

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Angel Ripplinger

**EFEITOS ADVERSOS DA MORFINA, METADONA E TRAMADOL NO
PÓS-OPERATÓRIO DE CÃES SUBMETIDOS À CIRURGIA DA
COLUNA VERTEBRAL**

Santa Maria, RS

2017

Angel Ripplinger

EFEITOS ADVERSOS DA MORFINA, METADONA E TRAMADOL NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÃES SUBMETIDOS À CIRURGIA DA COLUNA VERTEBRAL

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de Cirurgia e Clínica de Pequenos Animais, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Medicina Veterinária**.

Orientador: Prof° Dr° . Alexandre Mazzanti

Santa Maria, RS
2017

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Ripplinger, Angel

Efeitos adversos da morfina, metadona e tramadol no pós-operatório de cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral / Angel Ripplinger.- 2017.

35 p. ; 30 cm

Orientador: Alexandre Mazzanti

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2017

1. cirurgia da coluna vertebral em cães 2. efeitos adversos dos opioides I. Mazzanti, Alexandre II. Título.

Angel Ripplinger

EFEITOS ADVERSOS DA MORFINA, METADONA E TRAMADOL NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÃES SUBMETIDOS À CIRURGIA DA COLUNA VERTEBRAL

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de Cirurgia e Clínica de Pequenos Animais, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Medicina Veterinária**.

Aprovado em 03 de fevereiro de 2017:

Alexandre Mazzanti, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

André Vasconcelos Soares, Dr. (UFSM)

Thomas Normanton Guim, Dr. (UFPeI)

Santa Maria, RS
2017

AGRADECIMENTOS

Mais dois anos longe, mais dois anos matando a saudade por telefone, mais dois anos. Muito obrigada minha mãe Neida por entender a necessidade e as dificuldades de mais esses dois anos. Obrigada por entender minha ausência e minhas visitas rápidas e, obrigada pelo apoio incondicional, sei que para ti foi ainda mais difícil que para mim. Obrigada Bela, nosso cãozinho, por amenizar a minha falta junto da nossa mãe, mesmo sem compreender direito minhas idas e vindas. E claro, meu pai Walmor, muito obrigada por um dia ter plantado a semente da busca pelo conhecimento em meu coração. Terminei meu mestrado por ti também.

Agradeço ao meu orientador Alexandre Mazzanti por mais essa oportunidade de crescimento profissional, pelos conhecimentos transmitidos e pela paciência.

Amanda Oliveira de Andrades e Graciane Aiello, vocês foram pessoas muito importantes nesses dois anos, seja nas questões profissionais ou pessoais, agradeço por terem alegrado meus dias, e pela ajuda diante das dificuldades do dia-a-dia. Com um conselho, uma opinião, um olhar, vocês ajudaram no meu crescimento ao longo de mais este período.

À Mirta Petry, pelas longas conversas a caminho de Santa Catarina. Muitos conselhos e ideias consegui aproveitar dessas conversas e histórias.

À Flávia – um ótimo presente em termos de amizade que o mestrado me deu – pelo apoio, pelas conversas, pelas risadas e pela ajuda profissional. Muito obrigada pela amizade.

Meus sinceros agradecimentos aos estagiários do Serviço de Neurologia de Pequenos Animais por facilitarem a correria do nosso dia-a-dia.

RESUMO

EFEITOS ADVERSOS DA MORFINA, METADONA E TRAMADOL NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÃES SUBMETIDOS À CIRURGIA DA COLUNA VERTEBRAL

AUTOR: ANGEL RIPPLINGER
ORIENTADOR: ALEXANDRE MAZZANTI

A dor pós-operatória em cães submetidos a cirurgias da coluna vertebral é considerada severa e o manejo inadequado pode influenciar no tempo de recuperação do paciente, na qualidade de vida e no resultado cirúrgico. Dentre os analgésicos indicados para uso no pós-operatório dessas cirurgias tem-se os opioides, os quais podem apresentar inúmeros efeitos adversos que requerem atenção. Devido à escassez de estudos clínicos acerca dos efeitos adversos desses fármacos no pós-operatório de cães, objetivou-se com o presente estudo retrospectivo apresentar os efeitos adversos da morfina, metadona e tramadol utilizados no pós-operatório de cirurgias da coluna vertebral. Foram revisadas e avaliadas as fichas de 180 cães e os principais efeitos adversos observados foram anorexia, hiporexia, vômito, salivação, vocalização, bradicardia, hipotermia, ofegação e sedação. Também foi verificada persistência de dor mesmo com uso dos analgésicos. Houve diferença na ocorrência de anorexia nos cães tratados com morfina ou metadona em relação aos tratados com tramadol. Outra observação que apresentou diferença foi referente à dor pós-operatória entre os grupos morfina e tramadol ($p < 0,05$). A associação de dipirona com morfina e com metadona não revelou diferença com relação à ocorrência de efeitos adversos, bem como a variação de doses. Conclui-se que a morfina, a metadona e o tramadol apresentam efeitos adversos quando empregados para tratamento da dor pós-operatória em cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral. A anorexia, a hipofagia e o vômito foram os efeitos adversos frequentes com o uso de morfina e de metadona e, mesmo que o tramadol apresente menor ocorrência de efeitos adversos, seu uso pode não ser vantajoso na dose estudada quando se leva em consideração o grau de dor, entretanto mais estudos controlados com situações clínicas são necessários para confirmação desse achado.

Palavras-chave: Opioides. Efeitos adversos. Cães. Cirurgia de coluna vertebral.

ABSTRACT

ADVERSE EFFECTS OF MORPHINE, METHADONE AND TRAMADOL IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF DOGS UNDERGOING VERTEBRAL SURGERY

AUTHOR: ANGEL RIPPLINGER
ADVISOR: ALEXANDRE MAZZANTI

Postoperative pain in dogs undergoing vertebral surgery is classified as severe and is important an adequate approach to it, because it can influences recovery time, quality of life and surgery outcome. Opioids are indicating for postoperative pain treatment in these surgeries. Opioids may have adverse effects that may require attention. There are few clinical studies that present the adverse effects of these analgesics in canine postoperative period. The aim of this retrospective study was to present the adverse effects of morphine, methadone and tramadol in canine vertebral surgery postoperative period. There were revised the postoperative records of 180 dogs and the changes resulted from the opioids use were noted. The adverse effects observed were anorexia, hypophagia, vomiting, vocalization, bradycardia, hypothermia, panting, sedation. Pain was also observed in some dogs. A significant difference was found in anorexia between dogs treated with morphine and tramadol and methadone and tramadol. Significant difference was also found in pain between dogs treated with morphine and tramadol. The association of metamizole and morphine or metamizole and methadone was not different in relation to the adverse effects. There was also no difference with the dosage variation and the adverse effects. In conclusion, morphine, methadone and tramadol have adverse effects when used for pain control in the postoperative period of dogs submitted to vertebral surgery. Anorexia, hypophagia and emesis were frequent adverse effects observed with morphine and methadone and, despite tramadol presented less adverse effects, its use may be not beneficial in the studied doses when we consider the degree of pain, however more controlled studies with clinical situation are needed to confirm this.

Keywords: Opioids. Adverse effects. Dogs. Vertebral surgery.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	DOENÇA DO DISCO INTERVERTEBRAL EM CÃES.....	8
1.2	FRATURAS E LUXAÇÕES VERTEBRAIS EM CÃES.....	8
1.3	TRATAMENTO DA DOENÇA DO DISCO INTERVERTEBRAL E DE FRATURAS E LUXAÇÕES VERTEBRAIS EM CÃES	9
1.4	DOR NAS CIRURGIAS QUE ENVOLVEM A COLUNA VERTEBRAL	10
1.5	ANALGESIA PÓS-CIRÚRGICA EM CÃES.....	11
1.6	EFEITOS ADVERSOS DOS OPIOIDES.....	14
2	ARTIGO	17
3	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS	28
	ANEXO 1	34

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DO DISCO INTERVERTEBRAL EM CÃES

A doença do disco intervertebral (DDIV) é uma das principais causas de paraplegia aguda em cães, provocada pela compressão da medula espinhal e/ou raízes nervosas. Acomete principalmente cães de pequeno porte e raças condrodistróficas como Dachshund, Poodle Toy, Pequinês, Beagle, Lhasa Apso, Shih Tzu e Cocker Spaniel (HOERLEIN, 1971; BRAY; BURBIDGE, 1998; LECOUTEUR; GRANDY, 2009; GRIFFIN et al., 2009; BRISSON, 2010; TAYLOR, 2010).

Os sinais clínicos podem ser agudos ou crônicos, variando desde hiperestesia espinhal até paraplegia e perda da percepção à dor profunda (LECOUTEUR; GRANDY, 2009; BRISSON, 2010). A velocidade com que o material do disco faz extrusão para o interior do canal medular parece ser mais importante que o espaço ocupado pela massa (KLOPP, 2014). A extrusão explosiva resulta em lesão muito grave comparada àquela lenta. No caso de lesão por impacto agudo, a hemorragia e a reação inflamatória concomitante podem também contribuir para a compressão, já nas lesões lentamente progressivas a medula espinhal mostra capacidade de adaptação (KLOPP, 2014).

1.2 FRATURAS E LUXAÇÕES VERTEBRAIS EM CÃES

Fraturas e luxações vertebrais representam uma das principais causas de injúria neurológica em pequenos animais (JEFFERY, 2010; MENDES; ARIAS, 2012), juntamente com a DDIV. Essas afecções ocorrem como consequência de trauma externo, na maioria das vezes por acidentes com veículos automotores (SELCER et al., 1991; HAWTHORNE et al., 1999; BAGLEY, 2000). As deficiências neurológicas resultam de compressão ou contusão do tecido nervoso, enquanto a dor pode ser proveniente da compressão neural ou pelo dano mecânico direto e instabilidade dos tecidos mesenquimais. Lesão por impacto na medula espinhal inevitavelmente resulta em destruição tecidual cuja severidade pode ser bastante variável (GRASMUEK; STEFFEN, 2004; JEFFERY, 2010).

