), enquanto a via intramuscular promoveu analgesia por até 6 horas em 67% dos animais. Portanto, em cadelas, diferentemente do observado por Lee et al (1993) em seres humanos, a duração da analgesia produzida pelo tramadol é bastante influenciada pela via de administração. Kukanich e Papich (2004) relataram que o tramadol administrado



por via intravenosa em cães sofre maior biotransformação do que em seres humanos; este fato pode resultar numa maior quantidade de metabólito ativo, porém como este possui menor meia vida, levaria a uma redução na duração de analgesia quando comparado com a via intramuscular, como observado no presente estudo. De fato, houve necessidade de medicação resgate em 83% das cadelas que receberam tramadol por via intravenosa, enquanto que apenas 33% das cadelas que receberam o tramadol por via intramuscular necessitaram de medicação resgate.

ONG (2005) mostrou que o tramadol administrado por via intravenosa tem efeito analgésico superior àquele administrado por via oral em cirurgias dentárias em seres humanos. As avaliações seriadas empregando-se a escala de analogia visual (VAS) e os parâmetros farmacocinéticos indicaram que a preparação intravenosa do tramadol promoveu analgesia pós-operatória superior e de maior duração quando comparado com a via oral.

Ainda não existem publicações acerca da administração intramuscular do tramadol e seu metabólito em qualquer paciente veterinário, tornando necessárias futuras investigações para melhor compreensão dos mecanismos farmacocinéticos deste medicamento, nas diferentes espécies animais.

Deve ser salientado também que a biotransformação do fármaco numa determinada espécie animal pode variar bastante, modificando o efeito do fármaco no organismo do indivíduo susceptível. Neste sentido, no presente estudo foram observadas amplas variações nas concentrações plasmáticas de tramadol, no momento da administração de medicação resgate; de fato, a concentração plasmática do tramadol variou de cerca de 300 a 600 ng/ml em 71,0% dos

animais. Comparando estes resultados com os encontrados na literatura em seres humanos que receberam de 50 a 100 mg de tramadol por via intravenosa, também foi observada uma grande variação individual na concentração plasmática terapêutica do fármaco, que variou de 300 a 600 ng/ml (KLOTZ, 2003), assim como a observada no presente estudo em cadelas.

## 7 CONCLUSÕES

- A HPLC com detector UV mostrou-se adequada para avaliar as concentrações plasmáticas do tramadol de cadelas submetidas a ovário-salpingo-histerectomia.
- As concentrações plasmáticas de tramadol foram significativamente afetadas pelas vias de administração.
- A via de administração exerce grande influência sobre o efeito analgésico do tramadol, sendo que a administração por via intramuscular promoveu analgesia com duração maior do que àquela produzida pela via intravenosa.

## REFERÊNCIAS

- ALLEGAERT, K.; VAN DEN ANKER, J. N.; VERBESSELT, R.; HOON, J. DE; VANHOLE, C.; TIBBOEL, D.; DEVLIEGER, H. *O*-demethylation of tramadol in the first months of life. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.61, p.837-842, 2005.
- BUDD, K.; LANGFORD, R. Editorial II: Tramadol Revisited. **British Journal of Anaesthesia**, v.82, n.4, p.493-495, 1999.
- CARROL, G. L. Analgesics and pain. **Veterinary Clinics of North America (Small Animal Practice)**, v.29, n.3, p.701-717, 1999.
- DIPIRO, J. T.; BLOUIN, R. A.; PRUEMER, J. M.; SPRUILL, W. J. **Concepts in clinical pharmacokinetics**. Bethesda: ASPH, 1996. 200 p.
- FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2002. p.323-336.
- FRIEDMAN, M.; FRIEDLAND, G. W. Crawford Long e a anestesia cirúrgica. In:\_\_\_\_\_. **As dez maiores descobertas da medicina**. São Paulo: Companhia das Letras, 2000. p.141.
- GAN, S. H.; ISMAIL, R.; WAN ADNAN, W. A.; WAN, Z. Method development and validation of a high-performance liquid chromatographic method for tramadol in human plasma using liquid-liquid extraction. **Journal of Chromatography B**, v.772, p.123-129, 2002.

GAYNOR, J. S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, v.3, n.4, p.254-257, 1999.

GÓRNIAK, S. L. Hipnoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M.; **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p.141-146.

GOZZANI, J. L. Fisiopatologia e Neurofarmacologia da Dor. In: YAMASHITA, A. M.; TAKAOKA, F.; AULER JÚNIOR, J. O. C.; IWATA, N. M. **Anestesiologia – SAESP – Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo**. 5 ed, São Paulo, Atheneu, 2001. p.1151-1155.

GOZZANI, J. L. Analgesia preemptiva, um assunto controverso. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.55, n.1, p.1-2, 2005.