O objetivo do tratamento das fraturas e luxações vertebrais é permitir um

ambiente em que os danos aos tecidos neurais possam ser recuperados até sua função ótima. O tipo de tratamento, cirúrgico ou clínico, dependerá da instabilidade da lesão que é avaliada com base na teoria dos três compartimentos, a qual divide cada vértebra em três partes e, se duas ou mais dessas partes estiverem afetadas, a lesão é considerada instável e a terapia recomendada é cirúrgica (SHORES, 1992; JEFFERY, 2010).

1.3 TRATAMENTO DA DOENÇA DO DISCO INTERVERTEBRAL E DE FRATURAS E LUXAÇÕES VERTEBRAIS EM CÃES

Existem dois tipos de tratamento para a DDIV toracolombar ou cervical, que são clínico e cirúrgico. O tratamento clínico em geral é indicado para pacientes que apresentam graus leves de disfunção neurológica e tem como base controle da dor com analgésico e anti-inflamatório por cerca de cinco dias, associado a repouso absoluto em gaiola que perdura por até 30 dias (JERRAM; DEWEY, 1999; BRISSON, 2010). O tratamento cirúrgico é indicado para pacientes que apresentam recidiva da doença, para aqueles refratários ao tratamento clínico e com grau de disfunção neurológica grave (BRISSON, 2010; LORENZ et al., 2011b). O prognóstico para os cães com DDIV cervical tratados cirurgicamente é satisfatório a menos que o grau de disfunção neurológica seja severo (OLBY, 2004; LORENZ et al., 2011b).

Nos casos de fraturas e luxações vertebrais, a terapia cirúrgica está indicada para lesões instáveis, geralmente com o envolvimento de mais de um compartimento vertebral (teoria dos três compartimentos), independente do grau de disfunção neurológica do paciente. Além da instabilidade vertebral, evidência de compressão medular pelos fragmentos fraturados ou luxados, deterioração do quadro mediante tratamento clínico adequado e dor persistente também são motivos para a escolha do tratamento cirúrgico (BAGLEY et al., 1999; CHAI et al., 2008; ARAÚJO et al., 2009; JEFFERY, 2010). Pacientes com paraplegia sem percepção à dor profunda e que apresentam fratura/luxação vertebral, a cirurgia tem o objetivo de estabilização e controle/redução da dor, não mais de melhora do estado neurológico do paciente (JEFFERY, 2010).

Independente da técnica cirúrgica utilizada para correção da fratura, a descompressão da medula espinhal precisa ser realizada (RYTZ et al., 2010) além

da redução da fratura com alinhamento do canal vertebral e de um suporte rígido para a cicatrização da coluna vertebral (WALKER et al., 2002; SHARP; WHEELER, 2005; BRUCE et al., 2008; GUIOT; ALLMAN, 2011).

Após cirurgias na coluna vertebral, os cães sentem dor intensa proveniente da manipulação muscular e de lesão ao perióstio, além da pele. Essa dor não controlada/tratada pode retardar a recuperação do paciente, além de desencadear mecanismos que levam a alterações comportamentais e fisiológicas, terminando com dor crônica de tratamento bastante difícil (WU et al., 2011; CARDOZO et al., 2014).

1.4 DOR NAS CIRURGIAS QUE ENVOLVEM A COLUNA VERTEBRAL

Muitas doenças desenvolvidas por animais podem causar dor espinhal, incluindo várias afecções neurológicas, bem como afecções não neurológicas. A localização da lesão é muito importante nesses casos, e ajuda a traçar um diagnóstico correto. O tratamento da dor espinhal deve ser direcionado tanto para a doença de base como para o alívio do desconforto causado pela dor (PLATT, 2004).

Receptores para dor (nociceptores) são terminações nervosas livres e especialmente numerosas nas camadas superficiais da pele, perióstio, paredes arteriais, cápsulas articulares, músculos, tendões e meninges (HALL, 2011; LORENZ et al., 2011a; GAYNOR, 2014).

A dor espinhal pode ser resultado de lesão a uma das seguintes estruturas localizadas na coluna vertebral: meninges ao redor da medula espinhal e raízes nervosas; as próprias raízes nervosas; anulo fibroso do disco intervertebral; perióstio vertebral; cápsulas articulares (principalmente aquelas da articulação dos processos intervertebrais); musculatura epaxial; e estruturas ligamentosas que circundam a vértebra (PLATT, 2004; PUVANESARAJAH et al., 2015). A extrusão de disco intervertebral causa compressão extradural à medula espinhal e raízes nervosas resultando em edema, isquemia e hemorragia que, em consequência leva a dor neuropática persistente ou intermitente (MATHEWS, 2008), seja cervical, cervicotorácica, toracolombar ou lombar.

Lesão tecidual ou inflamação produzem dor devido à estimulação de nociceptores mecano, termo e quimiosensíveis. A presença e intensidade da dor são dependentes de duas variáveis: (1) a presença de nociceptores (o sistema nervoso

central não possui nociceptores, logo, injúria às substâncias branca e cinzenta não causam dor, caso sejam as únicas envolvidas); (2) a quantidade (densidade) de nociceptores (PLATT, 2004; HALL, 2011; LORENZ et al., 2011a). As meninges possuem uma alta densidade de nociceptores e são a principal fonte de dor na coluna vertebral (PLATT, 2004).

Compressão da medula espinhal secundária a doença do disco intervertebral, seja protrusão ou extrusão são as afecções neurológicas que mais comumente causam dor espinhal (PLATT, 2004) juntamente com as fraturas e luxações vertebrais. Para aliviar a compressão da medula espinhal (consequentemente a dor secundária à compressão) é indicada cirurgia que permite remoção do material do disco intervertebral do interior do canal vertebral (WHEELER; SHARP, 1994; DEWEY, 2013). Nos casos de fraturas e luxações a cirurgia permite a estabilização da coluna vertebral, evitando e diminuindo a dor em decorrência do deslocamento dos fragmentos.

A dor causada por intervenções para descompressão medular (hemilaminectomia, fenda ventral, laminectomia, estabilização vertebral) pode ser classificada como de nível intenso ou grave/severa (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; MATHEWS et al., 2014), sendo recomendado o uso de opioides potentes como morfina, metadona, fentanila, associados aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), de maneira intensiva e prolongada (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; SCHMIED et al., 2011).

1.5 ANALGESIA PÓS-CIRÚRGICA EM CÃES

O manejo efetivo da dor geralmente envolve um protocolo multimodal e balanceado com diferentes classes de fármacos. A lógica por trás disso é que diferentes fármacos atuam em diferentes níveis para controle da dor tornando assim a terapia mais efetiva, além de reduzir as doses e, com isso, a ocorrência dos efeitos adversos. O planejamento do protocolo analgésico tem como base o conhecimento prévio do grau de dor que determinado procedimento pode gerar além da avaliação das variações individuais na sensação de dor (EPSTEIN et al., 2015).

Um opioide é uma substância natural ou sintética que atua interagindo com os seus respectivos receptores situados nas células alvo. Os receptores opioides mais conhecidos estão localizados no encéfalo e na medula espinhal e atuam tanto

periféricamente, inibindo a transmissão do estímulo doloroso a partir dos nociceptores periféricos quanto centralmente, inibindo condições nociceptivas locais na medula espinal (HANAOKA et al., 1978; PASCOE, 2000).

Analgésicos opioides são classificados em vários grupos com base na sua atividade farmacológica, potência e uso clínico. O tipo e a dose do opioide a ser utilizado variam com a severidade da dor (WAGNER, 2009; KUKANICH; WIESE, 2015). Farmacologicamente, os opioides exógenos aumentam a atividade natural dos opioides endógenos e suprimem neurônios na medula espinal que transmitem dor (KUKANICH; WIESE, 2015), bem como ativam uma via descendente que modula a atividade de vias ascendentes de transmissão da dor (HANAOKA et al., 1978).

Os efeitos adversos dos opioides variam conforme a espécie animal e são mais comumente verificados quando da utilização de doses excessivas destes fármacos e incluem vômito, disforia, náusea, ofegação, bradicardia e liberação de histamina (que causa vasodilatação e hipotensão), incontinência ou retenção urinária e depressão respiratória (WAGNER, 2009; MATHEWS et al., 2014), embora esta última seja verificada com frequência bem inferior do que ocorre em humanos e geralmente em animais extremamente debilitados, sendo também dose-dependente (MATHEWS et al., 2014).

A morfina é o fármaco referência para os analgésicos opioides, produz boa analgesia pela alta afinidade com o receptor μ e seu efeito, quando administrado pela via parenteral, perdura por três a quatro horas (WAGNER, 2009). É efetivo no tratamento da dor pós-operatória em diferentes espécies e ainda é o analgésico de eleição para o tratamento da dor grave (JOHNSON, 1991; HELLYER; GAYNOR, 1998; MATHEWS et al., 2014).

A metadona é um opioide sintético μ -agonista (DUKE-NOVAKOVSKI, 2014), entretanto sua eficácia intrínseca de ligação com receptores opioides μ é maior do que a da morfina (SELLEY et al., 2001). Além da afinidade pelo receptor opioide μ , relata-se atividade da metadona em receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e α -2 (CODD et al., 1995). A êmese é verificada mais comumente após a administração da morfina do que da metadona (DUKE-NOVAKOVSKI, 2014), sendo por isso sua administração vantajosa com relação à morfina (WHITE, 2014).

Assim como a morfina, a metadona é um fármaco indicado para tratamento da dor moderada a severa (INGVAST-LARSSON et al., 2010; MURREL, 2011) e é

amplamente utilizada em cães para tratamento da dor aguda, com duração de efeito de duas a seis horas (WAGNER, 2009).

O tramadol é um analgésico indicado para tratamento da dor leve a moderada. Apresenta um décimo da potência da codeína e 6000 vezes menos eficácia que a morfina (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). Seu efeito é potencializado quando associado a anti-inflamatórios não esteroidais (GAYNOR, 2009).

O mecanismo de ação do tramadol se dá por meio da ligação com receptores opioides μ , atuando também como um α -2 agonista mediante inibição da recaptação neuronal da norepinefrina e da serotonina (GAYNOR, 2009), sendo por isso classificado como um agonista μ atípico (DUKE-NOVAKOVSKI, 2014). Primariamente o efeito analgésico do tramadol, em humanos, é consequência do metabolismo deste em O-desmethyltramadol que atua como agonista μ completo (KUKANICH; WIESE, 2015). Entretanto, estudos humanos têm demonstrado que sem a formação de O-desmethyltramadol, o tramadol tem pouco poder analgésico (STAMER et al., 2007).

Estudo do metabolismo do tramadol em cães verificou que nessa espécie não produz quantidades substanciais de O-desmethyltramadol e, como consequência, os efeitos analgésicos nesta espécie parecem, na melhor das hipóteses, serem fracos (MCMILLAN et al., 2008; KUKANICH; PAPICH, 2011).

Yazbek e Fantoni (2005) comprovaram o efeito analgésico de 2mg.kg^{-1} de tramadol pela via intravenosa para controle da dor no pós-cirúrgico imediato de cães submetidos à cirurgia ortopédica e Buhari et al. (2012) comprovaram a efetividade analgésica de 3mg.kg^{-1} por via subcutânea no pós-operatório de ovariectomia em cadelas.

A dipirona sódica ou metamizole é um analgésico não-opioide efetivo para tratamento da dor aguda, sendo largamente empregado para alívio da dor pós-operatória isolado ou em associação com opioides (SCHUG; MANOPAS, 2007). O uso da dipirona não está associado com efeitos adversos gástricos ou renais como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (LAPORTE et al., 1991). Estudos humanos demonstram que 2g de dipirona proporcionam a mesma analgesia que 50mg de tramadol e sem os efeitos adversos de náusea e vômito do último fármaco (RAWAL et al., 2001; TORRES et al., 2001). Também já é comprovado, em humanos, a diminuição no consumo de morfina no pós-operatório quando o

protocolo analgésico está associado à dipirona, diminuindo também os efeitos adversos do opioide (OHNESORGE et al., 2009; KORKMAZ et al., 2010).

De acordo com Imagawa et al. (2011), a dose de 25 a 35mg.kg⁻¹ de dipirona, administrada de oito em oito horas, proporcionou melhor analgesia pós ovariectomia em cadelas quando comparada ao placebo ou a dose de 15mg.kg⁻¹ do mesmo fármaco e, sem causar danos hematológicos, renais, hepáticos ou alterações clínicas em dois dias de tratamento.

Administração parenteral de agentes opioides promove um alívio mais efetivo da dor para animais com doença espinhal (RAISIS; BREARLEY, 2004).

1.6 EFEITOS ADVERSOS DOS OPIOIDES

Os efeitos dos opioides estão relacionados com o tipo de receptor ativado pelo fármaco. Quando os receptores μ são apropriadamente ativados por opioides agonistas, espera-se como efeitos analgesia (espinhal e supraespinhal), antidiurese, redução da secreção biliar, redução da motilidade propulsiva gastrointestinal, diminuição das secreções gastrointestinais, do reflexo de micção, das contrações uterinas, êmese ou antiêmese (dependendo do fármaco e da dose), euforia/disforia, imunomodulação, aumento do apetite, miose/midríase (espécie específica), depressão respiratória e sedação (KUKANICH; WIESE, 2015).

A ativação dos receptores μ na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, formação reticular, medula, substância nigra, prosencéfalo ventral e amígdala contribui para os efeitos adversos dos opioides μ -agonistas como sedação, excitação, disforia, náusea, vômito e depressão respiratória (EPSTEIN, 2015). O vômito pode também ser consequência da diminuição da motilidade propulsiva gastrointestinal (KUKANICH; WIESE, 2015).

Embora o vômito seja menos provável em animais com dor (RAISIS; BREARLEY, 2004; EPSTEIN, 2015; KUKANICH; WIESE, 2015), a literatura recomenda que o uso da morfina seja evitado em pacientes com lesão cervical em que movimentos violentos associados a vômitos podem causar lesão adicional a uma região instável (RAISIS; BREARLEY, 2004). Além disso, animais com lesão espinhal que vomitam podem não ser capazes de remover o vômito da faringe e cavidade oral, predispondo a obstrução das vias aéreas e subsequente aspiração (RAISIS; BREARLEY, 2004).

Efeitos adversos dos opioides no sistema respiratório são menos comuns em cães quando comparados a humanos (PATTINSON, 2008; MAIANTE et al., 2009). O principal efeito descrito é a depressão respiratória a qual é dose-dependente (DUKE-NOVAKOVSKI, 2014), entretanto acredita-se que a dor estimule o centro respiratório compensando a depressão respiratória causada pelos opioides (PATTINSON, 2008).

Os opioides são geralmente usados em pacientes com instabilidade cardiovascular já que, em doses clínicas, apresentam mínimos efeitos no rendimento cardíaco e pressão arterial (DUKE-NOVAKOVSKI, 2014). Os opioides μ -agonistas podem causar bradicardia pela estimulação dos núcleos vagais, entretanto este efeito é reversível com drogas anticolinérgicas (MAIANTE et al., 2009; GAROFALO et al., 2012; DUKE-NOVAKOVSKI, 2014; KUKANICH; WIESE, 2015). A administração intravenosa rápida de altas doses de morfina pode provocar liberação de histamina, vasodilatação e hipotensão (KALTHUM; WATERMAN, 1988; ROBINSON et al., 1988).

Quanto aos efeitos no centro termorregulador, os opioides podem causar hipotermia em cães. Isso devido à interação direta com neurônios no hipotálamo anterior que altera o ponto de ajuste termorregulatório (ADLER; GELLER, 1988; PASCOE, 2000; KUKANICH; WIESE, 2015). A ofegação pode ser verificada em cães tratados com opioides e está relacionada à redefinição da temperatura mínima corporal no centro termorregulatório no tálamo, o que faz com que o cão normotérmico perceba calor e fique ofegante como forma de se refrescar (EPSTEIN, 2015).

Sedação é um efeito típico dos opioides em cães livres de dor e, em alguns casos, pode ser considerado um efeito útil também no pós-operatório imediato quando o repouso é desejado (DUKE-NOVAKOVSKI, 2014; EPSTEIN, 2015). Entretanto, a sedação passa a ser prejudicial no pós-operatório quando for acentuada a ponto de interferir com a ingestão de água e alimento (EPSTEIN, 2015). O grau de sedação varia conforme a dose e o fármaco utilizado (CARDOZO et al., 2014).

Disforia em cães causa agitação, excitação, vocalização excessiva, desorientação e inquietação. Já a euforia causa além da vocalização, vigília excessiva. Essas duas alterações comportamentais podem ocorrer em cães tratados com opioides μ -agonistas como a morfina e a metadona (MAIANTE et al., 2009;

GAROFALO et al., 2012). Além disso, também são descritos choramingos em cães medicados com metadona, o que precisa ser avaliado com cuidado e não pode ser confundido com dor (INGVAST-LARSSON et al., 2010).

Quanto às alterações relacionadas ao sistema urinário, os opioides que se ligam aos receptores μ causam inibição do sistema nervoso parassimpático sacral. Essa inibição causa relaxamento muscular do detrusor, aumento na capacidade da vesícula urinária e retenção urinária. Além disso, com esses mesmo fármacos pode ocorrer aumento no hormônio antidiurético (ADH) e nas concentrações de peptídeo natriurético reduzindo a produção urinária (DUKE-NOVAKOVSKI, 2014).

Em humanos são conhecidos e descritos os principais efeitos adversos dos opioides, entretanto em animais faltam informações precisas quanto à ocorrência desses efeitos adversos em paciente com ocorrência natural de dor (EPSTEIN, 2012). Os estudos na área veterinária em sua grande maioria são pré-clínicos e, na maioria das vezes assume-se que, os efeitos adversos dos opioides não ocorrem ou são insignificantes em pacientes com dor (EPSTEIN, 2015; KUKANICH; WIESE, 2015). Sabendo disso, o objetivo do presente estudo é apresentar os efeitos adversos observados no pós-operatório de cães submetidos à cirurgia vertebral e tratados com morfina, metadona e tramadol. A metodologia do estudo, resultados, discussão e conclusões são apresentados na íntegra no artigo a seguir e a ficha de anotações pós-operatórias de onde os dados foram reunidos está no Anexo 1.

2 ARTIGO

Efeitos adversos da morfina, metadona e tramadol no pós-operatório de cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral: 180 casos (2011-2016)

Angel Ripplinger, Alexandre Mazzanti

(Artigo a ser enviado para a revista *Pesquisa Veterinária Brasileira*)

Efeitos adversos da morfina, metadona e tramadol no pós-operatório de cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral: 180 casos (2011-2016)¹

Angel Ripplinger², Alexandre Mazzanti^{3*}

ABSTRACT.- Ripplinger A., Mazzanti A. 2017. [Adverse effects of morphine, methadone and tramadol in the postoperative period of dogs undergoing vertebral surgery: 180 cases (2011-2016)] Efeitos adversos da morfina, metadona e tramadol no pós-operatório de cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral: 180 cães (2011-2016). *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Departamento de Clínica de Pequenos Animais, Universidade Federal de Santa Maria, Avenida Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: alexamazza@yahoo.com.br

Postoperative pain in dogs undergone vertebral surgery is classified as severe and it's important an adequate approach to it, because it can influence recovery time, quality of life and surgery outcome. Opioids are indicated for postoperative pain treatment in these surgeries. Opioids may have adverse effects that may require attention. There are few clinical studies that present the adverse effects of these analgesics in canine postoperative period. The aim of this retrospective study was to present the adverse effects of morphine, methadone and tramadol in canine vertebral surgery postoperative period. There were revised the postoperative records of 180 dogs and the changes resulted from the opioids use were noted. The adverse effects observed were anorexia, hyporexia, vomiting, vocalization, bradycardia, hypothermia, panting, sedation. Pain was also observed in some dogs. A significant difference was found in anorexia between dogs treated with morphine and tramadol and methadone and tramadol. Significant difference was also found in pain between dogs treated with morphine and tramadol. The association of metamizole and morphine or metamizole and methadone was not different in relation to the adverse effects. There was also no difference with the dosage variation and the adverse effects. In conclusion, morphine, methadone and tramadol have adverse effects when used for pain control in the postoperative period of dogs submitted to vertebral surgery. Anorexia, hypophagia and emesis were frequent the adverse effects observed with morphine and methadone and, despite tramadol presented less adverse effects, its use may be not beneficial in the studied doses when we consider the degree of pain, however more controlled studies with clinical situation are needed to confirm this.