HAMIL, R. J. The physiologic and metabolic response to pain and stress. In: HAMILL, R. J.; ROWLINGSON, J. C. **Handbook of Critical Care Pain Management**. New York: Mc Graw-Hill, 1 ed, 1994, p.39-53.

HANSEN, B.; HARDIE, E. Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.202, n.9, p.1485-1494, 1993.

HARDIE, E. M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais**, 1 ed brasileira Barueri: Manole Ltda, 2002, p.49-68.

HELLEBREKERS, L. J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: \_\_\_\_\_ **Dor em animais**. 1 ed. São Paulo, Manole, 2002. p.69-79.

HELLYER, P. W. Treatment of pain in dogs and cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.221, n.2, p.212-215, 2002.

KLOTZ, U. Tramadol – the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. **Arzneimittelforschung**, v.53, n.10, p.681-687, 2003.

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

LASSCELES, S. J.; BUTTERWOR, T. H.; WATERMAN, A. E. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and petidine in dogs. **Veterinary Record**, v.134, p.187-190, 1994.

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.

LEHMANN, K. A. Tramadol for the management of acute pain. **Drugs**, v.47, p.19-32, 1994, supplement 1.

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

MASTROCINQUE, S. **Estudo comparativo entre tramadol e morfina para controle da dor em cadelas portadoras de piometra submetidas a ovariosalpingohisterectomia**. 2000. 97 f. Tese (Mestrado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

MATHEWS, K. A.; PALEY, D. M.; FOSTER, R. A.; VALLIANT, A. E. YOUNG, S. S. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v.37, p.557-567, 1996.

NOBILIS, M.; KOPECKÝ, J.; KVETINA, J.; CHLADEK, J.; SVOBODA, Z.; VORISEK, V.; PERLIK, F.; POUR, M.; KUNES, J. High-performance liquid chromatographic determination of tramadol and its *O*-desmethylated metabolite in blood plasma. Application to a bioequivalence study in humans. **Journal of Chromatography A**, v.949, p.11-22, 2002.

NOBILIS, M.; PASTERA, J.; ANZENBACHER, P.; SVOBODA, D.; KOPECKÝ, J.; PERLÍK, F. High-performance liquid chromatographic determination of tramadol in human plasma. **Journal of Chromatography B**, v.681, p.177-183, 1996.

ONG, C. K. S.; LIRK, P.; TAN, J. M. H.; SOW, B. W. Y. The analgesic efficacy of intravenous versus oral tramadol for preventing postoperative pain after third molar surgery. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgeons**, 63, 1162 -1168, 2005.

PAPICH, M. G. Principles of analgesic drug therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animals)**, v.12, n.2, p.80-93, 1997.

PEDERSEN, R. S.; DAMKIER, P. BROSEN, K. Pharmacogenetics and Genomics. **Clinical Pharmacology e Therapeutics**, v.77, n.6, p.458-467, 2005.

RAFFE, M. Recent advances in our understanding of pain: how should they affect management? **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animals)**, v.12, n.2, p.75-79, 1997.

ROBERTSON, S. A. What is pain? **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.221, n.2, p.202-205, 2002.

ROLLIN, B. E.; Pain and Ideology in Human and veterinary Medicine. **Seminars in veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v.12, n.2, p.56-60, 1997.

ROUINI, M. R.; ARDAKANI, Y. H.; SOLTANI, F.; ABOUL-ENEIN, H. Y.; FOROUMADI, A. Development and validation of a rapid HPLC method for simultaneous determination of tramadol, and its two main metabolites in human plasma. **Journal of Chromatography B**, v.830, n.2, p.207-211, 2006.

TAYLOR, P. M.; HOULTON, J. E. F. Postoperative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. **Journal of Small Animal Practice**, v.25, p.437-451, 1984.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Perioperative distress. In: \_\_\_\_\_ **Lumb and Jones's Veterinary Anaesthesia**. 1 ed, Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999. p.28-60.

WU, W. N.; MCKOWN, L. A.; GAUTHIER A. D.; JONES, W. J.; RAFFA, R. B. Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. **Xenobiotica**, v.31, n.7, p.423 -441, 2001.

WU, W. N.; MCKOWN, L. A.; LIAO, S. Metabolism of the analgesic drug Ultram (tramadol hydrochloride) in humans: API-MS and MS-MS characterization of metabolites. **Xenobiotica**, v.32, n.5, p.411-425, 2002.



YAMASHITA, A. M.; GOZZANI, J. L. Analgesia e Anestesia para o parto vaginal.  
In: \_\_\_\_\_ **Anestesia em Obstetrícia**. São Paulo: Atheneu, 1997. p.51-59.