INDEX TERMS: opioids, adverse effects, dogs, vertebral surgery

RESUMO

A dor pós-operatória em cães que são submetidos a cirurgias da coluna vertebral é considerada severa e seu manejo inadequado pode influenciar no tempo de recuperação do paciente, na qualidade de vida e no resultado cirúrgico. Dentre os analgésicos indicados para uso no pós-operatório dessas cirurgias tem-se os opioides, que podem apresentar inúmeros efeitos adversos que requerem atenção. Devido à escassez de estudos clínicos acerca desse assunto em se tratando do pós-operatório de cães, objetivou-se com o presente estudo retrospectivo apresentar os efeitos adversos da morfina, metadona e tramadol utilizados no pós-operatório de cirurgias da coluna vertebral. Foram revisadas e avaliadas as fichas de 180 cães e anotadas as alterações observadas no pós-operatório e decorrentes do uso de opioides. Os principais efeitos adversos observados foram anorexia, hiporexia, vômito, salivação, vocalização, bradicardia, hipotermia, ofegação e sedação. Também foi observada persistência da dor em alguns cães mesmo com o uso de analgésicos. Houve diferença na ocorrência de anorexia nos cães tratados com morfina e nos tratados com metadona em relação aos tratados com tramadol. Ocorreu diferença também entre a observação de dor os grupos morfina e tramadol. A associação de dipirona com morfina e com metadona não revelou diferença com relação à ocorrência de efeitos adversos, bem como a variação de doses. Conclui-se que a morfina, a metadona e o tramadol apresentam efeitos adversos quando empregados para tratamento da dor pós-operatória em cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral; a anorexia, a hiporexia e o vômito foram os efeitos adversos frequentes com o uso de morfina e de metadona e, mesmo que o tramadol apresente menor ocorrência desses efeitos, seu uso, na dose estudada, pode não ser vantajoso quando se leva em consideração o grau de dor para cirurgias da coluna vertebral.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: opioides, efeitos adversos, cães, cirurgia de coluna vertebral

INTRODUÇÃO

O controle da dor pós-operatória é uma preocupação constante, pois o manejo inadequado pode influenciar no tempo de recuperação do paciente, na qualidade de vida e no resultado cirúrgico (Ledowski et al. 2012).

Diversas doenças adquiridas podem causar dor espinhal, incluindo afecções neurológicas e não neurológicas, cujo tratamento deve ser direcionado tanto para a causa como para o alívio do desconforto causado por ela (Platt 2004). A dor espinhal pode ser resultado de lesão que afetam meninges; raízes nervosas; anulo fibroso do disco intervertebral; periósteo vertebral; cápsulas articulares (principalmente aquelas da

articulação dos processos intervertebrais); musculatura epaxial e estruturas ligamentosas que circundam a vértebra (Platt 2004, Puvanesarajah et al. 2015).

Sabendo que nessas localizações a quantidade de nociceptores é alta (Hall 2011, Lorenz et al. 2011, Gaynor 2014), faz-se necessário o uso de opioides potentes para controle da dor pós-operatória quando essas estruturas são afetadas (Monteiro et al. 2009, Fantoni & Mastrocinque 2010, Martins et al. 2010), pois geram dor de nível intenso considerada grave/severa (Fantoni & Mastrocinque 2010, Mathews et al. 2014).

A morfina é o fármaco referência dos analgésicos opioides, produz adequada analgesia pela alta afinidade com o receptor μ (Epstein 2015) e é considerado o analgésico de eleição para o tratamento da dor grave (Johnson 1991, Hellyer & Gaynor 1998, Mathews et al. 2014). A metadona é um opioide sintético μ -agonista (Duke-Novakovski 2014) que foi recentemente introduzido na rotina veterinária para tratamento da dor grave (Cardozo et al. 2014). Sua eficácia intrínseca de ligação com receptores opioides μ é maior do que a da morfina (Selley et al. 2001) e, além da afinidade pelo receptor opioide μ , relata-se atividade da metadona em receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e α -2 (Codd et al. 1995). Já o tramadol é um analgésico com uso indicado para tratamento da dor leve a moderada por apresentar um décimo da potência da codeína e 6000 vezes menor que a morfina (Mastrocinque & Fantoni 2003). Seu efeito se dá por meio da ligação com receptores opioides μ , atuando também como um α -2 agonista através da inibição da recaptação neuronal da norepinefrina e da serotonina (Gaynor & Muir III 2015), sendo por isso classificado como um agonista μ atípico (Duke-Novakovski 2014). A potencialização do seu efeito se dá mediante associação com anti-inflamatórios não esteroidais (Gaynor & Muir III 2015).

Os efeitos adversos dos opioides variam conforme a espécie animal e são mais comumente verificados quando da utilização de doses excessivas e incluem vômito, disforia, náusea, ofegação, bradicardia e liberação de histamina (que causa vasodilatação e hipotensão), incontinência ou retenção urinária e depressão respiratória (Mathews et al. 2014, Epstein 2015). A incidência desses efeitos pode variar substancialmente de acordo com o agente, momento da aplicação, bem como número de aplicações (Fantoni & Mastrocinque 2010).

Muitos estudos pré-clínicos sobre opioides são conduzidos em animais saudáveis, sem ocorrência natural de dor, entretanto os efeitos causados pelos opioides em um paciente com ocorrência natural de dor podem ser diferentes (Kukanich & Wiese 2015). Estudos clínicos em animais naturalmente com dor, com objetivo principal de verificar a ocorrência de efeitos adversos comparando diferentes fármacos opioides em cães são escassos e, as informações que existem na literatura estão em geral ligadas a apenas um fármaco, sem comparação desses efeitos entre fármacos. Assim o objetivo do presente estudo é relatar os principais efeitos adversos relacionados ao uso de opioides na rotina hospitalar em cães submetidos a cirurgias da coluna vertebral.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os protocolos para analgesia pós-operatória de cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral no Hospital Veterinário Universitário da Instituição entre 2011 e 2016. Dos protocolos analgésicos foram compilados os dados referentes ao tipo de opioide utilizado, dose, frequência, via de administração, associação com outros fármacos empregados no controle da dor, bem como os efeitos adversos observados.

Quanto ao tipo de opioide utilizado os cães foram distribuídos em três grupos, denominados morfina (GMO), metadona (GMe) e tramadol (GT).

As técnicas cirúrgicas utilizadas foram hemilaminectomia dorsolateral, laminectomia dorsal modificada, corpectomia parcial, fenda ventral (*slot*) ou estabilização de fratura/luxação vertebral mediante uso de pinos de Steimann e cimento ósseo (Sharp & Wheeler, 2005) e variaram de acordo com o tipo de afecção do paciente.

Quando às anotações de pós-operatório foram considerados efeitos adversos do fármaco: anorexia – perda de apetite (Monroe 2004) percebida como a não ingestão de alimento, seja ração seca, pastosa ou comida caseira; hipofagia ou hiporexia – perda parcial do apetite (Monroe 2004) caracterizada pela ingestão de pouca quantidade de alimento seja ração seca, pastosa ou comida caseira, por parte de um paciente que, internado no pré-operatório, ingeria quantidade de alimento adequada ao seu tamanho; vômito secundário à aplicação do fármaco – quando o paciente não apresentasse outra alteração que justificasse tal evento, como uremia, sendo o vômito caracterizado por processo ativo com sinais prodrômicos e fases de náusea, contrações da parede abdominal improdutivas e ejeção forçada de conteúdo gástrico associada a contrações abdominais fortes e repetitivas (Dossin 2008); sialorreia – salivação excessiva (Willard 2010), sendo que a mesma flui para fora da cavidade oral; sedação – estado caracterizado por depressão central, sonolência e algum grau de relaxamento (Tranquilli & Grimm 2015); náusea – associação de sialorreia, agitação ou depressão, bocejo, lambadura dos lábios e/ou repetidas tentativas de deglutição (Dossin 2008); vocalização contínua ou intermitente – quando o paciente não apresentava essa alteração durante a internação de pré-operatório; hipotermia – temperatura corporal abaixo dos valores aceitos para a espécie, 37,5°C para cães (Miller 2004) após completa recuperação anestésica; bradicardia – ritmo cardíaco anormalmente lento, com redução de 20% do valor basal pré-operatório (Haskins 2015); taquipneia – aumento da frequência respiratória (Turnwald, 2004) com respiração superficial e rápida (Ware, 2010). Também foram consideradas anotações associadas à dor, mesmo não tendo sido utilizadas escalas de avaliação de dor, quando esta anotação estivesse relacionada à manipulação do paciente envolvendo a área cirúrgica e este apresentasse comportamento de proteção como se esquivar, lamber, rosnar ou tentar

morder (Fantoni & Mastrocinque 2010). A dor foi considerada efeito relacionado à ineficiência do fármaco.

Como critério de inclusão, foram considerados somente cães que tivessem fichas de pós-operatório completas, tempo de internação de pelo menos 36 horas de pós-operatório, pacientes que não apresentassem alterações orgânicas que pudessem levar a quadro que mimetizasse os efeitos adversos dos fármacos utilizados.

Os resultados referentes aos efeitos da medicação no pós-operatório foram comparados entre si mediante teste para diferença de proporções devido ao diferente N entre os grupos, considerando diferença significativa quando $p < 0,05$. Foram também comparados entre si pelo teste de diferença de proporções as diferentes doses dos opioides utilizados para verificar se a diferença na dose do medicamento influenciou na ocorrência de efeito colateral, sendo considerado significativo quando $p < 0,05$.

Das 213 fichas revisadas que constavam os protocolos para analgesia pós-operatória de cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral, foram incluídas 180 cães que atenderam aos critérios estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os procedimentos cirúrgicos verificados neste estudo envolveram a manipulação de estruturas ricas em nociceptores como camadas superficiais da pele, periósteo, paredes arteriais, cápsulas articulares, músculos, tendões e meninges (Platt 2004, Hall 2011, Lorenz et al. 2011) causadoras de dor severa (Fantoni & Mastrocinque 2010, Mathews et al. 2014), a qual necessita de analgésicos potentes para seu controle. Assim sendo, todos os cães receberam opioides, considerado por Monteiro et al. (2009) e Fantoni & Mastrocinque (2010) como a classe de analgésico mais indicada para uso no pós-operatório nessas situações.

Dos 180 cães envolvidos, 104 (57,7%) receberam como tratamento pós-operatório sulfato de morfina em doses que variaram de 0,3 a 0,8 mg.kg⁻¹ por via subcutânea, 46 (25,5%) cloridrato de tramadol em doses que variaram de 3 a 8 mg.kg⁻¹ por via subcutânea e 30 (16,6%) cloridrato de metadona em doses variando entre 0,3 e 0,5 mg.kg⁻¹ por via subcutânea (Fig 1.). Os intervalos de aplicação dos fármacos foram entre 4 a 6 horas nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Todos os pacientes medicados com tramadol receberam concomitantemente dipirona sódica como adjuvante na analgesia.

Foi verificado também que 75% (135/180) dos cães receberam dipirona sódica associada ao opioide como forma de potencializar a analgesia, pois estudos de Tempel et al. (1996), Kemal et al. (2007) e Ohnesorge et al. (2009) notaram que o consumo de morfina foi reduzido pela inclusão da dipirona no protocolo analgésico, além deste fármaco bloquear a dor por uma via diferente dos opioides. A dose utilizada da dipirona sódica foi de 25 mg.kg⁻¹, a cada 8 horas, sendo considerada segura para analgesia sem efeitos adversos, conforme salientaram Imagawa et al. (2011). A associação do opioide com a dipirona sódica, não apresentou diferença na ocorrência dos efeitos adversos tanto nos cães do G_{Mo} quanto naqueles do G_{Me} ($p=0,94$ e $p=0,40$, respectivamente).

Dos 104 pacientes tratados com sulfato de morfina, 56,7% apresentaram efeitos adversos os quais foram anorexia (33,6%), hipofagia (5,7%), vômito (5,7%), vocalização (1,9%), taquipneia/ofegação (1,9%) e sedação, bradicardia e hipotermia (0,9% cada) (Fig.2). Neste grupo verificou-se persistência da dor em 4,8% dos cães. Quanto aos 30 pacientes tratados com cloridrato de metadona, 66,6% apresentaram efeitos adversos, sendo estes anorexia (13%), vômito (10%), vocalização (6,6%), sedação (3,3%) e, a dor persistiu em 3,3% (Fig.2). Já os 46 pacientes que receberam cloridrato de tramadol como analgésico pós-operatório imediato, 32,6% apresentaram efeitos adversos como anorexia (15,2%), esialorreia (2,1%), verificando-se dor persistente em 15,2% dos cães (Fig.2). Embora a literatura cite que a dose dos opioides seja uma das variáveis que interfere na ocorrência ou não de efeitos adversos (Kukanich & Wiese 2015), no presente estudo a variação nas doses administradas de morfina, metadona e tramadol não influenciaram na ocorrência desses efeitos.

Quando os efeitos adversos apresentados pelos pacientes dos diferentes grupos de tratamento foram comparados entre si, verificou-se que os cães do G_{Mo} e G_{Me} apresentaram mais anorexia que o GT ($p < 0,05$). A metadona é um fármaco que está ganhando cada vez mais adeptos na rotina veterinária pelo fato de apresentar efeito analgésico tão potente quando o da morfina, mas com menor ocorrência de efeitos adversos como náusea, vômito e disforia (Monteiro et al. 2008), entretanto não foi possível comprovar isso no presente estudo retrospectivo, já que não houve diferença entre os efeitos adversos dos grupos tratados com metadona quando comparados ao grupo tratado com morfina.

Os efeitos adversos mais conhecidos da morfina são náusea e vômito, que estão relacionados à estimulação direta dos receptores de dopamina da zona deflagradora dos quimiorreceptores localizados no terceiro ventrículo no sistema nervoso central (Blancquaert et al. 1986). Outro mecanismo que justifica náusea e vômito em cães medicados com opioides é a redução da motilidade propulsiva gastrointestinal (Kukanich & Wiese 2015). Esses efeitos são geralmente verificados no uso agudo do fármaco, desaparecendo com o uso crônico (Fantoni & Mastrocinque 2010).

No presente estudo não houve anotações referentes à náusea, mas, pode-se inferir que a este sinal tenha sido a causa da anorexia e mesmo da hipofagia verificadas nos pacientes dos três grupos de tratamento, como também sugeriu Epstein (2015). O vômito foi encontrado em 5,7% dos pacientes tratados com morfina e, acredita-se que doses mais baixas deste fármaco tendem a produzir efeito emético pela estimulação de receptores de dopamina (Blancquaert et al. 1986, Papich 2000, Kukanich & Wiese 2015). Doses mais altas ou múltiplas de morfina tendem a produzir efeito antiemético (Kukanich & Wiese 2015).

Discordando da literatura consultada, a qual ressaltou que a morfina causa mais vômito que a metadona

e o tramadol (Valverde et al. 2004, Monteiro et al. 2008, Monteiro et al. 2009), verificou-se vômito em 10% dos cães que receberam a metadona contra 5,7% dos cães com morfina. Cabe ressaltar aqui essa diferença não foi estatisticamente significativa. Blancquaert et al. (1986) relataram que a metadona, o fentanil e o butorfanol tendem a produzir efeito antiemético mais proeminente e isso pode estar relacionado a rápida penetração no sistema nervoso central, por serem lipossolúveis, e inibição do centro do vômito, o que é reforçado por Ingvast-Larsson et al. (2010), que, em estudo farmacológico da metadona em cães, não observaram efeitos como vômito ou mesmo agitação. Essa maior ocorrência de vômito no grupo de pacientes estudado quando comparado a outros estudos pode reforçar a hipótese de grande variação individual dos efeitos dos opioides (Kukanich & Wiese 2015), o que traz um alerta para monitoração mesmo dos pacientes tratados com opioides que tipicamente não trazem esse efeito colateral o qual, precisa ser prevenido ou tratado.

A sialorreia, que sugere presença de náusea (Dossin 2008) foi observada apenas no grupo medicado com tramadol, fato também observado por Cardozo et al. (2014) em um grupo de cães tratado com 4mg.kg⁻¹ deste fármaco. Essa sialorreia verificada no presente estudo não teve relação com a dose do tramadol. Acredita-se que a via de aplicação do tramadol possa influenciar na ocorrência de efeitos adversos, sendo que salivagem e náusea são as mais observadas quando da sua administração pelas vias intramuscular e intravenosa (Kukanich & Papich 2004; McMillan et al. 2008), reduzindo esses efeitos com a aplicação pela via subcutânea (Buhari et al. 2012).

A vocalização observada nos pacientes que foram tratados com morfina (1,9%) e metadona (6,6%) pode ser sinal de disforia, a qual, ao contrário da excitação causada pelos opioides pode durar por horas e ser caracterizada por agitação, ataxia, vocalização, desorientação e inquietação (Duke-Novakovski 2014; Kukanich & Wiese 2015). No caso da metadona, além da vocalização os pacientes podem apresentar choramingos que, para um avaliador descuidado pode ser interpretado como dor, entretanto, esses choramingos são considerados efeitos adversos da própria metadona, principalmente quando administrada por via subcutânea (Ingvast-Larsson et al. 2010).

Sedação é um efeito típico dos opioides em cães livres de dor e, em alguns casos, pode ser considerado útil também no pós-operatório imediato quando o repouso é desejado (Duke-Novakovski 2014, Epstein 2015). Entretanto, a sedação passa a ser prejudicial no pós-operatório quando for acentuada a ponto de interferir com a ingestão de água e alimento (Epstein 2015). Observamos sedação em 0,9% dos pacientes tratados com morfina e em 3,3% dos tratados com metadona. Quando se verifica sedação excessiva que possa vir a prejudicar a recuperação do pacientes, indica-se alteração ou diminuição da dose do opioide utilizado a fim de minimizar este efeito já que se considera que o grau de sedação é dose-dependente (Epstein 2015). Não foi verificada sedação nos pacientes que receberam tramadol ou o grau de sedação foi mínimo que não pode ser percebido. Essa diferença quanto à sedação ao compara tramadol e outros opioides como morfina e metadona já foi identificada e relatada em outros estudos (Cardozo et al. 2014)

Os opioides são geralmente usados em pacientes com instabilidade cardiovascular já que, em doses clínicas, tem mínimos efeitos no rendimento cardíaco, ritmo cardíaco e pressão arterial (Duke-Novakovski 2014). A bradicardia verificada apenas em 1,9% dos pacientes em que foi administrada morfina é um efeito que pode ocorrer em cães medicados com opioides como resultado da estimulação de núcleos vagais, entretanto tal efeito não é irreversível (Duke-Novakovski 2014, Kukanich & Wiese 2015). Reduções na frequência cardíaca foram verificadas também quando do uso da metadona em cães saudáveis e alertas (Maiante et al. 2009, Garofalo et al. 2012). A possibilidade da ocorrência de bradicardia inspira maiores cuidados para com os pacientes sob tratamento com opioides. A hipotensão, outro efeito cardiovascular preocupante nos períodos pós-operatórios especialmente nos pacientes que passam por cirurgia que envolve a coluna vertebral não consta no presente estudo por não ser mensurado rotineiramente e, cita-se como de maior ocorrência quando do uso de altas doses de morfina pela via intravenosa a qual causa liberação de histamina, vasodilatação e consequente hipotensão (Kalthum & Waterman 1988).

Embora o presente estudo tenha verificado hipotermia apenas em uma baixa porcentagem (0,9%) dos pacientes do grupo morfina, a literatura apresenta o potencial dos opioides interferirem na termorregulação dos cães. Acredita-se que isso ocorra pela interação direta com neurônios no hipotálamo anterior pré-óptico alterando o ponto de ajuste termorregulatório bem como respostas compensatórias (Adler & Geller 1988, Pascoe 2000). A ofegação secundária ao uso de opioides, verificada em 1,9% dos cães tratados com morfina no presente estudo, está relacionada à redefinição da temperatura mínima corporal no centro termorregulatório no tálamo, o que faz com que o cão normotérmico perceba calor e fique ofegante como forma de se refrescar (Epstein 2015).

Não foi notado, no presente estudo, efeitos adversos dos opioides no sistema respiratório. O efeito mais importante e mais preocupante dos opioides no sistema respiratório é a depressão respiratória. Embora humanos sejam mais susceptíveis à depressão respiratória induzida por opioides (Pattinson 2008), a vigilância deve ser mantida mesmo com o uso em cães, pois pode ocorrer também nesta espécie dependendo da via de administração e da dose utilizada do opioide (Monteiro et al. 2009, Garofalo et al. 2012). Acredita-se que a dor estimule o centro respiratório e por fim compense a depressão respiratória causada por opioides em animais (Pattinson 2008).

A dor pode ser considerada ineficiência do opioide (Epstein 2012). Comportamentos que sugeriam persistência da dor foram verificada com todos os protocolos de tratamentos do presente estudo retrospectivo. Houve diferença estatística quando comparado o GMo e o GT ($p < 0,05$), ou seja, o tramadol, mesmo associado à

dipirona, foi menos eficiente para o grau de dor enfrentado por pacientes após cirurgia da coluna vertebral na dose estudada. Embora o tramadol seja classificado como um opioide atípico e seja reconhecida sua eficácia analgésica em humanos, ele não é indicado para o controle da dor severa em animais, sendo mais indicado como parte de um protocolo de analgesia multimodal (Gaynor & Muir III 2015). Embora alguns estudos comprovaram a eficácia analgésica do tramadol no pós-operatório de diferentes tipos de cirurgia (Yazbek & Fantoni 2005, Buhari et al. 2012), a sua real aplicação, nas doses aqui estudadas, no pós-operatório de cirurgias que envolvem a coluna vertebral ainda é questionável, necessitando de estudos controlados direcionados à avaliação de dor após esse tipo de procedimento em cães.

A ocorrência natural de dor pode reduzir alguns dos efeitos indesejados dos opioides em cães, mas é preciso lembrar que não é apenas a presença ou não de dor que tem influência sobre isso (Epstein 2015, Kukanich & Wiese 2015). Embora os efeitos e doses comuns dos opioides sejam conhecidos é preciso observar a variabilidade dos seus efeitos numa população de cães. Esta variabilidade pode estar relacionada às diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas individuais, ao comportamento do paciente, genética, sexo além de diferenças raciais. A variabilidade é esperada também em pacientes com diferentes causas de dor (Kukanich & Wiese 2015).

Em humanos, os sete principais efeitos adversos relatados dos opioides são constipação, náusea persistente, tontura e vertigem, sonolência, vômito, pele seca e prurido, mioclonia e retenção urinária (Epstein 2012). Já em animais, informações precisas não estão disponíveis, entretanto, Epstein (2012) relatou que, de um grupo de veterinários consultados, 20% relataram observar efeitos adversos dos opioides em seus pacientes e, informalmente, os efeitos reportados foram disforia (41%), inapetência persistente com ou sem náusea (15%), íleo e constipação (13%); ineficácia da medicação (7%) e depressão respiratória (3%). Esses dados nos levam a reconhecer a necessidade de mais estudos sobre o assunto, de forma que as limitações encontradas, no presente estudo retrospectivo possam ser superadas.

A relevância deste estudo foi reconhecer que os efeitos adversos dos opioides podem ocorrer também em pacientes com dor e que tais efeitos precisam ser tratados, ou pelo menos amenizados para que não causem prejuízo aos pacientes, como a baixa ingestão alimentar e hídrica, secundária à náusea, que, pode prolongar o período de internação e de recuperação. Levando em conta as diferenças individuais de cada paciente, o médico veterinário precisa estar atento à ocorrência de efeitos indesejados mesmo quando utilizados fármacos em que se esperem menos efeitos. Por ser um estudo retrospectivo é necessário reconhecer que apresenta limitações de resultados devido a fatores não controlados.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados encontrados pode-se concluir que a morfina, a metadona e o tramadol apresentam efeitos adversos quando utilizados no tratamento da dor pós-operatória em cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral; a anorexia, a hipofagia e o vômito foram os efeitos adversos frequentes com o uso de morfina e de metadona e, mesmo que o tramadol apresente menor ocorrência de efeitos adversos, seu uso, no intervalo de doses estudado, pode não ser vantajoso quando se leva em consideração o grau de dor para cirurgias da coluna vertebral.

REFERÊNCIAS

- Adler M.W. & Geller E.B. 1988. The opioid system and temperature regulation. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 28: 429-449.
- Blancquaert J.P., Lefebvre R.A. & Willems J.L. 1986. Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. *European Journal of Pharmacology.* 128: 143-150.
- Buhari S., Hashim K., Meng G.Y., Mustapha N.M. & Gan S.H. 2012. Subcutaneous administration of tramadol after elective surgery is as effective as intravenous administration in relieving acute pain and inflammation in dogs. *The Scientific World Journal.*
- Cardozo L.B., Cotes L.C., Kahvegian M.A.P., Rizzo M.F.C.I., Otsuki D.A., Ferrigo C.R.A. & Fantoni D.T. 2014. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. *BMC Veterinary Research* 10:194.
- Codd E.E., Shank R., Schupsky J.J. & Raffa R.B. 1995. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 274: 1263-1270.
- Dossin O. 2008. Diagnostic tools – clinical history, p.3-9. In: Steiner J.M. (Ed), *Small animal gastroenterology*, Hannover: Schlütersche.
- Duke-Novakovski T. 2014. Opioids, p.41-67. In: Egger C.M., Love L. & Doherty T. (Eds), *Pain management in veterinary practice*, Ames: Wiley Blackwell.
- Epstein M.E. 2012. Opioids: a practical guide and new developments. *North American Veterinary Conference.*
- Epstein M.E. 2015. Opioids, p.161-195. In: Gaynor J.S. & Muir III W.W. (Eds), *Handbook of veterinary pain management*, St. Louis: Elsevier.
- Fantoni D.T. & Mastrocinque S. 2010. Fisiopatologia e controle da dor aguda, p.522-544. In: Fantoni D.T. &

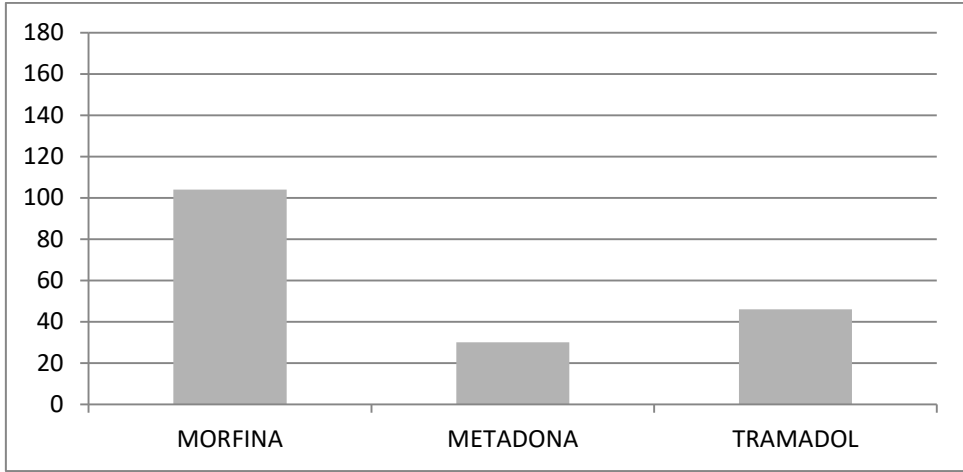
- Cortopassi S.R.G. Anestesia em Cães e Gatos, São Paulo: Roca.
- Garofalo N.A., Neto F.J.T., Pereira C.D.N., Pignaton W., Vicente F. & Alvaides R.K. 2012. Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. *The Veterinary Journal*. 194: 398-404.
- Gaynor J.S. 2014. Fisiologia da dor e princípios para seu tratamento, p. 52-63. In: Bojrab M.J. (Ed), *Mecanismos das doenças em cirurgia de pequenos animais*, São Paulo: Roca.
- Gaynor J.S. & Muir III W.W. 2015. Alternative drugs and novel therapies used to treat pain, p.280-301. In: Gaynor J.S. & Muir III W.W. (Eds), *Handbook of veterinary pain management*, St. Louis: Elsevier.
- Hall J.E. 2011. Sensações somáticas: II. Dor, cefaleia e sensações térmicas, p.617-628. In:_____. *Guyton & Hall Tratado de fisiologia médica*, Rio de Janeiro: Elsevier.
- Haskins S.C. 2015. Monitoring anesthetized patients, p.86-113. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquili W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. (Eds), *Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones*, Wiley Blackwell.
- Hellyer P.W. & Gaynor J.S. 1998. Acute postsurgical pain in dogs and cats. *Comp. Cont. Educ. Small Anim. Pract.* 20(2): 140-154.
- Imagawa V.H., Fantoni D.T., Tatarunas A.C., Mastrocinque S., Almeida T.F., Ferreira F. & Posso I.P. 2011. The use of diferente doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 38: 385-393.
- Ingvast-Larsson C., Holgersson A., Bondesson U., Lagerstedt A.S. & Olsson K. 2010. Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 37: 48-56.
- Johnson J. 1991. The veterinarian's responsibility: assessing and managing acute pain in dogs and cats. *Comp. Cont. Educ. Small Anim. Pract.* 13: 911-921.
- Kalthum W. & Waterman A.E. 1988. The pharmacokinetics of intravenous pethidine HCl in dogs: normal and surgical cases. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists.* 15: 39-54.
- Kemal S.O., Sahin S., Apan A. 2007. Comparison of tramadol, tramadol-metamizol and tramadol-lornoxicam administered by intravenous PCA in management of postoperative pain. *Agri.* 19: 24-31.
- Kukanich B. & Papich M.G. 2004. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J. Vet. Pharmacology and Therapeutics.* 27: 239-246.
- Kukanich B. & Wiese A.J. 2015. Opioids, p.207-226. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquili W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. (Eds), *Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones*, Wiley Blackwell.
- Ledowski T., Reimer M., Chavez V., Kapoor V. & Wenk M. 2012. Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. *Pain.* 153(4):759-764.
- Lorenz M.D., Coates J.R. & Kent M. 2011. Pain, p. 413-431. In:_____. *Handbook of Veterinary Neurology*, St. Louis: Elsevier.
- Maiante A.A., Teixeira Neto F.J., Beier S.L., Corrente J.E. & Pedroso C.E. 2009. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 32: 317-28.
- Martins T., Kahvegian M.A., Noel-Morgan J., Leon-Román M.A., Otsuki D.A. & Fantoni D.T. 2010. Comparison of the effects of tramadol, codein, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. *Am. J. Vet. Res.* 71(9):1019-1026.
- Mastrocinque S. & Fantoni D.T. 2003. A comparison of preoperative tramadol and morphine for control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.* 30: 220-228.
- Mathews K., Kronen P.W., Lascelles D., Nolan A., Robertson S., Steagall P.V., Wright B. & Yamashita K. 2014. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *J. Small Anim. Pract.* 55(6): E10-68.
- McMillan C.J., Livingston A., Clark C.R., Dowling P.M., Taylor S.M., Duke T. & Terlinden R. 2008. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. *Can. J. Vet. Res.* 72(4): 325-331.
- Miller J.B. 2004. Hipertermia e hipotermia, p.6-10. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 5ª edição.
- Monroe W.E. 2004. Anorexia, p.106-108. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 5ª edição.
- Monteiro, E.R., Figueroa, C.D.N., Choma, J.C., Campagnol, D. & Bettini, C.M. 2008. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 35: 519-527.
- Monteiro E.R., Junior A.R., Assis H.M., Campagnol D. & Quitzan J.G. 2009. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 36(1):25-33.
- Ohnesorge H., Bein B., Hanss R., Francksen H., Mayer L., Scholz J. & Tonner P.H. 2009. Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery: a randomized, controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 26: 648-653.
- Papich M.G. 2000. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 30(4): 815-837.

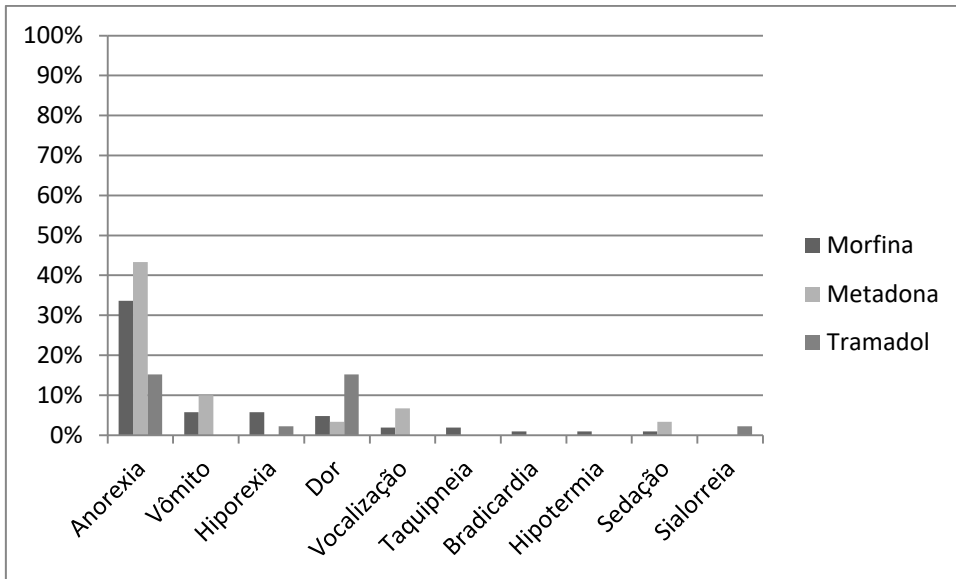
- Pascoe P.J. 2000. Opioid analgesics. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 30(4): 757-772.
- Pattinson K.T.S. 2008. Opioids and the control of respiration. *British Journal of Anaesthesia.* 100: 747-758.
- Platt S.R. 2004. Neck and back pain, p.202-213. In: Platt S.R. & Olby N.J. (Eds), *BSAVA Manual of canine and feline Neurology*, Waterwells:BSAVA.
- Puvanesarajah V., Liauw J.A., Lo S., Lina I.A., Witham T.F. & Gottschalk A. 2015. Analgesic therapy for major spine surgery. *Neurosurg. Ver.* 38:407-419.
- Selley D.E., Cao C.C., Sexton T., Schwegel J.A, Martin T.J. & Childers S.R. 2001. μ -Opioid receptor-mediated G-protein activation by heroin metabolites: evidence for greater efficacy of 6 monoacetylmorphine compared with morphine. *Biochemical Pharmacology.* 62: 447-455.
- Sharp N.J.H. & Wheeler S. 2005. *Small Animal Spinal Disorders: diagnosis and surgery.* Toronto: Elsevier, Mosby, 375p.
- Tempel G., Von Hundelshausen B. & Reeker W. 1996. The opiate-sparing effect of dipyrone in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care. Med.* 22: 1043-1047.
- Tranquilli W.J. & Grimm K.A. 2015. Introduction: use, definitions, history, concepts, classification, and considerations for anesthesia and analgesia, p.3-10. In: Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquilli W.J., Greene S.A. & Robertson S.A. (Eds), *Veterinary anesthesia and analgesia: the fifth edition of Lumb and Jones*, Wiley Blackwell.
- Turnwald G.H. 2004. Dispnea e taquipneia, p.172-176. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 5ª edição.
- Valverde A., Cantwell S., Hornández J. & Brotherson, C. 2004. Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 31: 40-45.
- Ware W.A. 2010. Manifestações clínicas das cardiopatias – o exame do sistema cardiovascular, p.3-11. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais.* Rio de Janeiro: Elsevier 4ª edição.
- Willard M.D. 2010. Manifestações clínicas dos distúrbios gastrointestinais – disfagia, halitose, sialorreia, p.351-353. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais.* Rio de Janeiro: Elsevier 4ª edição.
- Yazbek K.V.B. & Fantoni D.T. 2005. Evaluation of tramadol, na “atypical” opioid analgesic in the control of immediate postoperative pain in dogs submitted to orthopedic surgical procedures. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* 42(4): 250-258.

Legenda das figuras

Fig.1. Representação quanto ao tipo de opioide utilizado no pós-operatório de 180 cães submetidos à cirurgia na coluna vertebral.

Fig.2. Ocorrência de efeitos adversos dos diferentes tipos de opioides utilizados no pós-operatório de cães submetidos à cirurgia na coluna vertebral.





3 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados encontrados pode-se concluir que a morfina, a metadona e o tramadol apresentam efeitos adversos quando são usados para tratamento da dor pós-operatória em cães submetidos à cirurgia da coluna vertebral. A anorexia, a hipofagia e o vômito foram efeitos adversos frequentes com o uso de morfina e de metadona e, mesmo que o tramadol apresente menor ocorrência de efeitos adversos, seu uso pode não ser vantajoso, no intervalo de doses estudado, quando se leva em consideração o grau de dor, entretanto, mais estudos controlados com situações clínicas são necessários para confirmação desse achado.

REFERÊNCIAS

- ADLER, M.W.; GELLER, E.B. The opioid system and temperature regulation. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.28, p.429-449, 1988.
- ARAÚJO, B.M. et al. Paraplegia aguda com perda da percepção de dor profunda em cães: revisão de literatura. **Clinica Veterinária**, v.81, p.70-82, 2009.
- BAGLEY, R.S. et al. Exogenous spinal trauma: clinical assessment and initial management. **Compend. Contin. Educ. Vet.**, v.21, p.1138-1144, 1999.
- BAGLEY, R.S. Spinal fracture or luxation. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.30, n.1, p.133-153, 2000.
- BRAY, J.P.; BURBIDGE, H.M. The canine intervertebral disk, part one: structure and function. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.34, n.1, p.55-63, 1998.
- BRISSON, B.A. Intervertebral disc disease in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.40, p.829-858, 2010.
- BRUCE, C.W.; BRISSON, B.A.; GYSELINCK, K. Spinal fractures in dogs and cats: a retrospective evaluation of 95 cases. **Vet. Comp. Orthop. Traumatol.**, v.21, p.280-284, 2008.
- BUHARI, S. et al. Subcutaneous administration of tramadol after elective surgery is as effective as intravenous administration in relieving acute pain and inflammation in dogs. **The Scientific World Journal**, v.2012, 2012.
- CARDOZO, L.B. et al. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and sérum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. **BMC Veterinary Research**, v.10, 2014. Não paginado.
- CHAI, O.; JOHNSTON, D.E.; SHAMIR, M.H. Bite wounds involving the spine: characteristics, therapy, and outcome in seven cases. **Veterinary Journal**, v.175, n.2, p.259-265, 2008.
- CODD, E. et al. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: Structural determinants and role in antinociception. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.274, n.3, 1263–1270, 1995.
- DEWEY, C.W. Surgery of the thoracolumbar spine. In: FOSSUM, T.W. (Ed). **Small Animal Surgery**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2013, p.1508-1528.
- DUKE-NOVAKOVSKI, T. Opioids. In: EGGER, C. et al. (Ed). **Pain Management in Veterinary Practice**. 1st ed. Ames: Wiley Blackwell, 2014, p. 41-67.
- EPSTEIN, M.E. Opioids: a practical guide and new developments. **North American Veterinary Conference**, 2012. Não paginado.

EPSTEIN, M.E. Opioids. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. (Eds). **Handbook of veterinary pain management**. 3rd ed. St. Louis: Elsevier, 2015, p.161-195.

EPSTEIN, M. et al. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.51, n.2, p.67-84, 2015.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**, 2ed. São Paulo: Roca, 2010, p.522-544.

GAROFALO, N.A. Cardiorespiratory and neuroendocrine changes induced by methadone in conscious and in isoflurane anaesthetised dogs. **The Veterinary Journal**, v.194, p.398-404, 2012.

GAYNOR, J.S. Other drugs used to treat pain. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. 2ed. Mosby, Elsevier, 2009, p.260-276.

GAYNOR, J.S. Fisiologia da dor e princípios para seu tratamento. In: BOJRAB, M.J. (Ed). **Mecanismos das doenças em cirurgia de pequenos animais**. 3ed. São Paulo: Roca, 2014. Cap.8, p. 52-63.

GRASMUECK, S.; STEFFEN, F. Survival rates and outcomes in cats with thoracic and lumbar spinal cord injuries due to external trauma. **Journal of Small Animal Practice**, v.45; p.284-288.

GRIFFIN, J.F.; LEVINE, J.M.; KERWIN, S.C. Canine thoracolumbar intervertebral disk disease: pathophysiology, neurologic examination and emergency medical therapy. **Compendium Continuing Education for Veterinarians**, p.1-13, 2009.

GUIOT, L.P.; ALLMAN, D.A. Median sternotomy and ventral stabilization using pins and polymethylmethacrylate for a comminuted T5 vertebral fracture in a Miniature Schnauzer. **Vet. Comp. Orthop. Traumatol.**, v.24, p.76-83, 2011.

HALL, J.E. Sensações somáticas: II. Dor, cefaleia e sensações térmicas. In: _____. **Guyton & Hall Tratado de fisiologia médica**. 12ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Cap. 48, p.617-628.

HANAOKA, K. et al. The relative contribution of direct and supraspinal descending effects upon spinal mechanisms of morphine analgesia. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.207, n.2, p.476-484, 1978.

HAWTHORNE, J.C. et al. Cervical vertebral fractures in 56 dogs: a retrospective study. **Journal os American Animan Hospital Association**, v.35, p.135-146, 1999.

HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S. Acute postsurgical pain in dogs and cats. **Comp Cont Educ Small Anim Pract**, v.20, n.2, p. 140-154, 1998.

HOERLEIN, B.F. **Canine neurology diagnosis and treatment**. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1971. 593p.

IMAGAWA, V.H. et al. The use of diferente doses of metamizol for most-operative analgesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** v.38, p.385-393, 2011.

INGVAST-LARSSON, C. et al. Clinical pharmacology of methadone in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.37 n.1, p.48–56, 2010.

JEFFERY, ND. Vertebral fracture and luxations in small animal. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.40, p.809-828, 2010.

JERRAM, R.M.; DEWEY, C.W. Acute thoracolumbar disk extrusion in dogs – Part I. **Comp Cont Educ Small Anim Pract**, v.21, n.10, p.922-930, 1999.

JOHNSON, J. The veterinarian's responsibility: assessing and managing acute pain in dogs and cats. **Comp Cont Educ Small Anim Pract**, v.13, p.911-921, 1991.

KALTHUM, W.; WATERMAN, A.E. The pharmacokinetics of intravenous pethidine HCl in dogs: normal and surgical cases. **Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists**, v.15, p.39–54, 1988.

KLOPP, L.S. Doença do disco intervertebral. In: BOJRAB, M.J. **Mecanismos das Doenças em Cirurgia de Pequenos Animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2014. p.343-363.

KORKMAZ, D.O. et al. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxican on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. **Eur. J. Anaesthesiol.** v.27, p.428-432, 2010.

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. **American Journal of Vetericary Research**, v.72, p.256-262, 2011.

KUKANICH, B.; WIESE, A.J. Opioids. In: GRIMM, K.A. et al. (Ed). **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5ed (Lumb and Jones), Wiley, Blackwel, 2015, p.163-182.

LAPORTE, J.R. et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **The Lancet**, v.337, n.8733, p.85-89,1991.

LECOUTEUR, R.A.; GRANDY, J.L. Diseases of the spinal cord. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Veterinary Internal Medicine**. 7th. ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009. p.752-834.

LORENZ, M.D. et al. Pain. In:_____. **Handbook of Veterinary Neurology**. 5ed. St. Louis: Elsevier, 2011a. Cap.14, p.413-431.

LORENZ, M.D. et al. Tetraparesis, hemiparesis, and ataxia. In:_____. **Handbook of Veterinary Neurology**. 5ed. St. Louis: Elsevier, 2011b, p.162-249.

MAIANTE, A.A. et al. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.32, p.317-28, 2009.

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

MATHEWS, K.A. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.38, p.1365-1414, 2008.

MATHEWS, K. et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, 2014.

MCMILLAN C.J. et al. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.72, n.4, p.325-331, 2008.

MENDES, D.S.; ARIAS, M.V.B. Traumatismo da medula espinhal em cães e gatos: estudo prospectivo de 57 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.32, n.12, p.1304-1312, 2012.

MURRELL, J. Clinical use of methadone in dogs and cats. **UK Vet Companion Animal**, v.16, p.56–61, 2011.

OHNESORGE, H. et al. Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery: a randomized, controlled trial. **Eur. J. Anaesthesiol.** v.26, p.648-653, 2009.

OLBY, N.J. Tetraparesis. In: PLATT, S.R.; OLBY, N.J. (editores). **BSAVA Manual of canine and feline Neurology**, 3ed. BSAVA 2004, p.214-236.

PASCOE, P.J. Opioid analgesics. **Vet. Clin. North Am. Small Animal Practice**, v.30, n.4, p.757-772, 2000.

PATTINSON, K.T.S. Opioids and the control of respiration. **British Journal of Anaesthesia**, v.100, p.747–758, 2008.

PLATT, S.R. Neck and back pain. In: PLATT, S.R.; OLBY, N.J. (editores). **BSAVA Manual of canine and feline Neurology**, 3ed. BSAVA 2004, p.202-213.

PUVANESARAJAH, V. et al. Analgesic therapy for major spine surgery. **Neurosurg. Rev.** v.38, p.407-419, 2015.

RAISIS, A.L.; BREARLEY, J.C. Anaesthesia, analgesia and supportive care. In: PLATT, S.R.; OLBY, N.J. (editores). **BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology**, 3ed. BSAVA 2004, p.337-354.

RAWAL, N. et al. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol and paracetamol. **Anesth. Analg.** v.92, p.347-351, 2001.

ROBINSON, E.P. et al. Comparison of histamine release induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.49, p.1699-1701, 1988.

RYTZ, U. et al. Neurosurgery. In: JAGGY, A. (editor). **Small Animal Neurology**, Schlütersche, 2010, p.199-229.

SCHMIED, O.; GOLINI, L.; STEFFEN, F. Effectiveness of cervical hemilaminectomy in canine Hansen type I and type II disc disease: a retrospective study. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.47, n.5, p.342-350, 2011.

SCHUG, S.A.; MANOPAS, A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. **Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology**, v.21, n.1, p.15-30, 2007.

SELCER, R.R.; BUBB, W.J.; WALKER, T.L. Management of vertebral column fractures in dogs and cats: 211 cases (1977-1985). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.198, p.1965-1968, 1991.

SELLEY, D.E. et al. mu-Opioid receptor-mediated G-protein activation by heroin metabolites: evidence for greater efficacy of 6 monoacetylmorphine compared with morphine. **Biochemical Pharmacology**, v.62, p.447-455, 2001.

SHARP, N.J.H.; WHEELER, S. Trauma. In: _____. **Small Animal Spinal Disorders Diagnosis and Surgery**. Toronto: Elsevier, Mosby, 2005, p.281-318.

SHORES, A. Spinal Trauma. Pathophysiology and management of traumatic spinal injuries. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.22, n.4, p.859-888, 1992.

STAMER, U.M. et al. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.82, p.41-47, 2007.

TAYLOR, S.M. Distúrbios da medula espinal. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**, 4ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, p.1067-1093.

TORRES, L.M. et al. Efficacy and safety of dipyrone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. **Reg. Anesth. Pain Med.** v.26, p.118-124, 2001.

WAGNER, A.E. Opioids. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. 2ed. Mosby, Elsevier, 2009, p.163-182.

WALKER, T.M.; PIERCE, W.A.; WELCH, R.D. External fixation of the lumbar spine in a canine model. **Veterinary Surgery**, v.31, p.181-188, 2002.

WHEELER, S.J.; SHARP, N.J.H. **Small animal spinal disorders**: diagnosis and

surgery. London: Mosby-Wolfe, 1994. 224p.

WHITE, K.L. Recognition and Assessment of Acute Pain in the Dog and Treatment of Acute Pain in the Dog. In: EGGER, C.M. (Eds). **Pain Management in Veterinary Practice**, 1st ed. Ames: Wiley Blackwell, 2014, p. 201-226.

WU, M.H. et al. A comparison of three types of postoperative pain control after posterior lumbar spinal surgery. **Spine**, v.36, n.25, p.2224-2231, 2011.

YAZBEK, K.V.B.; FANTONI, D.T. Evaluation of tramadol, na “atypical” opioid analgesic in the control of immediate postoperative pain in dogs to orthopedic surgical procedures. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.**, v.42, n.4, p.250-258, 2005.

ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE		Prescrições Especiais
Data	Observações	Prescrição / Observação
M		
T		
M		
T		
M		
T		
M		
T		
M		
T		
M		
T		
M		
T		

ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE		Observações	
Data	Ingestão	Urina	Feces
M	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
T	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
M	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
T	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
M	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
T	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
M	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
T	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
M	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
T	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
M	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
T	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
M	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
T	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não